



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

DISPOSICIÓN N° 0089

BUENOS AIRES, 07 ENE 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-12995-13-0 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I. solicita la autorización de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MABTHERA/RITUXIMAB, forma farmacéutica CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUCION INTRAVENOSA, concentración 100 mg/10 ml y 500 mg/50 ml, autorizada por Certificado N° 46821.

Que el prospecto presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, decreto 150/92.

Que a fojas 1371 y 1372 de las actuaciones referenciadas obra el informe técnico de la evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofarmacos que considera aceptables las modificaciones solicitadas.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a 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.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, la



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

DISPOSICIÓN N° 0089

Dirección Nacional del Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTÍCULO 1º- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I. el cambio de prospecto e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada MABTHERA/RITUXIMAB, Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUCION INTRAVENOSA, concentración 100 mg/10 ml y 500 mg/50 ml, autorizada por Certificado N° 46821 y Disposición 646/98, cuyos textos constan a fojas 1113 a 1179, 1180 a 1246, 1247 a 1313 para los prospectos; desglosándose las fojas 1113 a 1179 y los textos que constan a fs. 1328 a 1341, 1342 a 1355, 1356 a 1369 para Información para el paciente, desglosándose las fojas 1328 a 1341.

ARTÍCULO 2º- Sustitúyase en el Anexo II de las Disposición autorizante ANMAT N° 646/98 los prospectos autorizados por las fojas 1113 a 1179 y 1328 a 1341, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTÍCULO 3º- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a integrar parte de la presente disposición y el que deberá agregarse al



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

DISPOSICIÓN N° 0089

Certificado N° 46.821 en los términos de la Disposición (ANMAT) N° 6077/97.
ARTÍCULO 4°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1-47-12995-13-0

DISPOSICIÓN N° 0089

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0089** 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., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/ Genérico: MABTHERA/RITUXIMAB concentración 100 mg/10 ml y 500 mg/50 ml.

Forma/s farmacéutica/s: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUCION INTRAVENOSA

Disposición Autorizante N° 646/98

Tramitado por expediente N° 1-47-8882-97-5

DATO CARACTERÍSTICO	DATO AUTORIZADO A LA FECHA DICE:	DATO MODIFICADO/ CORREGIDO DEBE DECIR:
PROSPECTOS E INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición N° 2577/13	Prospectos de fojas 1113 a 1179, 1180 a 1246, 1247 a 1313, desglosándose las fojas 1113 a 1179 y los textos que constan a fs. 1328 a 1341, 1342 a 1355, 1356 a 1369, desglosándose las fojas 1328 a 1341.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I., Certificado de Autorización N° 46.821 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de..... **07 ENE 2015**.....

Expediente N° 1-47-12995-13-0

DISPOSICIÓN N° **0089**

Ing **ROGELIO LOREZ**
 Administrador Nacional
 A.N.M.A.T.

0089



Tabla 14. Resumen de las reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida ⁸
Exploraciones complementarias	Niveles de IgG bajos					

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.

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

² Véase también "Infecciones".

³ Véase también "Reacciones adversas hematológicas".

⁴ Véase también "Reacciones relacionadas con la infusión". Raramente se han notificado casos mortales.

⁵ Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridos en diferentes tiempos hasta varios meses después de la finalización de la terapia con MabThera.

⁶ Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada con quimioterapia. La mayoría de ellas fueron asociadas con reacciones relacionadas con la infusión.

⁷ Incluye casos mortales.

⁸ Frecuencia no conocida (no puede ser calculada con los datos disponibles).

Los acontecimientos adversos informados durante los ensayos clínicos, con una incidencia menor o similar en el brazo de MabThera comparado con el brazo control fueron: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial y fiebre.

Reacciones relacionadas con la infusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez.

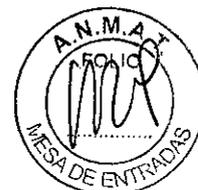
Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncospasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncospasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Revisión Abril 2014 - DUPLICADO.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDA 49
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

0089



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

Infecciones e Infestaciones

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 ellos.

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 informaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con MabThera como 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 algunas 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 comunicado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría había 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 informado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP después de progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia citotóxica. 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 comparado con 0% en FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi 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.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

En los ensayos clínicos con MabThera como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (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 notificó 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 (Grados 3/4, < 1%) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con MabThera, se necesitaron 12 meses o más para que las células B volvieran a sus valores normales.

Revisión Abril 2014 - DUPLICADO.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE 50
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

0089



Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con MabThera en combinación con quimioterapia, leucopenia (Grados 3/4, R-CHOP 88% vs CHOP 79%, R-FC 23% vs FC 12%), 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), se notificaron normalmente con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola.

Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció con un mayor porcentaje de infecciones e infestaciones en comparación con aquellos tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de MabThera y FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se informaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con MabThera.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83% comparado con FC 71%). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia Grados 3/4 en el 11% de pacientes en grupo R-FC comparado con el 9% en el grupo FC.

En ensayos con MabThera en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM después del 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.

Trastornos cardiovasculares

Durante los ensayos clínicos con MabThera como monoterapia, se informaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentes. Se notificaron 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 consideraron 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 del brazo de observación. En los ensayos que evalúan MabThera en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de Grados 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9%) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5%).

Revisión Abril 2014 - DUPLICADO.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.788
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE 51
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

0089



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 R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardíacas de Grados 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

En LLC, la incidencia global de los trastornos cardíacos de Grados 3/4 fue menor tanto en los ensayos de primera línea de tratamiento (4% R-FC comparado con 3% FC) como en los estudios de recidiva o refractarios (4% R-FC comparado con 4% FC).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos neurológicos

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

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

Se han informado casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En estos casos se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales

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

Revisión Abril 2014 - DUPLICADO.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.708
DIRECTOR TECNICO

ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

52

0089



Exploraciones complementarias

Niveles de IgG

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con MabThera en pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario, después del tratamiento de inducción, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) ($< 7g/l$) 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 LIN, pero se mantuvo constante en el grupo de MabThera. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo de LIN fue aproximadamente del 60% en el grupo de MabThera durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

En pacientes pediátricos tratados con MabThera se ha observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunas circunstancias grave y que requirió terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulina. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en esta población.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

Subpoblaciones de pacientes - MabThera como monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los Grados y las reacciones adversas al medicamento Grados 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con los más jóvenes (< 65 años).

Enfermedad voluminosa o bulky

Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de Grados 3/4 en pacientes con enfermedad bulky que en aquellos sin ella (25,6% comparado con 15,4%). La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier Grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento

El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de MabThera fue similar al porcentaje de los que informaron reacciones adversas al medicamento de cualquier Grado y de Grados 3/4 para el tratamiento inicial.

Revisión Abril 2014 - DUPLICADO.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE⁵³
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
ATOPERADA

0089



Subpoblaciones de pacientes - MabThera como terapia de combinación

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de Grados 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con los más jóvenes (< 65 años).

Experiencia en Artritis Reumatoidea

El perfil de seguridad global de MabThera en artritis reumatoidea se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios poscomercialización.

El perfil de seguridad de MabThera en pacientes con artritis reumatoidea (AR) grave se resume en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3.100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, con un período de seguimiento de 6 meses hasta más de 5 años; aproximadamente 2.400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento de los que más de 1.000 recibieron 5 o más ciclos. La información de seguridad recogida durante la experiencia poscomercialización refleja el perfil esperado de reacciones adversas de los ensayos clínicos de MabThera (*véase Precauciones y advertencias*).

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1.000 mg de MabThera, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10 – 25 mg/semana). Las infusiones con MabThera se administraron después de la infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes fueron tratados también con prednisona oral durante 15 días. Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla 15. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). 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 MabThera consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de estos episodios en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones. Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de MabThera, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) (*véase Precauciones y advertencias*) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Revisión Abril 2014 - DUPLICADO.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TECNICO


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

54

0089



Tabla 15. 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.

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tífia del pie			LMP, reactivación de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia ¹		Neutropenia tardía ²	Reacciones tipo enfermedad del suero
Trastornos cardíacos				Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio	Aleteo auricular

Revisión Abril 2014 - DUPLICADO.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.739
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE⁵⁵
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

0089



Tabla 15. 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. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	³ Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		³ Reacciones relacionadas con la infusión (edema generalizado, broncospasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, migraña, mareos, ciática			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia			Necrólisis epidérmica tóxica ⁵ , síndrome de Stevens-Johnson

Revisión Abril 2014 - DUPLICADO.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TECNICO


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

56



0089⁷

Tabla 15. 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. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad			
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen			
Trastornos musculoesqueléticos		Artralgia / dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
Exploraciones complementarias	Disminución de los niveles de IgM ⁴	Disminución de los niveles de IgM ⁴			

¹ Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recopilados de la monitorización rutinaria de laboratorio en los ensayos clínicos.

² Categoría de frecuencia derivada de datos poscomercialización.

³ Reacciones ocurridas durante la infusión o en las 24 horas siguientes. Véase *Reacciones relacionadas con la infusión*, estas reacciones pueden ser causadas por hipersensibilidad y/o por el mecanismo de acción.

⁴ Incluye las observaciones recogidas como parte de la monitorización rutinaria de laboratorio.

⁵ Incluye casos mortales.

Ciclos múltiples

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

Revisión Abril 2014 - DUPLICADO.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

57

0089



Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos clínicos, después de la administración de MabThera, las reacciones adversas al medicamento más frecuentes fueron las relacionadas con la infusión (véase *Tabla 15*). Entre los 3.189 pacientes tratados con MabThera, 1.135 (36%) experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión y 733/3.189 (23%) tuvieron una reacción relacionada con la infusión después de la primera infusión con MabThera. La incidencia de estas reacciones disminuye en las sucesivas infusiones. En los ensayos clínicos menos del 1% (17/3.189) de los pacientes experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión. No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) Grado 4, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC Grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estos episodios (véase *Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias*). Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte.

Infecciones e Infestaciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente-años en los pacientes tratados con MabThera. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de las que fueron graves o requirieron antibióticos intravenosos, fueron del 4 por 100 paciente-años. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo después de múltiples ciclos con MabThera. Las que afectaron el tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de MabThera comparando con el brazo control.

Se han informado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte después del uso de MabThera para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas incluyen artritis reumatoidea y otras afecciones autoinmunes, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con linfoma no-Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (véase *linfoma no-Hodgkin*).

La reactivación de la hepatitis B ha sido también comunicada en forma muy rara en pacientes con artritis reumatoidea que recibían MabThera (véase *Precauciones y advertencias*).

Trastornos cardiovasculares

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

Revisión Abril 2014 - DUPLICADO.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE ⁵⁸
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

0089



Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Neutropenia

Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con MabThera en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de MabThera (véase *Precauciones y advertencias*).

En los ensayos clínicos en las fases controladas con placebo, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con MabThera y el 0,27% (2/731) de los tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (Grados 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88/100 paciente-años después de ciclos múltiples, respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de rituximab después de episodios de neutropenia.

Durante la comercialización, se notificaron en raras ocasiones eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban vinculados con infecciones fatales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

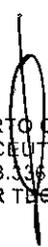
Exploraciones complementarias

Hipogammaglobulinemia

En pacientes con artritis reumatoidea que han sido tratados con MabThera se observó hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad). No se registró un incremento en la tasa de infecciones global o de infecciones graves después de desarrollar un descenso en IgG o IgM (véase *Precauciones y advertencias*).

En pacientes pediátricos tratados con MabThera, se ha observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunas circunstancias grave y que requirió terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en esta población.

Revisión Abril 2014 - DUPLICADO.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

59

0089



Experiencia en Granulomatosis con poliangeítis y con Poliangeítis Microscópica

En el ensayo clínico en granulomatosis con poliangeítis y en poliangeítis microscópica, 99 pacientes fueron tratados con MabThera (375 mg/m², una vez por semana, durante 4 semanas) y glucocorticoides (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas).

Las reacciones adversas al medicamento que se manifestaron con una incidencia \geq 5% en el grupo tratado con MabThera se detallan en Tabla 16.

Tabla 16. Reacciones adversas al medicamento que se manifestaron en \geq 5% de los pacientes que habían recibido MabThera, y con mayor frecuencia que con el grupo comparador, en el ensayo clínico pivotal a 6 meses.

