



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 0 1 4 9**

**BUENOS AIRES, 07 ENE 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022399-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;  
y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MABTHERA / RITUXIMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSIÓN 100mg/10ml - 500mg/50ml, aprobada por Certificado N° 46.821.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

51



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Que a fojas 283 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MABTHERA / RITUXIMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSIÓN 100mg/10ml - 500mg/50ml, aprobada por Certificado N° 46.821 y Disposición N° 0646/98, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 80 a 123, 124 a 167 y 168 a 211.

57  
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0646/98 los prospectos autorizados por las fojas 80 a 123 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

# DISPOSICIÓN N° 0149



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.821 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-022399-10-9

DISPOSICION N° **0149**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0.1.4.9**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.821 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MABTHERA / RITUXIMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSIÓN 100mg/10ml – 500mg/50ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0646/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008882-97-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3852/10.-	Prospectos de fs. 80 a 123, 124 a 167 y 168 a 211, corresponde desglosar de fs. 80 a 123.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización Nº 46.821 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....07 ENE. 2011.....de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-022399-10-9

DISPOSICIÓN Nº **0 1 4 9**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

0 1 4 9



**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE  
(Adaptado a la Disposición N° 5904/96 ANMAT)**

**MabThera®  
Rituximab  
Roche**

Expendio bajo receta archivada  
Industria Norteamericana

**Agente antineoplásico**

**Composición**

*Principio activo:* Rituximab.

Viales con 100 mg (**1 x 10<sup>6</sup> unidades**) /10 ml y 500 mg (**5 x 10<sup>6</sup> unidades**) /50 ml.

*Excipientes:* Citrato sódico, polisorbato 80, cloruro sódico y agua para inyectables.

**Origen biotecnológico.**

**Acción terapéutica**

Agente antineoplásico.

**Indicaciones**

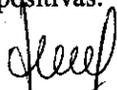
***Linfoma No-Hodgkin***

MabThera está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente.

MabThera está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que respondan a la terapia de inducción con quimioterapia sola o en combinación con MabThera.

MabThera en monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva después de la quimioterapia.

MabThera está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.

  
**ANDREA R. MARGARIDE**  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.057  
FARMACÉUTICA

  
**Dr. C. DANIEL CIRIACO**  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO

0149



### ***Leucemia linfática crónica***

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

Para más información véase *Propiedades farmacodinámicas*.

### ***Artritis reumatoidea***

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

## **Características farmacológicas – Propiedades**

### ***Propiedades farmacodinámicas***

*Grupo farmacoterapéutico:* Anticuerpos monoclonales.

*Código ATC:* L01XC02.

Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembranaria no-glucosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros. El antígeno se expresa en más del 95% de todos los linfomas no-Hodgkin (LNH) de células B.

CD20 se expresa tanto en células B normales como en tumorales, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo ni se elimina de la superficie celular. CD20 no circula en el plasma como antígeno libre y, por esta razón, no compete por la unión con los anticuerpos.

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

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACEUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MEDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



Después de la administración de la primera dosis de MabThera, se produjo un descenso en el valor del recuento de linfocitos B periféricos que alcanzó un nivel inferior al normal. En los pacientes tratados por neoplasias hematológicas, la repoblación de células B comenzó a los 6 meses de tratamiento y se recuperaron los niveles normales entre los 9 y 12 meses después de finalizado el mismo. En pacientes con artritis reumatoidea, se observó la depleción de células B en la sangre periférica inmediatamente después de administrar dos infusiones de 1.000 mg de MabThera con un intervalo de 14 días entre ambas dosis.

El recuento de células B en la sangre periférica empieza a aumentar a partir de la semana 24 y la evidencia de repoblación se observa, en la mayoría de los pacientes, en la semana 40, independientemente de que MabThera se administre en monoterapia o en combinación con metotrexato.

***Experiencia clínica en linfoma no-Hodgkin y en leucemia linfática crónica***  
***Linfoma no-Hodgkin folicular***

***Monoterapia***

***Tratamiento inicial, semanal, 4 dosis***

En el ensayo pivotal, 166 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B quimiorresistente o en recidiva, recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera en infusión intravenosa, una vez por semana, durante cuatro semanas. En la población con intención de tratar (ITT), la tasa de respuesta global (TRG/ORR) fue del 48% (intervalo de confianza del 95% [CI<sub>95%</sub>]: 41% - 56%, de los cuales 6% presentaron una respuesta completa (RC) y 42% una respuesta parcial (RP). La mediana proyectada del tiempo hasta progresión (TTP) fue de 13 meses en los pacientes respondedores. En un análisis de subgrupos, la TRG fue mayor en los pacientes con los subtipos histológicos de la IWF (*International Working Formulation*), B, C y D respecto del subtipo IWF A (58% versus 12%). Además, la TRG fue superior en pacientes cuyo diámetro mayor de la lesión más grande era menor de 5 cm en comparación con aquéllos cuyas lesiones superaban un diámetro > 7 cm (53% versus 38%) y también superior en los pacientes con recidiva quimiosensible si se compara con las recidivas quimiorresistentes (definidas como duración de la respuesta inferior a los 3 meses) (50% versus 22%, respectivamente).

En los pacientes previamente tratados, que habían recibido anteriormente un trasplante autólogo de médula ósea (TAMO), la TRG fue de 78% en comparación con 43% en los pacientes que no recibieron TAMO. Ninguno de los factores que se indican a continuación tuvo una incidencia estadísticamente significativa (prueba exacta de Fischer) sobre la respuesta a MabThera: edad, sexo, grado del linfoma, diagnóstico inicial, presencia o ausencia de enfermedad "bulky", índice normal o elevado de LDH o compromiso extraganglionar. Se ha determinado una correlación estadísticamente significativa entre la tasa de respuesta y la afectación de la médula ósea.

El 40% de los pacientes con afectación de médula ósea respondieron al tratamiento frente al 59% de aquellos sin afectación de la misma ( $p = 0,0186$ ). Este hallazgo no fue apoyado por un análisis de regresión logística por etapas en el cual se identificaron los siguientes factores pronósticos: tipo histológico, positividad basal para bcl.2, resistencia a la última quimioterapia administrada y enfermedad "bulky".

  
 ANDREA R. MARGARI DE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I. 18.139.057  
 FARMACEÚTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIACO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



#### *Tratamiento inicial, semanal, 8 dosis*

En un estudio multicéntrico, no controlado, 37 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B, en recidiva o quimiorresistente, recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera en infusión intravenosa una vez por semana, durante ocho semanas. La TRG fue de 57% (intervalo de confianza del 95% [CI<sub>95%</sub>]: 41% - 73%; RC: 14%; RP: 43%) con una mediana proyectada del TTP de 19,4 meses (rango 5,3 a 38,9 meses) en los pacientes que respondieron a la terapia.

#### *Tratamiento inicial, enfermedad "bulky", semanal, 4 dosis*

Sobre la base de los datos agrupados de tres ensayos clínicos, 39 pacientes con LNH de tipo "bulky" de bajo grado o folicular de células B (lesión única  $\geq 10$  cm de diámetro) en recidiva o quimiorresistente recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera en infusión intravenosa, una vez por semana, durante cuatro semanas. La TRG fue de 36% (intervalo de confianza del 95% [CI<sub>95%</sub>]: 21% - 51%; RC: 3%; RP: 33%) con una mediana del TTP de 9,6 meses (rango 4,5 a 26,8 meses) en los pacientes que respondieron a la terapia.

#### *Retratamiento, semanal, 4 semanas*

En un estudio multicéntrico, no controlado, 58 pacientes con LNH folicular de bajo grado o folicular de células B, en recidiva o quimiorresistentes, con una respuesta clínica objetiva en un tratamiento previo con MabThera, fueron retratados con 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera en infusión i.v. semanal durante 4 semanas. Tres de estos pacientes habían recibido dos ciclos terapéuticos antes de ser incluidos en el ensayo, lo que significa que recibieron su tercer ciclo de tratamiento en el ensayo. Dos pacientes fueron retratados dos veces durante el ensayo. En los 60 retratamientos del ensayo, la TRG fue del 38% (intervalo de confianza del 95% [CI<sub>95%</sub>]: 26% - 51%; CR: 10%; PR: 28%) con una mediana de TTP de 17,8 meses (rango 5,4 a 26,6 meses) para los pacientes que respondieron a la terapia. Estos datos son más favorables que el TTP alcanzado tras el tratamiento previo con MabThera (12,4 meses).

#### *Tratamiento inicial en combinación con quimioterapia*

En un ensayo abierto, randomizado, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados previamente recibieron quimioterapia CVP (ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup>; vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 2 mg el Día 1, y prednisolona: 40 mg/m<sup>2</sup>/día desde el Día 1 hasta el Día 5) cada 3 semanas, durante 8 ciclos, o bien MabThera (375 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con CVP (R-CVP). MabThera fue administrado el primer día de cada ciclo de tratamiento. Se determinó la eficacia terapéutica en 321 pacientes (162 del grupo R-CVP y 159 del grupo CVP). La mediana de la duración del seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. El grupo tratado con R-CVP obtuvo un beneficio significativo sobre el tratado con CVP en lo que respecta a la variable principal de eficacia, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) (27 meses versus 6,6 meses;  $p < 0,0001$ ; *log rank test*). La proporción de pacientes con respuesta antitumoral (RC, respuesta completa no confirmada RCnc, RP) fue significativamente superior ( $p < 0,0001$  test Chi-cuadrado) en el grupo R-CVP (80,9%) que en el grupo CVP (57,2%). El tratamiento con R-CVP prolongó significativamente el tiempo hasta progresión de la enfermedad o fallecimiento en comparación con CVP; 33,6 meses y 14,7 meses, respectivamente ( $p < 0,0001$ ; *log rank test*). La mediana de duración de la respuesta fue de 37,7 meses en el grupo R-CVP y de 13,5 meses en el grupo CVP ( $p < 0,0001$ ; *log rank test*).

La diferencia entre los grupos de tratamiento con respecto a la supervivencia global fue clínicamente significativa ( $p = 0,029$ ; *log rank test* estratificado por centros): la tasa de supervivencia a los 53 meses fue del 80,9% para pacientes del grupo R-CVP comparada con el 71,1% para pacientes del grupo CVP.

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.L.: 18.139.067  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MÉDICO  
 D.N.I. 11.960.966 4  
 APODERADO



Los resultados de otros tres ensayos randomizados en los que se utilizó MabThera en combinación con un régimen de quimioterapia distinto de CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferón alfa) han demostrado también mejorías significativas en las tasas de respuesta, en parámetros dependientes del tiempo, así como en supervivencia global.

La Tabla 1 resume los resultados clave de los cuatro ensayos.

**Tabla 1.** Resumen de los resultados clave de cuatro ensayos randomizados de Fase III para evaluar el beneficio de MabThera con diferentes regímenes de quimioterapia en linfoma folicular.

