

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MABTHERA®

Rituximab

La información que se indica en este folleto sólo se aplica a MabThera.

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacoterapéutico

Antineoplásico

Código ATC: L01XC02

1.2 Forma farmacéutica

Formulación intravenosa (IV): concentrado para solución para perfusión.

1.3 Vía de administración

Formulación intravenosa: Perfusión intravenosa.

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

Producto estéril.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: rituximab.

Formulación intravenosa

MabThera IV es un líquido incoloro, límpido, estéril, sin conservantes y apirógeno, presentado en viales monodosis.

Viales monodosis. Viales con 100 mg/10 ml o 500 mg/50 ml.

Excipientes: citrato sódico dihidrato, polisorbato 80, cloruro sódico, hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua para inyectables.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Linfomas No Hodgkin (LNH)

MabThera IV está indicado como:

- Tratamiento de pacientes con linfoma no hodgkin (LHN) de bajo grado o folicular de célula B CD20-positivas, recidivante o quimioresistente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado previamente, en asociación con quimioterapia.
- Tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular que haya respondido al tratamiento de inducción.
- Tratamiento de pacientes con linfoma no hodgkin difuso de células B grandes CD20-positivas, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

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

Artritis reumatoide

MabThera IV en asociación con metotrexato está indicado en pacientes adultos como:

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

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

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

MabThera IV está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

2.2 Posología y forma de administración

Instrucciones generales

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

Es importante verificar las etiquetas del producto para asegurarse de que la formulación (IV) y la dosis administrada al paciente es la prescrita.

MabThera debe administrarse siempre en un entorno hospitalario con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional de la salud experimentado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Como premedicación debe administrarse siempre un analgésico/antipirético (p.ej. paracetamol) y un antihistamínico (p.ej. difenhidramina) antes de cada administración de MabThera IV.

También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si MabThera IV no se administra con quimioterapia que contenga esteroides (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de MabThera. Cuando MabThera se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos.

Formulación intravenosa

MabThera formulación IV no está indicada para administración subcutánea (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

La solución para perfusión preparada no debe administrarse en perfusión rápida o en bolo intravenoso (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Velocidad de perfusión de la formulación intravenosa

Primera perfusión intravenosa

Se recomienda una velocidad inicial de perfusión de 50 mg/h, aumentable después a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración de 4,25 horas.

Perfusiones intravenosas siguientes

Las perfusiones siguientes de MabThera IV pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentándose ésta a continuación a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración de 3,25 horas.

Dosis habitual

Linfomas no hodgkin de bajo grado o foliculares

Formulación intravenosa

Tratamiento inicial

Monoterapia intravenosa

La dosis recomendada de MabThera IV en monoterapia para pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en perfusión intravenosa (v.el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

subapartado *Velocidad de perfusión de la formulación intravenosa*, más atrás), una vez por semana, durante 4 semanas.

Terapia intravenosa combinada

La dosis recomendada de MabThera IV (R-IV) en asociación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, durante un total de:

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

MabThera IV debe administrarse el primer día de cada ciclo de quimioterapia, tras la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si procede.

Alternativa de perfusión intravenosa de 90 minutos:

Los pacientes que no hayan experimentado reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con la perfusión en el primer ciclo son elegibles para la alternativa de perfusión de 90 minutos en el ciclo 2. La velocidad de perfusión alternativa se puede iniciar a una tasa de 20 % del total de la dosis en los primeros 30 minutos, y el restante 80% se administra durante los siguientes 60 minutos para un tiempo total de perfusión de 90 minutos. Los pacientes que toleran la primera perfusión de 90 minutos de MabThera IV (Ciclo 2), pueden continuar recibiendo posteriores perfusiones de MabThera IV a una tasa de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (hasta el ciclo 6 u 8). Los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o con un recuento de linfocitos circulantes > 5000/mm³ antes del Ciclo 2 no deben recibir la perfusión de 90 minutos (v. 2.6.1 Reacciones adversas, ensayos clínicos y 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia).

Retratamiento tras una recaída

Pacientes que hayan respondido inicialmente a Mabthera IV pueden recibir MabThera IV en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en perfusión IV 1 vez por semana, durante 4 semanas (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/ eficacia, Retratamiento, 4 dosis a intervalos semanales*).

Terapia de mantenimiento

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

Los pacientes en recidiva o refractarios que hayan respondido a la terapia de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera IV en una dosis de 375 mg/m² de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años (8 perfusiones en total).

Linfomas No Hodgkin difusos de células B grandes

Formulación intravenosa

En pacientes con linfoma No Hodgkin difuso de células B grandes, MabThera IV debe utilizarse en asociación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de MabThera IV es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos tras las administraciones IV del componente glucocorticoide de CHOP (v. el subapartado «Velocidad de infusión de la formulación intravenosa», más atrás).

Alternativa de perfusión intravenosa de 90 minutos:

Los pacientes que no hayan experimentado reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con la perfusión en el primer ciclo son elegibles para la alternativa de perfusión de 90 minutos en el ciclo 2. La velocidad de perfusión alternativa se puede iniciar a una tasa de 20 % del total de la dosis en los primeros 30 minutos, y el restante 80 % se administra durante los siguientes 60 minutos para un tiempo total de perfusión de 90 minutos. Los pacientes que toleran la primera perfusión de 90 minutos de MabThera IV (Ciclo 2), pueden continuar recibiendo posteriores perfusiones de MabThera IV a una tasa de 90 minutos para el resto de la pauta de tratamiento (hasta el ciclo 6 u 8). Los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o con un recuento de linfocitos circulantes > 5000/mm³ antes del Ciclo 2 no deben recibir la perfusión de 90 minutos (v. 2.6.1 Reacciones adversas, ensayos clínicos y 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia).

Leucemia linfocítica crónica

Sólo formulación intravenosa

Para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral, en los pacientes con LLC se recomienda la profilaxis con suficiente hidratación y la administración de uricostáticos desde 48 horas antes del comienzo del tratamiento. En los pacientes con LLC con un recuento linfocitario > 25 x 10⁹/l se recomienda administrar por vía intravenosa 100 mg de prednisona/prednisolona poco antes de la perfusión de MabThera IV para reducir la tasa y la gravedad de reacciones agudas a la perfusión y/o el síndrome de liberación de citocinas.

La dosis recomendada de MabThera IV en asociación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o en recidiva/refractarios es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el día 1 del primer ciclo, seguida de 500 mg/m² de superficie corporal administrada el día 1 de cada ciclo siguiente, hasta un total de 6 ciclos (v. 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia). La quimioterapia debe administrarse después de la perfusión

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

de MabThera i.v. (v. el subapartado «Velocidad de perfusión de la formulación intravenosa», más atrás).

Artritis reumatoide (AR)

Sólo formulación intravenosa

Se administrará premedicación con glucocorticoides para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión. Los pacientes deben haber recibido 100 mg de metilprednisolona IV 30 minutos antes de cada perfusión de MabThera IV (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Un ciclo de MabThera IV consiste en dos perfusiones IV de 1000 mg. La dosis recomendada de MabThera es de 1000 mg en perfusión IV, seguida dos semanas después de una segunda perfusión IV de 1000 mg (v. el subapartado «Velocidad de perfusión de la formulación intravenosa», más atrás).

A las 24 semanas de un ciclo debe evaluarse la necesidad de un nuevo ciclo, basando el retratamiento en la enfermedad residual o actividad de la enfermedad que vuelve a un DAS28-VHS mayor a 2.6 (tratamiento hasta remisión) (v. 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia en la AR). Los pacientes pueden recibir ciclos adicionales no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde el ciclo anterior.

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

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

A los pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente importante, incluidas las arritmias o reacciones a la perfusión previas graves a cualquier fármaco biológico o a MabThera, no se les debe administrar la perfusión de 120 minutos.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

Sólo formulación intravenosa

La dosis recomendada de MabThera IV para el tratamiento de la VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal, en perfusión IV (v. el subapartado «Velocidad de perfusión de la formulación intravenosa», más atrás), una vez por semana durante 4 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Para tratar los síntomas graves de vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1000 mg/día IV durante 1-3 días, en combinación con MabThera IV, seguido de prednisona oral, en una dosis de 1 mg/kg/día (no deben sobrepasarse los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico), durante el tratamiento con MabThera IV y después de éste.

Se recomienda la prevención de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en los pacientes con VAA durante el tratamiento con MabThera IV y después de éste.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Niños y adolescentes:

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

Ancianos:

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

2.3 Contraindicaciones

MabThera está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al rituximab, a cualquier otro de sus excipientes o a proteínas murinas.

2.4 Advertencias y precauciones

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los fármacos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en la historia clínica del paciente.

Pacientes con linfoma no hodgkin o leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la perfusión y administración

La administración de MabThera está asociada con reacciones relacionadas a la perfusión, las cuales pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y/u otros mediadores químicos. Clínicamente, el síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible de reacciones de hipersensibilidad aguda.

- *Reacciones relacionadas con la perfusión de MabThera IV:*

En el uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la perfusión que tuvieron un desenlace fatal. Las reacciones graves relacionadas con la perfusión se presentaron habitualmente al cabo de 30 minutos a 2 horas de iniciada la primera perfusión de MabThera IV, se caracterizaban por *episodios pulmonares* e incluían en algunos casos *lisis tumoral aguda* y ciertas *características del síndrome de lisis tumoral*, además de fiebre, escalofríos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (v. 2.6 Reacciones adversas). Los pacientes con una masa tumoral grande o un número alto (> 25 x 10⁹/l) de células malignas en circulación, por ejemplo los que padecen LLC o linfoma de las células del manto (LCM), pueden correr un riesgo mayor

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

de sufrir una reacción grave relacionada con la perfusión. Los síntomas de una reacción a la perfusión suelen ser reversibles una vez suspendida la perfusión. Se recomienda tratar con difenhidramina y acetaminofeno los síntomas relacionados con la perfusión. El tratamiento complementario con broncodilatadores o suero fisiológico IV podría estar indicado asimismo. En la mayoría de los casos, la perfusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior (reduciéndola, por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo. La mayor parte de los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión que no comportaban peligro de muerte han terminado todo el tratamiento con MabThera IV. La prosecución del tratamiento tras la plena resolución de los signos y síntomas rara vez ha conducido a una recidiva de reacciones graves relacionadas con la perfusión.

En los pacientes con cifras altas ($> 25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes o con una masa tumoral grande, como los pacientes con LLC o LCM, que pueden correr un riesgo mayor de sufrir reacciones asociadas con la perfusión especialmente graves, el tratamiento con MabThera IV exige una precaución extrema. A estos pacientes se los debe mantener bajo una vigilancia muy estrecha durante toda la primera perfusión. Además, se debe evaluar en ellos la conveniencia de una velocidad de perfusión reducida en la primera perfusión o de fraccionar la dosis en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo siguiente si el recuento leucocitario es aún $> 25 \times 10^9/l$.

- *Reacciones de hipersensibilidad / anafilaxia*

Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas o de otro tipo tras la administración intravenosa de proteínas. Ante la eventualidad de una reacción alérgica a MabThera IV, debe disponerse de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato.

Episodios pulmonares

Los episodios pulmonares han consistido en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de ellos estuvieron precedidos de broncoespasmo y disnea severa. En ciertos casos, los síntomas empeoraron progresivamente, mientras que en otros hubo una mejoría inicial seguida de un deterioro clínico. Por ello, si un paciente presenta trastornos pulmonares u otros síntomas graves asociados con la perfusión, se lo debe mantener bajo estrecha vigilancia hasta la total resolución de los síntomas. Dado que el riesgo es mayor en los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral de los pulmones, su tratamiento requiere especial precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de infiltración intersticial pulmonar o edema, visibles en una radiografía de tórax. Habitualmente, este síndrome se manifiesta dentro de la primera o segunda hora de haber comenzado la primera perfusión. En caso de trastornos pulmonares graves, la administración de Mabthera IV/SC ha de retirarse inmediatamente (v. 2.2 Posología y forma de administración) y debe instaurarse un tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral aguda

MabThera IV/SC interviene en la lisis rápida de células CD20-positivas benignas y malignas. En pacientes con cifras altas de linfocitos malignos circulantes se han descrito signos y síntomas (p. ej: hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

insuficiencia renal aguda o concentraciones altas de LDH) compatibles con el síndrome de lisis tumoral tras la primera perfusión de MabThera IV. Se considerará la conveniencia de profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes en riesgo de lisis tumoral aguda (p.ej.: pacientes con una masa tumoral grande o un número alto [$> 25 \times 10^9/l$] de células malignas en circulación, por ejemplo los pacientes con LLC o linfoma de células del manto). A tales pacientes se los mantendrá en estrecha vigilancia y se realizarán los análisis de laboratorio pertinentes. Los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral aguda deben recibir el tratamiento médico adecuado. En un número limitado de casos, tras el tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas se ha administrado MabThera IV junto con un tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral.

Episodios cardiovasculares

Dada la posibilidad de hipotensión durante la administración de MabThera IV, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la administración de MabThera IV hasta el final de la misma. Se han descrito angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, en pacientes tratados con MabThera IV. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Vigilancia del hemograma

Aunque MabThera en monoterapia no es mielosupresor, el tratamiento de pacientes con cifras de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ o de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$ exige especial precaución, ya que es limitada la experiencia clínica en tales pacientes. MabThera IV se ha administrado a pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea, así como a otros grupos de riesgo con probable hipofunción medular, sin que indujera mielotoxicidad.

Se evaluará en qué medida pueda ser necesario realizar hemograma completo, incluido el recuento plaquetario, durante la monoterapia con MabThera IV. Cuando MabThera IV se administre con el régimen quimioterápico CHOP o CVP, deben realizarse periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones

No debe iniciarse el tratamiento con MabThera IV en pacientes con infecciones graves activas.

Hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación de una hepatitis B, incluidos informes de hepatitis fulminante, algunos de ellos letales, en sujetos que estaban recibiendo MabThera IV, aunque la mayoría de ellos también estaban expuestos a quimioterapia citotóxica. Tanto la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores confusores de los informes.

En todos los pacientes se debe llevar a cabo un test del virus de la hepatitis B (VHB) antes de comenzar el tratamiento con MabThera. Como mínimo debe incluir el estado del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados, conforme a las pautas locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con MabThera. Los pacientes con serología positiva de hepatitis B deben consultar con médicos expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser vigilados y supervisados de acuerdo a los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva :

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) durante la utilización de MabThera IV en pacientes con LNH o LLC (v. 2.6 Reacciones adversas, Experiencia tras la comercialización). La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera IV en asociación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse según sintomatología.

Reacciones cutáneas:

Se han reportado reacciones cutáneas graves como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace fatal (v. 2.6 Reacciones adversas, Experiencia tras la comercialización). En el caso de una reacción presuntamente relacionada con MabThera, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con MabThera IV; no se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos.

Los pacientes tratados con MabThera IV pueden recibir vacunas de virus no vivos. Sin embargo, dado el caso pueden disminuir las tasas de respuesta. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con MabThera IV en monoterapia presentaron una tasa de respuesta menor que sujetos de control sanos no tratados a la vacunación con antígeno de recuerdo del tétanos (16 % frente al 81 %) y neoantígeno KLH (*keyhole limpet haemocyanin*) (4 % frente al 76 % en la evaluación de un aumento a más del doble del título de anticuerpos).

Los valores promedio de los títulos preterapéuticos de anticuerpos contra diversos antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvieron durante un mínimo de 6 meses tras el tratamiento con MabThera IV.