<u>Clasificación por órganos y sistemas de las reacciones adversas</u>	<u>Rituximab n = 99</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	
<u>Trombocitopenia</u>	<u>7%</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
<u>Diarrea</u>	<u>18%</u>
<u>Dispepsia</u>	<u>6%</u>
<u>Estreñimiento</u>	<u>5%</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	
<u>Edema periférico</u>	<u>16%</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	
<u>Síndrome de liberación de citoquinas</u>	<u>5%</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	
<u>Infección del tracto urinario</u>	<u>7%</u>
<u>Bronquitis</u>	<u>5%</u>
<u>Herpes zóster</u>	<u>5%</u>
<u>Nasofaringitis</u>	<u>5%</u>

Revisión Abril 2014 - DUPLICADO.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.838-789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE 60
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APCORADA

0089



Tabla 16. Reacciones adversas al medicamento que se manifestaron en $\geq 5\%$ de los pacientes que habían recibido MabThera, y con mayor frecuencia que con el grupo comparador, en el ensayo clínico pivotal a 6 meses. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas de las reacciones adversas</u>	<u>Rituximab n = 99</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>	
Disminución de la hemoglobina	6%
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	
Hiperpotasemia	5%
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
Espasmos musculares	18%
Artralgia	15%
Dolor de espalda	10%
Debilidad muscular	5%
Dolor musculoesquelético	5%
Dolor en extremidades	5%
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
Mareos	10%
Temblor	10%
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	
Insomnio	14%

Revisión Abril 2014 - DUPLICADO.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARTIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

61

0089



Tabla 16. Reacciones adversas al medicamento que se manifestaron en $\geq 5\%$ de los pacientes que habían recibido MabThera, y con mayor frecuencia que con el grupo comparador, en el ensayo clínico pivotal a 6 meses. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas de las reacciones adversas</u>	<u>Rituximab n = 99</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	
<u>Tos</u>	<u>12%</u>
<u>Disnea</u>	<u>11%</u>
<u>Epistaxis</u>	<u>11%</u>
<u>Congestión nasal</u>	<u>6%</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
<u>Acné</u>	<u>7%</u>
<u>Trastornos vasculares</u>	
<u>Hipertensión</u>	<u>12%</u>
<u>Rubefacción</u>	<u>5%</u>

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión en el ensayo clínico de granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica se definieron como cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los Investigadores como relacionado con la misma. De los 99 pacientes tratados con MabThera, el 12% sufrieron al menos una reacción relacionada con la infusión, en comparación con el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida. Los síntomas fueron: síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de MabThera, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. MabThera se administró en combinación con glucocorticoides por vía intravenosa, los cuales reducen la incidencia y gravedad de estos eventos.

Revisión Abril 2014 - DUPLICADO.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.739
DIRECTOR TÉCNICO

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

62

0089



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

MabThera®
Rituximab
Roche

Concentrado para solución para infusión intravenosa

Industria Suiza
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial de 10 ml contiene 100 mg (1×10^6 unidades) de rituximab (10 mg/ml), en un excipiente compuesto por polisorbato 80: 7,0 mg, cloruro de sodio 90,0 mg, citrato de sodio dihidrato 73,5 mg, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p. pH y agua destilada c.s.p. 10 ml.

Cada vial de 50 ml contiene 500 mg (5×10^6 unidades) de rituximab (10 mg/ml), en un excipiente compuesto por polisorbato 80: 35,0 mg, cloruro de sodio 450,0 mg, citrato de sodio dihidrato 367,5 mg, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s.p. pH y agua destilada c.s.p. 50 ml.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Indicaciones

MabThera está indicado en pacientes adultos para las siguientes indicaciones:

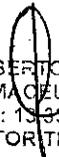
Linfoma No-Hodgkin (LNH)

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 folicular que hayan respondido a la terapia de inducción.

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 quimioterapia.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.936.789
DIRECTOR TÉCNICO


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

0089



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.

Leucemia linfática crónica (LLC)

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. Se dispone de 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 *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas.*

Artritis reumatoidea (AR)

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).

MabThera ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-x y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica

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

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC02.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Anticuerpos monoclonales.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

2

0089



Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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 incorporar 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.

Después de completarse la administración de la primera dosis de MabThera, los recuentos de células B periféricas disminuyeron por debajo de lo normal. En los pacientes tratados de neoplasias hematológicas, la recuperación de células B comenzó a los 6 meses de tratamiento y en general, los niveles normales se lograron en 12 meses después de finalizado el tratamiento, aunque en algunos pacientes se requirió un lapso más prolongado (hasta un tiempo medio de recuperación de 23 meses después de la terapia de inducción).

En pacientes con artritis reumatoidea, se observa una depleción inmediata de células B en sangre periférica después de las dos infusiones de 1.000 mg de MabThera separadas por un intervalo de 14 días. El recuento de células B en sangre periférica empieza a aumentar desde 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. En una pequeña proporción de pacientes la depleción de células B periféricas se ha prolongado durante 2 años o más después de la última dosis con MabThera. En pacientes con granulomatosis con poliangeítis o con poliangeítis microscópica la cifra de células B en sangre periférica disminuyó a menos de 10 células/μl después de dos infusiones semanales de rituximab 375 mg/m², y en la mayoría de los pacientes se mantuvo en ese nivel a lo largo de los 6 meses. La mayoría de los pacientes (81%) mostraron signos de recuperación de células B, con recuentos de > 10 células/μl a los 12 meses, aumentando al 87% de los pacientes a los 18 meses.

Handwritten mark

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

Handwritten signature
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.036.789
DIRECTOR TECNICO

Handwritten signature
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

0089



Experiencia clínica en linfoma No-Hodgkin y en Leucemia Linfática Crónica

Linfoma 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/m² de MabThera en infusión intravenosa, una vez por semana, durante cuatro semanas. La tasa de respuesta global (TRG/ORR) en la población con intención de tratar (ITT) fue del 48% (IC_{95%}: 41% - 56%), con un 6% de respuestas completas (RC) y un 42% de respuestas parciales (RP).

La mediana proyectada del tiempo hasta progresión (TTP) en los pacientes respondedores fue de 13 meses. En un análisis de subgrupos, la TRG fue mayor en pacientes con subtipos histológicos de la IWF (*International Working Formulation*), B, C y D si se compara con el subtipo IWF A (58% comparado con 12%). La TRG fue superior en pacientes cuyo diámetro mayor de la lesión más grande era < 5 cm en comparación con > 7 cm (53% comparado con 38%) y la TRG también fue superior en aquellos con recidiva quimiosensible si se compara con las recidivas quimiorresistentes (definidas como duración de la respuesta < 3 meses) (50% comparado con 22%). La TRG en pacientes sometidos previamente a un trasplante autólogo de médula ósea (TAMO), fue del 78% en comparación con 43% en los 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 ni la presencia de enfermedad extranodal. 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".

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/m² de MabThera en infusión intravenosa semanal durante ocho semanas. La TRG fue de 57% (IC_{95%}: 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:

Con datos agrupados de tres ensayos clínicos, 39 pacientes con LNH de tipo "bulky" de bajo grado o folicular de células B (lesión única ≥ 10 cm de diámetro), en recidiva o quimiorresistente, recibieron 375 mg/m² de MabThera en infusión intravenosa semanal durante cuatro semanas. La TRG fue de 36% (IC_{95%}: 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.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

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

0089



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 quimiorresistente, que habían alcanzado una respuesta clínica objetiva en un tratamiento previo con MabThera, fueron retratados con 375 mg/m² de MabThera en infusión intravenosa semanal durante 4 semanas. Tres de estos pacientes habían recibido dos ciclos de tratamiento antes de ser incluidos en el ensayo, lo que significa que recibieron su tercer ciclo durante el mismo. Dos pacientes fueron retratados dos veces. En los 60 retratamientos efectuados, la TRG fue del 38% (IC_{95%}: 26% - 51%; RC: 10%; RP: 28%) con una mediana proyectada 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 después del tratamiento previo con MabThera (12,4 meses).

Tratamiento inicial en combinación con quimioterapia

En un ensayo abierto, aleatorizado, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados previamente recibieron quimioterapia CVP (ciclofosfamida: 750 mg/m²; vincristina: 1,4 mg/m² hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona: 40 mg/m²/día desde el día 1 hasta el día 5) cada 3 semanas, durante 8 ciclos, o bien MabThera (375 mg/m²) 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 tratados (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 comparado con 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 sobrevida global fue clínicamente significativa ($p = 0,029$; *log rank test* estratificado por centros): la tasa de sobrevida a los 53 meses fue del 80,9% para pacientes del grupo R-CVP comparada con el 71,1% para los del grupo CVP.

Los resultados de otros tres ensayos aleatorizados 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 sobrevida global. La Tabla 1 resume los resultados clave de los cuatro ensayos.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

0089



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

Ensayos	Tratamiento N	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: Sobrevida Libre de Progresión
 SLE: Sobrevida Libre de Evento
 TFT: Tiempo hasta Fracaso del Tratamiento
 TSG: Tasa de Sobrevida Global en el momento de los análisis

ca

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.386.789
 DIRECTOR TECNICO

Andreea
 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TECNICA
 D.N.I.: 34.139.067
 APROBADA

6

0089



Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular previamente no tratado:

En un ensayo de Fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, a 1.193 pacientes con linfoma folicular avanzado no tratados previamente se les administró terapia de inducción con R-CHOP (n = 881); R-CVP (n = 268) o R-FCM (n = 44) a criterio del Investigador. Un total de 1.078 respondieron a la terapia de inducción, de los cuales 1.018 fueron aleatorizados a mantenimiento con MabThera (n = 505) u observación (n = 513). Los dos grupos estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. El tratamiento consistió en una infusión de 375 mg/m² de superficie corporal de MabThera administrada cada 2 meses hasta progresión de la enfermedad o durante un período máximo de 2 años.

Después de una mediana de tiempo de observación de 25 meses desde la aleatorización, la terapia de mantenimiento con MabThera arrojó resultados clínicamente relevantes y estadísticamente significativos en la variable principal sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por el Investigador, comparado con los pacientes en observación con linfoma folicular previamente no tratados (Tabla 2).

También se observó beneficio significativo del mantenimiento con MabThera en las variables secundarias sobrevida libre de evento (SLE), tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma, (TNTL), tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia (TNTQ) y tasa de respuestas global (TRG) (Tabla 2).

Los resultados del análisis primario se confirmaron con más tiempo de seguimiento (mediana de tiempo de observación: 73 meses desde la distribución al azar).

Ch

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.536.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

0089



Tabla 2. Fase de mantenimiento: resumen de los resultados de eficacia de MabThera comparado con observación (mediana de tiempo de observación, 25 y 73 meses desde la aleatorización).

Parámetros de eficacia	Análisis primario ^a		Análisis actualizado ^b	
	Observación n = 513	Rituximab n = 505	Observación n = 513	Rituximab n = 505
Variable principal: Sobrevida libre de progresión^c				
Mediana de tiempo hasta evento (meses)	NA	NA	49	NA
Valor p (log rank test estratificado)	p < 0.0001		p < 0.0001	
HR (IC _{95%}) (estratificado)	0.50 (0.39; 0.64)		0.58 (0.48; 0.69)	
Variable secundaria: Sobrevida global				
Mediana de tiempo hasta evento (meses)	NA	NA	NA	NA
Valor p (log rank test estratificado)	p = 0.7246		p = 0.8959	
HR (IC _{95%}) (estratificado)	0.89 (0.45; 1.74)		1.02 (0.71; 1.47)	
Tasa de respuesta global al cierre de la fase de mantenimiento/observación				
Pacientes evaluados al final del tratamiento	398	389	509	500
Pacientes respondedores (RC/CRi, RP)	219/398 (55%)	288/389 (74%)	309/509 (61%)	395/500 (79%)
Valor p (test χ^2)	p < 0.0001		p < 0.0001	
Pacientes no respondedores	179/398 (45%)	101/389 (26%)	200/509 (40%)	105/500 (21%)
Pacientes con respuesta completa (RC/CRi)	190 (48%)	260 (67%)	268 (53%)	361 (72%)
Respuesta parcial (RP)	29 (7%)	28 (7%)	41 (8%)	34 (7%)
Enfermedad estable (EE)	1 (< 1%)	0 (0%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Enfermedad progresiva (EP)	162 (41%)	79 (20%)	181 (36%)	86 (17%)

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

8

Tabla 2. Fase de mantenimiento: resumen de los resultados de eficacia de MabThera comparado con observación (mediana de tiempo de observación, 25 y 73 meses desde la aleatorización). (Continuación).