Ensayo	Tratamiento	Mediana de la duración del seguimiento, meses	Tasa de respuesta global (TRG) %	Respuesta completa (RC) %	Mediana de TFT/SLP/SLE; meses	TGS, %
M39021	CVP, 159	53	57	10	Mediana TP: 14,7	53 meses 71,1
	R-CVP, 162		81	41	33,6 p < 0,0001	80,9 p = 0,029
GLSG'00	CHOP, 205	18	90	17	Mediana TFT: 2,6 años	18 meses 90
	R-CHOP, 223		96	20	No alcanzada p < 0,0001	95 p = 0,016
OSHO-39	MCP-96	47	75	25	Mediana SLP: 28,8	48 meses 74
	R-MCP, 105		92	50	No alcanzada p < 0,0001	87 p=0,0096
FL2000	CHVP-IFN, 183	42	85	49	Mediana SLE: 36	42 meses 84
	R-CHVP-IFN, 175		94	76	No alcanzada p < 0,0001	91 p=0,029

TP: Tiempo hasta Progresión o fallecimiento

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

SLE: Supervivencia Libre de Evento

TFT: Tiempo hasta Fracaso del Tratamiento

TSG: Tasa de Supervivencia Global en el momento de los análisis

  
**ANDREA R. MARGÁRIDE**  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.057  
 FARMACÉUTICA

  
**Dr. C. DANIEL CIRIACO**  
 DIRECTOR MÉDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



### Terapia de mantenimiento

En un ensayo de Fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, se incorporaron 465 pacientes con Linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que fueron distribuidos al azar en una primera fase para recibir un tratamiento de inducción con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; n = 231) o bien MabThera más CHOP (R-CHOP, n = 234).

Ambos grupos de tratamiento se hallaban bien equilibrados en cuanto a características basales y el estado de la enfermedad. En total, 334 pacientes que habían logrado una remisión parcial o completa luego de la terapia de inducción fueron asignados al azar en una segunda fase para recibir la terapia de mantenimiento con MabThera (n = 167) u observación (n = 167). La terapia de mantenimiento con MabThera consistió en una infusión única de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada tres meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un período máximo de dos años.

El análisis de eficacia final se realizó para todos los pacientes asignados al azar a estos dos grupos de estudio. Después de una mediana de tiempo de observación de 31 meses, el resultado de los pacientes con LNH folicular en recidiva o refractario incluidos en la fase de inducción, con R-CHOP mejoró significativamente comparado con CHOP. (Tabla 2).

**Tabla 2.** Fase de inducción: Resumen de los resultados referidos a la eficacia de CHOP versus R-CHOP (tiempo de observación: 31 meses de mediana).

	CHOP	R-CHOP	Valor de p	Reducción del riesgo <sup>1</sup>
<b>Eficacia primaria</b>				
TRG <sup>2</sup>	74%	87%	0,0003	Nd
RC <sup>2</sup>	16%	29%	0,0005	Nd
RP <sup>2</sup>	58%	58%	0,9449	Nd

<sup>1</sup> Las estimaciones fueron calculadas por "hazard ratio"

<sup>2</sup> Ultima respuesta tumoral evaluada por el investigador. Prueba estadística primaria de la respuesta: evaluación de la tendencia de respuesta completa versus respuesta parcial versus sin respuesta (p < 0,0001).

Abreviaturas: Nd: no disponible; TRG: tasa de respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

La mediana del período de observación para los pacientes asignados al azar en la fase de mantenimiento del estudio fue de 28 meses luego de la randomización. La terapia de mantenimiento con MabThera provocó una mejoría significativa y clínicamente relevante de la variable principal de eficacia, la supervivencia libre de progresión o SLP (tiempo desde la aleatorización al tratamiento de mantenimiento hasta la recidiva, la progresión de la enfermedad o el fallecimiento) en comparación con los pacientes en observación (p < 0,0001, *log rank test*). La mediana de la SLP fue de 42,2 meses en el brazo de mantenimiento con MabThera en comparación con los 14,3 meses en el brazo en observación. El análisis de regresión de Cox indicó que la terapia de mantenimiento con MabThera redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o la muerte del paciente en 61% en comparación con el grupo en observación (95%IC; 45%-72%).

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIACO  
 DIRECTOR MEDICO <sup>6</sup>  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



Según una estimación de las curvas de Kaplan-Meier, la supervivencia libre de eventos a los 12 meses fue de 78% para la terapia de mantenimiento con MabThera versus 57% en el grupo en observación. Un análisis de la supervivencia global confirmó el beneficio significativo de la terapia de mantenimiento con MabThera versus observación ( $p = 0,0039$ , *log rank test*). La terapia de mantenimiento con MabThera redujo el riesgo de muerte en un 56% (95% IC: 22%- 75%).

**Tabla 3.** Fase de mantenimiento: Resumen de los resultados de eficacia de MabThera versus observación (tiempo de observación 28 meses de mediana)

Variable de eficacia	Mediana del tiempo transcurrido hasta el evento (meses); estimación según el método de Kaplan-Meier			Reducción del riesgo
	Observación n = 167	MabThera n = 167	Valor de p logarítmico-ordinal	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Supervivencia global (SG)	NA	NA	0,0039	56%
Tiempo hasta un nuevo tratamiento del linfoma	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Supervivencia libre de enfermedad*	16,5	53,7	0,0003	67%
<b>Análisis de subgrupos</b>				
<b>SLP</b>				
-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%
<b>SG</b>				
-CHOP	NA	NA	0,0348	55%
-R-CHOP	NA	NA	0,0482	56%

\* Pacientes con respuesta completa (RC) solamente

NA: no alcanzado

RC: Respuesta Completa

RP: Respuesta Parcial

En todos los subgrupos analizados se confirmó el efecto favorable de la terapia de mantenimiento con MabThera, independientemente de la terapia de inducción (CHOP O R-CHOP) o de la calidad de la respuesta a la terapia de inducción (RC o RP). (Tabla 3).

  
**ANDREA R. MARGARIDE**  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.057  
 FARMACÉUTICA

  
**Dr. C. DANIEL CIRIANO**  
 DIRECTOR MÉDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



La terapia de mantenimiento con MabThera prolongó en forma significativa la mediana del tiempo de la SLP en los pacientes con una respuesta a la terapia de inducción con CHOP (mediana de SLP: 37,5 meses versus 11,6 meses,  $p < 0,0001$ ) y R-CHOP (mediana de SLP: 51,9 meses versus 22,1 meses,  $p < 0,0071$ ). Si bien los subgrupos fueron reducidos, la terapia de mantenimiento con MabThera produjo un efecto favorable significativo respecto de la supervivencia global tanto en los pacientes con una respuesta a la quimioterapia CHOP como para aquellos respondedores a R-CHOP; aunque se necesita un seguimiento más prolongado para confirmar esta observación.

### ***Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes***

En un ensayo abierto, randomizado, un total de 399 pacientes de edad avanzada (60 – 80 años) previamente no tratados, con linfoma difuso de células B grandes recibieron quimioterapia CHOP estándar (750 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida, 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorrubicina, 1,4 mg/m<sup>2</sup> de vincristina hasta un máximo de 2 g el Día 1 y 40 mg/m<sup>2</sup>/día de prednisolona en los Días 1 a 5), cada 3 semanas, durante 8 ciclos, o bien MabThera (375 mg/m<sup>2</sup>) más CHOP (R-CHOP). MabThera se administró el primer día de cada ciclo de tratamiento.

El análisis final de eficacia incluyó a todos los pacientes randomizados (197 CHOP, 202 R-CHOP) y se realizó durante un período de seguimiento de aproximadamente 31 meses (mediana). Ambos grupos de tratamiento fueron comparables en cuanto a los datos basales y el estado de la enfermedad. En el análisis final se confirmó que la administración del régimen R-CHOP permitió prolongar en forma significativa ( $p = 0,0001$ ) la supervivencia libre de eventos (variable principal de eficacia; los eventos comprendieron fallecimiento, recidiva o progresión del linfoma o el inicio de un nuevo tratamiento antilinfoma). Los valores estimados según el método de Kaplan-Meier del valor medio del tiempo de supervivencia libre de eventos fue de 35 meses para el grupo tratado con R-CHOP en comparación con 13 meses para el grupo de pacientes tratados con CHOP, lo cual equivale a una disminución del riesgo del 41%. Al cabo de 24 meses, el índice de supervivencia global estimado fue de 68,2% para el grupo R-CHOP en comparación con 57,4% para el grupo CHOP. Un análisis posterior de la duración de la supervivencia global, durante un período de seguimiento de 60 meses de mediana confirmó la ventaja del régimen R-CHOP respecto del CHOP ( $p = 0,0071$ ), equivalente a una disminución del riesgo del 32%.

El análisis de todos los parámetros secundarios de la eficacia (índices de respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, duración de la respuesta) confirmó la ventaja terapéutica de R-CHOP respecto del régimen CHOP. El índice de respuestas completas después del octavo ciclo de tratamiento fue de 76,2% en el grupo R-CHOP en comparación con 62,4% en el grupo tratado con el régimen CHOP ( $p = 0,0028$ ). El riesgo de progresión de la enfermedad disminuyó en un 46% y el riesgo de recidiva en un 51%.

En todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, Índice de Pronóstico Internacional [IPI] ajustado por edad, estadio Ann Arbor, ECOG, microglobulina- $\beta_2$ , LDH, albúmina, síntomas B, carga tumoral elevada, enfermedad extranodular, compromiso de la médula ósea), en términos de tiempo de supervivencia libre de eventos y supervivencia global, el riesgo relativo (R-CHOP versus CHOP) fue inferior a 0,83% y 0,95% respectivamente. El tratamiento con R-CHOP se relacionó en forma directa con mejores resultados tanto en los pacientes de alto riesgo como en aquellos expuestos a un riesgo menor según el índice IPI ajustado en función de la edad.

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.057  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MÉDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO 8



#### Datos de laboratorio

No se apreciaron respuestas en los 67 pacientes en los que evaluó el anticuerpo antimurino humano HAMA. De 356 pacientes en los que se evaluó el HACA, el 1,1% fueron positivos (4 pacientes).

#### Leucemia linfática crónica

En dos ensayos randomizados y abiertos, un total de 817 pacientes con leucemia linfática crónica no tratados previamente y 552 pacientes con LLC en recidiva o refractaria se aleatorizaron para recibir cada uno quimioterapia FC (fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup>, los días 1-3) cada 4 semanas durante los 6 ciclos o MabThera en combinación con FC (M-FC). MabThera se administró a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> un día antes de la quimioterapia durante el primer ciclo y a una dosis de 500 m<sup>2</sup> en el día 1 de cada ciclo de tratamiento posterior. Los pacientes fueron excluidos del estudio de LLC en recidiva o refractaria si previamente habían sido tratados con un anticuerpo monoclonal o si eran refractarios (definido como fracaso para alcanzar una remisión parcial durante por lo menos 6 meses) a fludarabina o algún otro análogo de nucleósido. Se analizaron para la eficacia un total de 810 pacientes (403 M-FC, 407 FC), para estudios de primera línea (Tablas 4 y 5) y 552 pacientes (276 R-FC, 276 FC) para estudios de recidiva o refractarios (Tabla 6).

En estudios de primera línea, la mediana de supervivencia libre de progresión (variable principal) fue de 40 meses de media en el grupo M-FC y de 32 meses de media en el grupo FC ( $p < 0,0001$ , *log rank test*). El análisis de la supervivencia global mostró una supervivencia mejorada a favor del brazo M-FC ( $p = 0,0427$ , *log rank test*); sin embargo, es necesario un seguimiento mayor para confirmar esta observación. El beneficio en términos de SLP se observó consistentemente en muchos de los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo con las condiciones de inicio de la enfermedad.

**Tabla 4.** Tratamiento de primera línea de la leucemia linfática crónica – resumen de los resultados de eficacia de MabThera más FC versus FC sola (tiempo de observación 20,7 meses de mediana)

Variable de eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	FC (n= 407)	M-FC (n = 403)	Valor de p logarítmico-ordinal	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	32,2	39,8	< 0,0001	44%
Supervivencia global	NR	NR	0,0427	36%
Supervivencia libre de eventos	31,1	39,8	<0,0001	45%

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 16.139.967  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MÉDICO  
 D.N.I. 11.960.966 9  
 APODERADO



**Tabla 4.** Tratamiento de primera línea de la leucemia linfática crónica – resumen de los resultados de eficacia de MabThera más FC versus FC sola (tiempo de observación 20,7 meses de mediana) (Continuación).