Pacientes con artritis reumatoide (AR) y pacientes con vasculitis asociada a ANCA (VAA):

No se conocen la eficacia y la seguridad de MabThera IV en el tratamiento de enfermedades autoinmunes que no sean la artritis reumatoide y la vasculitis asociada a ANCA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Reacciones relacionadas con la perfusión

La administración de MabThera IV se asocia a reacciones relacionadas con la perfusión (RRI), que pueden guardar relación con la liberación de citocinas u otros mediadores químicos. Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico/antipirético y un antihistamínico antes de cada perfusión de MabThera IV. En los pacientes con AR, como premedicación se debe administrar glucocorticoides antes de cada perfusión de MabThera IV para reducir significativamente la incidencia y la gravedad de las RRI (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.6 Reacciones adversas).

En los pacientes con AR, la mayoría de las reacciones a la perfusión fueron leves o moderadas. Se han reportado RRI con desenlace fatal en la experiencia tras la comercialización (v. 2.6. Reacciones adversas, Experiencia tras la comercialización). Se debe monitorear de cerca a los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o a aquellos que hayan experimentado reacciones adversas cardiopulmonares. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación faríngea, eritema, exantema, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción a la perfusión fue mayor tras la primera perfusión de cualquier ciclo que tras la segunda perfusión. Los pacientes toleraron mejor las perfusiones siguientes de MabThera IV que la perfusión inicial. Menos del 1 % de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas que se notificaron correspondieron a la primera perfusión del primer ciclo (v. 2.6 Reacciones adversas). Por lo general, las reacciones reportadas fueron reversibles tras la disminución de la velocidad de perfusión o la interrupción de MabThera IV y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero fisiológico intravenoso, broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Dependiendo de la gravedad de la RRI y las medidas requeridas, se suspenderá MabThera IV temporal o definitivamente. En la mayoría de los casos, la perfusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior (reduciéndola, por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

Las reacciones relacionadas con la perfusión en los pacientes con VAA fueron similares a las observadas en los pacientes con AR en los ensayos clínicos (v. 2.6 Reacciones adversas). En pacientes con VAA, se administró MabThera IV con grandes dosis de glucocorticoides (v. 2.2 Posología y forma de administración), lo que podría reducir la incidencia y gravedad de estos eventos (v. la información para los pacientes con Artritis Reumatoide, más atrás).

Reacciones de hipersensibilidad / anafilaxia:

Se han descrito reacciones anafilácticas y otras de hipersensibilidad tras la administración intravenosa de proteínas. Durante la administración de MabThera IV es preciso disponer de fármacos para tratar inmediatamente las reacciones alérgicas (p. ej.: epinefrina, antihistamínicos, glucocorticoides) en el caso de que se presenten.

Episodios cardiovasculares

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Dada la posibilidad de hipotensión durante la perfusión de MabThera IV, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva 12 horas antes de la perfusión de Mabthera IV.

Se han descrito angina de pecho y arritmias cardíacas como flutter auricular y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera IV. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente durante las perfusiones a los pacientes con antecedentes de cardiopatía (v. el subapartado Reacciones relacionadas con la perfusión, más atrás).

Infecciones

Considerando el mecanismo de acción de MabThera y sabiendo que las células B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria fisiológica, los pacientes pueden tener un riesgo más alto de infección tras el tratamiento con MabThera IV (v. 3.1.1 Mecanismo de acción). MabThera IV no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (p. ej.: en caso de cifras muy bajas de CD4 o CD8). Los médicos deben extremar la precaución ante la administración de MabThera IV a pacientes con antecedentes de infección recurrente o crónica o con enfermedades subyacentes que puedan incrementar su predisposición a contraer una infección grave (v. 2.6 Reacciones adversas). A los pacientes que presenten una infección tras el tratamiento con MabThera IV, se los someterá a una pronta evaluación y se les aplicará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B

Entre los pacientes con AR y VAA tratados con MabThera IV se han descrito casos de reactivación de una hepatitis B, incluso con desenlace fatal.

En todos los pacientes, ha de realizarse una prueba de detección del virus de la hepatitis B (VHB) antes de comenzar el tratamiento con MabThera IV de acuerdo a las normas locales. Como mínimo debe incluir el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados, conforme a las pautas locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con MabThera IV. Los pacientes con serología positiva de hepatitis B deben consultar con médicos expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitoreados y supervisados de acuerdo a los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas:

Se han reportado reacciones cutáneas graves como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace fatal (v. 2.6, reacciones adversas, Experiencia tras la comercialización). En caso de que se presenten uno de estos eventos con una presunta relación con Mabthera IV, el tratamiento se suspenderá de forma permanentemente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Se han descrito casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) letal tras la utilización de MabThera IV para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, incluyendo la AR. Varios casos, pero no todos los notificados, presentaban factores potenciales de riesgo de LEMP, incluida la enfermedad subyacente, tratamiento inmunodepresor de larga duración o quimioterapia. LEMP se ha descrito también en pacientes con enfermedades autoinmunitarias no tratados con MabThera IV. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunes deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con MabThera IV. Por consiguiente, no se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos mientras dure el tratamiento con MabThera IV o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes tratados con MabThera IV pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden ser menores.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado de vacunación del paciente antes del tratamiento con MabThera IV y aplicar las directrices de inmunización actuales. La vacunación debe haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de MabThera IV.

En un estudio aleatorizado y comparativo con metotrexato en monoterapia, pacientes con AR tratados con MabThera IV y metotrexato tuvieron tasas comparables de respuesta al antígeno de memoria del tétanos (39% frente al 42%) y tasas menores de respuesta a la vacuna neumocócica polisacárida (43% frente al 82% a por lo menos 2 serotipos neumocócicos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraban al menos 6 meses después de MabThera IV. Si fueran necesarias vacunaciones con virus no vivos durante el tratamiento con MabThera IV, deberían estar terminadas al menos 4 semanas antes de empezar el próximo ciclo de MabThera IV.

En la experiencia global del tratamiento repetido con MabThera IV de pacientes con AR a lo largo de un año, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, influenza, parotiditis, rubéola, varicela y toxoide tetánico era similar, en general, a las proporciones antes de comenzar el tratamiento.

Pacientes no tratados previamente con metotrexato

No se recomienda administrar MabThera IV a pacientes no tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido un balance favorable de riesgos y beneficios.

2.4.2 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han efectuado estudios sobre el efecto de MabThera en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria, pero la actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta ahora no indican que sea probable un efecto tal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2.4.3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hasta el presente son limitados los datos sobre la posibilidad de interacción farmacológica con MabThera.

En los pacientes con LLC, la coadministración con MabThera IV no parecía tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina y la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni de la ciclofosfamida en la farmacocinética de MabThera.

La coadministración de metotrexato (MTX) no tenía ningún efecto en la farmacocinética de MabThera IV en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o antiquméricos (HACA) pueden experimentar reacciones alérgicas si reciben otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o para diagnóstico.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con MabThera IV recibieron tratamiento posterior con otros FARMES; de ellos, 240 recibieron un FARME biológico. En estos pacientes, la tasa de infección grave durante el tratamiento con MabThera IV (antes del FARME biológico) fue de 6,1 por 100 pacientes-año, frente a 4,9 por 100 pacientes-año tras el tratamiento con el FARME biológico.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

Los estudios de toxicidad en el desarrollo realizados con macacos de Java (*Macaca fascicularis*) no han revelado ningún indicio de embriotoxicidad en el útero. En las crías recién nacidas de madres expuestas a MabThera se observó depleción de poblaciones de células B durante la fase posnatal.

No se han estudiado en ensayos clínicos las cifras de células B en neonatos humanos tras la exposición materna a MabThera. Aunque no hay datos adecuados y bien controlados de estudios en mujeres embarazadas, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos lactantes de madres expuestas a MabThera durante el embarazo. Por ello, MabThera no debe administrarse a mujeres embarazadas, salvo que los beneficios esperados sean mayores que el riesgo.

Las mujeres en edad fértil deben aplicar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MabThera y los 12 meses siguientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2.5.2 Lactancia

No se sabe si rituximab pasa a la leche materna. Teniendo en cuenta, sin embargo, que las IgG de la madre pasan a la leche materna, no debe administrarse MabThera a madres en periodo de lactancia.

2.5.3 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de MabThera en niños y adolescentes. Se ha observado hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con MabThera, en algunos casos grave y que requirió tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas durante un periodo prolongado. No se conocen las consecuencias de la depleción de células B en pacientes pediátricos.

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

Experiencia obtenida en estudios clínicos de hematooncología

En las tablas siguientes se resume la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM (ADR: adverse drug reactions)) notificadas en los estudios clínicos con MabThera IV en monoterapia o en asociación con quimioterapia. Estas RAM se produjeron en estudios con un solo grupo o con una diferencia mínima del 2 % frente al grupo de control en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. Las RAM se han categorizado en las tablas de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Las RAM están enumeradas dentro de cada grupo de frecuencia por orden descendente de gravedad. Las frecuencias se definen como muy frecuente $\geq 1/10$, frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$ o poco frecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.

MabThera IV en monoterapia / terapia de mantenimiento

Las RAM de la tabla siguiente se basan en los datos de estudios con un solo grupo en 356 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron semanalmente MabThera IV en monoterapia como tratamiento o retratamiento de un linfoma no hodgkin (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia). La tabla también contiene las RAM basadas en los datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron MabThera como tratamiento de mantenimiento por espacio de hasta 2 años tras la respuesta al tratamiento de inducción con CHOP, R-CHOP, R-CVP o R-FCM (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia). Las RAM se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después del tratamiento de mantenimiento con MabThera IV.

Tabla 1 Resumen de las RAM reportadas en pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que habían recibido MabThera IV en monoterapia (n = 356) o como terapia de mantenimiento (n = 671) en estudios clínicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente (≥ 10%)	Frecuente (≥1% - < 10%)	Poco frecuente (≥0.1% - < 1%)
Infecciones e infestaciones	infección bacteriana, infección vírica	septicemia, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infección respiratoria, infección fúngica, infección de etiología desconocida	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia, leucocitopenia	anemia, trombocitopenia	trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunitario	angioedema	hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		hiperglucemia, adelgazamiento, edema periférico, edema facial, aumento de la LDH, hipocalcemia	
Trastornos psiquiátricos			depresión, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso		parestias, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	disgeusia
Trastornos oculares		trastorno de la secreción lacrimal, conjuntivitis	
Trastornos auditivos y laberínticos		acúfenos, otalgia	
Trastornos cardíacos		+ infarto de miocardio, arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastorno cardíaco	+insuficiencia ventricular izquierda, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina de pecho, +isquemia miocárdica, bradicardia
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	náuseas	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia,	agrandamiento abdominal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

		anorexia, irritación faríngea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, exantema	urticaria, alopecia, sudoración, sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor cervical, dolor	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome seudogripal	dolor en el sitio de perfusión
Exploraciones complementarias	disminución de la IgG		

La frecuencia de cada entrada se basó en las reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo de las entradas marcadas con “+”, en las que el recuento se basó sólo en las reacciones graves (grado ≥ 3 de los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer [NCI]). Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

MabThera IV en asociación con quimioterapia en los LNH y la LLC

Las RAM enumeradas en la tabla 2 se basan en los datos del grupo de MabThera IV en estudios clínicos controlados que se produjeron además de los observados en la monoterapia y la terapia de mantenimiento o con una frecuencia mayor: 202 pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) tratados con R-CHOP, así como 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP o R-CVP, respectivamente, y 397 pacientes con LLC no tratados previamente y 274 con LLC recidivante/refractaria tratados con MabThera en asociación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC) (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia).

Tabla 2 Resumen de las RAM graves reportadas en pacientes tratados con R-CHOP contra LDCBG (n = 202), R-CHOP contra linfomas foliculares (n = 234), R-CVP contra linfomas foliculares (n = 162) o R-FC contra leucemia linfocítica crónica en pacientes no tratados (n = 397) previamente o en recidiva/refractarios (n = 274)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ($\geq 10\%$)	Frecuente ($\geq 1\% - < 10\%$)
Infecciones e infestaciones	bronquitis	bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia [#] , neutropenia febril, trombocitopenia	pancitopenia, granulocitopenia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	alopecia	trastornos de la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fatiga, escalofríos

*incluye reactivación e infecciones primarias; frecuentemente sobre la base de un régimen R-FC en la LLC recidivante/refractaria.

El recuento se basó con frecuencia únicamente en las reacciones graves, definidas en los estudios clínicos como grado ≥ 3 de los Criterios Comunes de Toxicidad del NCI.

Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

Instauración prolongada o retardada de la neutropenia después de concluir un ciclo de R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo o con LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Los siguientes términos se han notificado como reacciones adversas; sin embargo, se reportaron con una incidencia similar ($< 2\%$ de diferencia entre los grupos) o menor en los grupos de MabThera IV que en los de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección urinaria, choque séptico, superinfección pulmonar, infección de un implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastorno sensorial, trombosis venosa, mucositis (sin especificar), síndrome pseudogripal, edema de las extremidades inferiores, fracción de eyección anormal, pirexia, deterioro del estado físico general, caída, fallo multiorgánico, trombosis venosa profunda, hemocultivo positivo, control inadecuado de diabetes mellitus.

El perfil de seguridad de MabThera IV en asociación con otras quimioterapias (p. ej.: MCP, CHVP-IFN) es comparable al descrito para la asociación de MabThera IV y CVP, CHOP o FC en poblaciones equivalentes.

Más información sobre reacciones adversas graves seleccionadas

Reacciones relacionadas con la administración

Monoterapia durante 4 semanas

En más del 50 % de los pacientes de los estudios clínicos se reportaron signos y síntomas indicativos de reacción relacionada con la perfusión (RRI), predominantemente durante la primera perfusión. En asociación con la perfusión de MabThera IV se han producido hipotensión, fiebre, escalofríos, urticaria, broncoespasmo, angioedema, náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, eritema y dolor en el sitio de la enfermedad, como parte de un complejo sintomático relacionado con la perfusión. También se han observado algunos rasgos de síndrome de lisis tumoral.

Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los LDCBG, R-FC en la LLC)

Reacciones graves relacionadas con la perfusión se produjeron en hasta un 12 % de todos los pacientes en el primer ciclo de MabThera IV en asociación con quimioterapia. La incidencia de reacciones graves relacionadas con la perfusión había descendido a menos del 1 % en el octavo ciclo. Se reportaron también reacciones como: dispepsia, exantema, hipertensión, taquicardia y rasgos del síndrome de lisis tumoral. Otras reacciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

adversas que se notificaron en casos aislados fueron: infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Terapia combinada con perfusiones de 90 minutos (R-CVP en f-LNH; R-CHOP en LDCBG)

En un estudio en 363 pacientes evaluables para caracterizar el perfil de seguridad de perfusiones de Mabthera IV de 90 minutos en pacientes que toleran bien la primera perfusión estándar de Mabthera IV (U4391g), la incidencia de RRI de grado 3 -4 en el día y/o día siguiente luego de la perfusión de 90 minutos en el ciclo 2 fue del 1.1% (IC 95% [0.3%, 2.8%]). La tasa de incidencia de las RRI en cualquier ciclo (ciclos 2 – 8) en las perfusiones de 90 minutos fue de 2.8% (IC 95% [1.3%, 5.0%]). No se observaron reacciones agudas fatales relacionadas con la perfusión (v. 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia).

Infecciones

Monoterapia durante 4 semanas

MabThera IV provocó la depleción de células B en un 70-80% de los pacientes, pero sólo en una minoría de los ellos se acompañó de una reducción de las inmunoglobulinas séricas. Se describieron infecciones bacterianas; infecciones víricas; micosis e infecciones de etiología desconocida, independientemente de la valoración causal, en el 30,3% de 356 pacientes. En un 3,9% de los pacientes se describieron infecciones graves (grado 3 o 4), sepsis inclusive.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Se observó mayor incidencia global de infecciones, incluyendo infecciones de grado 3 y 4, durante el tratamiento con MabThera IV. No se observó toxicidad acumulativa por lo que respecta a las infecciones notificadas en el periodo de mantenimiento de 2 años.