<u>Parámetros de eficacia</u>	<u>Análisis primario^a</u>		<u>Análisis actualizado^b</u>	
	<u>Observación</u> <u>n = 513</u>	<u>Rituximab</u> <u>n = 505</u>	<u>Observación</u> <u>n = 513</u>	<u>Rituximab</u> <u>n = 505</u>
<u>Sobrevida libre de evento</u>				
Mediana de tiempo hasta evento (meses)	38	NA	48	NA
Valor p (<i>log rank</i> test estratificado)	p < 0.0001		p < 0.0001	
HR (IC _{95%}) (estratificado)	0,54 (0,43; 0,69)		0,61 (0,51; 0,72)	
<u>Tiempo hasta un nuevo tratamiento del linfoma</u>				
Mediana de tiempo hasta evento (meses)	NA	NA	71	NA
Valor p (<i>log rank</i> test estratificado)	p = 0.0003		p < 0.0001	
HR (IC _{95%}) (estratificado)	0,61 (0,46; 0,80)		0,63 (0,52; 0,76)	
<u>Tiempo hasta un nuevo tratamiento quimioterápico</u>				
Mediana de tiempo hasta evento (meses)	NA	NA	85	NA
Valor p (<i>log rank</i> test estratificado)	p = 0.0011		p = 0.0006	
HR (IC _{95%}) (estratificado)	0,60 (0,44; 0,82)		0,70 (0,57; 0,86)	
<u>Transformación de la tasa en la primera progresión</u>				
Pacientes con progresión	173	91	278	186
Pacientes con transformación	19/513 (4%)	11/505 (2%)	24/513 (5%)	16/505 (3%)

HR: hazard ratio; NA: no alcanzado. 1 mes = 30,4375 días (por ejemplo, 365,25 días/12 meses).

Valores p y HR para las variables de tiempo hasta el evento se calcularon utilizando *log-rank* test estratificado y de regresión Cox estratificado, respectivamente. Los factores de estratificación fueron el tratamiento de inducción recibido y la respuesta al mismo. Los valores p para tasas de respuesta fueron calculados utilizando el test χ^2 , y *odds ratios* se calcularon mediante regresión logística (el análisis de tasa de respuesta no fue ajustado).

a: Fecha de corte de datos clínicos: 14 de Enero de 2009. Mediana de tiempo de observación: 25,5 meses.

b: Fecha de corte de datos clínicos: 31 de Enero de 2013. Mediana de tiempo de observación: 73 meses.

c: Basado en la evaluación del Investigador.

C2

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

Tabla 3. Fase de inducción: resumen de los resultados de eficacia de CHOP comparado con R-CHOP (mediana de observación: 31 meses).

	CHOP	R-CHOP	Valor de p	Reducción del riesgo ¹⁾
Eficacia primaria				
TRG ²⁾	74%	87%	0,0003	ND
RC ²⁾	16%	29%	0,0005	ND
RP ²⁾	58%	58%	0,9449	ND
Eficacia secundaria				
SG (mediana)	NA	NA	0,0508	32%
SLP (mediana)	19,4 meses	33,2 meses	0,0001	38%

¹⁾ Las estimaciones fueron calculadas por "hazard ratio".

²⁾ La última respuesta tumoral evaluada por el Investigador. La evaluación estadística primaria de la respuesta fue un test de tendencia de la respuesta completa versus respuesta parcial comparado con sin respuesta ($p < 0,0001$).

Abreviaturas:

ND: no disponible; TRG: tasa de respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; NA: no alcanzado; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión.

Para los pacientes aleatorizados en la fase de mantenimiento del estudio, la mediana de observación fue 28 meses desde la distribución al azar. El mantenimiento con MabThera condujo a una mejoría significativa y clínicamente relevante de la variable principal de eficacia, la sobrevida 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 grupo de mantenimiento con MabThera en comparación con los 14,3 meses del grupo en observación. El análisis de regresión de Cox indicó que el mantenimiento con MabThera redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o fallecimiento en 61% en comparación con el grupo de observación (IC_{95%}: 45% - 72%). Según una estimación de las curvas de Kaplan-Meier, la sobrevida libre de eventos a los 12 meses fue de 78% para la terapia de mantenimiento con MabThera comparado con 57% en el grupo en observación. Un análisis de la sobrevida global confirmó el beneficio significativo del tratamiento de mantenimiento con MabThera comparado con observación ($p = 0,0039$, *log rank test*). La primera redujo el riesgo de muerte en un 56% (IC_{95%}: 22% - 75%).

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

La mediana del tiempo transcurrido hasta un nuevo tratamiento del linfoma fue significativamente más prolongada con la terapia de mantenimiento con MabThera que con el grupo de observación (38,8 meses comparado con 20,1 meses, $p < 0,0001$, *log rank test*). El riesgo de comenzar un nuevo tratamiento fue reducido en 50% (IC_{95%}: 30% - 64%). En pacientes que lograron una respuesta completa/respuesta completa no confirmada, como la mejor respuesta durante el tratamiento de inducción, el mantenimiento con MabThera prolongó significativamente la mediana de la sobrevida libre de enfermedad comparada con el grupo de observación (53,7 versus 16,5 meses, $p = 0,0003$, *log rank test*) (Tabla 4). El riesgo de recaída en los pacientes con respuesta completa se redujo en un 67% (IC_{95%}: 39% - 82%).

Tabla 4. Fase de mantenimiento: resumen de los resultados de eficacia de MabThera comparado con observación (mediana de observación: 28 meses).

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

* Sólo aplicable a pacientes que consiguieron una respuesta completa (RC).
NA: no alcanzado; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

En todos los subgrupos analizados se confirmó el beneficio 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 misma (RC o RP). (Tabla 4).

La terapia de mantenimiento con MabThera prolongó en forma significativa la mediana de la SLP en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con CHOP (mediana de SLP: 37,5 meses comparado con 11,6 meses, $p < 0,0001$) y también en aquellos respondedores a la terapia de inducción con R-CHOP (mediana de SLP: 51,9 meses comparado con 22,1 meses, $p = 0,0071$). Si bien los subgrupos fueron reducidos, el mantenimiento con MabThera proporcionó un beneficio significativo respecto de la sobrevida global tanto en los pacientes respondedores a CHOP como para aquellos respondedores a R-CHOP; aunque se necesita un seguimiento más prolongado para confirmar esta observación.

La terapia de mantenimiento con MabThera proporcionó beneficios consistentes en todos los subgrupos testeados: sexo, edad (≤ 60 años, > 60 años), estadios (III, IV), estados de desempeño de la OMS (0 versus > 0), síntomas B (ausente, presente), afectación de la médula ósea (no versus si), Índice de Pronóstico Internacional [IPI] (0 – 2 versus 3 – 5), Índice Pronóstico Internacional de Linfoma Folicular [FLIPI] (0 – 1, versus 2 versus 3 – 5), número de sitios extranodales (0 – 1 versus > 1), número de sitios nodales (< 5 versus ≥ 5), número de regímenes previos (1 versus 2), mejor respuesta al tratamiento previo (respuesta completa/respuesta parcial versus NC/PD), hemoglobina (< 12 g/dl versus ≥ 12 g/dl), microglobulina β_2 (< 3 mg/l versus ≥ 3 mg/l), LDH (elevado, no elevado), excepto para el pequeño grupo de pacientes con enfermedad voluminosa o *bulky*.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes:

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

El análisis final de eficacia incluyó todos los pacientes aleatorizados (197 CHOP, 202 R-CHOP) y obtuvo una mediana de seguimiento de aproximadamente 31 meses. Ambos grupos estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. El análisis final confirmó que el tratamiento con R-CHOP estaba asociado con una mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la duración de la sobrevida libre de eventos (variable principal de eficacia, donde los eventos fueron fallecimiento, recidiva o progresión del linfoma o inicio de un nuevo tratamiento anti-linfoma) ($p = 0,0001$). La estimación de la duración media de la sobrevida libre de eventos fue de 35 meses según las curvas de Kaplan-Meier en el grupo tratado con R-CHOP en comparación con 13 meses en el grupo con CHOP, lo cual representa una reducción del riesgo del 41%.

Al cabo de 24 meses, la estimación de la sobrevida global fue de 68,2% en el grupo con R-CHOP en comparación con 57,4% en el grupo con CHOP. Un análisis posterior de la duración de la sobrevida global, durante un período de seguimiento de 60 meses de mediana, confirmó el beneficio del tratamiento de R-CHOP respecto del CHOP ($p = 0,0071$), equivalente a una disminución del riesgo del 32%.

CS

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

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

0089



El análisis de todas las variables secundarias (índice de respuesta, sobrevida libre de progresión, sobrevida 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 con R-CHOP y de 62,4% en el grupo con 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- β_2 , LDH, albúmina, síntomas B, carga tumoral elevada, enfermedad extranodular, compromiso de la médula ósea), las relaciones de riesgo para la sobrevida libre de eventos y la sobrevida global, (R-CHOP comparado con CHOP) fueron menos de 0,83 y 0,95, respectivamente. R-CHOP se asoció con mejoría en el resultado del tratamiento tanto de pacientes de alto como de bajo riesgo, de acuerdo con IPI ajustado por edad.

Alteraciones de laboratorio

No se apreciaron respuestas en los 67 pacientes en los que se 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 aleatorizados y abiertos, un total de 817 pacientes con leucemia linfática crónica no tratados previamente y 552 con LLC en recidiva o refractaria se aleatorizaron para recibir cada uno quimioterapia FC (fludarabina 25 mg/m², ciclofosfamida 250 mg/m², los días 1-3), cada 4 semanas, durante los 6 ciclos o MabThera en combinación con FC (R-FC). MabThera se administró a una dosis de 375 mg/m² un día antes de la quimioterapia durante el primer ciclo y a una dosis de 500 mg/m² 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 a algún otro análogo de nucleósido. Se analizaron para la eficacia un total de 810 pacientes (403 R-FC, 407 FC), para ensayos de primera línea (Tablas 5 y 6) y 552 (276 R-FC, 276 FC) para estudios de recidiva o refractarios (Tabla 7).

En los estudios en primera línea, después de una mediana de observación de 48,1 meses, la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 55 meses en el grupo R-FC y 33 meses en el grupo FC ($p < 0,0001$, *log rank test*). El análisis de sobrevida global mostró un beneficio significativo del tratamiento con R-FC frente a FC, quimioterapia sola, ($p = 0,0319$, *log rank test*) (Tabla 5). 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 (por ejemplo, estadios A – C de Binet) y fue confirmado con un seguimiento más prolongado (Tabla 6).

02

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

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

14

0089



Tabla 5. Tratamiento de primera línea de la leucemia linfática crónica. Resumen de los resultados de eficacia de MabThera más FC comparado con FC sola (mediana de observación 48,1 meses).

Variables de eficacia	<u>Mediana (meses) del tiempo transcurrido hasta el evento; estimación según las curvas de Kaplan-Meier</u>			Reducción del riesgo
	FC (n = 407)	R-FC (n = 403)	Valor de p logarítmico-ordinal	
Sobrevida libre de progresión (SLP)	32,8	55,3	< 0,0001	45%
Sobrevida global (SG)	NR	NR	0,0319	27%
Sobrevida libre de eventos	31,3	51,8	< 0,0001	44%
Tasa de respuesta (RC, RPnc o RP)	72,6%	85,8%	< 0,0001	NA
Tasa RC	16,9%	36,0%	< 0,0001	NA
Duración de la respuesta*	36,2	57,3	< 0,0001	44%
Sobrevida libre de enfermedad (SLE)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Tiempo hasta un nuevo tratamiento	47,2	69,7	< 0,0001	42%

La tasa de respuesta y la tasa RC analizadas utilizaron el test de Chi-cuadrado. NR: no alcanzado; NA: no aplicable.

*Sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC, nRP, RP al final del tratamiento.

** Sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC al final del tratamiento.

Tabla 6. Tratamiento de primera línea en leucemia linfática crónica. *Hazard ratio* de supervivencia libre de progresión de acuerdo con la clasificación de Binet (mediana de observación de 48,1 meses).

Supervivencia libre de progresión	Número de pacientes		<i>Hazard ratio</i> (IC _{95%})	Valor de p (test de Wald, no ajustado)
	FC	R-FC		
Estadio A de Binet	22	18	0,39 (0,15; 0,98)	0,0442
Estadio B de Binet	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	< 0,0001
Estadio C de Binet	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

IC: Intervalo de Confianza.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

15

En los estudios de LLC en recidiva o refractaria, la mediana de sobrevida libre de progresión (variable principal) fue 30,6 meses en el grupo R-FC y 20,6 meses en el grupo FC ($p = 0,0002$, *log rank test*). El beneficio en términos de sobrevida libre de progresión 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 sobrevida global, fue notificado en la comparación del R-FC con el grupo FC.

Tabla 7. Tratamiento de leucemia linfática crónica en recidiva o refractaria. Resumen de los resultados de eficacia de MabThera más FC comparado con FC sola (mediana de observación de 25,3 meses).