Variable de eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	FC (n= 407)	M-FC (n = 403)	Valor de p logarítmico-ordinal	
Tasa de respuesta (RC, RPnc o RP)	72,7%	86,1%	<0,0001	n.a.
Tasa RC	17,2%	36,0%	<0,0001	n.a.
Duración de la respuesta*	34,7	40,2	0,0040	39%
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)**	NR	NR	0,7882	7%
Tiempo hasta un nuevo tratamiento	NR	NR	0,052	35%

La tasa de respuesta y la tasa RC analizadas utilizaron el test de Chi-cuadrado

\*Sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC, nRP, RP; NR: no alcanzado; n.a. no aplicable

\*\* Sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC.

**Tabla 5.** Tratamiento de primera línea en leucemia linfática crónica. Supervivencia libre de progresión de acuerdo con la clasificación de Binet.

Supervivencia libre de progresión	Número de pacientes		Hazard ratio (IC 95%)	Valor de p (Wald test, no ajustado)
	FC	R-FC		
Estadio A de Binet	22	18	0,13 (0,03; 0,61)	0,0093
Estadio B de Binet	257	259	0,45 (0,32; 0,63)	<0,0001
Estadio C de Binet	126	257	0,88 (0,58; 1,33)	0,5406

IC: Intervalo de Confianza

En los estudios de LLC en recidiva o refractaria, la mediana de supervivencia libre de progresión (variable principal) fue de 30,6 meses en el grupo M-FC y de 20,6 meses en el grupo FC ( $p = 0,0002$ , *log rank test*).

El beneficio en términos de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) se observó en casi todos los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo con el riesgo de enfermedad de base. Un ligero, pero no significativo aumento en la supervivencia global, fue notificado en la comparación de M-FC con el brazo FC.

  
 ANDREA R. MARGALE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.057  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIACO  
 DIRECTOR MÉDICO  
 D.N.I. 11.960.96610  
 APODERADO





**Tabla 6.** Tratamiento de leucemia linfática crónica en recidiva o refractaria. Resumen de los resultados de eficacia de MabThera más FC versus FC solo (mediana de tiempo de observación: 25,3 meses).

Parámetros de eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	FC (n = 276)	M-FC (n = 276)	Valor de p <i>log-rank</i>	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	20,6	30,6	0,0002	35%
Supervivencia global (SG)	51,9	NR	0,2874	17%
Supervivencia libre de evento	19,3	28,7	0,0002	36%
Tasa de respuesta (RC, nRP o RP) - Tasa RC	58,0% 13,0%	69,9% 24,3%	0,0034 0,0007	n.a. n.a.
Duración de la respuesta*	27,6	39,6	0,0252	31%
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Tiempo hasta un nuevo tratamiento	34,2	NR	0,0024	35%

La tasa de respuesta y la tasa de RC analizadas utilizaron el test de chi-cuadrado

\* Sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC, RP, nRP; NR: no alcanzado, n.a.: no aplicable

\*\* Sólo aplicable a pacientes que lograron una RC.

Los resultados de otros estudios de soporte que utilizaron MabThera en combinación con otros regímenes de quimioterapia (incluido CHOP, FCM, PC, PCM bendamustina y cladribina) para el tratamiento de pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) en recidiva o refractaria o no tratados previamente, demostraron también una alta tasa de respuesta global con beneficios en términos de SLP, aunque con una toxicidad ligeramente más alta (especialmente mielotoxicidad). Estos estudios apoyan el uso de MabThera con quimioterapia.

Datos en aproximadamente 180 pacientes previamente tratados con MabThera han demostrado beneficio clínico (incluyendo Respuesta Completa) y avalan el uso de MabThera en retratamiento.

#### ***Experiencia clínica en artritis reumatoidea***

En tres estudios multicéntricos, randomizados, controlados, doble-ciego, se ha demostrado la eficacia y la seguridad de MabThera para aliviar los síntomas y los signos de la artritis reumatoidea.

  
ANDREA R. MARGASIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.L.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



El ensayo 1, comparativo, doble-ciego fue realizado en 517 pacientes que no habían respondido adecuadamente o no habían tolerado uno o más ciclos de tratamiento con inhibidores de FNT. Para su inclusión en este estudio, los pacientes debían padecer artritis reumatoidea activa desde hacía por lo menos 6 meses, diagnosticada de acuerdo con los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR), con recuento de articulaciones inflamadas (SJC) [8 (66 articulaciones contadas)] y recuento de articulaciones dolorosas o sensibles (TJC) [8 (68 articulaciones contadas)], aumento en la proteína C reactiva (PCR) o la tasa de sedimentación eritrocítica (ESR). La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ACR20 al cabo de 24 semanas. En dos ocasiones separadas por un intervalo de 15 días, los pacientes recibieron una infusión intravenosa de 1.000 mg de MabThera, en cada uno de los casos luego de la infusión de 100 mg de metilprednisolona. Todos los pacientes recibieron al mismo tiempo por vía oral metotrexato (10-25 mg por semana) más prednisona 60 mg por vía oral desde el día 2 hasta el día 7 y 30 mg desde el día 8 hasta el día 14 luego de la primera infusión. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante más de 24 semanas para los objetivos a largo plazo, incluida la valoración radiográfica a las 56 semanas. Durante este tiempo, el 81% de los pacientes del grupo original de placebo recibieron rituximab entre las semanas 24 y 56 de acuerdo con el protocolo de extensión del ensayo abierto.

En el ensayo 2, randomizado, doble ciego, controlado, con un diseño multifactorial (3 x 3) de doble simulación, se compararon dos dosis diferentes de rituximab acompañadas, o no, de una de dos pautas de infusión de corticoides, en combinación con la administración semanal de metotrexato a los pacientes que padecían artritis reumatoidea activa y que no habían logrado una respuesta al tratamiento con 1 a 5 FAMEs (Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad).

En el ensayo 3, doble-ciego, con doble placebo y controlado, se evaluó rituximab en monoterapia o en combinación con ciclofosfamida o metotrexato en los pacientes con artritis reumatoidea activa que no habían respondido a uno o más FAMEs.

En los tres ensayos, el grupo control recibió metotrexato semanal (10 a 25 mg por semana).

#### *Resultados de la actividad de la enfermedad*

En los tres ensayos descriptos, el tratamiento con 2 x 1.000 mg de rituximab produjo un incremento importante en la proporción de pacientes con al menos un 20% de mejoría en la puntuación ACR, en comparación con la administración de metotrexato solamente (Tabla 7).

El efecto terapéutico observado fue similar en todos los pacientes e independiente del factor reumatoidea, edad, sexo, superficie del área corporal, raza, número de tratamientos anteriores o estado de la enfermedad. Asimismo, se observó una mejoría clínica y estadísticamente significativa en todos los componentes individuales de la respuesta ACR (número de articulaciones dolorosas y tumefactas), evaluación global por parte del paciente y del médico, puntaje asignado al Índice de Discapacidad en el Cuestionario de Evaluación de la Salud [HAQ], evaluación del dolor y proteína C-reativa (mg/dl).

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.L.: 18.139.057  
 FARMACEUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



**Tabla 7.** Comparación cruzada entre las respuestas ACR a las 24 semanas (población ITT)

	Respuesta ACR	Placebo + MTX	Rituximab +MTX
<b>Ensayo 1</b>		<b>n = 201</b>	<b>n = 298</b>
	ACR20	36 (18%)	153 (51%) <sup>1</sup>
	ACR50	11 (5%)	80 (27%) <sup>1</sup>
	ACR70	3 (1%)	37 (12%) <sup>1</sup>
<b>Ensayo 2</b>		<b>n = 143</b>	<b>n = 185</b>
	ACR20	45 (31%)	96 (52%) <sup>2</sup>
	ACR50	19 (13%)	61 (33%) <sup>2</sup>
	ACR70	6 (4%)	28 (15%) <sup>2</sup>
<b>Ensayo 3</b>		<b>n = 40</b>	<b>n = 40</b>
	ACR20	15 (38%)	28 (70%) <sup>3</sup>
	ACR50	5 (13%)	17 (43%) <sup>3</sup>
	ACR70	2 (5%)	9 (23%) <sup>3</sup>

<sup>1</sup> p ≤ 0,0001; <sup>2</sup> p ≤ 0,001; <sup>3</sup> p < 0,05  
MTX - Metotrexato

En el ensayo 3 la respuesta ACR20 de los pacientes tratados únicamente con rituximab representó el 65% frente al 38% de los tratados únicamente con metotrexato (p = 0,025).

Los pacientes tratados con rituximab experimentaron un descenso de la actividad de la enfermedad según la escala DAS28 significativamente mayor que los tratados únicamente con metotrexato (diferencia media con el valor DAS28 basal -1,9 versus -0,4; p < 0,0001, respectivamente). Un número significativamente mayor de los pacientes tratados con rituximab, en comparación con los que habían recibido metotrexato solo, obtuvo una respuesta de la Liga Europea contra los Reumatismos (EULAR) de buena a moderada (Tabla 9).

#### Respuesta radiográfica

En el ensayo 1 en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos inhibidores del FNF, el daño estructural fue valorado radiográficamente y expresado como el cambio en el índice total de Sharp modificado y sus componentes, el índice de erosión y el índice de estrechamiento del espacio articular. Los pacientes que inicialmente recibieron rituximab/MTX demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes que inicialmente recibieron metotrexato solo durante 56 semanas. De los pacientes que inicialmente recibieron sólo metotrexato, el 81% recibió rituximab como rescate entre las semanas 16-24, o en el estudio de extensión antes de la semana 56. Una alta proporción de pacientes que recibieron inicialmente el tratamiento de rituximab/MTX no tuvieron progresión en el índice de erosión en la semana 56 (Tabla 8).

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.L.: 16.139.057  
FARMACEUTICA

  
Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MEDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



**Tabla 8.** Cambios radiográficos medidos en la semana 56 del ensayo 1

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX 2 x 1 g
<b>Ensayo 1</b>	<b>(n = 184)</b>	<b>(n = 273)</b>
Indice total de Sharp	2,31	1,00 p = 0,0046
Indice de erosión	1,32	0,59 p = 0,0114
Indice de estrechamiento del espacio articular	0,99	0,41 p = 0,0006
Proporción de pacientes sin progresión erosiva en la semana 56	52%	61% p = 0,0494

*Resultados de calidad de vida*

En los pacientes tratados con rituximab se observaron descensos significativos del índice de discapacidad (HAQ-DI) y de la fatiga (FACIT-F) (Tabla 8), así como una mejora de las dimensiones de la salud tanto física como mental de SF-36, en comparación con los que sólo habían recibido metotrexato (SF-36 físico: 5,8 versus 0,9, SF-36 mental: 4,7 versus 1,3, respectivamente, ensayo 1).

**Tabla 9.** Resultados de la actividad de la enfermedad y la calidad de vida a las 24 semanas en el ensayo 1.

Respuesta a las 24 semanas: cambio respecto del valor basal	Placebo + MTX <sup>1</sup> n = 201 media (DE)	Rituximab + MTX <sup>1</sup> n = 298 cambio medio (DE)	Valor de p
EULAR bueno/moderado	22%	65%	-
HAQ <sup>2</sup>	-0,1 (0,5)	-0,4 (0,6)	<0,0001
FACIT-F <sup>3</sup>	-0,5 (9,8)	-9,1 (11,3)	<0,0001

<sup>1</sup> Metotrexato

<sup>2</sup> Cuestionario para la Evaluación del Estado de Salud [Health Assessment Questionnaire – HAQ]

<sup>3</sup> Evaluación funcional de la Terapia de la Enfermedad Crónica [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- FACIT-F].