Los datos de un estudio clínico incluían casos de LEMP en pacientes con LNH ocurridos tras la progresión de la enfermedad y el retratamiento (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los LDCBG, R-FC en la LLC)

No se observó aumento en la incidencia de pacientes con infecciones o infestaciones. Las infecciones más frecuentes eran de las vías respiratorias superiores y se notificaron en el 12,3% de los pacientes tratados con R-CVP y el 16,4% de los que recibieron CVP. Infecciones graves se notificaron en el 4,3% de los pacientes tratados con R-CVP y el 4,4% de los que recibieron CVP. En este estudio no se notificó ninguna infección que comportara peligro de muerte.

En el estudio con R-CHOP, la incidencia global de infecciones de grado 2 a 4 fue del 45,5% en el grupo de R-CHOP y del 42,3% en el grupo de CHOP. Las infecciones micóticas de grado 2 a 4 fueron más frecuentes en el grupo de R-CHOP (4,5% frente al 2,6% en el grupo de CHOP); esta diferencia se debió a una mayor incidencia de candidosis localizadas durante el periodo de tratamiento. La incidencia de herpes zoster

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

de grado 2 a 4, fue también mayor en el grupo de R-CHOP (4,5%) que en el grupo de CHOP (1,5%). La proporción de pacientes con infecciones de grado 2 a 4 o neutropenia febril fue del 55,4% en el grupo de R-CHOP y del 51,5% en el grupo de CHOP.

En los pacientes con LLC, la incidencia de hepatitis B de grado 3 o 4 (reactivación e infección primaria) fue del 2% en el grupo de R-FC frente al 0% en el grupo de FC.

Manifestaciones hematológicas

Monoterapia durante 4 semanas

Neutropenia grave (grado 3 o 4) se notificó en el 4,2% de los pacientes; anemia grave, en el 1,1%, y trombocitopenia grave, en el 1,7%.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

La incidencia de leucopenia (grupo de observación: 2%; grupo de MabThera IV: 5%) y neutropenia (grupo de observación: 4%; grupo de MabThera: 10%) de grado 3 o 4 fue mayor en el grupo de MabThera que en el de observación. La incidencia de trombocitopenia de grado 3 o 4 (grupo de observación: 1%; grupo de MabThera: < 1%) fue baja. En aproximadamente la mitad de los pacientes con datos disponibles sobre recuperación de células B tras el tratamiento de inducción con MabThera IV transcurrieron 12 o más meses hasta la normalización de las cifras de células B.

Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los LDCBG, R-FC en la LLC)

Durante el tratamiento en los estudios con MabThera en asociación con quimioterapia se notificaron habitualmente frecuencias más altas de leucopenia de grado 3 y 4 (R-CHOP 88% frente a CHOP 79%, R-FC 23% frente a FC 12%) y de neutropenia (R-CVP 24% frente a CVP 14%; R-CHOP 97% frente a CHOP 88%, R-FC 30% frente a FC 19% en la LLC no tratada previamente) que con la quimioterapia sola. Sin embargo, la incidencia mayor de neutropenia en los pacientes tratados con MabThera IV y quimioterapia no se acompañó de una incidencia más alta de infecciones e infestaciones que en los que recibieron quimioterapia sola. En estudios de LLC no tratada previamente y LLC recidivante/refractaria se ha observado que en algunos casos la neutropenia se prolongó o se manifestó tardíamente tras el tratamiento en el grupo de MabThera IV más FC.

No se observaron diferencias relevantes entre los grupos por lo que respecta a la anemia o la trombocitopenia de grado 3 y 4. En el estudio sobre el tratamiento de primera línea de la LLC se notificó anemia de grado 3 y 4 en el 4% de los pacientes tratados con R-FC frente al 7% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 7% del grupo de R-FC frente al 10% en el grupo de FC. En el estudio de la LLC recidivante/refractaria se notificó anemia de grado 3 y 4 en el 12% de los pacientes tratados con R-FC frente al 13% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 o 4 en el 11% del grupo de R-FC frente al 9% del grupo de FC.

Episodios cardiovasculares

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Monoterapia durante 4 semanas

En el 18,8% de los pacientes se describieron reacciones adversas de tipo cardiovascular durante el periodo de tratamiento. Los más frecuentes fueron hipotensión e hipertensión. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 y 4 (incluidas taquicardia ventricular y supraventricular) y angina de pecho durante una perfusión de MabThera.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

La incidencia de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue comparable en los dos grupos. Episodios cardíacos graves se notificaron en < 1% de los pacientes del grupo de observación y el 3% de los del grupo de MabThera IV y consistieron en fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), insuficiencia ventricular izquierda (< 1%) e isquemia miocárdica (< 1%).

Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los LDCBG, R-FC en la LLC)

En el estudio con R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4, sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de taquicardia supraventricular, aleteo auricular o fibrilación auricular, fue superior en el grupo de R-CHOP (6,9% de los pacientes) que en el grupo de CHOP (1,5% de los pacientes). Todas estas arritmias se presentaron en relación con la perfusión de MabThera IV o estaban asociadas a factores predisponentes, como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes (v. 2.4 Advertencias y precauciones). No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones adversas cardíacas de grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o signos de cardiopatía isquémica.

En la LLC, la incidencia global de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio como tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 3%) como en el estudio de pacientes en recidiva/refractarios (R-FC: 4%; FC: 4%).

Concentraciones de IgG

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Tras el tratamiento de inducción, la mediana de las cifras de IgG estaba por debajo del límite inferior de normalidad (LIN) (< 7 g/l) en ambos grupos: observación y MabThera IV. En el grupo de observación, la mediana de las cifras de IgG aumentó después por encima del LIN; en cambio, durante el tratamiento con MabThera IV se mantuvo constante. La proporción de pacientes con concentraciones de IgG por debajo del LIN fue de aproximadamente el 60% en el grupo de MabThera IV a lo largo de todo el periodo de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36% al cabo de 2 años).

Manifestaciones neurológicas

Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los LDCBG, R-FC en la LLC)

Durante el periodo de tratamiento, el 2 % de los pacientes del grupo de R-CHOP, todos ellos con factores de riesgo cardiovascular, presentaron accidentes cerebrovasculares de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

tipo tromboembólico durante el primer ciclo de tratamiento. No se apreciaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a incidencia de otros episodios tromboembólicos. En cambio, el 1,5 % de los pacientes del grupo de CHOP sufrieron episodios cerebrovasculares, todos ellos durante el periodo de seguimiento.

En la LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso de grado 3 y 4 fue baja, tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 4%) como en el estudio en pacientes en recidiva/refractarios (R-FC: 3%; FC: 3%).

Subpoblaciones

Monoterapia - tratamiento de 4 semanas

Ancianos (≥ 65 años)

La incidencia de RAM de cualquier tipo y de RAM de grado 3 y 4 fue similar en los ancianos (≥ 65 años) y en los pacientes más jóvenes (88,3% frente al 92,0% para las RAM de cualquier y 16,0% frente al 18,1% para RAM de grado 3 y 4).

Politerapia

Ancianos (≥ 65 años)

La incidencia de acontecimientos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3 y 4 fue mayor en los pacientes ancianos (≥ 65 años) que en los más jóvenes entre los pacientes con LLC no tratada previamente o recidivante/refractaria.

Enfermedad voluminosa (bulky)

La incidencia de RAM de grado 3 y 4 fue mayor en los pacientes con enfermedad voluminosa que en los pacientes sin afección voluminosa (25,6% frente al 15,4%). En cambio, la incidencia de RAM de cualquier tipo fue similar en ambos grupos (92,3% en el de enfermedad voluminosa frente al 89,2% en el de enfermedad no voluminosa).

Retratamiento con monoterapia

El porcentaje de pacientes que notificaron RAM de cualquier tipo o RAM de grado 3 y 4 tras el retratamiento con nuevas tandas de MabThera fue similar al descrito tras la exposición inicial (95,0 % frente al 89,7 % para cualquier RAM y 13,3 % frente al 14,8 % para RAM de grado 3 y 4).

Experiencia de los ensayos clínicos en la artritis reumatoide

Formulación Intravenosa

A continuación se resume el perfil de seguridad de MabThera IV en el tratamiento de pacientes con AR moderada o grave. En la población expuesta, más de 3.000 pacientes recibieron como mínimo un ciclo de tratamiento y se los mantuvo en seguimiento entre 6 meses y más de 5 años, equivalente a la exposición global a 7.198 pacientes-año; aproximadamente 2.300 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Las RAM (ADR: Adverse drug reaction) enumeradas en la tabla 3 se basan en los datos de los periodos controlados con placebo de cuatro estudios clínicos multicéntricos de la AR. Los pacientes que recibieron MabThera IV diferían entre los diferentes estudios: desde pacientes con AR activa en fase precoz no tratados previamente con MTX hasta pacientes con una respuesta inadecuada al MTX (MTX-RI), pasando por pacientes con una respuesta inadecuada a los tratamientos anti-TNF (TNF-RI) (v. 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia).

Se administraron 2 veces 1000 mg o 2 veces 500 mg de MabThera IV, separadas por un intervalo de dos semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana) (v. 2.2 Posología y forma de administración en la AR).

Las RAM (ADR: Adverse drug reaction) enumeradas en la tabla 3 son las observadas con una frecuencia de al menos el 2%, con una diferencia de al menos el 2% frente al grupo de control, y se presentan independientemente de la dosis. Las frecuencias de la tabla 3 y la nota correspondiente se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3 **Resumen de RAM notificadas en pacientes con artritis reumatoide dentro del periodo de control de ensayos clínicos [†]**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección respiratoria alta, infección urinaria	Bronquitis. Sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis (pie de atleta)
Trastornos del sistema inmunitario Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la perfusión	*Reacciones relacionadas con la perfusión: (hipertensión, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación faríngea, bochornos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesias, migraña, mareos, ciática
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos psíquicos		Depresión, ansiedad
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras bucales, dolor epigástrico
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis

† En esta tabla están incluidos todos los eventos adversos con una diferencia de incidencia en los pacientes tratados con MabThera ≥ 2 % en comparación con placebo.

*Eventos clínicamente importantes notificados en pocas ocasiones y asociados a RRI han sido: edema generalizado, broncospasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia y reacción anafilactoide.

En toda la población expuesta, el perfil de seguridad coincidía con el observado en el periodo controlado de los estudios clínicos, y no se identificó ninguna nueva RAM.

Múltiples ciclos de tratamiento:

El perfil de RAM de múltiples ciclos de tratamiento es similar al observado tras la primera exposición. El perfil de seguridad mejoró en los ciclos siguientes a causa de un descenso de las RRI, las agudizaciones de AR y las infecciones, todas ellas más frecuentes en los 6 primeros meses de tratamiento.

Más información sobre reacciones adversas medicamentosas seleccionadas:

Reacciones relacionadas con la perfusión:

En los estudios clínicos de AR, las RAM más frecuentes tras la administración de MabThera IV fueron las RRI. De los 3.095 pacientes tratados con MabThera IV, 1.077 (35%) experimentaron al menos una RRI. La inmensa mayoría de las RRI eran de grado 1 o 2 según los criterios NCI-CTC. En los estudios clínicos, menos del 1% de los pacientes (14 de 3.095) con AR que habían recibido una perfusión de MabThera IV, en cualquier dosis, experimentaron una RRI grave. No hubo ninguna RRI de grado 4 según los criterios NCI-CTC y ninguna muerte por RRI (v. 2.6.2 Reacciones adversas, Poscomercialización). La proporción de eventos de grado 3 según los criterios NCI-CTC y de RRI que condujeron al abandono disminuyó progresivamente y fueron raros a partir del ciclo 3.

En 720/3.095 (23%) pacientes se observaron signos o síntomas indicativos de RRI (náuseas, prurito, fiebre, urticaria/exantema, escalofríos, pirexia, estornudos, edema angioneurótico, irritación faríngea, tos y broncospasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) tras la primera perfusión de la primera exposición a MabThera

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IV. La premedicación con glucocorticoides por vía IV redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

En un estudio diseñado para evaluar la seguridad de una perfusión de MabThera IV de 120 minutos de duración en pacientes con artritis reumatoide, los pacientes con artritis reumatoide activa moderada o grave que no presentaron ninguna reacción relacionada con la perfusión (RRI) grave durante la primera perfusión del estudio o las 24 horas siguientes a la misma podían recibir una perfusión de MabThera IV de 120 minutos de duración. Se excluyó de la participación en el estudio a los pacientes que anteriormente hubieran presentado alguna reacción grave relacionada con la perfusión de un tratamiento biológico para la artritis reumatoide. La incidencia, los tipos y la gravedad de las RRI estaban en consonancia con los observados históricamente. No se observaron RRI graves (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia)

Infecciones:

La tasa global de infección fue de aproximadamente 97 por 100 pacientes-año entre los pacientes tratados con MabThera IV. Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias superiores y del aparato urinario. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 4 por 100 pacientes-año; algunas de ellas fueron letales. Además de las RAM, recogidas en la tabla 3, entre los eventos clínicamente serios también se incluye la neumonía, con una frecuencia del 1,9%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de tumores malignos tras la exposición a MabThera IV en los estudios clínicos en la AR (0,8 por 100 pacientes-año) se halla dentro del intervalo esperado para una población comparable en edad y sexo.

Experiencia adquirida en estudios clínicos en las vasculitis asociadas a ANCA (VAA)

Formulación intravenosa

En el estudio clínico de la VAA, 99 pacientes recibieron tratamiento con MabThera IV (375 mg/m², una vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia)

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) enumeradas en la tabla 4 fueron todos los eventos adversos registrados con una incidencia $\geq 10\%$ en el grupo de MabThera IV. Las frecuencias de la tabla 4 corresponden a la categoría muy frecuente ($\geq 1/10$).

Tabla 4 Incidencia de reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 10\%$) hasta el mes 6 en el estudio clínico de pacientes con VAA tratados con MabThera IV*

Reacción adversa	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
------------------	---------------------	--------------------------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Reacción adversa	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
Infecciones e infestaciones		
Infecciones ^a	61 (61,6%)	46 (46,9%)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	18 (18,2%)	20 (20,4%)
Diarrea	17 (17,2%)	12 (12,2%)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo		
Espasmos musculares	17 (17,2%)	15 (15,3%)
Artralgia	13 (13,1%)	9 (9,2%)
Trastornos hematológicos y del sistema linfático		
Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)
Leucocitopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		
Edema periférico	16 (16,2%)	6 (6,1%)
Fatiga	13 (13,1%)	21 (21,4%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Exploraciones complementarias		
Aumento de ALT	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13 (13,1%)	11 (11,2%)
Epistaxis	11 (11,1%)	6 (6,1%)
Disnea	10 (10,1%)	11 (11,2%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

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

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

Más información sobre reacciones adversas medicamentosas seleccionadas:

Reacciones relacionadas con la perfusión:

Las reacciones relacionadas con la perfusión (RRI) en el estudio de las VAA se definieron como cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a una perfusión y considerado por los investigadores como relacionado con la perfusión en la población de estudio de seguridad. Noventa y nueve pacientes recibieron MabThera IV y el 12% experimentaron al menos una RRI. Todas la RRI fueron de grado 1 o 2 según los criterios CTC. Las RRI más frecuentes consistieron en síndrome de liberación de citocinas, eritema, irritación de garganta y temblor. MabThera IV se administró en combinación con glucocorticoides IV, que pueden reducir la incidencia y la gravedad de estas reacciones.

Infecciones:

En los 99 pacientes tratados con MabThera IV, la tasa global de infecciones fue de aproximadamente 210 por 100 pacientes-año (IC del 95%: 173-256). Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias superiores, de las vías urinarias y herpes zoster. La tasa de infecciones serias fue de aproximadamente 25 por 100 pacientes-año. Neumonía,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

con una frecuencia del 4%, fue la infección seria más notificada en el grupo de MabThera IV.