Parámetros de eficacia	Mediana (meses) del tiempo transcurrido hasta el evento; estimación según las curvas de Kaplan-Meier			Reducción del riesgo
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Valor de p <i>log-rank</i>	
Sobrevida libre de progresión (SLP)	20,6	30,6	0,0002	35%
Sobrevida global (SG)	51,9	NR	0,2874	17%
Sobrevida libre de evento	19,3	28,7	0,0002	36%
Tasas de respuesta (RC, nRP o RP)	58,0%	69,9%	0,0034	NA
- Tasa RC	13,0%	24,3%	0,0007	NA
Duración de la respuesta*	27,6	39,6	0,0252	31%
Sobrevida 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, NA: 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 elevada (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.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TECNICO

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

0089



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con MabThera en los diferentes grupos de la población pediátrica en linfoma folicular y leucemia linfática crónica (*véase Posología y formas de administración, Población pediátrica*).

Experiencia clínica en Artritis Reumatoidea

La eficacia y la seguridad de MabThera para aliviar los síntomas y los signos de la artritis reumatoidea en pacientes con una respuesta inadecuada a los inhibidores de TNF se demostró en un ensayo pivotal aleatorizado, controlado, doble-ciego y multicéntrico (Ensayo 1- WA17042).

El ensayo 1 (WA17042) evaluó 517 pacientes que habían mostrado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos inhibidores de TNF. Los pacientes elegibles sufrían una artritis reumatoidea activa, diagnosticada según los criterios de la *American College of Rheumatology (ACR)*. MabThera, se administró en dos infusiones intravenosas separadas por un intervalo de 15 días. Los pacientes recibieron infusiones intravenosas de 2 x 1.000 mg de MabThera o placebo en combinación con MTX. Todos recibieron 60 mg de prednisona oral como medicación concomitante los días 2 - 7 y 30 mg en los días 8 - 14 después de la primera infusión. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que habían alcanzado una respuesta ACR20 a las 24 semanas. Se realizó un seguimiento durante más de 24 semanas para los objetivos a largo plazo, incluida la valoración radiográfica a las 56 y a las 104 semanas. Durante este tiempo, el 81% de los pacientes del grupo original de placebo recibieron MabThera entre las semanas 24 y 56 de acuerdo con un protocolo abierto de extensión del ensayo.

Estudios de MabThera en pacientes con artritis temprana (unos sin tratamiento previo con metotrexato y otros con una respuesta inadecuada a metotrexato, pero aún no tratados con inhibidores de TNF-alfa) han alcanzado sus objetivos primarios. MabThera no está indicado en estos pacientes, ya que los datos de seguridad sobre el tratamiento de MabThera a largo plazo son insuficientes, en particular, sobre el riesgo de desarrollo de tumores malignos y LMP.

Resultados de la actividad de la enfermedad

MabThera en combinación con metotrexato, aumentó significativamente el porcentaje de pacientes con una mejora mínima del 20% en la puntuación ACR, en comparación con los tratados únicamente con metotrexato (Tabla 8). En todos los ensayos de desarrollo el beneficio terapéutico resultó similar para los pacientes, al margen de edad, sexo, superficie corporal, raza, número de tratamientos anteriores o estado de la enfermedad.

Asimismo, se advirtió una mejoría clínica y estadísticamente significativa de cada uno de los componentes de la respuesta ACR (número de articulaciones dolorosas y tumefactas), evaluación general del paciente y del médico, puntuaciones de los índices de discapacidad (HAQ), evaluación del dolor y Proteína C Reactiva (mg/dl).

CS

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO


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

17



Tabla 8. Respuesta clínica, resultado de la variable principal, del estudio 1 (WA17042) (población ITT).

	Resultados [†]	Placebo + MTX	MabThera +MTX (2 x 1.000 mg)
Ensayo 1 (WA17042)		n = 201	n = 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	Respuesta EULAR (Buena/Moderada)	44 (22%)	193 (65%)***
	Diferencia Media en DAS	-0,34	-1,83***

[†] Resultado a las 24 semanas.

Diferencia significativa entre placebo + MTX y la variable principal: *** $p \leq 0,0001$.

En todos los ensayos los pacientes tratados con MabThera en combinación con metotrexato experimentaron un descenso de la actividad de la enfermedad según la escala (DAS28) significativamente mayor que los tratados únicamente con metotrexato (Tabla 8). De igual forma, en todos los estudios la respuesta EULAR (*European League Against Rheumatism*) de buena a moderada mejoró significativamente en los pacientes tratados con MabThera y MabThera más metotrexato que en los pacientes tratados con metotrexato solo (Tabla 8).

Respuesta radiográfica

El daño estructural articular fue valorado radiográficamente y expresado como el cambio en el Índice Total de Sharp modificado (ITSm) y sus componentes, el índice de erosión y el índice de estrechamiento del espacio articular.

En el ensayo 1 (WA17042) los pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos inhibidores de TNF, que recibieron MabThera en combinación con metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que aquellos que inicialmente recibieron metotrexato solo durante 56 semanas. De los pacientes que fueron tratados al comienzo con metotrexato solo, el 81% recibió MabThera como rescate entre las semanas 16 – 24, o en el estudio de extensión antes de la semana 56. Una alta proporción de los que recibieron inicialmente el tratamiento con MabThera/MTX no tuvieron progresión en el índice de erosión en la semana 56 (Tabla 9).

En el Ensayo 2 (WA17047), conducido en pacientes con artritis reumatoidea sin tratamiento previo con metotrexato (MTX) (755 con artritis reumatoidea inicial entre 8 semanas y 4 años de duración), se evaluó como objetivo principal la prevención del daño estructural articular (*véase Precauciones y advertencias*). Los pacientes recibieron 2 x 500 mg de placebo ó 2 x 1.000 mg de MabThera en infusión. Desde la semana 24 podían recibir otros ciclos de MabThera (o placebo a la semana 104) basados en el criterio de "tratamiento de remisión".

El objetivo principal de cambio en el Índice Total de Sharp modificado (ITS) demostró que sólo el tratamiento con MabThera en una dosis de 2 x 1.000 mg en combinación con MTX, redujo significativamente la tasa de progresión de daño estructural articular (PJD) a las 52 semanas, comparado con placebo + MTX (Tabla 9). Esta reducción se manifestó principalmente por una disminución significativa en el cambio en el Índice de Erosión.

Tabla 9. Resultados radiográficos en un año en el Ensayo 1 (WA17042) y en el Ensayo 2 (WA17047) (población MITT).

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX (2 x 1.000 mg)
Ensayo 1 (WA17042)	n = 184	n = 273
Diferencia Basal Media de:		
Índice total de Sharp modificado	2,30	1,01*
Índice de erosión	1,32	0,60*
Índice de estrechamiento del espacio articular	0,98	0,41**
Proporción de pacientes sin cambio radiográfico	46%	53% NS
Proporción de pacientes sin cambio erosivo	52%	60% NS
Ensayo 2 (WA17047)	n = 232	n = 244
Diferencia Basal Media de:		
Índice total de Sharp modificado	1,079	0,359
Índice de erosión	0,738	0,233***
Índice de estrechamiento del espacio articular	0,341	0,126



Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.886.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 13.139.067
 APDORADA



Tabla 9. Resultados radiográficos en un año en el Ensayo 1 (WA17042) y en el Ensayo 2 (WA17047) (población MITT). (Continuación).

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX (2 x 1.000 mg)
Ensayo 2 (WA17047)	N = 232	N = 244
Diferencia Basal Media de:		
Proporción de pacientes sin cambio radiográfico	53%	64%
Proporción de pacientes sin cambio erosivo	55%	67%

Los resultados radiográficos fueron evaluados en la semana 52 en el Ensayo 2 (WA17047) y en la semana 56 en el Ensayo 1 (WA17042).

150 pacientes inicialmente aleatorizados con placebo + MTX en el Ensayo 1 recibieron por lo menos un ciclo de RTX + MTX al año.

* p < 0,05; ** < 0,001; *** < 0,0001; NS: no significativo.

La inhibición de la progresión del daño articular también se observó a largo plazo. En el ensayo 1 (WA17042) el análisis radiográfico a 2 años demostró una disminución significativa de la progresión del daño estructural articular en los pacientes que recibieron MabThera en combinación con metotrexato comparado con metotrexato solo, así como un aumento significativo de la proporción de pacientes sin progresión del daño articular durante un período de dos años.

Función física y resultados de calidad de vida

En los pacientes tratados con MabThera se observaron descensos significativos del índice de discapacidad (HAQ-DI) y del índice de fatiga (FACIT-Fatiga) en comparación con los que sólo habían recibido metotrexato. La proporción de pacientes tratados con MabThera que mostraban una mínima progresión clínicamente importante (MPCI) en HAQ-DI (definida por un descenso de la puntuación total individual de > 0,22) fue mayor que en los pacientes que recibieron sólo metotrexato (Tabla 10).

Se demostró también un beneficio importante en la calidad de vida relativa a la salud con la mejora significativa del índice de salud física (ISF) y del de salud mental (ISM) de SF-36. Además, un porcentaje significativamente mayor logró MPCI en estos índices (Tabla 10).

CS

Tabla 10. Función física y los resultados de calidad de vida en el Ensayo 1 (WA17042) en la semana 24.

	Resultados [†]	Placebo + MTX	Rituximab + MTX (2 x 1.000 mg)
Ensayo 1 (WA17042) (TNF-IR)			
		n = 201	n = 298
	Diferencia media en HAQ-DI	0,1	-0,4***
	% HAQ-DI MPCl	20%	51%
	Diferencia Media en FACIT-T	-0,5	-9,1***
		n = 197	n = 294
	Diferencia media en SF-36 PHS	0,9	5,8***
	% SF-36 PHS MPCl	13%	48%***
	Diferencia media en SF-36 MHS	1,3	4,7**
	% SF-36 MHS MPCl	20%	38%*

[†] Resultado a las 24 semanas.

Diferencia significativa frente a placebo en: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p \leq 0,0001$.

MPCl HAQ-DI $\geq 0,22$, MPCl SF-36 PHS $> 5,42$, MPCl SF-36 MHS $> 6,33$.

Eficacia en pacientes seropositivos a autoanticuerpos (FR y/o anti-CCP)

Los pacientes seropositivos al Factor Reumatoide (FR) y/o anti-Péptido-Cíclico Citrulinado (antiPCC) que fueron tratados con MabThera en combinación con metotrexato mostraron una respuesta mejor que los pacientes negativos a ambos.

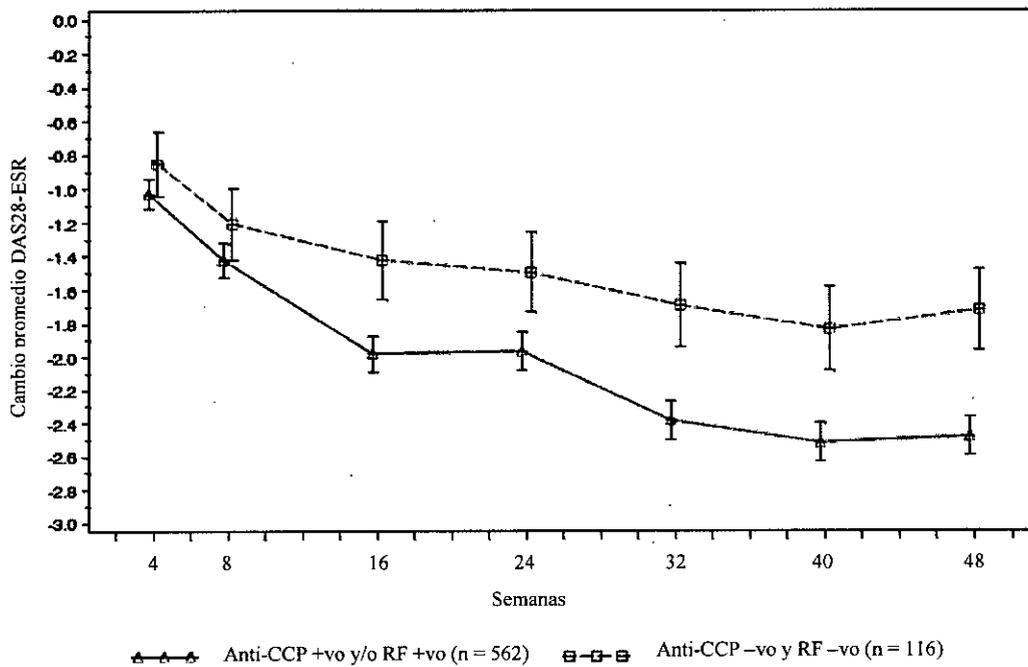
Los resultados de eficacia en pacientes tratados con MabThera fueron analizados en base al estado de autoanticuerpos previo al comienzo del tratamiento. En la semana 24, los pacientes que eran seropositivos al FR y/o anti-PCC de base tenían una probabilidad significativamente mayor de alcanzar respuesta ACR20 y 50 comparado con los pacientes seronegativos ($p = 0,0312$ y $p = 0,0096$) (Tabla 11). Estas cifras se repitieron en la semana 48, cuando la seropositividad a los autoanticuerpos también incrementó en forma significativa la probabilidad de alcanzar ACR70. En la semana 48 los pacientes seropositivos tenían una probabilidad 2 – 3 veces mayor de alcanzar respuestas ACR comparado con los seronegativos. Los pacientes seropositivos también tuvieron un descenso significativamente mayor en DAS28-ESR en comparación con los seronegativos (Figura 1).