DE: desviación estándar

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.057  
FARMACEUTICA

  
Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MEDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



En estos tres ensayos, la proporción de pacientes con una mejoría clínicamente relevante en HAQ-DI (definida por un descenso de la puntuación total  $> 0,25$ ) al cabo de 24 semanas fue superior con rituximab que con la administración de metotrexato solamente.

#### *Análisis de laboratorio*

En total 96/1.039 pacientes (9,2%) con artritis reumatoidea tuvieron un resultado positivo para HACA en los análisis clínicos efectuados después del tratamiento con MabThera. La aparición de HACA no se relacionó con un deterioro clínico o con un mayor incremento de reacciones asociadas con las infusiones posteriores en la mayoría de estos pacientes. La presencia de los HACA puede estar vinculada con un empeoramiento de las reacciones asociadas con la infusión o de las reacciones alérgicas después de la segunda infusión de los ciclos posteriores. Además, en un caso con HACA, se observó fracaso en la depleción de células B después de recibir más ciclos de tratamiento.

Antes y después de administrar rituximab se registraron los siguientes cambios en el estado de los anticuerpos antinucleares (AAN) de 675 pacientes de los ensayos clínicos: un 26% cambió de estado negativo de AAN a positivo y un 32% de positivo a negativo. No se apreciaron indicios de nuevas enfermedades autoinmunes.

En todos estos estudios, en los pacientes con un factor reumatoidea (FR) positivo se observó una marcada disminución en las concentraciones del factor reumatoidea luego del tratamiento con rituximab (intervalo: 45-64%).

Se produjo hiperuricemia (Grados 3 y 4) en 143/950 pacientes (15%); la mayor parte de estas reacciones se manifestó después de la infusión del primer día y/o del día 15. La hiperuricemia no se asoció con ningún síntoma clínico y ningún enfermo presentó evidencias de enfermedad renal.

Las concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas, el recuento total de linfocitos y el recuento de leucocitos por lo general se mantuvieron dentro de los límites normales luego del tratamiento con MabThera, con excepción de una caída transitoria de los leucocitos durante las primeras cuatro semanas del tratamiento. Los títulos de los anticuerpos de IgG específicos contra los agentes causantes de la parotiditis, rubéola, varicela, toxoide tetánico, virus influenza y *Streptococcus pneumoniae* permanecieron estables durante 24 semanas en los pacientes con artritis reumatoidea luego del tratamiento con MabThera.

#### *Tratamiento con múltiples ciclos*

Al cabo del estudio comparativo, a doble-ciego, de 24 semanas de duración, se permitió la incorporación de los pacientes en un estudio abierto de seguimiento a largo plazo. Los pacientes incluidos en el mismo recibieron ciclos adicionales de MabThera, según la necesidad, sobre la base de la evaluación de la actividad de la enfermedad por el médico tratante e independientemente del recuento de linfocitos B periféricos. El intervalo entre los ciclos de tratamiento fue variable; la mayoría de los pacientes recibieron el tratamiento adicional dentro de los 6 a 12 meses siguientes al ciclo anterior. Algunos pacientes precisaron nuevos tratamientos con una frecuencia incluso menor.

  
 ANDREA R. MARGALEC  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I. 18.139.057  
 FARMACEUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



La respuesta a los tratamientos posteriores tuvo por lo menos la misma magnitud que la respuesta al primer ciclo, como muestra el cambio desde el DAS28 basal. Cambio medio desde el valor DAS28 al inicio del ensayo: primer ciclo -2,18, segundo ciclo -2,75.

### ***Propiedades farmacocinéticas***

#### ***Linfoma No-Hodgkin***

Sobre un análisis farmacocinético poblacional en 298 pacientes con LNH que recibieron infusiones únicas o múltiples de rituximab solo o en combinación con terapia CHOP (el intervalo de dosis administradas de rituximab fue de 100 a 500 mg/m<sup>2</sup>), los parámetros poblacionales característicos de clearance no específico (CL<sub>1</sub>), clearance específico (CL<sub>2</sub>), a los que probablemente contribuyeron las células B o la carga tumoral, y el volumen de distribución en el compartimiento central (V<sub>1</sub>) se estimaron en 0,14 l/día, 0,59 l/día y 2,7 l/día, respectivamente. La mediana de la vida media de eliminación terminal estimada de rituximab fue de 22 días (intervalo 6,1 a 52 días). Los recuentos basales de CD19-positivas y el tamaño de las lesiones tumorales medibles contribuyeron a cierta variabilidad en el CL<sub>2</sub> de rituximab en los datos de 161 pacientes que recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> en forma de infusión semanal durante 4 semanas. Los pacientes con mayores recuentos de células CD19-positivas o lesiones tumorales tuvieron un CL<sub>2</sub> más alto. Sin embargo, seguía existiendo una gran variabilidad interindividual para el CL<sub>2</sub> después de corregirlo según los recuentos de células CD19-positivas y el tamaño de la lesión tumoral. El V<sub>1</sub> varió en función del área de la superficie corporal (ASC) y la terapia CHOP. Esta variabilidad en el V<sub>1</sub> (27,1% y 19%) a la que contribuyeron el rango de la variable superficie corporal (1,53 a 2,32 m<sup>2</sup>) y la terapia CHOP concomitante, respectivamente, fue relativamente pequeña. Edad, sexo y estado funcional de la OMS no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de rituximab. Este análisis indica que no es de esperar que el ajuste de la dosis de rituximab en función de cualquiera de las covariables estudiadas conduzca a una reducción significativa en su variabilidad farmacocinética.

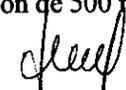
La administración mediante infusión i.v. de 4 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada una de rituximab a intervalos semanales, a 203 pacientes con LNH que recibían por primera vez rituximab dio lugar a un aumento de la C<sub>max</sub> media tras la cuarta infusión de 486 µg/ml (intervalo 77,5 a 996,6 µg/ml). Se detectó rituximab en el plasma de pacientes a los 3-6 meses de finalizar el último tratamiento.

Al administrar 8 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada una de rituximab en infusión i.v. a intervalos semanales a 37 pacientes con LNH, la media de la C<sub>max</sub> aumentó en cada infusión sucesiva, comprendiendo desde una media de 243 µg/ml (intervalo 16-582 µg/ml) tras la primera infusión hasta 550 µg/ml (intervalo 171-1177 µg/ml) tras la octava infusión.

El perfil farmacocinético de rituximab administrado en forma de 6 infusiones de 375 mg/m<sup>2</sup> en combinación con 6 ciclos de quimioterapia CHOP fue similar al observado con rituximab solo.

#### ***Leucemia linfática crónica***

Rituximab se administró como infusión i.v. en el primer ciclo con una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> aumentando hasta 500 mg/m<sup>2</sup> cada ciclo, durante 5 ciclos en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en pacientes con LLC. El resultado de C<sub>max</sub> (N = 15) fue 408 µg/ml (rango, 97-764 µg/ml) después de la quinta infusión de 500 mg/m<sup>2</sup> y el resultado de la vida media fue de 32 días (rango, 14-62 días).

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.057  
FARMACÉUTICA

  
Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



0149



### **Artritis reumatoidea**

Luego de la administración de dos infusiones de 1.000 mg de rituximab por vía intravenosa con un intervalo de dos semanas, la vida media de eliminación terminal fue de 20,8 días (rango 8,58 a 35,9 días), la media del clearance sistémico de 0,23 l/día (rango 0,091 a 0,67 l/día) y la media del volumen de distribución en estado de equilibrio de 4,6 litros (rango 1,7 a 7,51 litros). A partir del análisis de las características farmacocinéticas de la población sobre la base de estos mismos datos, se confirmaron valores medios similares para el clearance sistémico y la vida media de 0,26 l/día y de 20,4 días respectivamente.

El análisis de los datos farmacocinéticos de esta población demostró que las covariables más significativas con una mayor incidencia sobre las diferencias entre los parámetros farmacocinéticos individuales fueron la superficie del área corporal y el sexo de los pacientes. Después de ajustar por la superficie del área corporal, en los hombres se observó un volumen de distribución superior y un clearance más rápido que en las mujeres. Las diferencias en las características farmacocinéticas en relación con el sexo de los pacientes no se consideraron clínicamente relevantes y, por ende, no se requirieron ajustes posológicos. Luego de la administración intravenosa de dos dosis de 500 mg y 1.000 mg de rituximab con un intervalo de dos semanas, se determinaron los siguientes valores: media de la concentración máxima ( $C_{max}$ ) 183  $\mu\text{g/ml}$  (rango 81,8 a 279  $\mu\text{g/ml}$ ) y 370  $\mu\text{g/ml}$  (rango 212 a 637  $\mu\text{g/ml}$ ) y de vida media de 17,9 días (rango 12,3 a 31,3 días) y 19,7 días (rango: 12,3 a 34,6 días), respectivamente. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Tampoco se dispone de datos farmacocinéticos correspondientes a los pacientes que recibieron múltiples ciclos de tratamiento. Los parámetros farmacocinéticos (PK) correspondientes a la población de pacientes que no lograron una respuesta adecuada a los inhibidores del FNT fue similar luego de la administración del mismo esquema terapéutico (2 x 1.000 mg i.v. con un intervalo de 2 semanas) y alcanzaron 369  $\mu\text{g/ml}$  para la media de la concentración sérica máxima y de 19,2 días para la vida media de eliminación terminal.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Se ha demostrado que rituximab posee una alta especificidad para el antígeno CD20 de las células B. Durante los ensayos de toxicidad en monos *Cynomolgus* no se observó ningún otro efecto además de la depleción de las células B en la sangre periférica y en el tejido linfático, previsible por el mecanismo farmacológico.

Los estudios de toxicidad realizados en monos *Cynomolgus* que recibieron dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento desde el día 20 hasta el día 50 de la gestación) no revelaron ninguna evidencia de toxicidad fetal que se pudiera atribuir a rituximab. Sin embargo, se observó depleción de las células B inducida por el fármaco y dependiente de la dosis administrada en los órganos linfáticos de los fetos, que persistió aún después del nacimiento y que se asoció con una caída en las concentraciones de IgG en los recién nacidos afectados. En estos animales, los recuentos de células B volvieron a sus niveles normales dentro de un período de seis meses después del nacimiento, y no afectaron negativamente a la reacción a la vacunación.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.057  
FARMACÉUTICA

  
Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966 17  
APODERADO



No se han realizado estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico de rituximab, o determinar su efecto sobre la fertilidad en machos o hembras. No se han llevado a cabo pruebas estándares para investigar la mutagenicidad, ya que éstas no son relevantes en el caso concreto de esta molécula. Sin embargo, debido a su naturaleza, es poco probable que rituximab tenga potencial mutagénico.

### **Posología y formas de administración**

Las infusiones de MabThera se deben administrar en un entorno que disponga en forma inmediata de un equipo completo de reanimación y bajo la estrecha supervisión de un médico experto.

#### **Posología**

##### **Linfoma No-Hodgkin**

###### *Ajuste de dosis durante el tratamiento*

No están recomendadas las reducciones de dosis de MabThera. Cuando MabThera se administre en combinación con quimioterapia, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma.

##### **Linfoma no-Hodgkin folicular**

###### *Terapia combinada*

Para el tratamiento de inducción en pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario o que no hayan sido previamente tratados, la posología recomendada de MabThera en combinación con quimioterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por ciclo, hasta 8 ciclos.

La dosis de MabThera se debe administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración i.v. del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si corresponde.

###### *Monoterapia/Mantenimiento*

La posología recomendada de MabThera, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que hayan respondido a la quimioterapia de inducción con o sin MabThera, es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.

La posología recomendada de MabThera en monoterapia usado como tratamiento de inducción en pacientes adultos con linfoma folicular estadios III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o posteriores recidivas tras la quimioterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada en forma de infusión i.v. una vez por semana durante 4 semanas.