Neoplasias malignas:

La incidencia de neoplasias malignas en el estudio clínico fue de 2,05 por 100 pacientes-año entre los pacientes tratados con MabThera IV. De acuerdo con los índices de incidencia estandarizados, esta tasa de neoplasias malignas parece similar a las descritas previamente en poblaciones con VAA.

2.6.1.1 Alteraciones analíticas

Formulación intravenosa

Pacientes con Artritis Reumatoide

En pacientes tratados con MabThera IV se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite de la normalidad). Cifras bajas de IgG o IgM no provocaron ningún aumento de la tasa de infección en general ni de infecciones serias.

En estudios clínicos en pacientes con AR se observaron episodios de neutrocitopenia asociados con la administración de MabThera IV tras el primer ciclo de administración, en la mayoría de los casos transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutrocitopenia puede presentarse varios meses después de la administración de MabThera IV.

En periodos controlados con placebo de estudios clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Mabthera IV y el 0,27% (2/731) de los que recibieron placebo desarrollaron neutrocitopenia serias (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutrocitopenia seria fueron, respectivamente, de 1,06 y 0,53 por 100 pacientes-año tras el primer ciclo de tratamiento y de 0,97 y 0,88 por 100 pacientes-año después de múltiples ciclos. Por tanto, la neutrocitopenia puede considerarse una reacción adversa medicamentosa del primer ciclo solamente. El momento de la aparición de la neutrocitopenia fue variable. En los estudios clínicos, la neutrocitopenia no se asoció con un aumento de infecciones serias y la mayoría de los pacientes siguieron recibiendo nuevos ciclos de Mabthera IV tras episodios de neutrocitopenia.

Pacientes que presentan granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) o poliangitis microscópica (PAM)

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con GPA o PAM tratados con MabThera IV. Al cabo de 6 meses, el 27%, 58% y 51% de los pacientes del grupo de Mabthera IV con valores basales normales de inmunoglobulinas presentaban cifras bajas de IgA, IgG e IgM, respectivamente, frente al 25%, 50% y 46% del grupo de ciclofosfamida. En los pacientes con cifras bajas de IgA, IgG o IgM no aumentó la tasa global de infecciones en general ni de infecciones serias.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En el estudio multicéntrico, de no inferioridad, controlado con principio activo, aleatorizado y doble ciego de Mabthera IV en la GPA y la PAM, el 24% de los pacientes del grupo de Mabthera IV (un ciclo único) y el 23% de los pacientes del grupo de ciclofosfamida desarrollaron neutrocitopenia de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTC. En los pacientes tratados con Mabthera IV, la neutrocitopenia no se asoció con un incremento observado de infecciones serias. No se ha estudiado en ensayos clínicos el efecto de ciclos múltiples de Mabthera IV en el desarrollo de neutrocitopenia en pacientes con PAM.

2.6.2 Experiencia tras la comercialización

Formulación intravenosa

Pacientes con linfoma no hodgkin o leucemia linfocítica crónica

Las frecuencias notificadas en este apartado (rara vez, muy rara vez) se basan en estimaciones de la exposición tras la comercialización y en gran medida en datos derivados de notificaciones espontáneas.

Tras la comercialización de MabThera IV se han descrito nuevos casos graves de RRI (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

En el marco del programa de farmacovigilancia continua de MabThera IV, se han observado las siguientes reacciones adversas importantes:

Aparato cardiovascular:

Se han registrado episodios cardíacos graves, consistentes en insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio, sobre todo en pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o en tratamiento con quimioterápicos cardiotoxicos y, por lo general, relacionados con la perfusión. Muy rara vez se ha notificado vasculitis de predominio cutáneo, como la vasculitis leucocitoclástica.

Aparato respiratorio:

Se han observado casos de Insuficiencia respiratoria e infiltrados pulmonares asociados a RRI (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Además de trastornos pulmonares asociados con la perfusión, se ha descrito enfermedad pulmonar intersticial, en algunos casos letal.

Sistemas sanguíneo y linfático:

Se han notificado casos de trombocitopenia aguda reversible relacionada con la perfusión.

Piel y faneras:

En raras ocasiones se han notificado algunas reacciones ampollares graves, incluidos algunos casos letales de necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson.

Sistema nervioso:

Se han descrito casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Entre los signos y síntomas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

se hallan deterioro visual, cefalea, convulsiones y estado mental alterado, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR requiere la confirmación por imagenología cerebral. Los casos notificados presentaban factores conocidos de riesgo de SEPR/SLPR, incluidos enfermedad subyacente, hipertensión, tratamiento inmunodepresor y/o quimioterapia.

En raras ocasiones se ha descrito neuropatía craneal con o sin neuropatía periférica. Se han observado signos y síntomas de neuropatía craneal (por ejemplo: pérdida importante de la vista, el oído u otros sentidos, parálisis facial) en diversos momentos hasta varios meses después de concluido el tratamiento con MabThera.

Reacciones generales:

En raras ocasiones se han notificado reacciones del tipo de enfermedad del suero.

Infecciones e infestaciones:

En muy raros casos se ha notificado reactivación de una hepatitis B, la mayoría de las veces en pacientes que recibían Mabthera IV en asociación con quimioterapia antineoplásica (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Durante el tratamiento con Mabthera IV se han descrito otras infecciones víricas graves, unas veces nuevas, otras consistentes en una reactivación o una agudización, algunas de las cuales tuvieron un desenlace letal. La mayoría de los pacientes habían recibido Mabthera IV con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Ejemplos de estas graves infecciones víricas son las causadas por virus del herpes (citomegalovirus, CMV), el virus de la varicela-zoster y el virus del herpes simple, el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva, PML) (v. 2.4 Advertencias y precauciones) y el virus de la hepatitis C.

Progresión del sarcoma de Kaposi se ha observado en pacientes expuestos a MabThera IV con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos se produjeron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran positivos para el VIH.

Tubo digestivo:

Se ha observado perforación gastrointestinal, letal en algunos casos, en pacientes con linfoma no hodgkin tratados con MabThera IV en asociación con quimioterapia.

Artritis reumatoide, pacientes con vasculitis asociada a ANCA (VAA)

Como parte de la continua vigilancia de la seguridad de uso posterior a la comercialización de MabThera IV, se ha observado lo siguiente en los pacientes con AR y también se espera, si no se ha observado, en los pacientes con VAA:

Infecciones e infestaciones:

Se han reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) y la reactivación de la infección por hepatitis B.

Reacciones generales:

En raras ocasiones se han notificado reacciones del tipo de enfermedad del suero.

Piel y tejido subcutáneo:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En raras ocasiones se han notificado casos letales de necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson.

Sistemas sanguíneo y linfático:

En raras ocasiones se han notificado casos de neutropenia, incluidas las apariciones tardías y la neutropenia persistente, algunos casos asociados a infecciones fatales.

Sistema nervioso:

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLEPR). Entre los signos y síntomas se encuentran los siguientes: trastorno visual, cefalea, convulsiones y estado mental alterado, con o sin hipertensión asociada. Para hacer el diagnóstico de SERP/SLEPR es preciso realizar pruebas de diagnóstico por imágenes cerebrales. Los casos notificados presentaban conocidos factores de riesgo de padecer SERP/SLEPR como hipertensión, tratamiento inmunosupresor u otros tratamientos concomitantes

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:

Se han reportado reacciones serias relacionadas con la perfusión algunas con consecuencias fatales (v. 2.6. Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

2.6.2.1 Alteraciones analíticas

Formulación intravenosa

Linfomas no hodgkin

Sistemas sanguíneo y linfático:

En raras ocasiones se ha instaurado neutropenia más de cuatro semanas después de la última perfusión de MabThera IV.

Tras la comercialización:

En estudios de Mabthera IV en pacientes con enfermedad de Waldenström se han observado aumentos transitorios de las concentraciones séricas de IgM tras el inicio del tratamiento, lo que puede estar asociado a hiperviscosidad y síntomas relacionados. Por lo general, el incremento transitorio de IgM disminuyó al menos a las cifras basales en el espacio de 4 meses.

2.7 Sobredosis

La limitada experiencia con dosis superiores a las dosis IV aprobadas de MabThera procede de ensayos clínicos en el ser humano. La mayor dosis IV probada en el ser humano hasta la fecha ha sido de 5000 mg (2.250 mg/m²), que se administró en un estudio de escalamiento de dosis en pacientes con leucemia linfocítica crónica. No se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

identificó ningún problema de seguridad adicional. En caso de sobredosis, se interrumpirá de inmediato la perfusión y se controlará estrechamente al paciente.

Se debe considerar la idoneidad de controlar regularmente el hemograma completo y tener en cuenta el mayor riesgo de infección mientras dura la depleción de células B.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, que se une específicamente al antígeno transmembranario CD20. Este antígeno se halla en los linfocitos pre-B y B maduros, pero no en las células madre hematopoyéticas, las células pro-B, las células plasmáticas fisiológicas ni en otros tejidos fisiológicos. El antígeno CD20 se expresa en más del 95% de todos los LNH de células B. Este antígeno no se internaliza tras la unión al anticuerpo ni se excreta de la superficie celular al medio circundante. El CD20 no circula en el plasma como antígeno libre, de modo que no compite por la unión a los anticuerpos.

Rituximab se une al antígeno CD20 en los linfocitos B y desencadena reacciones inmunológicas mediadoras de la lisis de las células B. Mecanismos posibles de la lisis celular son la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC) y la inducción de apoptosis. Estudios *in vitro* han demostrado que rituximab sensibiliza líneas de linfomas de células B humanas farmacorresistentes a los efectos citotóxicos de determinados quimioterápicos.

El recuento de células B periféricas descendió hasta valores inferiores a la normalidad tras la primera dosis de MabThera IV. En los pacientes tratados de neoplasias hematológicas, la recuperación de la cifra de células B comenzó dentro de los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento, normalizándose por lo general en el plazo de 12 meses de concluido éste, aunque en algunos pacientes puede tardar más (v. 2.6. Reacciones adversas, Ensayos clínicos, Experiencia obtenida en estudios clínicos de hematooncología).

En los pacientes con artritis reumatoide, la duración de la depleción de células B varió de unos a otros. La mayoría de ellos continuaron recibiendo tratamiento antes de la recuperación plena de las células B. La depleción de las células B periféricas se prolongó durante 2 años o más, después de la última dosis de MabThera IV, en una pequeña proporción de pacientes.

En los pacientes con VAA, la cifra de células B CD19 en sangre periférica disminuyó a menos de 10 células/ μ l después de las dos primeras perfusiones de rituximab y en la mayoría de los pacientes se mantuvieron en ese nivel a lo largo de los 6 meses.

El resultado de la determinación de HAMA (anticuerpos humanos antimurinos) no fue positivo en ninguno de los 67 pacientes evaluados. De los 356 pacientes con LNH en los que se evaluaron los anticuerpos humanos anti-quiméricos (HACA), el 1,1% (4 pacientes) arrojó un resultado positivo.

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

Formulación Intravenosa

Linfomas no hodgkin de bajo grado o foliculares

Monoterapia con Mabthera IV

Tratamiento inicial, 4 dosis a intervalos semanales

En el estudio clínico pivotal, 166 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B recidivante o quimiorresistente recibieron 375 mg/m² de MabThera IV en perfusión IV semanal hasta completar cuatro dosis. La tasa global de respuesta (ORR: overall response rate) en la población con intención de tratar (ITT) fue del 48% (IC del 95%: 41-56%), con un 6% de respuestas completas (RC) y un 42% de respuestas parciales (RP). La mediana proyectada del tiempo hasta la progresión (TTP: Time to progression or death) en los pacientes respondedores fue de 13,0 meses.

En un análisis de subgrupos, la ORR fue mayor en los pacientes con los subtipos histológicos B, C y D de la *International Working Formulation (IWF)* que en los que presentaban el subtipo A (58% y 12%, respectivamente), en los pacientes cuya lesión más grande era < 5 cm frente a aquellos con un diámetro máximo de las lesiones > 7 cm (53% y 38%, respectivamente) y, asimismo, mayor en los recidivantes con enfermedad quimiosensible que en los recidivantes con enfermedad quimiorresistente (definida como duración de la respuesta < 3 meses) (50% y 22%, respectivamente). La ORR fue del 78% en los pacientes que habían recibido previamente un autotrasplante de médula ósea (ATMO) frente al 43% en los pacientes sin ATMO. No se apreciaron efectos estadísticamente significativos (prueba exacta de Fisher) sobre la respuesta a MabThera IV para las siguientes variables: edad, sexo, grado del linfoma, diagnóstico inicial, presencia o ausencia de afección voluminosa, LDH normal o elevada, presencia de enfermedad extraganglionar.

Se apreció una correlación estadísticamente significativa entre las tasas de respuesta y el compromiso medular. Respondieron al tratamiento el 40% de los pacientes con compromiso de la médula ósea frente a un 59% de los pacientes sin compromiso de la misma (p = 0,0186). Este dato no se vio confirmado por un análisis de regresión logística escalonada, en el que se identificaron los siguientes factores pronóstico: tipo histológico, positividad bcl-2 en situación basal, resistencia a la última quimioterapia recibida y enfermedad voluminosa (bulky).

Tratamiento inicial, 8 dosis a intervalos semanales

En un estudio clínico multicéntrico con un solo grupo, 37 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B recidivante o quimiorresistente recibieron 375 mg/m² de MabThera en perfusión IV semanal hasta completar ocho dosis. La ORR fue del 57% (IC del 95%: 41-73%; RC: 14%; RP: 43%), con una mediana proyectada del tiempo hasta la progresión de 19,4 meses (intervalo: 5,3-38,9 meses) en los pacientes que respondieron al tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tratamiento inicial, enfermedad voluminosa, 4 dosis a intervalos semanales

En los datos combinados de tres estudios, 39 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B recidivante o quimiorresistente, con afección voluminosa (lesión ≥ 10 cm de diámetro), recibieron 375 mg/m² de MabThera en perfusión IV semanal hasta completar cuatro dosis. La ORR fue del 36% (IC del 95%: 21-51%; RC: 3%; RP: 33%), con una mediana del TTP de 9,6 meses (intervalo: 4,5-26,8 meses) en los pacientes que respondieron al tratamiento.

Retratamiento, 4 dosis a intervalos semanales

En un estudio multicéntrico con un solo grupo, 58 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B recidivante o quimiorresistente que habían tenido una respuesta clínica objetiva a una tanda anterior de MabThera IV recibieron retratamiento con 375 mg/m² de MabThera en perfusión IV semanal hasta completar cuatro dosis. Tres de ellos habían recibido dos tandas de MabThera antes del reclutamiento, por lo que recibieron una tercera tanda en el estudio. Dos pacientes recibieron dos veces retratamiento en el estudio. La ORR de los 60 retratamientos del estudio fue del 38% (IC del 95%: 26-51%; RC: 10%; RP: 28%), con una mediana proyectada del TTP de 17,8 meses (intervalo: 5,4-26,6 meses) en los pacientes que respondieron al tratamiento. Este resultado aventaja al TTP obtenido tras la tanda anterior de MabThera IV (12,4 meses).