Tabla 11. Resumen de la eficacia del estado basal de anticuerpos.

	Semana 24		Semana 48	
	Seropositivo	Seronegativo	Seropositivo	Seronegativo
	n = 514	n = 106	n = 506	n = 101
ACR20 (%)	62,3*	50,9	71,1*	51,5
ACR50 (%)	32,7*	19,8	44,9**	22,8
ACR70 (%)	12,1	5,7	20,9*	6,9
Respuesta EULAR (%)	74,8*	62,9	84,3*	72,3
Diferencia Media DAS28-ESR	-1,97**	-1,50	-2,48***	-1,72

El significado de los niveles fue definido como *p < 0,05, **p < 0,001, ***p < 0,0001.

Figura 1. Cambio de DAS28-ESR basal según el estado basal de anticuerpos.

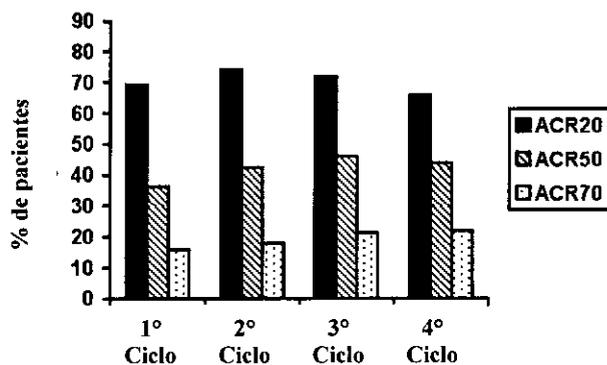


Handwritten mark

Eficacia a largo plazo con terapia de ciclos múltiples

El tratamiento con MabThera en combinación con metotrexato en los ciclos múltiples dio lugar a mejoras prolongadas en los signos clínicos y los síntomas de RA, indicados por ACR, DAS28-ESR y respuesta EULAR que fueron evidentes en todas las poblaciones de pacientes estudiadas (Figura 2). Mejoras sostenidas en la función física como indica el índice de HAQ-DI y la proporción de pacientes que fueron observados desarrollando MPCÍ para HAQ-DI.

Figura 2. Respuesta ACR para 4 ciclos de tratamiento 24 semanas después de cada ciclo (dentro de los pacientes, dentro de las visitas) en pacientes con una respuesta inadecuada a los Inhibidores de TNF (n = 146).



Alteraciones de laboratorio

En total 392/3.095 (12,7%) pacientes con artritis reumatoidea dieron un resultado positivo de HACA en los análisis clínicos efectuados después del tratamiento con MabThera. La aparición de HACA no se asoció con ningún deterioro clínico ni aumentó el riesgo de reacciones a 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 siguientes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rituximab en los diferentes grupos de la población pediátrica con artritis reumatoidea (véase *Posología y formas de administración, Población pediátrica*).

CM

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.135.067
APODERADA

0089



Experiencia clínica en Granulomatosis con poliangeítis (Wegener) y con Poliangeítis Microscópica

Un total de 197 pacientes de 15 o más años de edad con granulomatosis con poliangeítis (75%) y con poliangeítis microscópica (24%), grave y activa, se incluyeron y trataron en un ensayo de no inferioridad, con comparador activo, aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, controlado con placebo.

Los pacientes fueron aleatorizados en la proporción 1:1 para recibir ciclofosfamida oral diariamente (2mg/kg/día) durante 3-6 meses, o bien, MabThera (375 mg/m²) una vez por semana durante 4 semanas. Todos los pacientes en el grupo de ciclofosfamida recibieron tratamiento de mantenimiento con azatioprina durante el seguimiento. Los pacientes de ambos grupos fueron tratados con 1.000 mg de metilprednisolona en bolo intravenoso (i.v.) (u otra dosis equivalente de glucocorticoide) por día, durante 1 a 3 días, seguido por prednisona por vía oral (1 mg/kg/día, sin exceder 80 mg/día). El descenso de la dosis de prednisona debe completarse a los 6 meses desde el inicio del tratamiento del estudio.

La variable principal fue el logro de la remisión completa al cabo de 6 meses, definida como una puntuación 0 en el Índice de Actividad de Vasculitis de Birmingham para Granulomatosis de Wegener (BVAS/GW), y el retiro de la terapia con glucocorticoides. El margen preestablecido de no inferioridad fue del 20%. El ensayo demostró que MabThera no era inferior a ciclofosfamida para una remisión completa (RC) a los 6 meses (Tabla 12).

La eficacia se observó tanto en pacientes con enfermedad recién diagnosticada como en aquéllos con afección recurrente (Tabla 13).

Tabla 12. Porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión completa a los 6 meses (población con intención de tratar*).

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

IC = intervalo de confianza.

* Imputación del peor caso.

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

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

CS

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

24

0089



Tabla 13. Remisión completa a los 6 meses por estado de la enfermedad.

	<u>MabThera</u>	<u>Ciclofosfamida</u>	<u>Diferencia (IC del 95%)</u>
<u>Todos los pacientes</u>	n = 99	n = 98	
<u>Recién diagnosticados</u>	n = 48	n = 48	
<u>Recaídas</u>	n = 51	n = 50	
Remisión completa			
<u>Todos los pacientes</u>	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2; 24,3)
<u>Recién diagnosticados</u>	60,4%	64,6%	-4,2% (-23,6; 15-3)
<u>Recaídas</u>	66,7%	42,0%	24,7% (5,8; 43,6)

Nota: Imputación del peor caso: se aplica a los pacientes con datos ausentes.

Remisión completa (RC) a los 12 y 18 meses

En el grupo de MabThera, el 48% de los pacientes logró una RC a los 12 meses, y el 39% a los 18 meses. En aquéllos tratados con ciclofosfamida (seguido de azatioprina para mantener la remisión completa), el 39% alcanzó una RC a los 12 meses y el 33% a los 18 meses. Desde el mes 12 al 18, se observaron 8 recaídas en el grupo de MabThera en comparación con 4 en el grupo de ciclofosfamida.

Retratamiento con MabThera

Basado en el criterio del Investigador, 15 pacientes recibieron un segundo ciclo de terapia con MabThera para el tratamiento de la recaída de la actividad de la enfermedad, que tuvo lugar entre los meses 6 y 18 después del primer ciclo de MabThera.

En la actualidad, no existen datos concluyentes con respecto a la eficacia de los subsecuentes ciclos de MabThera en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica.

La terapia inmunosupresora continua puede ser especialmente adecuada en pacientes con riesgo de recaídas, es decir, con antecedentes de recaída y granulomatosis con poliangeítis, o en aquéllos con reconstitución de linfocitos B, además de PR3-ANCA al seguimiento. Cuando se ha logrado la remisión con MabThera, la terapia inmunosupresora continua puede considerarse para prevenir las recaídas. No se ha establecido la eficacia y seguridad de MabThera en el tratamiento de mantenimiento.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARZARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

25

0089



Evaluaciones de laboratorio

Un total de 23/99 (23%) pacientes tratados con MabThera en el ensayo tuvieron resultado positivo de HACA a los 18 meses. Ninguno de los 99 que recibieron MabThera fue positivo para HACA en el cribado (screening). La relevancia clínica de la formación de HACA en pacientes tratados con MabThera es incierta.

Propiedades farmacocinéticas

Linfoma No-Hodgkin

Sobre un análisis farmacocinético poblacional en 298 pacientes con LNH que recibieron infusiones únicas o múltiples de MabThera solo o en combinación con terapia CHOP (el intervalo de dosis administradas de MabThera fue de 100 a 500 mg/m²), los parámetros poblacionales típicos de clearance no específico (CL₁), clearance específico (CL₂), a los que probablemente contribuyeron las células B o la carga tumoral, y el volumen de distribución en el compartimiento central (V₁) 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 células CD19-positivas y el tamaño de las lesiones tumorales medibles contribuyeron a cierta variabilidad en el CL₂ de MabThera en los datos de 161 pacientes que recibieron 375 mg/m² en forma de infusión intravenosa semanal durante 4 semanas. Aquellos con mayores recuentos de células CD19-positivas o lesiones tumorales tuvieron un CL₂ más alto. Sin embargo, seguía existiendo una gran variabilidad interindividual para el CL₂ después de corregirlo según los recuentos de células CD19-positivas y el tamaño de la lesión tumoral. El V₁ varió en función del área de la superficie corporal (ASC) y la terapia CHOP. Esta variabilidad en el V₁ (27,1% y 19%), a la que contribuyeron el rango de la variable superficie corporal (1,53 a 2,32 m²) 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 MabThera. Este análisis indica que no es de esperar que el ajuste de la dosis de MabThera en función de cualquiera de las covariables estudiadas conduzca a una reducción significativa en su variabilidad farmacocinética.

La administración mediante infusión intravenosa de 4 dosis de 375 mg/m² cada una de MabThera a intervalos semanales, a 203 pacientes con LNH que recibían por primera vez este medicamento dio lugar a una C_{máx} media después de la cuarta infusión de 486 µg/ml (intervalo 77,5 a 996,6 µg/ml). Se detectó rituximab en el plasma de los pacientes a los 3 - 6 meses de finalizar el último tratamiento.

Al administrar 8 dosis de 375 mg/m² cada una de MabThera en infusión intravenosa a intervalos semanales a 37 pacientes con LNH, la media de la C_{máx} aumentó con cada infusión sucesiva, comprendiendo desde una media de 243 µg/ml (intervalo 16 - 582 µg/ml) después de la primera infusión hasta 550 µg/ml (intervalo 171 - 1.177 µg/ml) después de la octava infusión.

El perfil farmacocinético de MabThera administrado en forma de 6 infusiones de 375 mg/m² en combinación con 6 ciclos de quimioterapia CHOP fue similar al observado con MabThera solo.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.386.789
DIRECTOR TECNICO

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

26

0089



Leucemia Linfática Crónica

MabThera se administró como infusión intravenosa en el primer ciclo con una dosis de 375 mg/m² aumentando hasta 500 mg/m² cada ciclo, durante 5 ciclos en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en pacientes con LLC. El resultado de C_{máx} (n = 15) fue 408 µg/ml (rango, 97 - 764 µg/ml) después de la quinta infusión de 500 mg/m² y la vida media fue de 32 días (rango, 14 - 62 días).

Artritis Reumatoidea

Después de administrar dos dosis de 1.000 mg de MabThera como infusión 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); el clearance sistémico medio 0,23 l/día (rango 0,091 a 0,67 l/día); y el volumen de distribución medio en el estado estacionario 4,6 litros (rango 1,7 a 7,51 litros). El análisis farmacocinético poblacional de esos mismos datos dio valores parecidos del clearance sistémico y la vida media (0,26 l/día y de 20,4 días, respectivamente).

El análisis farmacocinético poblacional reveló que la superficie corporal y el sexo eran las covariables más importantes que justificaban la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Después de ajustar por la superficie corporal, los varones mostraron un volumen de distribución mayor y un clearance más rápido que las mujeres. Las diferencias de sexo en la farmacocinética no se consideran clínicamente relevantes y no exigen ningún ajuste posológico. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

La farmacocinética de rituximab fue evaluada en 4 ensayos, después de dos dosis intravenosas de 500 mg y 1.000 mg en los días 1 y 15. En todos estos estudios, la farmacocinética del rituximab fue dosis dependiente dentro del limitado rango de dosis estudiado. La media de C_{máx} en suero del rituximab después de la primera infusión osciló de 157 a 171 µg/ml para la dosis de 2 x 500 mg y de 298 a 341 µg/ml para la dosis de 2 x 1.000 mg. Después de la segunda infusión, la media de C_{máx} osciló de 183 a 198 µg/ml para la dosis de 2 x 500 mg y entre 355 a 404 µg/ml para la dosis de 2 x 1.000 mg. La vida media de eliminación terminal promedio osciló de 15 a 16 días para el grupo de dosis de 2 x 500 mg y de 17 a 21 días para el grupo de dosis de 2 x 1.000 mg. La media de la C_{máx} fue del 16 al 19% mayor después de la segunda infusión comparándolo con la primera infusión para ambas dosis.