La posología recomendada para repetir el tratamiento con MabThera en monoterapia en pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que ya habían respondido a un tratamiento previo con MabThera en monoterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada en forma de infusión i.v. una vez por semana, durante 4 semanas (*véase Características farmacológicas- Propiedades*).

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I. 18.139.057  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



### ***Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes***

Se debe utilizar MabThera en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión i.v. del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de MabThera con otras quimioterapias en el linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes.

### ***Leucemia linfática crónica***

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

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

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

### ***Artritis reumatoidea***

Cada ciclo de tratamiento con MabThera consiste en dos infusiones de 1.000 mg por vía intravenosa. La posología recomendada es una dosis de 1.000 mg de MabThera en infusión intravenosa, seguida de una segunda infusión de 1.000 mg intravenosa dos semanas después.

La actividad de la enfermedad se debe monitorizar periódicamente. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad y eficacia con más ciclos de tratamiento con MabThera. En un pequeño estudio de cohortes observacional, aproximadamente 600 pacientes que presentaban evidencias de actividad continuada de la enfermedad se repitió el tratamiento con 2-5 ciclos a los 6 a 12 meses después del ciclo anterior (véanse *Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas*).

Algunos pacientes han desarrollado anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) después del primer ciclo de tratamiento (véase *Propiedades farmacodinámicas*). La presencia de los HACA puede estar asociada con un agravamiento de las reacciones relacionadas con la infusión o de las reacciones alérgicas después de la segunda infusión de los ciclos siguientes. Además, en un caso de HACA se ha observado fracaso en la depleción de células B después de recibir más ciclos de tratamiento. Por lo tanto, el balance beneficio/riesgo de la terapia con MabThera debe ser cuidadosamente considerado antes de administrar los siguientes ciclos de MabThera. Si se estima repetir un ciclo de tratamiento, no se debe administrar a intervalos menores de 16 semanas.

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 14.139.057  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



Durante el tratamiento con MabThera se puede continuar con el tratamiento base de glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Los pacientes con artritis reumatoidea deben recibir tratamiento con 100 mg de metilprednisolona por vía intravenosa 30 minutos antes de la administración de MabThera para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión (*véase Formas de administración*).

*Primera infusión de cada ciclo*

Se recomienda una velocidad de infusión inicial de 50 mg/hora. Al cabo de los primeros 30 minutos se puede regular con incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

*Segunda infusión de cada ciclo*

Las dosis posteriores de MabThera se pueden infundir con una velocidad inicial de 100 mg/hora y aumentar en incrementos de 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

***Poblaciones especiales***

*Empleo en pediatría*

MabThera no está recomendado para utilizar en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

*Ancianos*

No se requiere ningún ajuste posológico en los pacientes ancianos (mayores de 65 años).

***Formas de administración***

Se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si MabThera no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica.

Siempre se debe administrar premedicación consistente en un antipirético y un medicamento antihistamínico, por ejemplo paracetamol y difenhidramina, antes de cada infusión de MabThera.

*Primera infusión*

La velocidad inicial para la infusión es de 50 mg/hora, después de los primeros 30 minutos se puede aumentar en intervalos de 50 mg/hora, hasta un máximo de 400 mg/hora.

*Infusiones posteriores*

Las siguientes dosis de MabThera pueden ser infundidas a una velocidad inicial de 100 mg/hora, que puede incrementarse en intervalos de 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

La solución preparada de MabThera se administra en infusión intravenosa a través de una vía específica. Las soluciones preparadas no deben administrarse en infusión rápida o en bolo i.v.

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.057  
FARMACEUTICA

  
Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MEDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (*véase Precauciones y advertencias*). En los pacientes que presenten signos de reacciones adversas graves, por ejemplo, broncospasmo, hipoxia y disnea de grado severo, se deberá suspender la infusión de inmediato.

En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral, incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica.

La infusión no se deberá reiniciar hasta la plena resolución de todos los síntomas, y la normalización de todos los parámetros de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de entonces, se podrá continuar con la infusión, inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la infusión previa. Si se volviesen a manifestar por segunda vez las mismas reacciones adversas severas, se deberá considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento.

Las reacciones relacionadas con la infusión de grado leve o moderado (*véase Reacciones adversas*) se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de infusión. Esta puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

### Contraindicaciones

#### *Linfoma No-Hodgkin y leucemia linfática crónica*

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.
- Infecciones graves y activas (*véase Precauciones y advertencias*).

#### *Artritis reumatoidea*

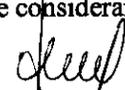
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.
- Infecciones graves y activas (*véase Precauciones y advertencias*).
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la *New York Heart Association*) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

### Precauciones y advertencias

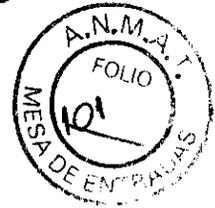
#### *Leucoencefalopatía multifocal progresiva*

El uso de MabThera puede asociarse con un mayor riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP.

Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de MabThera hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. Se debe considerar si está clínicamente indicada la consulta con un neurólogo.

  
 ANDREA R. MARGASIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 14.139.057  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MÉDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO 21



Si existe alguna duda, además de la evaluación, deberá considerarse un estudio de imagen de resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda advertir (por ej. síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que lo cuide, acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es conciente.

Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con MabThera permanentemente.

En pacientes inmunodeprimidos con LMP; no se ha observado la estabilización o mejora del desenlace clínico tras reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la suspensión del tratamiento con MabThera pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

#### ***Linfoma No-Hodgkin y leucemia linfática crónica***

Los pacientes con gran masa tumoral o con un índice elevado de células malignas en circulación ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ) como los pacientes con leucemia linfática crónica que por estos motivos corren un riesgo mayor de desarrollar un síndrome particularmente severo de liberación de citoquinas, deben ser tratados, extremando las precauciones durante el tratamiento. Estos pacientes deben ser estrictamente monitoreados durante la primera infusión y en ellos se debe considerar la reducción de la velocidad de la misma o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y en cualquier ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún de  $>25 \times 10^9/l$ .

***El síndrome de liberación de citoquinas grave*** se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncospasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del ***síndrome de lisis tumoral***, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la LDH y puede estar vinculado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda se puede manifestar simultáneamente con infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiográfica torácica.

El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En los pacientes que desarrollen un síndrome de liberación de citoquinas grave (*véase Posología y formas de administración*), se debe suspender la infusión de inmediato y deben recibir tratamiento sintomático de choque.

Teniendo en cuenta que luego de una mejoría inicial de la sintomatología puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Después de la regresión completa de los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 14.139.057  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIACO  
 DIRECTOR MÉDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO 22





En el 10% de los pacientes tratados con MabThera se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión, incluyendo el síndrome de liberación de citoquinas (*véase Reacciones adversas*) acompañado de hipotensión y broncospasmo. Generalmente, estos síntomas son reversibles después de la suspensión de la infusión de MabThera y con la administración de agentes antipiréticos y antihistamínicos y ocasionalmente oxígeno, solución salina i.v. o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves véase "*Síndrome de liberación de citoquinas*".

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración i.v. de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan generalmente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de MabThera.

Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado con menor frecuencia que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de MabThera, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

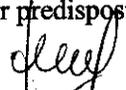
Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como *flutter* y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera. Por lo tanto, se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o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

Si bien MabThera no posee ningún efecto mielodepresor en monoterapia, el tratamiento se debe administrar con cierta cautela en los pacientes cuyo recuento de neutrófilos sea  $< 1,5 \times 10^9/l$  y/o plaquetas  $< 75 \times 10^9/l$ , ya que hasta el momento solamente se cuenta con una experiencia muy limitada en dicho grupo de pacientes. MabThera fue administrado a 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea, así como también a otros grupos de riesgo con presunta hipofunción medular, sin que se observara inducción de mielotoxicidad.

Se debe considerar la necesidad de realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de plaquetas, durante la monoterapia con MabThera. Cuando MabThera se administre en combinación con quimioterapia CHOP o CVP, periódicamente se debe solicitar hemograma completo de acuerdo con la práctica clínica habitual.

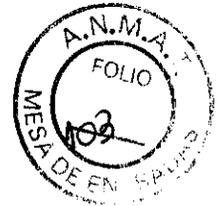
Durante el tratamiento con MabThera pueden producirse infecciones graves e incluso mortales (*véase Reacciones adversas*). MabThera no debe ser administrado a pacientes con infecciones activas y/o graves (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, *véase Contraindicaciones*).

El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de MabThera en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones (*véase Reacciones adversas*).

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.057  
FARMACÉUTICA

  
Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO 23





El tratamiento con MabThera no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas.

Se han informado casos de reactivación de hepatitis B, que incluyeron casos de hepatitis fulminante, en los pacientes tratados con rituximab, si bien la mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a la quimioterapia citotóxica. Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída o refractarios, sugiere que el tratamiento con MabThera puede empeorar el resultado de una infección primaria por hepatitis B.

La detección del virus de hepatitis B (VHB) debe ser considerada para pacientes de alto riesgo antes de iniciar el tratamiento con MabThera. Portadores de hepatitis B y pacientes con antecedentes de hepatitis B deben ser estrictamente monitoreados para detectar signos clínicos y de laboratorio de la infección activa por VHB durante la terapia con MabThera y varios meses después de la misma.

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) durante el uso poscomercialización de MabThera en Linfoma no-Hodgkin (*véase Reacciones adversas*). La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Los médicos que tratan a pacientes con linfoma no Hodgkin deben considerar a la LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes que comunican síntomas neurológicos y la consulta con un neurólogo debe ser estimada como clínicamente indicada.

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas, después de la terapia con MabThera no ha sido estudiada y no se recomiendan las vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas no-vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta con vacunas no-vivas pueden ser reducidas. En un estudio no-randomizado, los pacientes con linfoma no Hodgkin de bajo grado en recaída que recibieron monoterapia con MabThera cuando se comparó con controles sanos no tratados, tuvieron una tasa de respuesta menor a la vacunación con antígeno de memoria para tétanos (16% versus 81%) y neoantígeno *Keyhole Limpet Haemocyanin* (4% versus 69% cuando se evaluó por incremento de menos de dos veces en títulos de anticuerpos). En pacientes con LLC se esperan resultados similares, ya que ambas enfermedades tienen muchas similitudes, aunque no se han estudiado en ensayos clínicos.

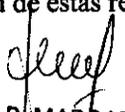
Los títulos de anticuerpos pretratamiento promedio contra un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvieron por lo menos durante 6 meses después de finalizar el tratamiento con MabThera.

### *Artritis reumatoidea*

A excepción de la artritis reumatoidea la eficacia y seguridad de MabThera para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes no han sido establecidas.

### *Reacciones relacionadas con la infusión*

La administración de MabThera se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRIs) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. Para pacientes con artritis reumatoidea la premedicación con glucocorticoides por vía i.v. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones (*véase Reacciones adversas*).

  
ANDREA R. MARGAIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.057  
FARMACÉUTICA

  
Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MEDICO  
D.N.I. 11.960.966 24  
APODERADO





Para pacientes con artritis reumatoidea la mayoría de las reacciones a la infusión informadas fueron de intensidad leve a moderada.

Los síntomas más comunes fueron cefalea, prurito, irritación de la garganta, rubor, rash, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentan cualquier reacción a la infusión fue más alta después de la primera infusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda infusión. Las infusiones posteriores de MabThera fueron mejor toleradas por los pacientes que la infusión inicial. Menos de 1% de los pacientes experimentaron RRIs, la mayoría de éstas comunicadas durante la primera infusión del primer ciclo (*véase Reacciones adversas*).