Mabthera IV en asociación con quimioterapia

Tratamiento inicial

En un estudio abierto y aleatorizado, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratado previamente recibieron, bien quimioterapia CVP (750 mg/m² de ciclofosfamida, 1,4 mg/m² de vincristina hasta un máximo de 2 mg el día 1 y 40 mg/m²/día de prednisolona los días 1 a 5) cada 3 semanas durante 8 ciclos, bien 375 mg/m² de MabThera IV con CVP (R-CVP). MabThera IV se administró en el primer día de cada ciclo de tratamiento. Un total de 321 pacientes (R-CVP: 162; CVP: 159) recibieron tratamiento y fueron evaluados para determinar la eficacia.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. En la variable principal de valoración, el tiempo hasta el fracaso terapéutico, R-CVP proporcionó un beneficio significativo sobre CVP (27 frente a 6,6 meses, $p < 0,0001$, prueba de rangos logarítmicos). La proporción de pacientes con respuesta tumoral (RC, RC no confirmada, RP) fue significativamente más alta ($p < 0,0001$, prueba de chi χ^2 cuadrado) en el grupo de R-CVP (80,9%) que en el grupo de CVP (57,2%). El tratamiento con R-CVP prolongó significativamente el tiempo hasta la progresión de la enfermedad o la muerte en comparación con CVP (33,6 y 14,7 meses, respectivamente; $p < 0,0001$, prueba de rangos logarítmicos). La mediana de la duración de la respuesta fue de 37,7 meses en el grupo de R-CVP y de 13,5 meses en el grupo de CVP ($p < 0,0001$, prueba de rangos logarítmicos). La diferencia de supervivencia global entre los grupos de tratamiento revelaba un fuerte beneficio clínico ($p = 0,029$, prueba de rangos logarítmicos con estratificación por centros): la tasa de supervivencia a los 53 meses fue del 80,9% en el grupo de R-CVP y del 71,1% en el grupo de CVP.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los resultados de otros tres estudios aleatorizados con MabThera IV en asociación con una quimioterapia distinta a CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferón alfa) también demostraron mejoras significativas de la tasa de respuesta, los parámetros dependientes del tiempo y la supervivencia global. En la tabla 4 se resumen los resultados principales de los cuatro estudios.

Tabla 5 Resumen de los resultados principales de cuatro estudios de fase III aleatorizados en los que se evaluaron los beneficios de MabThera IV en asociación con diferentes regímenes quimioterápicos en linfomas foliculares

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

TTP: tiempo hasta la progresión o la muerte (Time to progression or death)

PFS: supervivencia sin progresión

TTF: tiempo hasta el fracaso del tratamiento (Time to treatment failure)

Tasa de SG: tasa de supervivencia en el momento de los análisis

Terapia de mantenimiento con Mabthera IV

LNH foliculares no tratados previamente

En un estudio de fase III prospectivo, abierto, multicéntrico e internacional, 1.193 pacientes con linfoma folicular avanzado no tratado previamente recibieron terapia de inducción con CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) o R-FCM (n = 44) según la elección del investigador. Un total de 1.078 pacientes respondieron a la terapia de inducción; de ellos, 1.018 se aleatorizaron a un grupo de terapia de mantenimiento con MabThera IV (n

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

= 505) o un grupo de observación (n = 513). Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a características basales y estadio clínico. La terapia de mantenimiento con MabThera IV consistió en una perfusión única de MabThera IV de 375 mg/m² de SC cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de dos años.

Al cabo de una mediana de observación de 25 meses desde la aleatorización, la terapia de mantenimiento con MabThera IV se había traducido en una mejora clínicamente importante y estadísticamente significativa de la variable principal de valoración, la supervivencia sin progresión (PFS: Progression-free survival) evaluada por el investigador, en comparación con la ausencia de terapia de mantenimiento en pacientes con LNH folicular no tratado previamente. Un comité institucional de revisión confirmó la mejora de la PFS (tabla 6).

Una ventaja significativa de la terapia de mantenimiento con MabThera IV se observó también en las variables secundarias de valoración: supervivencia sin acontecimientos (EFS: Event-free survival), tiempo hasta el próximo tratamiento del linfoma (TPTL), tiempo hasta la próxima quimioterapia (TPQ) y tasa global de respuesta (ORR) (tabla 6).

El análisis actualizado correspondiente a un periodo de observación de 73 meses (mediana) desde la aleatorización confirma los resultados del análisis principal (tabla 6).

Tabla 6 Cuadro general de los resultados relativos a la eficacia de la terapia de mantenimiento con MabThera IV en comparación con la observación (mediana del periodo de observación de 25 y 73 meses)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

<u>Parámetro de valoración de la eficacia</u>	<u>Análisis principal^a</u>		<u>Análisis actualizado^b</u>	
	<u>Mantenimiento o con rituximab</u>		<u>Mantenimiento o con rituximab</u>	
	<u>Observación</u> <u>N=513</u>	<u>rituximab</u> <u>N=505</u>	<u>Observación</u> <u>N=513</u>	<u>rituximab</u> <u>N=505</u>
<u>Variable de valoración principal</u>				
<u>Supervivencia sin progresión^c</u>				
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del acontecimiento (meses)	NA	NA	49	NA
Valor de <i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> < 0,0001	
HR [IC 95%] (estratificada)	0,50 [0,39;0,64]		0,58 [0,48;0,69]	
<u>Variables de valoración secundarias</u>				
<u>Supervivencia global</u>				
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del acontecimiento (meses)	NA	NA	NA	NA
Valor de <i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	<i>p</i> = 0,7246		<i>p</i> = 0,8959	
HR [IC 95%] (estratificada)	0,89 [0,45;1,74]		1,02 [0,71;1,47]	
<u>Tasa de respuesta global al final del periodo de terapia de mantenimiento o del periodo de observación</u>				
Pacientes evaluados al final del tratamiento	398	389	509	500
Pacientes con respuesta (RC, RCn, RP)	219/398 (55%)	288/389 (74%)	309/509 (61%)	395/500 (79%)
Valor de <i>p</i> (prueba de la χ^2)	<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> < 0,0001	
Pacientes sin respuesta	179/398 (45%)	101/389 (26%)	200/509 (40%)	105/500 (21%)
Pacientes con respuesta completa (RC/RCn)	190 (48%)	260 (67%)	268 (53%)	361 (72%)
Respuesta parcial (RP)	29 (7%)	28 (7%)	41 (8%)	34 (7%)
Enfermedad estable (EE)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Enfermedad progresiva (EP)	162 (41%)	79 (20%)	181 (36%)	86 (17%)
<u>Supervivencia sin acontecimientos</u>				
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del acontecimiento (meses)	38	NA	48	NA
Valor de <i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> < 0,0001	
HR [IC 95%] (estratificada)	0,54 [0,43;0,69]		0,61 [0,51;0,72]	
<u>Tiempo transcurrido hasta la administración del siguiente tratamiento contra el linfoma</u>				

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del acontecimiento (meses)	NA	NA	71	NA
Valor de p (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	$p=0,0003$		$p<0,0001$	
HR [IC 95%] (estratificada)	0,61 [0,46;0,80]		0,63 [0,52;0,76]	

<u>Parámetro de valoración de la eficacia</u>	<u>Análisis principal^a</u>		<u>Análisis actualizado^b</u>	
	<u>Observación</u> <u>N=513</u>	<u>Mantenimient o con rituximab</u> <u>N=505</u>	<u>Observación</u> <u>N=513</u>	<u>Mantenimient o con rituximab</u> <u>N=505</u>
<u>Tiempo transcurrido hasta la administración del siguiente tratamiento quimioterápico</u>				
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del acontecimiento (meses)	<u>NA</u>	NA	85	NA
Valor de p (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	$p=0,0011$		$p=0,0006$	
HR [IC 95%] (estratificada)	0,60 [0,44;0,82]		0,70 [0,57;0,86]	
<u>Tasa de transformación en la primera progresión</u>				
Pacientes con progresión	173	91	278	186
Pacientes con transformación	19/513 (4%)	11/505 (2%)	24/513 (5%)	16/505 (3%)

HR: *hazard ratio* (razón de riesgos instantáneos); NA: no se alcanzó. 1 mes = 30,4375 días (es decir, 365,25 días/12 meses).

Los valores de p y las HR de las variables de valoración del tipo del tiempo transcurrido hasta la aparición del acontecimiento se calcularon usando la prueba de rangos logarítmicos estratificada y la regresión de Cox estratificada, respectivamente. Los factores de estratificación fueron el tratamiento de inducción recibido y la respuesta al tratamiento de inducción. Los valores de p de las tasas de respuesta se calcularon usando la prueba de la χ^2 , y las *odds ratios* (razones de posibilidades) se calcularon usando la regresión logística (los análisis de la tasa de respuesta no se ajustaron).

- a Fecha límite de obtención de datos clínicos: 14 de enero de 2009. Mediana del periodo de observación: 25,5 meses
 b Fecha límite de obtención de datos clínicos: 31 de enero de 2013. Mediana del periodo de observación: 73 meses.
 c Basada en las evaluaciones de los investigadores.

La terapia de mantenimiento con MabThera IV proporcionó un beneficio clínico sistemático en todos los subgrupos ensayados (sexo [masculino, femenino], edad [< 60 años, ≥ 60 años], índice FLIPI [1, 2 o 3], terapia de inducción [R-CHOP, R-CVP o R-FCM]) e independientemente de la calidad de la respuesta a la terapia de inducción (RC o RP).

LNH folicular recidivante/refractario

En un estudio de fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, 465 pacientes con LNH folicular recidivante/refractario fueron distribuidos aleatoriamente en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

una primera fase a recibir terapia de inducción con CHOP (n = 231) o MabThera IV + CHOP (R-CHOP, n = 234). Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a características basales y estadío clínico. En una segunda fase, se aleatorizó a un total de 334 pacientes con remisión completa o parcial tras la terapia de inducción para recibir terapia de mantenimiento con MabThera IV (n = 167) o permanecer en observación (n = 167). La terapia de mantenimiento con MabThera consistió en una perfusión de MabThera IV de 375 mg/m² de superficie corporal cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de dos años.

En el análisis final de la eficacia se incluyó a todos los paciente aleatorizados a ambas partes del estudio. Después de una mediana de observación de 31 meses de los pacientes aleatorizados en la fase de inducción, los resultados de los pacientes con LNH recidivante o refractario del grupo de R-CHOP mejoraron significativamente en comparación con el grupo de quimioterapia CHOP (v. tabla 7).

Tabla 7 Fase de inducción: sinopsis de los resultados sobre la eficacia de CHOP frente a R- CHOP (mediana de observación: 31 meses)

	CHOP	R-CHOP	Valor de p	Reducción del riesgo ¹⁾
VARIABLES PRINCIPALES DE LA EFICACIA				
TRG ²⁾	74%	87%	0,0003	n.d.
RC ²⁾	16%	29%	0,0005	n.d.
RP ²⁾	58%	58%	0,9449	n.d.
VARIABLES SECUNDARIAS DE LA EFICACIA				
SG (mediana)	NA	NA	0,0508	32%
PFS(mediana)	19,4 meses	33,2 meses	0,0001	38%

¹⁾ Las estimaciones se efectuaron por *hazard ratios* (razón de riesgos instantáneos).

²⁾ Última respuesta tumoral según evaluación del investigador. La prueba estadística “principal” de la “respuesta” fue la prueba de tendencia de RC frente a RP frente a ninguna respuesta (p < 0,0001).

Abreviaturas: n.d.: no disponible; NA: no alcanzado; ORR: tasa global de respuesta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SG : supervivencia global ; PFS: supervivencia sin progresión.

Para los pacientes aleatorizados a la fase de mantenimiento del estudio, la mediana de observación fue de 28 meses desde la aleatorización para el mantenimiento. La terapia de mantenimiento con MabThera IV se tradujo en una mejora clínicamente importante y estadísticamente significativa de la variable de valoración principal, PFS (tiempo entre la aleatorización para el mantenimiento y la recaída, la progresión de la enfermedad o la muerte), en comparación con el grupo de sólo observación (p < 0,0001, prueba de rangos logarítmicos). La mediana de la PFS fue de 42,2 meses en el grupo de mantenimiento con MabThera IV frente a 14,3 meses en el grupo de observación. Aplicando un análisis de regresión de Cox, el riesgo de enfermedad progresiva o fallecimiento disminuyó en un 61% en el grupo de terapia de mantenimiento con MabThera IV en comparación con el grupo de observación (IC del 95 %, 45-72%). La tasa estimada de supervivencia sin progresión a los 12 meses según el método de Kaplan-Meier era del 78% en el grupo de mantenimiento con MabThera frente al 57% en el de observación. Un análisis de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

supervivencia global confirmó los beneficios significativos del mantenimiento con MabThera sobre la observación ($p = 0,0039$, prueba de rangos logarítmicos). La terapia de mantenimiento con MabThera IV redujo el riesgo de muerte en un 56% (IC del 95 %: 22-75%).

La mediana de la duración hasta un nuevo tratamiento del linfoma fue significativamente más larga en el grupo de tratamiento de mantenimiento con MabThera IV que en el de observación (38,8 frente a 20,1 meses; $p < 0,0001$, prueba de rangos logarítmicos). El riesgo de empezar un nuevo tratamiento disminuyó en un 50% (IC del 95%: 30 – 64%). En los pacientes con una RC/RCn (respuesta completa no confirmada) como mejor respuesta durante el tratamiento de inducción, el tratamiento de mantenimiento con MabThera IV prolongó significativamente la mediana de la supervivencia sin enfermedad (SSE) en comparación con el grupo de observación (53,7 frente a 16,5 meses; $p=0,0003$, prueba de rangos logarítmicos) (tabla 6). El riesgo de recaída de los pacientes con respuesta completa fue del 67% (IC del 95%: 39 – 82%).

Tabla 8 Fase de mantenimiento: sinopsis de los resultados sobre la eficacia de MabThera IV frente a sólo observación (mediana de observación: 28 meses)

Variables de la eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta la aparición de un acontecimiento (meses)			Disminución del riesgo
	Observación (n = 167)	MabThera (n = 167)	Rangos logarít. valor de p	
<i>Supervivencia sin progresión (PFS)</i>	14,3	42,2	< 0,0001	61%
<i>Supervivencia global</i>	NA	NA	0,0039	56%
<i>Tiempo hasta nuevo tratamiento del linfoma</i>	20,1	38,8	< 0,0001	50%
<i>Supervivencia sin enfermedad^a</i>	16,5	53,7	0,0003	67%
Análisis de subgrupos				
<u>PFS</u>				
CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71%
R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
RC	14,3	52,8	0,0008	64%
RP	14,3	37,8	< 0,0001	54%
<u>SG</u>				
CHOP	NA	NA	0,0348	55%
R-CHOP	NA	NA	0,0482	56%

NA: no se alcanzó; ^a: sólo aplicable a los pacientes con RC.

Los beneficios del tratamiento de mantenimiento con MabThera IV se confirmaron en todos los subgrupos analizados, con independencia del régimen de inducción (CHOP o R-CHOP) o la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RC o RP) (tabla 8). El

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

tratamiento de mantenimiento con MabThera IV prolongó significativamente la mediana de la PFS tanto en los pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con CHOP (mediana de PFS: 37,5 frente a 11,6 meses, $p < 0,0001$) como en los que respondieron al tratamiento de inducción con R-CHOP (mediana de PFS: 51,9 frente a 22,1 meses, $p < 0,0071$). El tratamiento de mantenimiento con MabThera IV también proporcionó un beneficio clínico significativo en la supervivencia global de los pacientes respondedores tanto a CHOP como a R-CHOP en la fase de inducción del estudio.

La terapia de mantenimiento con MabThera IV se tradujo en beneficios sistemáticos para todos los subgrupos de estudio [sexo (masculino, femenino), edad (≤ 60 años, > 60 años), estadio (III, IV), estado general según la OMS (0 frente a > 0), síntomas B (ausentes, presentes), afectación de la médula ósea (“no” frente a “sí”), IPI (0 – 2 frente a 3 – 5), FLIPI (0 – 1 frente a 2 frente a 3 – 5), número de localizaciones extranodales (0 – 1 frente a > 1), número de localizaciones nodales (< 5 frente a ≥ 5), número de regímenes anteriores (1 frente a 2), mejor respuesta a tratamiento anterior (RC/RP frente a sin cambios/EP), hemoglobina (< 12 g/dl frente a ≥ 12 g/dl), β_2 -microglobulina (< 3 mg/l frente a ≥ 3 mg/l), LDH (elevada, no elevada), salvo en el pequeño subgrupo de pacientes con afección voluminosa.