La farmacocinética de rituximab fue evaluada después de dos dosis intravenosas de 500 mg y 1.000 mg en el segundo ciclo de tratamiento. La media de C_{máx} en suero del rituximab después de la primera infusión fue de 170 a 175 µg/ml para la dosis de 2 x 500 mg y de 317 a 370 µg/ml para la dosis de 2 x 1.000 mg. Después de la segunda infusión la C_{máx} fue de 207 µg/ml para la dosis de 2 x 500 mg y de 377 a 386 µg/ml para la dosis de 2 x 1.000 mg. La vida media de eliminación media terminal después de la segunda infusión, tras el segundo ciclo fue de 19 días para el grupo de dosis de 2 x 500 mg y de 21 a 22 días para el grupo de dosis de 2 x 1.000 mg. Los parámetros farmacocinéticos del rituximab fueron comparables entre los dos ciclos de tratamiento.

Los parámetros farmacocinéticos (PK) en la población con una respuesta inadecuada a los inhibidores de TNF, que recibió la misma posología (2 x 1.000 mg intravenosos, con un intervalo de 2 semanas), se asemejaron: media de la C_{máx} plasmática 369 µg/ml y de la vida media de eliminación terminal de 19,2 días.

CZ

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO PRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 88.139.067
APODERADA

27

Granulomatosis con poliangeítis y con Poliangeítis Microscópica

De acuerdo con los resultados de un análisis poblacional de farmacocinética de 97 pacientes con granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica tratados con 375 mg/m² de MabThera por infusión i.v. una vez por semana durante 4 semanas, la mediana de la vida media de eliminación terminal fue de 23 días (intervalos de 9 a 49 días). Los valores medios de clearance y volumen de distribución de MabThera fueron de 0,313 litro/día (intervalos de 0,116 a 0,726 litro/día) y 4,50 litros (intervalos de 2,25 a 7,39 litros/día), respectivamente.

Los parámetros farmacocinéticos del rituximab en los pacientes parecen similares a los registrados en aquellos con artritis reumatoidea.

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 cinomolgos no se observó ningún otro efecto además de la depleción de células B en la sangre periférica y en el tejido linfático, previsible por el mecanismo farmacológico.

Se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo en monos cinomolgos que recibieron dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento desde el día 20 hasta el día 50 de la gestación); no se apreciaron evidencias de toxicidad fetal debidas a rituximab.

No obstante, se observó, en forma dosis-dependiente y mediada por el mecanismo farmacológico, una depleción de células B en los órganos linfáticos de los fetos, que persistió después del nacimiento y se acompañó de una disminución de los niveles de IgG de los animales recién nacidos afectados. El recuento de células B de estos animales se normalizó en los 6 primeros meses de vida y no afectó negativamente a la reacción a la vacunación.

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

El reemplazo por cualquier otro agente biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

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

0089



Posología

Linfoma No-Hodgkin

Ajuste de dosis durante el tratamiento

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

Linfoma folicular

Terapia combinada

Para el tratamiento de inducción en pacientes con linfoma 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/m² de superficie corporal por ciclo, hasta 8 ciclos.

MabThera debe ser administrado el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si corresponde.

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular previamente no tratado

La posología recomendada de MabThera, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente que han respondido a la terapia de inducción es de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 2 meses (empezando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de dos años.

Linfoma folicular en recaída o refractario

La posología recomendada de MabThera, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que están en recaída o son refractarios, que han respondido a la terapia de inducción es de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (empezando 3 meses después de la última dosis de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de dos años.

Monoterapia

Linfoma folicular en recaída o refractario

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 subsiguientes recaídas después de quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

CS

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

0089



La posología recomendada para repetir el tratamiento con MabThera como 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/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (*véase Características farmacológicas- Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

MabThera debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, después de la infusión intravenosa del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de MabThera con otras quimioterapias en 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/m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo seguido de 500 mg/m² 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

Los pacientes con artritis reumatoidea tratados con MabThera deben recibir con cada infusión la "Tarjeta de alerta para pacientes con indicaciones no oncológicas".

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

Cada ciclo de MabThera se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg. La dosis recomendada de MabThera es de 1.000 mg en infusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda infusión intravenosa de 1.000 mg.

cy

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

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



0089

La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. Se debe repetir el tratamiento si existe actividad residual de la enfermedad, caso contrario se debe retrasar el retratamiento hasta que se reactive la afección.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se alcanza entre las semanas 16 – 24 después del ciclo de tratamiento inicial. Debe evaluarse cuidadosamente la continuación del tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencia de los beneficios terapéuticos durante este período de tiempo.

Primera infusión de cada ciclo

La velocidad inicial recomendada de la infusión es de 50 mg/hora, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en 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.

Granulomatosis con poliangéitís y con Poliangéitís Microscópica

Los pacientes con granulomatosis con poliangéitís y con poliangéitís microscópica tratados con MabThera deben recibir con cada infusión la “Tarjeta de alerta para pacientes con indicaciones no oncológicas”.

Antes de cada infusión de MabThera se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (por ejemplo, paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo, difenilhidramina)

La dosis recomendada de MabThera para el tratamiento de inducción de la remisión de granulomatosis con poliangéitís y con poliangéitís microscópica es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión intravenosa, una vez por semana, durante 4 semanas (cuatro infusiones en total).

Antes de la primera infusión de MabThera, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días, a una dosis de 1.000 mg por día (la última dosis de ésta puede administrarse el mismo día que la primera infusión de MabThera). Luego debe continuarse con prednisona por vía oral a una dosis de 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) durante y después del tratamiento con MabThera.

Primera infusión

La velocidad inicial recomendada para la infusión de MabThera es 50 mg/hora; posteriormente, se puede aumentar la velocidad en intervalos de 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

0089



Siguientes infusiones (de la 2 a la 4)

Las infusiones siguientes de MabThera pueden comenzar con una velocidad de 100 mg/hora, y aumentar en intervalos de 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

Se recomienda profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con granulomatosis con poliangeítis o con poliangeítis microscópica durante y después del tratamiento con MabThera, según sea apropiado.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Formas de administración

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

En artritis reumatoidea la premedicación con glucocorticoides también se debe administrar para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relativas a la infusión.

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

Primera infusión

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

Siguientes infusiones

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 debe administrarse como infusión intravenosa, empleando una vía específica. No debe administrarse en infusión rápida o en bolo intravenoso.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

0089



Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (*véase Precauciones y advertencias*). Se debe interrumpir inmediatamente la infusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncospasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente debe reiniciarse la infusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento, la infusión puede reiniciarse inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la infusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento.

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

Contraindicaciones

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

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

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea, Granulomatosis con poliangéitits y con Poliangéitits microscópica

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

Precauciones y advertencias

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre del producto debe estar claramente registrado (o mencionado) en la historia clínica del paciente.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Todos los pacientes con artritis reumatoidea, granulomatosis con poliangéitits y con poliangéitits microscópica tratados con MabThera deben recibir con cada infusión la "Tarjeta de alerta para pacientes con indicaciones no oncológicas", la cual contiene importante información de seguridad para el paciente sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP).

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

Se han notificado casos muy raros de muerte por LMP después del uso de MabThera. 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 constituyen señales de alteración neurológica, y si es así, si son indicativos de LMP. Se debe considerar si está clínicamente indicada la consulta con un neurólogo.

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 la repetición de las evaluaciones neurológicas.

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

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

En pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado la estabilización o mejora del desenlace clínico después de la 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

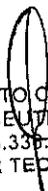
Reacciones a la infusión

Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/l$) como los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), que pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas muy grave, deben tratarse, extremando las precauciones durante el tratamiento. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y en ellos se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún $> 25 \times 10^9/l$.

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 lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar vinculado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.



Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


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

0089



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 aquellos que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave (*véase Posología y formas de administración*) se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque.

Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

En el 77% de los pacientes tratados con MabThera se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncospasmo en el 10% de los pacientes) (*véase Reacciones adversas*). Generalmente, estos síntomas son reversibles después de la interrupción de la infusión de MabThera y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves, *véase "Síndrome de liberación de citoquinas"*.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan generalmente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatirlas, 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 informado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

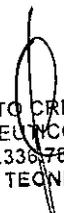
Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

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

Trastornos cardíacos

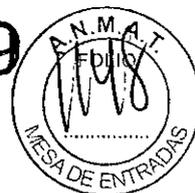
Se han informado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como *flutter*/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca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

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TÉCNICO


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

35



Toxicidad hematológica

Aunque MabThera en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de tratar a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/l$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada.

MabThera se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con MabThera.

Infecciones

Durante el tratamiento con MabThera pueden producirse infecciones graves e incluso mortales (*véase Reacciones adversas*). MabThera no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ejemplo, 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 unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones (*véase Reacciones adversas*).

Se han informado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con MabThera que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a quimioterapia citotóxica.

Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída o refractarios, sugiere que el tratamiento con MabThera puede empeorar el resultado de una infección primaria por hepatitis B. En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con MabThera. Al menos debe incluir HBsAg y HBcAc. Esto puede ser complementado con otros marcadores apropiados de acuerdo con las guías locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con MabThera. En aquéllos con serología positiva de hepatitis B (bien HBsAg o HBcAc), se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitorizados y tratados siguiendo las normativas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), durante el uso poscomercialización de MabThera en LNH y LLC (*véase Reacciones adversas*). La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

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

0089



Immunizaciones

En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con MabThera; por tanto, no se recomiendan estas vacunas.

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con éstas los porcentajes de respuesta pueden ser menores. En un estudio no aleatorizado de pacientes con LNH de bajo Grado con recidivas, que recibieron MabThera en monoterapia cuando se comparó con el grupo control no tratado sano, el porcentaje de respuesta a la vacunación fue menor con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% comparado con 81%), y con neoantígeno *Keyhole Limpet Haemocyanin* (KLH) (4% comparado con 76% cuando se determinó un incremento > de 2 en el título de anticuerpo). En pacientes con LLC se esperan resultados similares, ya que ambas enfermedades tienen muchas similitudes, aunque no se han estudiado en ensayos clínicos.

Esto implicó que los títulos de anticuerpos medios antes del tratamiento frente antígenos como *Streptococcus pneumoniae*, gripe A, paperas, rubéola, y varicela, se mantuvieron hasta al menos 6 meses después del tratamiento con MabThera.

Reacciones cutáneas

Se han reportado casos de reacciones cutáneas graves tales como necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal (véase Reacciones adversas). Si aparecen tales reacciones, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

Artritis reumatoidea, Granulomatosis con poliangéitís y con poliangéitís microscópica

Poblaciones con artritis reumatoidea que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX)

El uso de MabThera no está recomendado en pacientes que no han sido tratados previamente con MTX, ya que no se ha establecido una relación riesgo/beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión

MabThera se asocia con reacciones relacionadas con la infusión que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. Siempre antes de cada infusión con MabThera se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antipirético y un antihistamínico. También se debe premedicar con glucocorticoides antes de cada infusión con MabThera para reducir la frecuencia y gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (véanse *Posología y formas de administración; y Reacciones adversas*).

Se han notificado durante la comercialización de MabThera reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte. La mayoría de los eventos comunicados en los ensayos clínicos fueron de intensidad leve a moderada.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 15.139.067
APODERADA

37

0089



Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. En general, el porcentaje de pacientes que experimenta alguna reacción a la infusión es más alto después de la primera infusión que después de la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de estos episodios disminuye con las sucesivas infusiones (*véase Reacciones adversas*). Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, después de disminuir la velocidad de infusión con MabThera o suspender la infusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores, y en caso de necesidad, glucocorticoides.

Los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes o que han tenido una reacción cardiopulmonar adversa previa se deben vigilar estrechamente. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y de las intervenciones necesarias se suspenderá el tratamiento con MabThera en forma temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la infusión se pudo reanudar al 50% de la velocidad anterior (por ejemplo, de 100 mg/hora a 50 mg/hora), una vez resueltos completamente todos los síntomas.

Deben estar disponibles para su uso inmediato los medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como la adrenalina, los antihistamínicos y los glucocorticoides, por si ocurre una reacción alérgica durante la administración de MabThera.

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*/aleteo. Por lo tanto, si el paciente refiere antecedentes de cardiopatía, y en los que han experimentado previamente reacciones adversas cardiopulmonares, se sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la infusión antes de administrar MabThera y se monitorizará rigurosamente a los pacientes durante el tratamiento. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con MabThera, se evaluará la necesidad de interrumpir temporalmente cualquier medicación antihipertensiva 12 horas antes de la misma.