Por lo general, las reacciones descritas fueron reversibles cuando se administró la infusión de MabThera a una velocidad menor o cuando se suspendió la infusión y se suministró un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina i.v. o broncodilatadores y en caso de necesidad, glucocorticoides. En la mayoría de los casos, se puede reanudar la infusión disminuyendo la velocidad en un 50% (por ejemplo, de 100 mg/hora a 50 mg/hora) una vez resueltos completamente todos los síntomas.

Se han informado algunos casos de anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración i.v. de proteínas, incluyendo MabThera. Se debe contar con disponibilidad de fármacos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, tales como adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, para el uso inmediato en la eventualidad de que ocurra una reacción alérgica durante la administración de MabThera.

La presencia de los anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) puede estar asociada con un empeoramiento en la infusión o con reacciones alérgicas después de la segunda infusión de los ciclos siguientes (*véase Propiedades farmacodinámicas*).

No existen datos sobre la seguridad de MabThera en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (clase III de la NYHA) o enfermedad cardiovascular grave no controlada. En pacientes con isquemia miocárdica preexistente se ha notificado con MabThera su exacerbación sintomática, resultando en angina de pecho, así como fibrilación auricular y *flutter*. Por lo tanto, si el paciente refiere antecedentes de cardiopatía, se sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la infusión antes de administrar MabThera y se monitorizará rigurosamente a los pacientes durante el tratamiento. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de MabThera, se evaluará la necesidad de interrumpir temporalmente cualquier medicación antihipertensiva 12 horas antes de la infusión de MabThera.

#### *Infecciones*

Se han producido infecciones graves, incluyendo casos fatales (*véase Reacciones adversas*) durante el tratamiento con MabThera. No debe administrarse MabThera a pacientes con una infección activa y/o grave (es decir, tuberculosis, sepsis o infecciones oportunistas, *véase Contraindicaciones*) ni a aquellos con inmunodeficiencia grave (por ejemplo, hipogammaglobulinemia o a los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos). Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar MabThera a pacientes que refieran antecedentes de infecciones crónicas o recidivantes o con patologías subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves (*véase Reacciones adversas*).

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.L.: 18.139.057  
FARMACÉUTICA

  
Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO 25





Aquellos pacientes que manifiesten signos y síntomas de infección luego del tratamiento con MabThera deberán ser examinados de inmediato y recibir un tratamiento adecuado. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con MabThera, en estos pacientes debe ser reevaluado el riesgo potencial de infecciones.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) fatal tras el uso de MabThera para el tratamiento de artritis reumatoidea y enfermedades autoinmunes, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis. Estos casos tienen en cuenta reconocidos factores de riesgo para LMP, incluyendo enfermedad subyacente y terapia inmunosupresora o quimioterapia a largo plazo.

Han sido reportados casos de reactivación de infección por hepatitis B en pacientes con artritis reumatoidea tratados con MabThera.

#### *Inmunización*

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas después de la terapia con MabThera no ha sido estudiada. Por lo tanto, la administración de vacunas de virus vivos no se recomienda durante el tratamiento con MabThera o depleción de células B periféricas. Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas inactivadas. Sin embargo, las tasas de respuesta a estas vacunas pueden ser reducidas.

Para pacientes con artritis reumatoidea antes de la terapia con MabThera los médicos deben revisar el estado de vacunas del paciente y seguir las normas de inmunización vigentes. La vacunación se debe haber completado por lo menos 4 semanas antes de la primera administración de MabThera.

En un estudio randomizado, los pacientes con AR tratados con MabThera y metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparable al antígeno de memoria para el tétanos (39% versus 42%), las tasas se redujeron en la vacuna antineumocócica polisacárida (43% versus 82% hasta por lo menos 2 serotipos de anticuerpos neumocócicos) y al neoantígeno KLH (47% versus 93%) cuando se administró por lo menos 6 meses después de MabThera comparado con los pacientes que sólo recibieron metotrexato. Si se requiriese vacunación con virus inactivados durante la terapia con MabThera, esta vacunación se debe haber completado por lo menos 4 semanas antes de comenzar el nuevo ciclo con MabThera.

En la experiencia global de tratamiento repetido en pacientes con artritis reumatoidea con MabThera durante un año, los porcentajes de pacientes con títulos de anticuerpos positivos contra *S. pneumoniae*, gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron generalmente similares a los porcentajes en la línea de base.

#### *Poblaciones con artritis reumatoidea que nunca recibieron metotrexato (MTX)*

No se recomienda el empleo de MabThera en pacientes que nunca recibieron MTX, dado que no se ha establecido una relación riesgo/beneficio favorable.

#### *Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs)*

No está recomendado el uso concomitante de MabThera y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoidea.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.L.: 18.139.067  
FARMACEUTICA

  
Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MEDICO 26  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO





No hay datos suficientes en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con MabThera (véase *Interacciones*). Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con MabThera, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con MabThera.

#### *Neoplasias malignas*

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. Sobre la base de la limitada experiencia con MabThera en pacientes con artritis reumatoidea (véase *Reacciones adversas*) no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento, aunque los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo.

#### *Efectos sobre la capacidad de conducir automóviles u operar maquinarias*

No se han llevado a cabo estudios acerca de los efectos de MabThera sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

#### *Embarazo y lactancia*

##### *Embarazo*

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a MabThera en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, MabThera no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Teniendo en cuenta el prolongado tiempo de permanencia de rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B, las mujeres en edad fértil deberán utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento con MabThera y hasta 12 meses después de finalizado el mismo.

En los estudios de toxicidad llevados a cabo en monos *cynomolgus*, no se han hallado indicios de embriotoxicidad intrauterina. Las crías de animales nacidas de madres expuestas a MabThera presentaron una depleción de las poblaciones de linfocitos B durante el período posnatal.

##### *Lactancia*

Se ignora si rituximab pasa a la leche materna. Sin embargo, teniendo en cuenta que las inmunoglobulinas IgG de la madre pasan a la leche materna y que se ha detectado MabThera en la leche de monas durante la lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con MabThera ni durante los 12 meses siguientes.

  
ANDREA R. MARGASIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.057  
FARMACÉUTICA

  
Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MÉDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



## Reacciones adversas

### *Experiencia en linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica*

El perfil de seguridad global de MabThera en linfoma no-Hodgkin y *leucemia linfática crónica* se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios poscomercialización. Estos pacientes fueron tratados con MabThera en monoterapia (como tratamiento de inducción o de mantenimiento tras el tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

En pacientes que recibieron MabThera, las reacciones adversas al fármaco (RAFs) observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión y en la mayoría de los pacientes ocurrieron durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1% después de ocho dosis de MabThera.

Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30-55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC el 30-50% de los pacientes.

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

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral), véase *Precauciones y advertencias*.
- Infecciones, véase *Precauciones y advertencias*.
- Acontecimientos cardiovasculares, véase *Precauciones y advertencias*.

Otras RAFs graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP (véase *Precauciones y advertencias*).

En la Tabla 10 están incluidas las frecuencias de las RAFs notificadas con MabThera tanto solo (monoterapia/mantenimiento) como en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Las RAFs identificadas solo durante los estudios de poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como “desconocidas”.

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 16.139.057  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIACO  
 DIRECTOR MÉDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO





**Tabla 10.** Resumen de las RAFs notificadas en pacientes con LNH tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización.

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDra	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Desconocidas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infecciones bacterianas, infecciones virales, *bronquitis	Sepsis, *neumonía, *infección febril, *herpes zóster, *infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, *bronquitis aguda, *sinusitis, hepatitis B <sup>1</sup>		Infección viral grave <sup>1</sup> , reactivación de la hepatitis B <sup>1</sup>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia, leucopenia, *neutropenia febril trombocitopenia	Anemia, trombocitopenia, *pancitopenia granulocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía	Neutropenia tardía <sup>2</sup> , pancitopenia, aumento transitorio de los niveles séricos de IgM <sup>2</sup>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Reacciones relacionadas con la infusión, angioedema	Hipersensibilidad		Síndrome de lisis tumoral <sup>3</sup> , síndrome de liberación de citoquinas <sup>3</sup> , enfermedad del suero, anafilaxis
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Hiper glucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia		

*deef*  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.L.: 15.132.057  
 FARMACEUTICA

*dx*  
 Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



**Tabla 10.** Resumen de las RAFs notificadas en pacientes con LNH tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización (continuación).

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDra	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Desconocidas
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad	Disgeusia (alteración del gusto)	Neuropatía craneal, neuropatía periférica con parálisis del nervio facial <sup>4</sup> , pérdida de otros sentidos
Trastornos oculares		Trastornos del lagrimeo, conjuntivitis		Pérdida grave de la visión <sup>4</sup>
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus, dolor de oído		Pérdida de audición <sup>4</sup>
Trastornos cardíacos		*infarto de miocardio <sup>3y5</sup> , arritmia, *fibrilación auricular, taquicardia, *trastornos cardíacos	*insuficiencia ventrículo izquierdo, *taquicardia supraventricular, *angina. *isquemia miocárdica, bradicardia	Insuficiencia cardíaca <sup>3y5</sup> , acontecimientos cardíacos graves <sup>3y5</sup>
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión		Vasculitis (mayoritariamente cutánea), vasculitis leucocitoclástica

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.138.057  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIACO  
 DIRECTOR MÉDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO

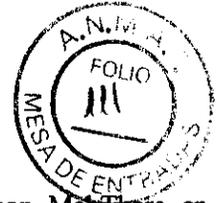


**Tabla 10.** Resumen de las RAFs notificadas en pacientes con LNH tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización (continuación).

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDra	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Desconocidas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncospasmo <sup>1</sup> , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	Insuficiencia respiratoria <sup>3</sup> , infiltración pulmonar, neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	Aumento abdominal	Perforación gastrointestinal <sup>6</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor		
Trastornos renales y urinarios				Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, Cefalea	Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, *fatiga, *temblores, *insuficiencia multiorgánica	Dolor en el lugar de infusión	

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.057  
 FARMACEUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



**Tabla 10.** Resumen de las RAFs notificadas en pacientes con LNH tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización (continuación).

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDra	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Desconocidas
Exploraciones complementarias	Niveles de IgG bajos			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción, *alopecia	Urticaria, sudación, sudores nocturnos, *trastornos de la piel		Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica <sup>6</sup>

Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción se tuvo en cuenta todos los grados de la reacción (de leve a grave), exceptuando las reacciones marcadas con \* donde el cálculo de la frecuencia se realizó teniendo en cuenta sólo las reacciones graves ( $\geq$  del Grado 3 de NCI Criterios Comunes de Toxicidad). Sólo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos.

<sup>1</sup> Incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recidiva o refractaria

<sup>2</sup> Véase también la sección Infección

<sup>3</sup> Véase también "Reacciones relacionadas con la infusión". Raramente se han notificado casos fatales.

<sup>4</sup> Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridas en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con MabThera.

<sup>5</sup> Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada con quimioterapia. La mayoría de ellas estuvieron vinculadas con reacciones relacionadas con la infusión.

<sup>6</sup> Incluidos casos fatales

#### *MabThera en combinación con quimioterapia en LNH y LLC*

Las RAFs enumeradas en Tabla 10 se basan en datos del brazo-rituximab provenientes de ensayos clínicos controlados que se manifestaron además de aquellas observadas en monoterapia/tratamiento de mantenimiento y/o en grupos de alta frecuencia: 202 pacientes con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) tratados con R-CHOP, y de 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP o R-CVP, respectivamente, y de 397 pacientes con LLC no tratados previamente y 274 con LLC en recaída/refractaria, tratados con rituximab en combinación con fluradabina y ciclofosfamida (R-FC).