Linfomas no hodgkin difusos de células B grandes

En un ensayo abierto y aleatorizado, un total de 399 pacientes ancianos no tratados previamente (edad: 60-80 años) que padecían linfomas difusos de células B grandes recibieron quimioterapia CHOP estándar (ciclofosfamida: 750 mg/m²; doxorubicina: 50 mg/m²; vincristina 1,4 mg/m² hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona: 40 mg/m²/día los días 1-5) cada 3 semanas, durante 8 ciclos, o bien MabThera IV 375 mg/m² + CHOP (R-CHOP). MabThera IV se administró en el primer día de cada ciclo de tratamiento.

En el análisis final de la eficacia se incluyó a todos los pacientes aleatorizados (CHOP: 197; R-CHOP: 202), y la mediana de la duración del seguimiento fue de aproximadamente 31 meses. Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a características basales y estado clínico de los pacientes. En el análisis final se confirmó que en el grupo de R-CHOP había aumentado significativamente la duración de la supervivencia sin acontecimientos (la variable principal de la eficacia, siendo los acontecimientos la muerte, la recaída o la progresión del linfoma, o la instauración de un nuevo tratamiento del linfoma) ($p=0,0001$). Las estimaciones de Kaplan-Meier de la mediana de supervivencia sin acontecimientos eran de 35 meses en el grupo de R-CHOP frente a 13 meses en el grupo de CHOP, lo que representa una reducción del riesgo del 41%. A los 24 meses, las estimaciones de la supervivencia global eran del 68,2% para el grupo de R-CHOP frente al 57,4% en el grupo de CHOP. Un análisis ulterior de la duración de la supervivencia global, realizado con una mediana del seguimiento de 60 meses, confirmó la ventaja de R-CHOP sobre CHOP ($p=0,0071$), lo que representa una reducción del riesgo del 32%.

El análisis de todos los parámetros secundarios (tasas de respuesta, supervivencia sin progresión, supervivencia sin enfermedad, duración de la respuesta) corroboró el efecto del tratamiento con R-CHOP comparado con el régimen CHOP. La tasa de respuesta

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

completa después del ciclo 8 fue del 76,2% en el grupo de R-CHOP y del 62,4% en el grupo de CHOP ($p = 0,0028$). El riesgo de progresión de la enfermedad disminuyó en un 46%, y el riesgo de recaída, en un 51%.

En todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, IPI ajustado por la edad, estadio de Ann Arbor, ECOG, beta₂-microglobulina, LDH, albúmina, síntomas B, enfermedad voluminosa, enfermedad extranodal, afectación medular), el índice de riesgo para la supervivencia sin acontecimientos y la supervivencia global (R-CHOP en relación con CHOP) era menor de 0,83 y 0,95, respectivamente. Según el IPI ajustado por la edad, el régimen R-CHOP se acompañó de mejoras en los resultados tanto en los pacientes de algo riesgo como en los de bajo riesgo.

Leucemia linfocítica crónica no tratada previamente y recidivante/refractaria

En dos ensayos abiertos y aleatorizados, un total de 817 pacientes con LLC no tratados previamente y 552 con LLC recidivante/refractaria recibieron quimioterapia FC (fludarabina: 25 mg/m²; ciclofosfamida: 250 mg/m²; días 1-3) cada 4 semanas, durante 6 ciclos, o MabThera IV + FC (R-FC). MabThera IV se administró en una dosis de 375 mg/m² durante el primer ciclo un día antes de la quimioterapia y de 500 mg/m² el día 1 de cada ciclo siguiente. Se analizó la eficacia en un total de 810 pacientes (R-FC: 403; FC: 407) del estudio del tratamiento de primera línea (tabla 8) y 552 pacientes (R-FC: 276; FC: 276) del estudio de LLC recidivante/refractaria (tabla 11).

En un estudio de primera línea, después de un tiempo de observación promedio de 20,7 meses, la supervivencia sin progresión, variable de valoración principal, fue de 40 meses (mediana) en el grupo de R-FC y de 32 meses en el grupo de FC ($p < 0,0001$, prueba de rangos logarítmicos) (Tabla 9). El análisis de la supervivencia global reveló una supervivencia mejorada en el grupo de R-FC ($p = 0,0427$, prueba de rangos logarítmicos); sin embargo, se requiere un seguimiento más largo para confirmar estos resultados: después de un tiempo de observación promedio de 48.1 meses, la mediana de PFS fue de 55 meses en el grupo con R-FC y de 33 meses en el grupo con FC ($p < 0,0001$, prueba de rangos logarítmicos) y los análisis de supervivencia global continuaron mostrando un beneficio significativo del tratamiento con FC sobre la quimioterapia sola ($p=0.0319$, prueba de rangos logarítmicos). Considerando el riesgo basal de enfermedad, en casi todos los subgrupos analizados se observaron sistemáticamente beneficios en la supervivencia sin progresión (i.e. Binet estadios A-C) y fue confirmado con un seguimiento a largo plazo (Tabla 10).

Tabla 9 Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica: sinopsis de los resultados sobre la eficacia de MabThera IV + FC frente a FC sola (mediana de observación: 20,7 meses).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Variables de la eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta la aparición de un acontecimiento (meses)			Disminución del riesgo
	FC (n = 407)	R-FC (n = 403)	Rangos logarít. valor de p	
Supervivencia sin progresión (PFS)	32,2 (32.8)***	39,8 (55.3)***	< 0,0001 (< 0,0001)***	0.56 (0.55)***
Supervivencia global	NA (NA)***	NA (NA)***	0,0427 (0.0319)***	0.64 (0.73)***
Supervivencia sin acontecimientos	31,1 (31.3)***	39,8 (51.8)***	< 0,0001 (< 0,0001)***	0.55 (0.56)***
Tasa de respuesta (RC, RPn o RP)	72,7%	86,1%	< 0,0001	n.p.
Tasas de RC	17,2%	36,0%	< 0,0001	n.p.
Duración de la respuesta *	34,7 (36.2)***	40,2 (57.3)***	0,0040 (< 0,0001)***	0.61 (0.56)***
Supervivencia sin enfermedad (SSE)**	NA (48.9)***	NA (60.3)***	0,7882 (0.0520)***	0.93 (0.69)***
Tiempo hasta nuevo tratamiento de la LLC	NA (47.2)***	NA (69.7)***	0,0052 (< 0,0001)***	0.65 (0.58)***

Tasa de respuesta y tasas de RC analizadas mediante la prueba de χ cuadrado.

***: Los valores entre paréntesis corresponden a 48,1 meses el tiempo medio de observación (población ITT: 409 FC, 408 R-FC).

NR: No se ha alcanzado

NA: no aplicable

*: sólo aplicable a los pacientes con RC, RPn o RP como respuesta al final del tratamiento

NA: no se alcanzó n.p.: no procede

** : sólo aplicable a los pacientes con RC como respuesta al final del tratamiento

Tabla 10 Los cocientes de riesgo de supervivencia libre de progresión según Binet etapa (ITT) - 20,7 meses de tiempo medio de observación

Progression-free survival (PFS)	Número de pacientes		Cociente de riesgo (95% CI)	Log-Rank p value
	FC	R-FC		
Estadio A de Binet	22 (22)*	18 (18)*	0.13 (0.03; 0.61) (0.39 (0.15; 0.98))*	0.0025 (0.0370)*
Estadio B de Binet	257 (259)*	259 (263)*	0.45 (0.32; 0.63) (0.52 (0.41; 0.66))*	<0.0001 (<0.0001)*
Estadio C de Binet	126 (126)*	125 (126)*	0.88 (0.58; 1.33) (0.68 (0.49; 0.95))*	0.5341 (0.0215)*

CI: Intervalo confidencial. *Valores que corresponden a 48.1 meses de tiempo medio de observación (población ITT: 409 FC, 408 R-FC).

En el estudio de la LLC recidivante/refractaria, la mediana de la supervivencia sin progresión, variable principal de valoración, fue de 30,6 meses en el grupo de R-FC y de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

20,6 meses en el de FC ($p=0,0002$, prueba de rangos logarítmicos). Considerando el riesgo basal de enfermedad, en casi todos los subgrupos analizados se observaron beneficios en la supervivencia sin progresión. Se describió una mejora ligera, pero no significativa, de la supervivencia global en el grupo de R-FC comparado con el de FC.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 11 Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica recidivante/refractaria: sinopsis de los resultados sobre la eficacia de MabThera IV + FC frente a FC sola (mediana de observación: 25,3 meses)

Variables de la eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta la aparición de un acontecimiento (meses)			Disminución del riesgo
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Rangos logarít. valor de p	
<i>Supervivencia sin progresión (PFS)</i>	20,6	30,6	0,0002	35%
<i>Supervivencia global</i>	51,9	NA	0,2874	17%
<i>Supervivencia sin acontecimientos</i>	19,3	28,7	0,0002	36%
<i>Tasa de respuesta (RC, RPn o RP)</i>	58,0%	69,9%	0,0034	n.p.
<i>Tasas de RC</i>	13,0%	24,3%	0,0007	n.p.
<i>Duración de la respuesta *</i>	27,6	39,6	0,0252	31%
<i>Supervivencia sin enfermedad (SSE)**</i>	42,2	39,6	0,8842	-6%
<i>Tiempo hasta nuevo tratamiento de la LLC</i>	34,2	NA	0,0024	35%

Tasa de respuesta y tasas de RC analizadas mediante la prueba de χ cuadrado.

NA: no se alcanzó n.p.: no procede

* sólo aplicable a los pacientes con RC, RPn o RP como mejor respuesta global

** : sólo aplicable a los pacientes con RC como mejor respuesta global

Los resultados de otros estudios de apoyo con MabThera IV en asociación con otros regímenes quimioterápicos (incluidos CHOP, FCM, PC y PCM, bendamustina y cladribina) para el tratamiento de la LLC también han demostrado altas tasas globales de respuesta y tasas prometedoras de PFS sin un aumento relevante de la toxicidad.

Estudio de la velocidad de la perfusión de 90 minutos de Mabthera IV (U4391g)

Linfoma no Hodgkin folicular sin tratamiento previo y linfoma no hodgkin de células B difusas

En un estudio prospectivo, abierto, fase III, multicéntrico, de un solo brazo, 363 pacientes sin tratamiento previo de LDCBG recibieron 375 mg/m² de MabThera IV + quimioterapia CHOP, o sin tratamiento previo de LNH recibieron 375 mg/m² + quimioterapia CVP, se les administró MabThera IV en una perfusión de 90 minutos para evaluar la seguridad de la perfusión de 90 minutos. Se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa.

Los pacientes fueron elegibles para continuar en el estudio solo si no experimentaron una reacción adversa relacionada a la perfusión de grado 3 y 4 en el ciclo 1 (Velocidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

habitual de perfusión de MabThera IV) y si tenían un recuento de linfocitos circulantes $\leq 5000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2. Los pacientes que continuaron recibieron la perfusión de MabThera IV en el ciclo 2 de la siguiente forma: 20% del total de la dosis en los primeros 30 minutos y el 80% restante en los 60 minutos restantes. Los pacientes que toleraron la primera perfusión de MabThera IV (ciclo 2) en 90 minutos continuaron recibiendo las siguientes perfusiones de MabThera IV en perfusiones de 90 minutos para el resto del tratamiento (hasta el ciclo 6 u 8).

La variable principal de evaluación del estudio fue el desarrollo de toxicidad grado 3 y 4 relacionada con la perfusión (Reacción adversa objetivo) en pacientes que recibieron una perfusión de 90 minutos de MabThera IV.

La tasa de las RRI de grado 3 y 4 en el día y/o el día siguiente de la perfusión de 90 minutos MabThera IV en el ciclo 2 fue 1.1% (IC 95% [0.3%, 2.8%]). La tasa de las RRI de grado 3 y 4 en cualquier ciclo (ciclos 2 – 8) en las perfusiones de 90 minutos fue 2,8% (95% IC [1,3%, 5,0%]) (v. Tabla 12). No se observaron reacciones agudas fatales relacionadas con la perfusión (v. 2.6. Reacciones adversas, ensayos clínicos).

Tabla 12 Descripción general de la tasa de reacciones relacionadas con la perfusión de grado 3 y 4 en el ciclo 2 y en cualquier ciclo (ciclos 2-8)*

No (%) de pacientes experimentando :	R-CHOP n = 250	R-CVP n = 113	Total n = 363
RRI con inicio en el día y/o el día siguiente de la perfusión rápida de MabThera IV en el ciclo 2			
- Grado 3 y 4 RRI (variable principal de evaluación)	0 (0.0%)	4 (3.5%)	4 (1.1%)
RRI con inicio en el día y/o el día siguiente de la perfusión de MabThera IV en los ciclos 2 - 8			
- Grado 3 y 4 RRI	4 (1.6%)	6 (5.3%)	10 (2.8%)

- RAMs ocurridos con anterioridad al Ciclo 2 no se resumen. RRI son las reacciones adversas relacionados con la perfusión que figuran en los SAP que se produjeron en el día y / o el día después de la perfusión de MabThera IV

Formulación intravenosa

Artritis reumatoide

La eficacia y la seguridad de MabThera IV para aliviar los signos y síntomas de la artritis reumatoide quedó demostrada en tres estudios multicéntricos, fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados. Los pacientes elegibles tenían AR activa grave, diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR). MabThera IV se administró en dos perfusiones intravenosas separadas por un intervalo de 15 días. Cada dosis estuvo precedida por una perfusión IV de 100 mg de metilprednisolona. Todos los pacientes recibieron metotrexato oral concomitantemente. Además, en el estudio WA17042, todos los pacientes recibieron concomitantemente glucocorticoides orales los días 2 al 7 y los días 8 al 14 después de la primera perfusión.

Los criterios de retratamiento fueron diferentes entre los estudios que utilizan uno de los dos enfoques, los de “tratamiento para la remisión” en el cual los pacientes fueron tratados no más frecuentemente que cada 6 meses sí no tenían remisión del DAS28 (i.e.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DAS28-ESR ≥ 2.6) y los de la estrategia “tratamiento necesario” (tratamiento PRN), basado en la actividad de la enfermedad y/o la reaparición de los síntomas clínicos (articulaciones inflamadas y dolorosas ≥ 8) y se trataron no antes de 16 semanas.

El estudio WA17042 (REFLEX), en el que participaron 517 pacientes que no habían respondido adecuadamente a uno o más inhibidores del TNF o no los toleraban. El endpoint primario era el porcentaje de pacientes con una respuesta ACR20 en la semana 24. Los pacientes recibieron dos perfusiones IV de 1.000 mg de MabThera IV o placebo. El seguimiento de los pacientes se prolongó más allá de la semana 24 para evaluar los endpoints a largo plazo, incluida una evaluación radiográfica a las 56 semanas. Durante este periodo, los pacientes podían recibir nuevos ciclos de Mabthera IV según el protocolo de un estudio de extensión abierto. En el protocolo abierto los pacientes recibieron ciclos adicionales sobre la base de los criterios del tratamiento PRN.

El estudio WA17045 (SERENE) incluyó 511 pacientes que presentaron una respuesta inadecuada al metotrexato (MTX-IR) y que no recibieron la terapia biológica previa. El endpoint primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20 en la semana 24. Los pacientes recibieron dos perfusiones IV de 500 mg de placebo o 2 perfusiones IV de 1.000 mg de MabThera IV. El seguimiento de los pacientes se prolongó más allá de la semana 24 para evaluar los endpoints a largo plazo y pudieran recibir nuevos ciclos de MabThera IV de acuerdo a los criterios del tratamiento para la remisión. Se realizó una comparación de dosis activa en la semana 48.