Las reacciones relacionadas con la infusión en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica, fueron similares a las observadas en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea (*véase Reacciones adversas*).

Trastornos cardíacos

En pacientes tratados con MabThera han ocurrido casos de angina de pecho, arritmias cardíacas, así como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser estrechamente vigilados (*véase Reacciones relacionadas con la infusión*).

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

38

0089



Infecciones

Basado en el mecanismo de acción de MabThera y el conocimiento de que las células B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmune, los pacientes tratados con MabThera pueden presentar un riesgo mayor de infección (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas). Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales (véase Reacciones adversas), durante el tratamiento con MabThera. No debe administrarse MabThera a pacientes con una infección activa grave (es decir, tuberculosis, sepsis o infecciones oportunistas) (véase Contraindicaciones) ni a aquéllos con inmunodeficiencia grave (por ejemplo, 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 recidivantes o crónicas o con patologías subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves (por ejemplo, hipogammaglobulinemia) (véase Reacciones adversas). Se recomienda que los niveles de inmunoglobulina se determinen antes de iniciar el tratamiento con MabThera.

Se evaluará de inmediato y se tratará convenientemente a todo paciente que manifieste signos y síntomas de infección después del tratamiento con MabThera. Antes de administrar los ciclos siguientes de MabThera, en estos pacientes debe ser reevaluado el riesgo potencial de infecciones.

Se han notificado casos muy poco frecuentes de muerte por leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) después del uso de MabThera para el tratamiento de artritis reumatoidea y enfermedades autoinmunes, incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.

Infecciones hepatitis B

En pacientes en tratamiento con MabThera para artritis reumatoidea, granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica se han informado casos de reactivación de hepatitis B, con resultado mortal.

En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la hepatitis B (VHB) antes de comenzar el tratamiento con MabThera. Al menos debe incluir HBsAg y HBcAc. Esto puede ser complementado con otros marcadores apropiados de acuerdo con las normativas locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con MabThera. En aquéllos con serología positiva de hepatitis B (bien HBsAg o HBcAc), se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitorizados y tratados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas

Se han reportado casos de reacciones cutáneas graves tales como necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal (véase Reacciones adversas). Si aparecen tales reacciones, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 8.139.067
APENARADA

Neutropenia tardía

Se deben medir los neutrófilos en sangre antes de cada ciclo con MabThera y regularmente hasta 6 meses después de la finalización del tratamiento, y si hay signos o síntomas de infección (*véase Reacciones adversas*).

Inmunizaciones

Los médicos deben examinar el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con MabThera. La vacunación debe haberse completado por lo menos 4 semanas antes del comienzo del mismo.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con MabThera. Por lo tanto, no está recomendada la aplicación de estas vacunas durante el tratamiento con MabThera o mientras haya depleción de células B periféricas.

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con éstas el porcentaje de respuesta puede ser menor. En un estudio aleatorizado de pacientes con artritis reumatoidea, en el que se comparó a aquellos tratados con MabThera y metotrexato frente a metotrexato solo, los porcentajes de respuesta a la vacunación con el toxoide tetánico fueron comparables (39% versus 42%), y se redujeron para la vacuna antineumocócica (43% versus 82% hasta por lo menos dos serotipos neumocócicos) y para el neoantígeno KLH (34% versus 80%) cuando se administraron 6 meses después del tratamiento con MabThera. Aquellos pacientes que requieran vacunación con virus inactivados durante la administración de MabThera, deben haber completado el esquema como mínimo cuatro semanas antes de comenzar el siguiente ciclo.

En la experiencia global del tratamiento repetido 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 basales.

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 de los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoidea.

Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) después de 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.

La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depleción periférica de células B después del tratamiento con MabThera, no ha sido estudiada aún en pacientes con granulomatosis con poliangeítis o con poliangeítis microscópica.


Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 3336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 38.139.067
APODERADA

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*) los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento.

En los pacientes con granulomatosis con poliangéitis o con poliangéitis microscópica, se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con rituximab. La duración de las citopenias causadas por rituximab se pueden extender durante meses más allá del período de tratamiento.

Retratamiento de pacientes con Granulomatosis con poliangéitis y con Poliangéitis Microscópica

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de rituximab en ciclos posteriores administrados a pacientes con granulomatosis con poliangéitis y con poliangéitis microscópica. La seguridad y eficacia del retratamiento con ciclos posteriores de MabThera aún no se han establecido (*véanse Posología y formas de administración; Reacciones adversas; Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de MabThera en pacientes pediátricos no ha sido establecida. En niños tratados con MabThera se ha observado hipogammaglobulinemia, en algunos casos grave y que requirió tratamiento de sustitución de inmunoglobulinas durante períodos prolongados. Las consecuencias a largo plazo de la depleción de las células B en esta población son desconocidas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

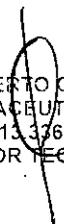
Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.



Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.376.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

0089



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 embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a MabThera durante el embarazo. Por estos motivos, MabThera no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

En los estudios de toxicidad llevados a cabo en monos cinomolgos, 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.

Anticoncepción en mujeres

Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con MabThera las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B.

Lactancia

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

Fertilidad

Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre los efectos de MabThera en la fertilidad.

Interacciones

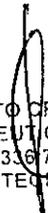
Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con MabThera.

En pacientes con LLC la administración concomitante de MabThera y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de MabThera.

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

CZ

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.316.789
DIRECTOR TÉCNICO


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

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.

Después de MabThera, 283 pacientes con artritis reumatoidea recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico. Durante la administración de MabThera, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien paciente-años, comparado con 4,97 por cien paciente-años después del tratamiento con el FAME biológico.

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 provenientes de ensayos clínicos y de los estudios poscomercialización. Los pacientes fueron tratados con MabThera como monoterapia (como tratamiento de inducción o de mantenimiento después de la inducción) o en combinación con quimioterapia.

En pacientes que recibieron MabThera, las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las relacionadas con la infusión y en la mayoría de los pacientes ocurrieron durante la primera infusión. La incidencia de estos síntomas 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 las cifras fueron del 30 - 50%.

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

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

Otras reacciones adversas graves al medicamento incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP (*véase Precauciones y advertencias*).

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.719
 DIRECTOR TECNICO

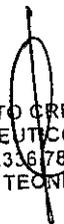

 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APROBADA

En la Tabla 14 están incluidas las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento informadas con MabThera tanto solo 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas al medicamento identificadas sólo durante los estudios de poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como “frecuencia no conocida”.

Tabla 14. Resumen de las reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización.

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida ⁸
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones virales, *bronquitis	Sepsis, *neumonía, *infección febril, *herpes zóster, *infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, *bronquitis aguda, *sinusitis, hepatitis B ¹		Infecciones virales graves ² , <i>Pneumocystis jiroveci</i>	<u>LMP</u>	

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


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

0089



Tabla 14. Resumen de las reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida ⁸
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, leucopenia, *neutropenia febril, trombocitopenia	Anemia, *pancitopenia, granulocitopenia	Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		Aumento transitorio de los niveles séricos de IgM ³	Neutropenia tardía ³
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones relacionadas con la infusión, angioedema	Hipersensibilidad		Anafilaxia	Síndrome de lisis tumoral ⁴ , síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	Trombocitopenia grave reversible relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo			

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 18.286.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

45

0089



Tabla 14. Resumen de las reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida ⁸
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad	Disgeusia (alteración del gusto)		Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial ⁵	Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		Trastornos del lagrimeo, conjuntivitis			Pérdida grave de la visión ⁵	
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus, dolor de oído				Pérdida de audición ⁵
Trastornos cardíacos		*Infarto de miocardio ^{4y6} , *arritmia, *fibrilación auricular, *taquicardia, *trastornos cardíacos	*Insuficiencia ventrículo izquierdo, *taquicardia supraventricular, *taquicardia ventricular, *angina, *isquemia miocárdica, bradicardia	Acontecimientos cardíacos graves ^{4y6}	Insuficiencia cardíaca ^{4y6}	

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

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

0089



Tabla 14. Resumen de las reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida ⁸
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			Vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncospasmo ⁴ , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	Afección pulmonar intersticial ⁷	Insuficiencia respiratoria ⁴	Infiltración pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	Aumento abdominal		Perforación gastrointestinal ⁷	

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

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

Tabla 14. Resumen de las reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida ⁸
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 (<u>síndrome de Lyell</u>) ⁷ , síndrome de Stevens-Johnson	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					Insuficiencia renal ⁴	
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 ⁴	Dolor en el lugar de infusión			

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

Tabla 14. Resumen de las reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida ⁸
Exploraciones complementarias	Niveles de IgG bajos					

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.

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

² Véase también “Infecciones”.

³ Véase también “Reacciones adversas hematológicas”.

⁴ Véase también “Reacciones relacionadas con la infusión”. Raramente se han notificado casos mortales.

⁵ Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridos en diferentes tiempos hasta varios meses después de la finalización de la terapia con MabThera.

⁶ Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada con quimioterapia. La mayoría de ellas fueron asociadas con reacciones relacionadas con la infusión.

⁷ Incluye casos mortales.

⁸ Frecuencia no conocida (no puede ser calculada con los datos disponibles).

Los acontecimientos adversos informados durante los ensayos clínicos, con una incidencia menor o similar en el brazo de MabThera comparado con el brazo control fueron: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial y fiebre.

Reacciones relacionadas con la infusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez.

Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, 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 infusión (como broncospasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

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

Infecciones e Infestaciones

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 ellos.

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 informaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con MabThera como 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 algunas 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 comunicado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría había 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 informado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP después de progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia citotóxica. 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 comparado con 0% en FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi 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.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

En los ensayos clínicos con MabThera como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (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 notificó 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 (Grados 3/4, < 1%) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con MabThera, se necesitaron 12 meses o más para que las células B volvieran a sus valores normales.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

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

Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con MabThera en combinación con quimioterapia, leucopenia (Grados 3/4, R-CHOP 88% vs CHOP 79%, R-FC 23% vs FC 12%), 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), se notificaron normalmente con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola.

Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció con un mayor porcentaje de infecciones e infestaciones en comparación con aquellos tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de MabThera y FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se informaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con MabThera.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83% comparado con FC 71%). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia Grados 3/4 en el 11% de pacientes en grupo R-FC comparado con el 9% en el grupo FC.

En ensayos con MabThera en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM después del 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.

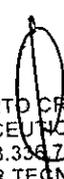
Trastornos cardiovasculares

Durante los ensayos clínicos con MabThera como monoterapia, se informaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentes. Se notificaron 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 consideraron 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 del brazo de observación. En los ensayos que evalúan MabThera en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de Grados 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9%) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5%).



Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 8.139.067
 APODERADA

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 R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardíacas de Grados 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

En LLC, la incidencia global de los trastornos cardíacos de Grados 3/4 fue menor tanto en los ensayos de primera línea de tratamiento (4% R-FC comparado con 3% FC) como en los estudios de recidiva o refractarios (4% R-FC comparado con 4% FC).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos neurológicos

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

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

Se han informado casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En estos casos se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales

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



Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.788
DIRECTOR TECNICO

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

Exploraciones complementarias

Niveles de IgG

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con MabThera en pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario, después del tratamiento de inducción, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) ($< 7\text{g/l}$) 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 LIN, pero se mantuvo constante en el grupo de MabThera. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo de LIN fue aproximadamente del 60% en el grupo de MabThera durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

En pacientes pediátricos tratados con MabThera se ha observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunas circunstancias grave y que requirió terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulina. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en esta población.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

Subpoblaciones de pacientes - MabThera como monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los Grados y las reacciones adversas al medicamento Grados 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con los más jóvenes (< 65 años).

Enfermedad voluminosa o bulky

Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de Grados 3/4 en pacientes con enfermedad *bulky* que en aquellos sin ella (25,6% comparado con 15,4%). La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier Grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento

El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de MabThera fue similar al porcentaje de los que informaron reacciones adversas al medicamento de cualquier Grado y de Grados 3/4 para el tratamiento inicial.



Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.788
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 88.139.067
APODERADA

0089



Subpoblaciones de pacientes - MabThera como terapia de combinación

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de Grados 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con los más jóvenes (< 65 años).

Experiencia en Artritis Reumatoidea

El perfil de seguridad global de MabThera en artritis reumatoidea se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios poscomercialización.

El perfil de seguridad de MabThera en pacientes con artritis reumatoidea (AR) grave se resume en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3.100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, con un período de seguimiento de 6 meses hasta más de 5 años; aproximadamente 2.400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento de los que más de 1.000 recibieron 5 o más ciclos. La información de seguridad recogida durante la experiencia poscomercialización refleja el perfil esperado de reacciones adversas de los ensayos clínicos de MabThera (véase *Precauciones y advertencias*).