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.L. 18.139.067  
 FARMACEUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



**Tabla 11.** Resumen de RAFs severos comunicados en pacientes que recibieron R-CHOP en DLBCL (n = 202), R-CHOP en linfoma folicular (n = 234), R-CVP en linfoma folicular (n = 162) y R-FC en leucemia linfocítica crónica no tratada previamente (n = 397) y en recaída/refractaria (n = 274).

Clase de sistema orgánico	Muy frecuente ( $\geq 10\%$ )	Frecuente ( $\geq 1\% - < 10\%$ )
Infecciones e infestaciones	Bronquitis	Bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B*
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia febril, trombocitopenia	Pancitopenia, Granulocitopenia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia	Trastornos cutáneos
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración		Fatiga, escalofríos

\* Incluye reactivación e infecciones primarias; frecuencia basada en el régimen R-FC en LLC en recaída/refractaria

La frecuencia se basó sólo en las reacciones severas definidas en ensayos clínicos como  $\geq$ Grado 3 NCI, Criterios Comunes de Toxicidad

Sólo se informó la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos

Los siguientes términos han sido notificados como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar ( $< 2\%$  de diferencia entre los grupos) en el brazo de MabThera comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, shock séptico, superinfección pulmonar, infección del implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastornos visuales, trombosis venosa, inflamación de la mucosa nasal, pseudogripe, edema del miembro superior, fracción de eyección anormal, pirexia, deterioro general de la estado físico, caída, fracaso multiorgánico, trombosis venosa profunda en un miembro, cultivo sanguíneo positivo, diabetes mellitus sin control adecuado.

El perfil de seguridad de MabThera en combinación con otras quimioterapias (por ej. MCP, CHVP-IFN) es comparable con el perfil de seguridad descrito para las combinaciones de MabThera y CVP, CHOP o FC en poblaciones equivalentes.

#### *Reacciones relacionadas con la infusión*

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncospasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la perfusión (como broncospasmo, hipotensión) ocurrieron aproximadamente en el 10% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

  
ANDREA R. MACÍAS ARDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.130.057  
FARMACEUTICA

  
Dr. C. DANIEL CIRIANO  
DIRECTOR MEDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO



Se informaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. También en casos aislados con M-quimioterapia se presentó trombocitopenia aguda reversible. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor del 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento de MabThera.

### *Infecciones*

MabThera indujo la depleción de células B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los ensayos aleatorizados en el brazo de MabThera se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de *Candida*, así como de Herpes zóster. Se registraron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados MabThera en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de Grados 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con MabThera se han informado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y el virus de la hepatitis C. Se han comunicado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia citotóxica.

Los datos de un ensayo clínico de Fase III incluyeron dos casos fatales de LMP en pacientes con LNH que sobrevivieron después de la progresión de la enfermedad y retratamiento (*véase Precauciones y advertencias*).

En el estudio R-CVP la proporción global de pacientes con infecciones o infestaciones durante el tratamiento y 28 días después de la finalización del mismo fue comparable entre los dos grupos (R-CVP 33%, CVP 32%). Las infecciones más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior registradas en 12,3 pacientes tratados con R-CVP y en 16,4% de aquellos que recibieron CVP; la mayoría de estas infecciones fueron nasofaringitis. Infecciones serias fueron comunicadas en 4,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en 4,4% de los que recibieron CVP. Durante este estudio no se notificaron infecciones con riesgo de vida.

  
 ANDREA RAMALHO  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 13.139.957  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIACO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



En el estudio R-CHOP la incidencia global de infecciones de Grados 2 a 4 fue de 45,5% en el grupo R-CHOP y de 42,3% en el grupo CHOP. Las infecciones fúngicas de Grados 2 a 4 fueron más frecuentes en el grupo R-CHOP (4,5% versus 2,6% en el grupo CHOP); esta diferencia se debió a la mayor incidencia de infecciones localizadas de *Candida* durante el período de tratamiento. La incidencia de herpes zóster de Grados 2 a 4, incluyendo herpes zóster oftálmico fue mayor en el grupo R-CHOP (4,5%) que en el grupo CHOP (1,5%), con 7 de un total de 9 casos en el grupo R-CHOP que se manifestaron durante la fase de tratamiento. La proporción de pacientes con infecciones de Grados 2 a 4 y/o neutropenia febril fue de 55,4% en el grupo R-CHOP y de 51,5% en el grupo CHOP. Neutropenia febril (sin informe de infección concomitante documentada) fue comunicada sólo durante el período de tratamiento, en 20,8% en el grupo R-CHOP y en 15,3% en el grupo CHOP.

En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), Grados 3-4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC.

En pacientes con LLC, la incidencia global de infecciones de Grados 3 ó 4 durante el tratamiento del ensayo y durante 28 días después de la finalización del mismo fue comparable entre los grupos de tratamiento, ambos como terapia de primera línea (18% R-FC; 17% R-FC) y en LLC en recaída/refractaria (19% R-FC, 18% FC). La incidencia de infección por hepatitis B de Grados 3 ó 4 (reactivación o infección primaria) fue del 2% con R-FC versus 0% con FC.

#### *Reacciones adversas de tipo hematológico*

En los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (Grados 3/4) en un 4,2% , anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años se informó una mayor incidencia de casos de leucopenia (Grados 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (Grados 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, Grados 3/4%) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento.

Se notificó un único caso de anemia aplásica transitoria (aplasia pura de células rojas) y dos casos de anemia hemolítica después del tratamiento con MabThera.

En los ensayos con MabThera en combinación con quimioterapia se notificó un aumento en las frecuencias de leucopenia (Grados 3/4, R-CHOP 88% vs CHOP 79%, R-FC 23% vs FC 12%), y neutropenia (R-CVP 24% vs CVP 14%; R-CHOP 97% vs CHOP 88%, R-FC 30% vs FC 19% en LLC no tratada previamente) y pancitopenia (R-FC 3% vs FC 1% en LLC no tratada previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Como tratamiento de primera línea en LLC, más pacientes que recibieron R-FC experimentaron eventos adversos de leucopenia de Grados 3 ó 4 (23%) que aquellos que recibieron FC (12%). En pacientes con LLC en recaída/refractarios, la incidencia global del evento adverso leucopenia de Grados 3 ó 4 fue comparable entre ambas ramas de tratamiento (4% R-FC, 3% FC).

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.L.: 18.139.057  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIANO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia y la neutropenia no se prolongó en el grupo de MabThera. No se registraron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas después de más de 4 semanas después de la última infusión.

En pacientes con LLC no tratados previamente, se informó neutropenia de Grados 3 ó 4 como un evento adverso en 30% de los pacientes del grupo R-FC y en 19% de los pacientes tratados con FC. En los pacientes con LLC en recaída o refractaria, la incidencia del evento adverso neutropenia de Grados 3 ó 4 fue ligeramente mayor en el grupo R-FC (42%) comparado con el grupo FC (40%).

En el estudio de pacientes con LLC en recaída/refractarios, se informaron eventos adversos de anemia de Grados 3 ó 4 en 12% de los pacientes tratados con R-FC comparados con 13% de los que recibieron FC y trombocitopenia de Grados 3 ó 4 fue notificada en 11% de los pacientes del grupo R-FC comparado con 9% de aquellos del grupo FC.

En ensayos de MabThera en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un período de 4 meses.

#### *Reacciones cardiovasculares*

Durante los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentes. Se informaron casos de arritmia de Grados 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión.

Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de Grados 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con MabThera y el brazo de observación. Los acontecimientos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con MabThera en comparación con < 1% de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan MabThera en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de Grados 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y *flutter*/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de M-CHOP (14 pacientes, 6,9%) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5%).

Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de MabThera o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de M-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardíacas de Grados 3 y 4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y de las arterias coronarias.

En LLC, la incidencia global de trastornos cardíacos de Grados 3 ó 4 fue baja en ambos estudios de primera línea (4% R-FC, 3% FC) y en el estudio de LLC en recaída/refractaria (4% R-FC, 4% FC).

  
 ANDREA R. MARGUIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.L.: 16.135.057  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIACO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



### *Trastornos neurológicos*

Durante el periodo de tratamiento 4 pacientes (2%) en el grupo de R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No se registraron diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, 3 pacientes (1,5%) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso de Grados 3 ó 4 fue baja tanto en estudios de primera línea de tratamiento (4% R-FC, 4% FC), como en estudios de recidiva o refractarios (3% R-FC, 3% FC).

### *Trastornos gastrointestinales*

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

### *Niveles de IgG*

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento con MabThera en mantenimiento, después del tratamiento de inducción, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) (<7g/l) en ambos grupos, tanto en el de observación como en el de MabThera. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima de LLN, pero se mantuvo constante en el grupo de MabThera. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo de LLN fue aproximadamente del 60% en el grupo de MabThera durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación el descenso fue del 36% después de 2 años.

### *Subpoblaciones de pacientes (MabThera en monoterapia)*

#### *Pacientes ancianos (mayores de 65 años)*

La incidencia de RAFs de todos los grados y las RAFs Grados 3/4 fueron similares en pacientes ancianos en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

#### *Enfermedad voluminosa o bulky*

Existe una mayor incidencia en las RAFs de Grados 3/4 en pacientes con enfermedad *bulky* que en pacientes sin ella (25,6% vs 15,4%). La incidencia de RAFs de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

#### *Retratamiento*

El porcentaje de pacientes que notificaron RAFs, en el retratamiento con ciclos posteriores de MabThera fue similar al porcentaje de pacientes que comunicaron RAFs de cualquier grado y RAFs de Grados 3/4 para el tratamiento inicial.

  
**ANDREA R. MARGARIDE**  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.057  
 FARMACÉUTICA

  
**Dr. C. DANIEL CIRIACO**  
 DIRECTOR MÉDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



***Subpoblaciones de pacientes (MabThera como terapia de combinación)***

***Pacientes ancianos (mayores de 65 años)***

La incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de Grados 3 ó 4 fue mayor en ancianos (mayores de 65 años de edad) comparado con los pacientes jóvenes, con LLC no tratada previamente o en recidiva o refractaria.

***Experiencia de ensayos clínicos sobre artritis reumatoidea***

El perfil de seguridad de MabThera en el tratamiento de pacientes con AR de moderada a severa se sintetiza a continuación. En toda la población expuesta más de 3.000 pacientes recibieron por lo menos un ciclo de tratamiento y fueron seguidos por periodos que oscilaban entre 6 meses a más de 5 años con una exposición global equivalente a 7.198 pacientes-año; aproximadamente 2.300 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento durante el período de seguimiento.

Las RAFs enumeradas en Tabla 12 se basan en los datos de períodos controlados con placebo de cuatro ensayos clínicos multicéntricos sobre AR. Las poblaciones de pacientes que recibieron MabThera difirieron entre los estudios, desde pacientes con AR activa precoz que nunca habían recibido metotrexato (MTX), y respondedores inadecuados al MTX (MTX-RI) hasta pacientes que habían tenido una respuesta inapropiada a las terapias anti-TNF (TNF-RI)

Los pacientes recibieron ya sea 2 x 1.000 mg o 2 x 500 mg de MabThera, separadas por un intervalo de 2 semanas además de metotrexato (10-25 mg/semana) (véase *Posología y formas de administración*).