Parámetros de actividad de la enfermedad

En estos estudios, la administración de 2 dosis de 1000 mg de Mabthera IV aumento significativamente la proporción de pacientes con una mejora del índice ACR de un 20% como mínimo en comparación con los pacientes tratados con metotrexato solo (tabla 13). El efecto terapéutico fue similar independientemente de variables como: edad, sexo, superficie corporal, raza, número de tratamientos anteriores o estado clínico de los pacientes. Los pacientes seropositivos para auto-anticuerpos relacionados con la enfermedad (RF y / o anti-CCP) demostraron consistentemente alta eficacia en comparación con los estudios de MTX solo. La eficacia en pacientes seropositivos fue mayor que la observada en pacientes seronegativos en los que la eficacia era moderada.

También se observó una mejoría clínica y estadísticamente significativa de todos los componentes de la respuesta ACR (número de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluación global del paciente y del médico, índice HAQ [medida de la incapacidad funcional], evaluación del dolor y proteína C-reactiva [mg/dl]).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 14 Comparación entre estudios de la respuesta ACR en la semana 24 (población ITT)

	Tiempo de medición	Respuesta ACR	Placebo+MTX	RTX+MTX (2 x 1000 mg)
Estudio WA17042 (TNF-IR)	Semana 24		N= 201	N= 298
		ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
		ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
		ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
Estudio WA17045 (MTX-IR)	Semana 24		N=172	N=170
		ACR20	40 (23%)	86 (51%)***
		ACR50	16 (9%)	44 (26%)***
		ACR70	9 (5%)	17 (10%)

Diferencia significativa frente al placebo en el tiempo de medición primaria: ***p ≤ 0,0001; **p ≤ 0,001; *p < 0,05

En los pacientes tratados con MabThera IV fue significativamente mayor el descenso del índice de actividad de la enfermedad (DAS28) que en los que recibieron metotrexato solo. Una respuesta EULAR buena o moderada la alcanzó un número significativamente mayor de pacientes tratados con MabThera IV que con metotrexato solo (tabla 14).

Tabla 14 Comparación entre estudios de las respuestas DAS28 y EULAR (población ITT)

	Placebo+MTX	RTX +MTX (2 x 1000mg)
Estudio WA17042 (TNF-IR)		
Cambio en DAS28 en la semana 24		
<i>n</i>	n=201	n=298
<i>media</i>	-0.4	-1.9***
Respuesta EULAR (semana 24)		
<i>n</i>	n=201	n=298
<i>moderada</i>	20 %	50 %***
<i>buena</i>	2 %	15 %***
Estudio WA17045 (MTX-IR)		
Cambio en DAS28 en la semana 24		
<i>n</i>	n=171	n=168
<i>media</i>	-0.8	-1.7***
Respuesta EULAR (semana 24)		
<i>n</i>	n=172	n=170
<i>moderada</i>	29 %	51 %***
<i>buena</i>	5 %	12 %***

Diferencia significativa frente al placebo en el tiempo de medición primaria: ***p ≤ 0,0001; **p ≤ 0,001; *p < 0,05

Inhibición del daño articular

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En estudios WA17042 y WA17047 el daño articular estructural se evaluó radiográficamente y se expresó como el cambio del índice total de Sharp (ITS) y sus componentes, la puntuación de la erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular.

En el estudio WA17042, llevado a cabo en pacientes con TNF-IR que recibieron MabThera IV en combinación con metotrexato demostraron progresión radiográfica significativamente menor a las 56 semanas a comparación con los pacientes del grupo de metotrexato solo. Una mayor proporción de pacientes tratados con MabThera IV tampoco tuvo progresión erosiva más allá de las 56 semanas.

Estudio WA17047, llevado a cabo en pacientes sin tratamiento previo con MTX (755 pacientes con artritis reumatoide temprana de entre 8 semanas a 4 años de duración), evaluaron la prevención del daño estructural articular como su endpoint primario (v. 2.4 Advertencias y Precauciones). Los pacientes recibieron placebo, 2 x 500 mg o 2 x 1.000 mg de MabThera IV en perfusión. Desde la semana 24 los pacientes podrían recibir más ciclos de MabThera IV (o placebo hasta la semana 104) basado en el criterio de "Tratamiento para la remisión". El objetivo principal de cambio del índice total de Sharp (ITS), ha demostrado que el tratamiento sólo con MabThera IV en una dosis de 2 x 1000 mg en combinación con metotrexato redujo significativamente la tasa de progresión del daño articular (PJD) a las 52 semanas en comparación con placebo + MTX (v. Tabla 15). La reducción de la PJD se debió principalmente a una reducción significativa en el cambio en la puntuación de la erosión.

La inhibición de la tasa de progresión del daño articular se observó también a largo plazo. El análisis radiográfico a los 2 años de estudio WA17042 demostraron significativamente la reducción de la progresión de daño articular estructural en pacientes tratados con MabThera IV (2 x 1000 mg) + MTX frente a MTX solo, así como una proporción significativamente mayor de pacientes sin progresión del daño en las articulaciones durante un período de 2 años.

Tabla 15 Resultados radiográficos al cabo de 1 año en los estudios WA17042 y WA17047 (población MITT)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

	Placebo+MTX	RTX+MTX (2 × 1000 mg)
<u>Estudio WA17042 (TNF-IR)</u>	<i>n=184</i>	<i>n=273</i>
Cambio promedio desde el inicio:		
<i>Resultado del cambio del índice total de Sharp</i>	2.30	1.01*
<i>Erosiones</i>	1.32	0.60*
<i>Resultado del estrechamiento del espacio articular</i>	0.98	0.41**
Proporción de pacientes sin cambios radiográficos	46%	53% NS
Proporción de pacientes sin cambios erosivos	52%	60% NS
<u>Estudio WA17047 (MTX- naïve)</u>	<i>n=232</i>	<i>n=244</i>
Cambio promedio desde el inicio:		
<i>Resultado del cambio del índice total de Sharp</i>	1.079	0.359**
<i>Erosiones</i>	0.738	0.233***
<i>Resultado del estrechamiento del espacio articular</i>	0.341	0.126
Proporción de pacientes sin cambios radiográficos	53%	64%*
Proporción de pacientes sin cambios erosivos	55%	67%*

En la semana 52 fueron evaluados los resultados radiográficos en el estudio WA17047 y la Semana 56 en el estudio WA17042. 150 pacientes originalmente asignados al azar a placebo + MTX en WA17042 recibieron al menos un ciclo de RTX + MTX en un año.
* P < 0.05, ** p < 0.001, *** p < 0.0001, NS no significativo

Parámetros de la calidad de vida

Los pacientes tratados con MabThera IV refirieron una mejora de todos los parámetros autoevaluados (cuestionarios HAQ-DI, FACIT-F y SF-36). Se alcanzaron reducciones significativas en los índices de incapacidad (HAQ-DI) y fatiga (FACIT-F), así como una mejoría de los aspectos de salud física y mental del cuestionario SF-36 en los pacientes tratados con MabThera IV en comparación con los que recibieron metotrexato solo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 16 Estudio comparativo entre HAQ- DI y FACIT-F

	Placebo+MTX ¹	RTX+MTX ¹ (2 × 1000mg)
Estudio WA17042 (TNF-IR)	n=201	n=298
- Cambio promedio en HAQa en la semana 24	-0.1	-0.4***
- % pacientes con HAQ DMCI en la semana 24	20%	51%
- cambio promedio en FACIT-F ^b en la semana 24	-0.5	-9.1***
Estudio WA17045 (MTX-IR)	n=172^a (170)^b	n=170^a (168)^b
- Cambio promedio en HAQa en la semana 24	-0.21	-0.42***
- % pacientes con HAQ DMCI en la semana 24	48%	58%*
- cambio promedio en FACIT-F ^b en la semana 24	2.7	6.4***

^a Cuestionario de evaluación de salud (HAQ), ^b evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT-fatiga)
Diferencia significativa frente al placebo en el punto de tiempo principal:

* p <0,05, ** p <0,001 *** p ≤ 0,0001

(Prueba de CMH para el cambio categórico, ANOVA para el cambio promedio, tenga en cuenta que se muestran los cambios medios sin ajustar).

Tabla 17 Comparaciones del estudio transversal de encuestas de salud resumidas (SF-36).

	Placebo+MTX	RTX +MTX (2 × 1000 mg)
<u>Study WA17042 (TNF-IR)</u>	n=197	n=294
Salud física		
Cambio promedio en la semana 24	0.9	5.8***
% pacientes con DMCI en la semana 24	13%	48%***
Salud mental		
Cambio promedio en la semana 24	1.3	4.7**
% pacientes con DMCI en la semana 24	20%	38%**
<u>Study WA17045 (MTX-IR)</u>	n=147	n=155
Salud física		
Cambio promedio en la semana 24	2.7	5.9***
% pacientes con DMCI en la semana 24	31%	48%
Salud mental		
Cambio promedio en la semana 24	2.1	4.4**
% pacientes con DMCI en la semana 24	24%	35%*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

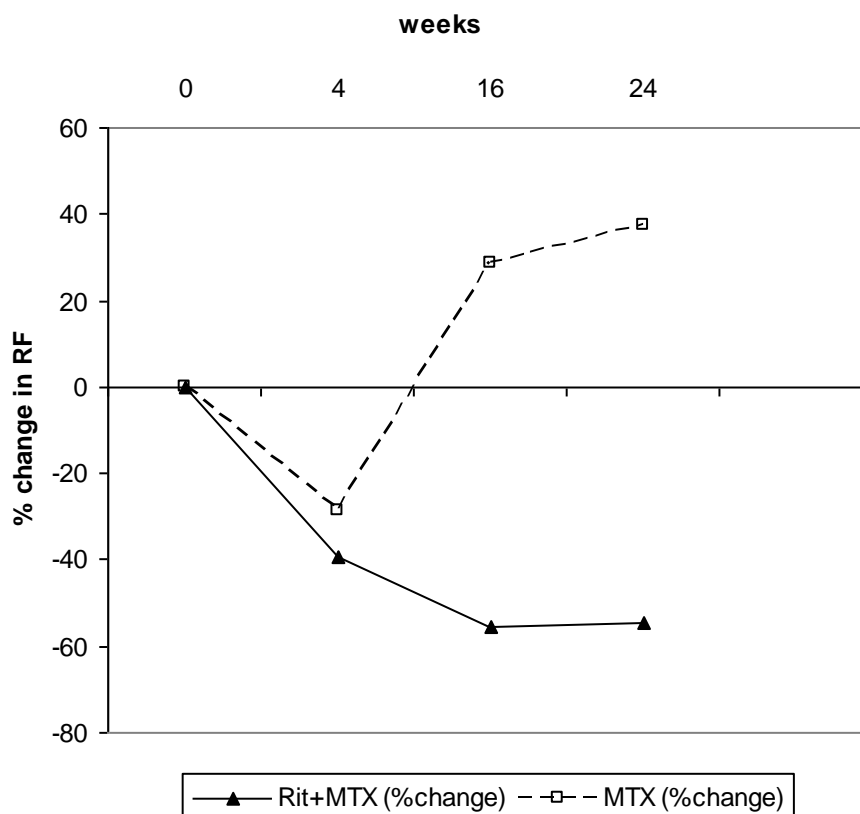
DMCI = diferencia mínima clínicamente importante se define como un aumento de: > 6,33 para la puntuación de salud mental y > 5,42 para la puntuación de la salud física. % de los pacientes en función del número de pacientes evaluables (N)
Diferencia significativa respecto al placebo en el punto de tiempo principal: * p < 0,05, ** p < 0,001, *** p < 0,0001 (CMH prueba para el cambio categórico, ANOVA para el cambio promedio - tenga en cuenta que se muestran los cambios sin ajustes).

Evaluaciones de laboratorio

En los estudios clínicos, aproximadamente el 10% de los pacientes con artritis reumatoide presentaban HACA. En la mayoría de los pacientes, la detección de HACA no se asoció a deterioro clínico o un mayor riesgo de reacciones a las perfusiones siguientes. La presencia de HACA puede estar relacionada con un empeoramiento de las reacciones a la perfusión o de reacciones alérgicas tras la segunda perfusión de nuevos ciclos; en raras ocasiones se ha observado falla en la depleción de células B después de nuevos ciclos de tratamiento.

Entre los pacientes con un resultado positivo en el análisis del factor reumatoide (FR), en los tres estudios se produjeron descensos pronunciados de las concentraciones de FR tras el tratamiento con MabThera IV (intervalo: 45-64%, figura 1).

Figura 1 Cambio porcentual de la concentración total de FR a lo largo del tiempo en el estudio 1 (población ITT, pacientes FR-positivos)



weeks = semanas

% change in RF = cambio porcentual de FR

Rit+MTX (% change) = Rit + MTX (cambio porcentual)

MTX (% change) = MTX (cambio porcentual)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Las concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas totales, los recuentos totales de linfocitos y las cifras de leucocitos se mantuvieron en general dentro de límites normales tras la administración con MabThera IV, con la excepción de una caída transitoria del número de leucocitos en las primeras cuatro semanas tras el tratamiento. Los títulos de anticuerpos específicos IgG contra antígenos de parotiditis, rubéola, varicela, toxoide tetánico, influenza y *Streptococcus pneumococci* permanecieron estables durante 24 horas tras la exposición a MabThera IV en los pacientes con artritis reumatoide.

Los efectos de rituximab en diversos biomarcadores se evaluaron en los pacientes participantes en un estudio clínico. En este subestudio se evaluó el impacto de un ciclo único de rituximab en los niveles de marcadores bioquímicos, a saber: marcadores de inflamación (interleucina 6, proteína C-reactiva, proteína SAA [suero amiloide A], proteína S100 isotipos A8 y A9), autoanticuerpos (FR y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados) producción y recambio óseo (osteocalcina y péptido aminoterminal del procolágeno [P1NP]). El tratamiento con Mabthera IV, en monoterapia o en asociación con metotrexato o ciclofosfamida, redujo los niveles de marcadores inflamatorios significativamente en comparación con el metotrexato solo durante las primeras 24 horas de seguimiento. Los niveles de marcadores de recambio óseo, osteocalcina y P1NP aumentaron significativamente con rituximab en comparación con metotrexato solo.

Eficacia a largo plazo con Múltiples ciclos de tratamiento

Los pacientes en estudios clínicos se sometieron a un retratamiento basado en el “tratamiento para la remisión” o en el “tratamiento PRN”. Repetidos ciclos de MabThera IV mantuvieron o mejoraron el beneficio del tratamiento, independientemente de la estrategia de tratamiento (Tratamiento para la remisión o tratamiento PRN) (Figura 2). Sin embargo, el tratamiento para la remisión generalmente proporciona una mejor respuesta y un mayor control de la actividad de la enfermedad según lo indicado por los resultados a lo largo del tiempo por ACRn, DAS28-VHS y HAQ-DI. Los pacientes en tratamiento con PRN también experimentaron reaparición de los síntomas de la enfermedad entre los ciclos, como se observó en los resultados con DAS28-VHS los cuales fueron muy parecidos a los niveles del pretratamiento antes de cada ciclo (Tabla 18).

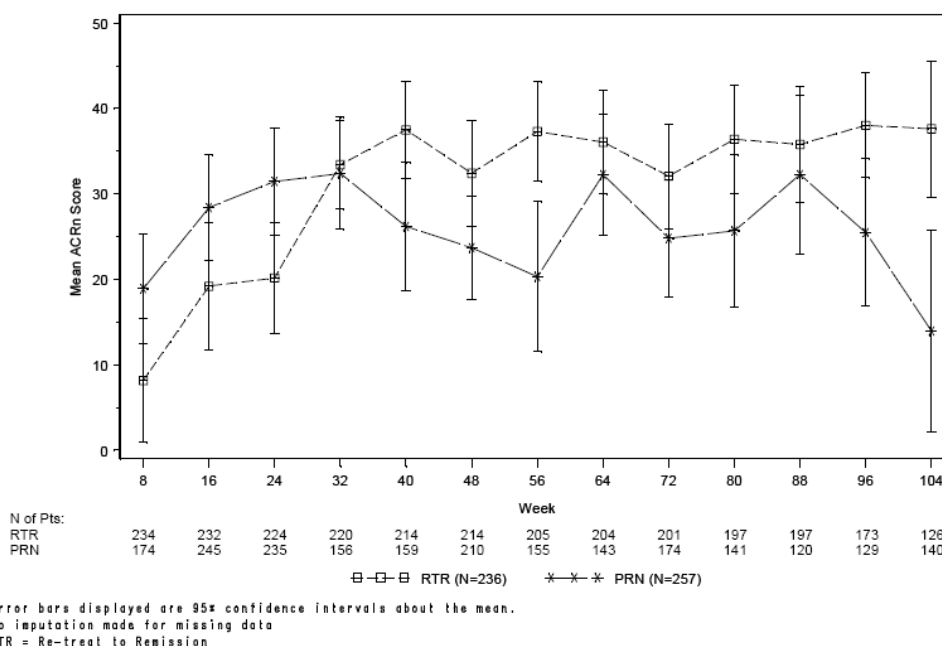
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 18 Valores basales previos a cada ciclo de los parámetros de la actividad de la enfermedad.