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1.000 mg de MabThera, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10 – 25 mg/semana). Las infusiones con MabThera se administraron después de la infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes fueron tratados también con prednisona oral durante 15 días. Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla 15. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). 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 MabThera consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de estos episodios en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones. Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de MabThera, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) (véase *Precauciones y advertencias*) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

Tabla 15. 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.

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña del pie			LMP, reactivación de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia ¹		Neutropenia tardía ²	Reacciones tipo enfermedad del suero
Trastornos cardíacos				Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio	Aleteo auricular

OS

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TECNICO

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

0089



Tabla 15. 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. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	³ Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		³ Reacciones relacionadas con la infusión (edema generalizado, broncospasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, migraña, mareos, ciática			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia			Necrólisis epidérmica tóxica ⁵ , síndrome de Stevens-Johnson

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

Tabla 15. 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. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad			
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen			
Trastornos musculoesqueléticos		Artralgia / dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
Exploraciones complementarias	Disminución de los niveles de IgM ⁴	Disminución de los niveles de IgM ⁴			

¹ Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recopilados de la monitorización rutinaria de laboratorio en los ensayos clínicos.

² Categoría de frecuencia derivada de datos poscomercialización.

³ Reacciones ocurridas durante la infusión o en las 24 horas siguientes. Véase *Reacciones relacionadas con la infusión*, estas reacciones pueden ser causadas por hipersensibilidad y/o por el mecanismo de acción.

⁴ Incluye las observaciones recogidas como parte de la monitorización rutinaria de laboratorio.

⁵ Incluye casos mortales.

Ciclos múltiples

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

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos clínicos, después de la administración de MabThera, las reacciones adversas al medicamento más frecuentes fueron las relacionadas con la infusión (*véase Tabla 15*). Entre los 3.189 pacientes tratados con MabThera, 1.135 (36%) experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión y 733/3.189 (23%) tuvieron una reacción relacionada con la infusión después de la primera infusión con MabThera. La incidencia de estas reacciones disminuye en las sucesivas infusiones. En los ensayos clínicos menos del 1% (17/3.189) de los pacientes experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión. No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) Grado 4, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC Grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estos episodios (*véase Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias*). Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte.

Infecciones e Infestaciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente-años en los pacientes tratados con MabThera. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de las que fueron graves o requirieron antibióticos intravenosos, fueron del 4 por 100 paciente-años. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo después de múltiples ciclos con MabThera. Las que afectaron el tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de MabThera comparando con el brazo control.

Se han informado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte después del uso de MabThera para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas incluyen artritis reumatoidea y otras afecciones autoinmunes, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con linfoma no-Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (*véase linfoma no-Hodgkin*).

La reactivación de la hepatitis B ha sido también comunicada en forma muy rara en pacientes con artritis reumatoidea que recibían MabThera (*véase Precauciones y advertencias*).

Trastornos cardiovasculares

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



Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO


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



Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Neutropenia

Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con MabThera en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de MabThera (véase *Precauciones y advertencias*).

En los ensayos clínicos en las fases controladas con placebo, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con MabThera y el 0,27% (2/731) de los tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (Grados 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88/100 paciente-años después de ciclos múltiples, respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de rituximab después de episodios de neutropenia.

Durante la comercialización, se notificaron en raras ocasiones eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban vinculados con infecciones fatales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

Exploraciones complementarias

Hipogammaglobulinemia

En pacientes con artritis reumatoidea que han sido tratados con MabThera se observó hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad). No se registró un incremento en la tasa de infecciones global o de infecciones graves después de desarrollar un descenso en IgG o IgM (véase *Precauciones y advertencias*).

En pacientes pediátricos tratados con MabThera, se ha observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunas circunstancias grave y que requirió terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulinas. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en esta población.

C92

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



Experiencia en Granulomatosis con poliangéitís y con Poliangéitís Microscópica

En el ensayo clínico en granulomatosis con poliangéitís y en poliangéitís microscópica, 99 pacientes fueron tratados con MabThera (375 mg/m², una vez por semana, durante 4 semanas) y glucocorticoides (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas).

Las reacciones adversas al medicamento que se manifestaron con una incidencia $\geq 5\%$ en el grupo tratado con MabThera se detallan en Tabla 16.

Tabla 16. Reacciones adversas al medicamento que se manifestaron en $\geq 5\%$ de los pacientes que habían recibido MabThera, y con mayor frecuencia que con el grupo comparador, en el ensayo clínico pivotal a 6 meses.

<u>Clasificación por órganos y sistemas de las reacciones adversas</u>	<u>Rituximab n = 99</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	
<u>Trombocitopenia</u>	<u>7%</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
<u>Diarrea</u>	<u>18%</u>
<u>Dispepsia</u>	<u>6%</u>
<u>Estreñimiento</u>	<u>5%</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	
<u>Edema periférico</u>	<u>16%</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	
<u>Síndrome de liberación de citoquinas</u>	<u>5%</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	
<u>Infección del tracto urinario</u>	<u>7%</u>
<u>Bronquitis</u>	<u>5%</u>
<u>Herpes zóster</u>	<u>5%</u>
<u>Nasofaringitis</u>	<u>5%</u>

Handwritten mark

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

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

0089



Tabla 16. Reacciones adversas al medicamento que se manifestaron en $\geq 5\%$ de los pacientes que habían recibido MabThera, y con mayor frecuencia que con el grupo comparador, en el ensayo clínico pivotal a 6 meses. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas de las reacciones adversas</u>	<u>Rituximab n = 99</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>	
<u>Disminución de la hemoglobina</u>	<u>6%</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	
<u>Hiperpotasemia</u>	<u>5%</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
<u>Espasmos musculares</u>	<u>18%</u>
<u>Artralgia</u>	<u>15%</u>
<u>Dolor de espalda</u>	<u>10%</u>
<u>Debilidad muscular</u>	<u>5%</u>
<u>Dolor musculoesquelético</u>	<u>5%</u>
<u>Dolor en extremidades</u>	<u>5%</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
<u>Mareos</u>	<u>10%</u>
<u>Temblores</u>	<u>10%</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	
<u>Insomnio</u>	<u>14%</u>

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APOB/PRADA

61



0089

Tabla 16. Reacciones adversas al medicamento que se manifestaron en $\geq 5\%$ de los pacientes que habían recibido MabThera, y con mayor frecuencia que con el grupo comparador, en el ensayo clínico pivotal a 6 meses. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas de las reacciones adversas</u>	<u>Rituximab n = 99</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	
<u>Tos</u>	<u>12%</u>
<u>Disnea</u>	<u>11%</u>
<u>Epistaxis</u>	<u>11%</u>
<u>Congestión nasal</u>	<u>6%</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
<u>Acné</u>	<u>7%</u>
<u>Trastornos vasculares</u>	
<u>Hipertensión</u>	<u>12%</u>
<u>Rubefacción</u>	<u>5%</u>

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión en el ensayo clínico de granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica se definieron como cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los Investigadores como relacionado con la misma. De los 99 pacientes tratados con MabThera, el 12% sufrieron al menos una reacción relacionada con la infusión, en comparación con el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida. Los síntomas fueron: síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de MabThera, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. MabThera se administró en combinación con glucocorticoides por vía intravenosa, los cuales reducen la incidencia y gravedad de estos eventos.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

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

Infecciones e Infestaciones

En los 99 pacientes tratados con MabThera, la tasa global de infección fue aproximadamente del 237 por 100 paciente-años (IC del 95%: 197 – 285) a los 6 meses en los que se evaluó la variable principal. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior, herpes zóster y al tracto urinario. La incidencia de infecciones graves fue aproximadamente del 25 por 100 paciente-años. La infección grave notificada más frecuentemente en el grupo de MabThera fue neumonía con una frecuencia del 4%.

Retratamiento en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica

En el ensayo con controlador activo, doble-ciego, se permitió la administración de ciclos subsiguientes de Mabthera en pacientes que manifestaron una recaída de la enfermedad. Los escasos datos descartan cualquier conclusión con respecto a la seguridad de ciclos posteriores de MabThera en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica (véanse *Posología y formas de administración*; y *Precauciones y advertencias*).

Inmunogenicidad

Un total de 23/99 (23%) de los pacientes con granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica, tratados con MabThera y monitorizados durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA. La relevancia clínica para la formación de HACA no queda clara en los pacientes tratados con MabThera.

Neoplasias malignas

La incidencia de neoplasias malignas entre los pacientes tratados con MabThera en el ensayo clínico fue de 2,0 por 100 paciente-años en la fecha de cierre común del ensayo (cuando el último paciente ha terminado el período de seguimiento).

De acuerdo con los datos de incidencia estandarizados, esta tasa de neoplasias malignas parece similar a la descrita previamente en poblaciones con vasculitis asociadas con ANCA.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Los eventos cardíacos ocurrieron con una incidencia de aproximadamente el 273 por 100 paciente-años (IC del 95%: 149 – 470) a los 6 meses en los que se evaluó la variable principal. La tasa de reacciones cardíacas graves fue 2,1 por 100 paciente-años (IC del 95%: 3 – 15). Los eventos notificados más frecuentemente fueron taquicardia (4%) y fibrilación auricular (3%) (véase *Precauciones y advertencias*).

ca

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.386.789
 DIRECTOR TÉCNICO


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

Reactivación de Hepatitis B

Se ha notificado un pequeño número de casos de reactivación de hepatitis B, algunos con resultado de muerte, en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica que habían recibido MabThera en la experiencia poscomercialización.

Exploraciones complementarias

Hipogammaglobulinemia

Se observó hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en casos de granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica tratados con MabThera. Los pacientes en el grupo de MabThera con niveles de inmunoglobulinas normales al inicio del estudio, a los 6 meses bajaron el 27% de IgA, 58% de IgG y 51% de IgM, comparado con el 25%, 50% y 46%, respectivamente, en el grupo de ciclofosfamida. No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias en pacientes con niveles bajos de IgA, IgG o IgM.

Neutropenia

En el ensayo clínico con controlador activo, aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, de no inferioridad de rituximab en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de MabThera (ciclo único) y el 23% de los del grupo de ciclofosfamida desarrollaron neutropenia Grado 3 CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) o severa. En pacientes tratados con MabThera la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias. El efecto de ciclos múltiples de MabThera en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

Experiencia poscomercialización

En el marco de la continua farmacovigilancia de MabThera, las siguientes reacciones adversas poscomercialización han sido notificadas en pacientes con artritis reumatoidea y pueden presentarse en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica, si bien las mismas aún no fueron observadas.

Infecciones e infestaciones

Leucoencefalopatía multifocal progresiva y reactivación de la hepatitis B.

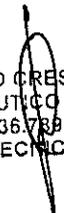
Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Neutropenia, neutropenia tardía y reacciones tipo enfermedad del suero.



Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO



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



0089



Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo
Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Reacciones relacionadas con la infusión.

Trastornos del sistema nervioso

Síndrome de encefalopatía posterior reversible/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Los signos y síntomas incluyen alteraciones visuales, cefalea, convulsiones y alteraciones mentales, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico requiere la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados reconocieron factores de riesgo para estos síndromes, como hipertensión, tratamiento inmunosupresor y/u otras terapias concomitantes.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de MabThera al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

La experiencia disponible acerca de las sobredosis de la formulación intravenosa de MabThera procedente de estudios clínicos en seres humanos es limitada. La dosis intravenosa máxima hasta la fecha es 5.000 mg (2.250 mg/m²), evaluada en seres humanos en un estudio de aumento de dosis en pacientes con leucemia linfática crónica. No se identificaron señales de seguridad adicionales.

Los pacientes que experimenten sobredosis deberán interrumpir inmediatamente la infusión y ser monitoreados estrechamente.

Se debe considerar la necesidad de un seguimiento periódico del recuento de células sanguíneas y del aumento del riesgo de infecciones mientras los pacientes estén con depleción de células B.

Después de la comercialización, se notificaron cinco casos de sobredosis de MabThera. En tres de ellos no se registraron reacciones adversas. En los otros dos los efectos adversos fueron síntomas gripales, con una dosis de 1,8 g de rituximab e insuficiencia respiratoria mortal, con una dosis de 2 g de rituximab.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

65

0089



Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

Período de validez

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 usa 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

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C.

Conservar los viales en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento tras su dilución, véase "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 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección o de D-glucosa al 5% en solución acuosa, 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 agentes bacteriostáticos, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de la administración, los fármacos parenterales se deben siempre inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones de color.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

Revisión Abril 2014 - ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA RUI MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

66