Las RAFs, enumerados en Tabla 12 son aquellas que ocurren en un porcentaje de por lo menos un 2%, con por lo menos un 2% de diferencia comparado con el brazo control y más frecuentemente en pacientes que habían recibido por lo menos una infusión de MabThera que en aquellos que habían recibido placebo en el ensayo de Fase III y que en la población agrupada incluida de Fase II. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) y frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de dos dosis de 1.000 mg de MabThera en los ensayos de Fases II y III consistieron en reacciones agudas a la infusión que se produjeron en 15% de los pacientes después de la primera infusión de rituximab y en el 5% de los pacientes con placebo. Las reacciones a la infusión disminuyeron hasta un 2% después de la segunda infusión, en ambos grupos de rituximab y placebo. La información de seguridad recogida durante la comercialización de MabThera refleja el mismo perfil de reacciones adversas que se observó en los ensayos clínicos (véase *Precauciones y advertencias*).

  
 ALEJANDRA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I. 16.130.057  
 FARMACEÚTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIACO  
 DIRECTOR MÉDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



**Tabla 12.** Resumen de las reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes con artritis reumatoidea que habían recibido MabThera en ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización

Clasificación de órganos del sistema Med DRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Cualquier infección, infección del tracto respiratorio superior	Infecciones del tracto urinario	
<b>Trastornos del sistema inmunológico/Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	*Reacciones relacionadas con la infusión (náuseas, escalofríos, rinitis, urticaria con sensación de sofoco, hipertensión, erupción, fiebre, prurito, irritación de garganta e hipotensión		*Reacciones relacionadas con la infusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angineurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Hipercolesterolemia	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Parestesia, migraña, vértigo, ciática	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Dispepsia	
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>		Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis	

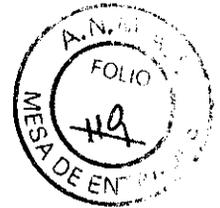
\*Reacciones ocurridas durante la infusión o en las 24 horas siguientes. Véase "Reacciones relacionadas con la infusión", estas reacciones pueden ser causadas por hipersensibilidad o por el mecanismo de acción.

En todas las poblaciones expuestas, el perfil de seguridad concordó con lo observado en el período controlado de los ensayos clínicos sin nuevos RAFs identificadas.

Los siguientes acontecimientos han sido notificados como reacciones adversas durante los ensayos clínicos; sin embargo, fueron notificados con una incidencia similar en el brazo de MabThera y en brazo control: infecciones en el tracto respiratorio inferior/neumonía, dolor del tracto superior abdominal, espasmos musculoesqueléticos y astenia.

  
**ANDREA R. MARGARIDE**  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 14.139.057  
 FARMACÉUTICA

  
**Dr. C. DANIEL CIRIACO**  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



### *Ciclos múltiples*

Los datos limitados de los ensayos clínicos sobre la administración de ciclos múltiples de tratamiento a pacientes con artritis reumatoidea, parecen mostrar un perfil de RAF similar al observado tras la primera exposición.

Sin embargo, con los datos disponibles no se puede excluir un posible empeoramiento de las reacciones a la infusión o de las reacciones alérgicas ni tampoco el fallo en la depleción de células B tras la exposición repetida a rituximab, en pacientes positivos para HACAs.

El perfil de seguridad mejoró con ciclos posteriores debido a un descenso en las reacciones relacionadas con la infusión, exacerbación de AR e infecciones, todas las cuales fueron más frecuentes durante los primeros 6 meses de tratamiento.

### ***Información adicional sobre reacciones adversas seleccionadas***

#### *Reacciones agudas relacionadas con la infusión*

En los estudios clínicos las más frecuentes RAFs después de recibir MabThera fueron las reacciones relacionadas con la infusión. Entre los 3.095 pacientes tratados con MabThera, 1.077 (35%) experimentaron por lo menos una RRI. La amplia mayoría de RRIs fueron de Grados 1 ó 2 CTC. En los estudios clínicos menos de 1% de los pacientes (14/3.095) con AR que recibieron una infusión de MabThera, independiente de la dosis, tuvieron una seria reacción relacionada con la infusión. No se registró ninguna RRI de Grado 4 CTC ni tampoco ningún deceso atribuible a RRI. La proporción de eventos de Grado 3 CTC y de las RRIs que ocasionaron el retiro de la medicación fueron disminuyendo con los ciclos sucesivos y fueron raros a partir del tercer ciclo en adelante.

Signos y/o síntomas indicativos de reacción relacionada con la infusión (náuseas, prurito, fiebre, urticaria/rash, escalofríos, rigidez, estornudos, edema angioneurótico, irritación de garganta, tos y broncospasmo, asociados o no con hipotensión o hipertensión) se notificaron en 720/3.095 pacientes (23%) después de la primera infusión de la primera exposición a MabThera; La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones (véase *Precauciones y advertencias en AR*).

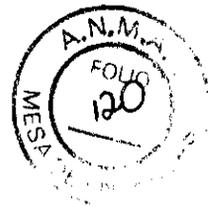
#### *Infecciones*

La tasa global de infecciones fue aproximadamente de 97 por 100 pacientes-años en los pacientes tratados con MabThera. Estas infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente el tracto respiratorio superior y el tracto urinario. La tasa de infecciones serias con aproximadamente 4 por 100 pacientes-año, algunos de las cuales fueron fatales. Además de las RAFs indicadas en Tabla 12, los eventos médicamente serios informados también incluyen neumonía con una frecuencia del 1,9%.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de MabThera para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas incluyen artritis reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que MabThera no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis. Todos los casos notificados tenían múltiples factores de riesgo de LMP, incluyendo enfermedad subyacente y terapia inmunosupresiva o quimioterapia a largo plazo.

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.057  
 FARMACEUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIACO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



### *Neoplasias malignas*

La incidencia de neoplasias malignas después de la exposición a MabThera en los estudios clínicos (0,8 por 100 pacientes-año) se ubica dentro del rango esperado para una población de igual edad y sexo.

### *Cardiovascular*

En los ensayos clínicos se notificaron acontecimientos cardíacos en el 11% de los pacientes. En ensayos controlados con placebo se comunicaron eventos cardíacos graves en una proporción comparable en los pacientes tratados con MabThera y con placebo (2%).

### *Experiencia poscomercialización*

#### *Linfoma no-Hodgkin*

Como parte de un continuo control poscomercialización sobre la seguridad de MabThera se han observado las siguientes reacciones adversas serias:

*Sistema cardiovascular:* Se han notificado eventos cardíacos severos, que incluyen insuficiencia cardíaca e infarto del miocardio, principalmente en pacientes con antecedentes cardíacos y/o quimioterapia cardiotóxica y en su mayor parte asociados con reacciones relacionadas con la infusión. Muy raramente se ha informado vasculitis, predominantemente cutánea, tal como vasculitis leucocitoclástica.

*Piel y anexos:* Raramente se han informado reacciones cutáneas bullosas, incluyendo casos fatales de noecrólisis epidérmica tóxica.

*Sistema nervioso:* Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyen trastornos visuales, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con hipertensión asociada o sin ella. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere confirmación mediante imágenes cerebrales. Los casos notificados tenían reconocidos factores de riesgo para PRES/RPLS, incluyendo pacientes con enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Raramente se han informado casos de neuropatía craneal con neuropatía periférica o sin ella. Los signos y síntomas de neuropatía craneal, tales como pérdida severa de la visión, pérdida auditiva, pérdida de otros sentidos y parálisis del nervio facial se manifestaron en varios momentos hasta algunos meses después de completar la terapia con MabThera..

*Cuerpo en general:* Raramente se han notificado reacciones semejantes a la enfermedad del suero.

*Infecciones e infestaciones:* Se han comunicado casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría en pacientes que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica (*véase Precauciones y advertencias*). Otras infecciones virales serias, ya sean nuevas, reactivación o exacerbación, algunas de las cuales fueron fatales, se han comunicado con el tratamiento con rituximab. La mayoría de los pacientes recibieron rituximab en combinación con quimioterapia como parte de un trasplante de células madres hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales serias son las causadas por virus del herpes (citomegalovirus [CMV], virus de la varicela zóster y virus del herpes simple (*véase Precauciones y advertencias*) y por el virus de la hepatitis C.

  
 ANDREA R. MATOS DE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 16.139.057  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIACO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO



La progresión del sarcoma de Kaposi se observó en pacientes expuestos a MabThera con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

*Sistema gastrointestinal:* En pacientes que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia para Linfoma no-Hodgkin se observó perforación gastrointestinal que en algunos casos tuvo un desenlace fatal.

*Sistema respiratorio:* Insuficiencia respiratoria e infiltrados pulmonares (véase *Precauciones y advertencias*) en el contexto de las reacciones a la infusión. Además de los eventos pulmonares asociados con las infusiones, se han informado casos de enfermedad pulmonar intersticial, algunos con desenlace fatal.

*Sistema sanguíneo y linfático:* Se han notificado casos de trombocitopenia aguda reversible relacionados con la infusión.

#### **Artritis reumatoidea**

Además de las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos con rituximab (véase *Características farmacológicas – Propiedades*) durante la experiencia poscomercialización se han comunicado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), de reacción parecida a la enfermedad del suero y reactivación de la infección por hepatitis B.

#### **Interacciones**

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con MabThera.

Además, en pacientes con LLC la coadministración con rituximab no parece tener un efecto sobre la farmacocinética de fluradabina o ciclofosfamida; tampoco se ha registrado un efecto manifiesto de la fluradabina y de la ciclofosfamida sobre la farmacocinética de rituximab.

La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de MabThera en los pacientes con artritis reumatoidea.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En el programa de ensayo clínico en AR, 373 pacientes tratados con MabThera recibieron terapia posterior con otros FAMEs, de los cuales 240 fueron tratados con un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infección sería mientras se administraba MabThera (antes de recibir la terapia biológica) fue de 6,1 por cada 100 pacientes-año comparada con 4,9 por cada 100 pacientes-año posterior al tratamiento con el FAME biológico.

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.057  
 FARMACÉUTICA

  
 Dr. C. DANIEL CIRIACO  
 DIRECTOR MEDICO  
 D.N.I. 11.960.966  
 APODERADO

0 1 4 9



### **Sobredosificación**

No existe experiencia relacionada con la sobredosis en los ensayos clínicos. Sin embargo, no se han ensayado dosis únicas superiores a 1.000 mg en ensayos clínicos controlados.

No obstante, ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. A. G. Posadas, Tel: 4654-6648/4658-7777.

### **Observaciones particulares**

**Incompatibilidades:** No se han descripto incompatibilidades entre MabThera y las bolsas o equipos de infusión de cloruro de polivinilo o polietileno.

**Periodo de validez:** 30 meses.

La solución preparada de MabThera es física y químicamente estable durante 24 horas a 2°C - 8°C y, posteriormente, durante 12 horas a temperatura ambiente.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada para infusión debe ser empleada inmediatamente. Si no se utiliza en forma inmediata, el tiempo de almacenamiento hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

**Precauciones especiales de conservación:** Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). Conservar los viales en el envase original para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido ver "período de validez".

**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** MabThera se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes.

Extraer bajo condiciones asépticas la cantidad necesaria de MabThera y diluirla dentro de una bolsa de infusión que contenga una solución acuosa estéril y libre de pirógenos de cloruro sódico 0,9% o de dextrosa 5% hasta una concentración calculada de rituximab de 1 a 4 mg/ml. Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma. Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agente bacteriostático, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de la administración, los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones de color.

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.130.057  
FARMACÉUTICA

  
Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MEDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO

0149



*Nota:* "Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Presentación**

Vial de 10 ml (10mg/ml) envase con 2  
Vial de 50 ml (10mg/ml) envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 46.821.

**Fabricado bajo licencia de:** F. Hoffmann-La Roche S. A.  
Basilea, Suiza.

**Por:** Genentech Inc.  
South San Francisco, California, EE.UU.

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Prov. de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico.

*Fecha de la última revisión:* noviembre 2010.

CDS: 15.0S

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 16.130.057  
FARMACÉUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIACO  
DIRECTOR MEDICO  
D.N.I. 11.960.966  
APODERADO