Población	Parámetro	C1	C2	C3	C4	C5
<u>Tratamiento para la remisión</u>		<i>N=236</i>	<i>N=218</i>	<i>N=198</i>	<i>N=156</i>	<i>N=83</i>
	<i>Promedio LB DAS</i>	6.6	4.9	4.6	4.6	4.7
	<i>Media LB ACRn</i>	-	22.7	25.5	26.5	26.3
<u>Tratamiento PRN</u>		<i>N=257</i>	<i>N=182</i>	<i>N=139</i>	<i>N=85</i>	<i>N=39</i>
	<i>Promedio LB DAS</i>	6.7	6.2	6.2	5.9	6.0
	<i>Media LB ACRn</i>	-	-5.3	-11.1	-10.9	-4.2

Cambio positivo en ACRn = mejora
LB= Basal

Figura 2 Representación gráfica del valor medio de ACRn en el tiempo según criterios de tratamiento (población MTX-RI)



Mean ACRr Score = Índice ACRn medio
N of Pts = N° de ptes.
Week = Semana
RTR = RTR
PRN = p.r.n

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Error bars displayed are 95% confidence interval about the mean = Las barras de error mostradas constituyen intervalos de confianza del 95% para la media.

No imputation made for missing data = Sin imputación por datos faltantes.

RTR = Retratamiento hasta la remisión

Estudio con una velocidad de perfusión de 12 minutos (ML25641)

En un ensayo multicéntrico, sin enmascaramiento, con un solo grupo, 351 pacientes con artritis reumatoide activa moderada o grave que habían tenido una respuesta inadecuada al menos a un inhibidor del TNF y habían recibido metotrexato debían recibir 2 ciclos de tratamiento con MabThera IV. Se consideró que podían participar en el estudio los pacientes que no hubieran recibido previamente tratamiento con MabThera IV ($n = 306$) y los que hubieran recibido 1-2 ciclos previos de MabThera IV 6-9 meses antes del inicio del estudio ($n = 45$).

Los pacientes recibieron 2 ciclos de MabThera IV en dosis de 2×1000 mg + tratamiento con metotrexato, administrándose el primer ciclo los días 1 y 15 y el segundo ciclo 6 meses después, los días 168 y 182. La primera perfusión del primer ciclo (perfusión del día 1) se administró en un periodo de 4,25 horas (255 minutos). La segunda perfusión del primer ciclo (perfusión del día 15) y ambas perfusiones del segundo ciclo (perfusiones de los días 168 y 182) tuvieron una duración de 2 horas (120 minutos). Se retiró del estudio a todos los pacientes que presentaran con cualquier perfusión una reacción seria relacionada con la misma.

El objetivo principal de este estudio era evaluar la seguridad de la administración de la segunda perfusión del primer ciclo del estudio de MabThera IV con una duración de 2 horas (120 minutos).

La incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión el día 15 fue del 6,5% (IC 95%: 4,1%-9,7%), cifra que concuerda con la tasa observada históricamente. No se observó ninguna reacción seria relacionada con la perfusión. Los datos correspondientes a las perfusiones de los días 168 y 182 (perfusión de 120 minutos) demuestran una baja incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión, similar a la tasa observada históricamente, sin que se produjeran reacciones serias relacionadas con la perfusión (v. 2.6. *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

Se reclutó y trató a un total de 197 pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa en un estudio de no inferioridad controlado con tratamiento activo, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico. Los pacientes tenían 15 o más años de edad y se les había diagnosticado granulomatosis de Wegener activa (75% de los pacientes) o poliangitis microscópica (PAM) (24%) según los criterios de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (el 1% de los pacientes presentaban una VAA de tipo desconocido).

Se aleatorizó a los pacientes en la proporción 1:1 para recibir, ciclofosfamida oral diariamente (2 mg/kg/día) durante 3-6 meses, seguida de azatioprina, o MabThera IV (375 mg/m²) una vez por semana durante 4 semanas. Los pacientes de ambos grupos recibieron 1000 mg/día de metilprednisolona IV (u otro glucocorticoide en una dosis equivalente) durante 1-3 días, seguido de prednisona oral (1 mg/kg/día, sin sobrepasar los 80 mg/día). El retiro progresivo de la prednisona debía estar completado a los 6 meses de iniciado el tratamiento en estudio.

El endpoint primario era la remisión completa al cabo de 6 meses, definida como una puntuación de 0 en el índice BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis), y haberse retirado los glucocorticoides. El margen preestablecido de no inferioridad para la diferencia en los tratamientos era del 20%. El estudio demostró que MabThera IV era no inferior a la ciclofosfamida para una remisión completa a los 6 meses (tabla 19). Además, de acuerdo con datos de control históricos, la tasa de remisión completa en el grupo de MabThera IV fue significativamente más alta que la tasa estimada de remisión completa en los pacientes con VAA grave no tratados o tratados sólo con glucocorticoides.

La eficacia se observó tanto en los pacientes con VAA recién diagnosticada como en los que habían presentado una recaída.

Tabla 19 **Porcentaje de pacientes con remisión completa a los 6 meses (población con intención de tratar)**

	MabThera (n = 99)	Ciclofosfamida (n = 98)	Diferencia entre tratamientos (MabThera – ciclofosfamida)
Tasa	63,6%	53,1%	10,6%
IC del 95,1% ^b	(54,1%, 73,2%)	(43,1%, 63,0%)	(-3,2%, 24,3%) ^a

IC = intervalo de confianza.

^a La no inferioridad quedó demostrada, puesto que el límite inferior (-3,2%) era más alto que el margen de no inferioridad preestablecido (-20%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

^b El nivel de confianza del 95,1% refleja un alfa adicional de 0,001 para un análisis intermedio de la eficacia.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorción

No aplicable.

3.2.2 Distribución

Linfomas no hodgkin

Formulación intravenosa

De acuerdo con un análisis de farmacocinética poblacional en 298 pacientes con LNH que habían recibido una única o múltiples perfusiones de Mabthera IV en monoterapia o en asociación con CHOP, las estimaciones poblacionales típicas de aclaramiento no específico (CL_1), aclaramiento específico (CL_2) probablemente influido por las células B o la masa tumoral y volumen de distribución del compartimento central (V_1) eran de 0,14 l/día, 0,59 l/día y 2,7 l, respectivamente. La mediana estimada de la semivida de eliminación terminal del rituximab era de 22 días (intervalo: de 6,1 a 52 días). El recuento basal de células CD19-positivas y el tamaño de las lesiones tumorales contribuyeron en cierto grado a la variabilidad de los datos de CL_2 del rituximab en los 161 pacientes que recibieron en perfusión IV 4 dosis de 375 mg/m² a intervalos semanales. Los pacientes con cifras más altas de células CD19-positivas o con lesiones tumorales presentaban un CL_2 más alto. Sin embargo, una gran parte de la variabilidad interindividual de CL_2 se mantuvo tras la corrección realizada por el recuento de células CD19-positivas y el tamaño de lesión tumoral. V_1 variaba en función de la superficie corporal y la quimioterapia CHOP. Esta variabilidad de V_1 (27,1% y 19,0%), a la que contribuía la superficie corporal (de 1,53 a 2,32 m²) y el régimen CHOP concomitante, era relativamente pequeña. Edad, sexo, raza y estado general según la OMS no ejercían ningún efecto en la farmacocinética del rituximab. Este análisis sugiere que de un ajuste posológico de rituximab con cualquiera de las covariables no es de esperar una reducción significativa de su variabilidad farmacocinética.

A 203 pacientes con LNH no tratados previamente con rituximab se les administraron 4 dosis de Mabthera IV de 375 mg/m² en perfusión IV a intervalos semanales. La $C_{m\acute{a}x}$ media tras la cuarta perfusión era de 486 µg/ml (intervalo: de 77,5 a 996,6 µg/ml). Las concentraciones séricas máxima y mínima de rituximab estaban en relación inversa con los valores basales de células B CD19-positivas circulantes y masa tumoral. La mediana de las concentraciones séricas en estado de equilibrio era mayor en los pacientes que respondían que en los no respondedores. Las concentraciones séricas eran más altas en los subtipos histológicos B, C y D de la IWF (*International Working Formulation*) que en los pacientes con el subtipo A. El rituximab era detectable en el suero de los pacientes 3-6 meses después de concluido el último tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

A 37 pacientes con LNH se les administraron 8 dosis de Mabthera IV de 375 mg/m² en perfusión IV a intervalos semanales. La C_{máx} media aumentaba con cada nueva perfusión, desde una media de 243 µg/ml (intervalo: 16-582 µg/ml) tras la primera perfusión hasta 550 µg/ml (intervalo: 171-1177 µg/ml) después de la octava.

El perfil farmacocinético del Mabthera IV administrado en 6 perfusiones de 375 mg/m² en asociación con 6 ciclos de quimioterapia CHOP era similar al registrado tras la administración de Mabthera IV solo.

Leucemia linfocítica crónica

Mabthera se administró a pacientes con LLC en perfusión IV, en una dosis de 375 mg/m² en el primer ciclo, elevada en las 5 dosis siguientes a 500 mg/m² cada ciclo, en asociación con fludarabina y ciclofosfamida. La C_{máx} media (n = 15) fue de 408 µg/ml (intervalo de 97 a 764 µg/ml) tras la quinta perfusión de 500 mg/m².

Artritis reumatoide

Tras la administración de dos perfusiones IV de rituximab de 1000 g cada una, separadas por dos semanas, la vida media terminal media fue de 20,8 días (intervalo: 8,58-35,9 días); el aclaramiento sistémico medio, de 0,23 l/día (intervalo: 0,091-0,67 l/día), y la media del volumen de distribución en equilibrio, de 4,6 l (intervalo: 1,7-7,51 l). Un análisis de farmacocinética poblacional de los mismos datos arrojó unos valores medios similares para el aclaramiento sistémico y la vida media: 0,26 l/día y 20,4 días, respectivamente. Un análisis farmacocinético poblacional reveló que la superficie corporal y el sexo eran las covariables más significativas para explicar la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Tras el ajuste por la superficie corporal, el volumen de distribución era mayor y el aclaramiento más rápido en los hombres que en las mujeres. Las diferencias farmacocinéticas asociadas al sexo no se consideraron clínicamente importantes y, por tanto, no es necesario ajustar la dosis.

La farmacocinética de rituximab se evaluó en cuatro estudios tras dos dosis IV de 500 mg y 1000 mg los días 1 y 15. En todos estos estudios, la farmacocinética de rituximab fue proporcional a la dosis en el intervalo limitado de dosis evaluadas. La C_{máx} sérica media de rituximab tras la primera perfusión se situó entre 157 y 171 µg/ml 500 mg por 2 veces y entre 298 y 341 µg/ml con 1000 mg por 2 veces. Tras la segunda perfusión, la C_{máx} media se situó entre 183 y 198 µg/ml con 500 mg por 2 veces y entre 355 y 404 µg/ml con 1000 mg por 2 veces. La media de la vida media de eliminación terminal osciló entre 15 y 16,5 días con la dosis de 500 mg por 2 veces y entre 17 y 21 días con 1000 mg por 2 veces. La C_{máx} media fue un 16-19% más alta tras la segunda perfusión con ambas dosis.

La farmacocinética de rituximab se evaluó tras dos dosis IV de 500 mg y 1000 mg después del retratamiento en el segundo ciclo. La C_{máx} sérica media de rituximab tras la primera perfusión se situó entre 170 y 175 µg/ml con 500 mg por 2 veces y entre 317 y 370 µg/ml con 1000 mg por 2 veces. Tras la segunda perfusión, la C_{máx} fue de 207 µg/ml con 500 mg por 2 veces y de 377-386 µg/ml con 1.000 mg por 2 veces. Tras la segunda perfusión, la media de la vida media de eliminación terminal después del segundo ciclo fue de 19 días con la dosis de 500 mg por 2 veces y de 21-22 días con la dosis de 1.000

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

mg por 2 veces. Los parámetros farmacocinéticos de rituximab eran comparables con los dos ciclos de tratamiento.

Después de recibir la misma pauta de administración (2 dosis de 1.000 mg IV, con dos semanas de separación), los parámetros farmacocinéticos en los pacientes con una respuesta inadecuada al tratamiento con anti-TNF fue similar, con una concentración sérica media máxima de 369 µg/ml y una vida media terminal de 19,2 días.

Vasculitis asociada a ANCA

De acuerdo con los resultados de un análisis poblacional de farmacocinética de 97 pacientes con VAA tratados con dosis de 375 mg/m² de Mabthera IV una vez por semana durante 4 semanas, la mediana estimada de la vida media de eliminación terminal fue de 23 días (rango: 9 y 49 días). Los valores medios de aclaramiento y volumen de distribución de rituximab fueron de 0,313 l/día (rangos: 0,116 y 0,726 l/día) y 4,50 l (rangos: 2,25 y 7,39 l), respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de rituximab en los pacientes con VAA parecen similares a los registrados en los pacientes con AR (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas, Distribución).

3.2.3 Eliminación

V. 3.2.2 Distribución.

3.2.4 Farmacocinética en poblaciones especiales

No existen datos farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia hepática o renal.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de caducidad, indicada con EXP en el envase.

Formulación intravenosa

Consérvense los viales a 2-8°C (en un refrigerador). No congelar. Manténgase el envase en el embalaje externo para protegerlo de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión preparada debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la duración y las condiciones de conservación del producto antes de su utilización son de la responsabilidad del usuario. Habitualmente, no debería sobrepasar las 24 horas a 2-8°C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Formulación intravenosa

Extráigase la cantidad necesaria de MabThera en condiciones asépticas y dilúyase hasta una concentración calculada de rituximab de 1-4 mg/ml en una bolsa de perfusión con suero fisiológico al 0,9 %, estéril y apirógeno, o una solución acuosa de glucosa al 5 %.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Para mezclar la solución, inviértase lentamente la bolsa con objeto de evitar la formación de espuma. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración para detectar eventuales partículas en suspensión o decoloración.

Las soluciones de MabThera IV preparadas para la perfusión permanecen física y químicamente estables durante 24 horas a 2-8°C más otras 12 horas a temperatura ambiente.

Incompatibilidades

No se han descrito incompatibilidades entre MabThera IV y las bolsas o equipos de perfusión de cloruro de polivinilo o polietileno.

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilice los sistemas de recolección establecidos si los hay en su localidad.

Los siguientes puntos deben ser estrictamente respetados sobre el uso y la eliminación de jeringas y otros objetos medicinales punzantes:

- Las agujas y jeringas no deben ser reutilizados.
- Coloque todas las agujas y las jeringas usadas en un contenedor de objetos punzantes (recipiente desechable para desechos).

La eliminación del medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

4.3 Presentación

Viales de 10 ml (10 mg/ml)	2
Viales de 50 ml (10 mg/ml)	1

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de Julio de 2016