



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-1537-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 18 de Febrero de 2022

Referencia: EX-1-47-2002-000613-21-4

VISTO el EX-1-47-2002-000613-21-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. solicita la autorización de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MABTHERA® S.C. /

RITUXIMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA, aprobado por Certificado N° 46.821.

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

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios

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. los nuevos prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal MABTHERA® S.C./RITUXIMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA, aprobado por Certificado N° 46.821.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2022-06465121-APN-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptase el texto de Información para el Paciente que consta en el Anexo IF-2022-06465007-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4º- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los prospectos e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-1-47-2002-000613-21-4

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.02.18 14:52:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.18 14:52:47 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)**

**MabThera® s.c.
Rituximab
Roche**

Solución para inyección subcutánea

Industria suiza
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial de 15 ml contiene 1.400 mg de rituximab en una solución de 11,7 ml (120 mg/ml).

Excipientes: hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) 2.000 U/ml, L-histidina y clorhidrato de L-histidina monohidrato 20 mM, α,α -trehalosa dihidrato 210 mM, L-metionina 10 mM, polisorbato 80: 0,06% (p/v) y volumen total ajustado con agua para preparaciones inyectables (WFI) c.s.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Indicaciones

MabThera está indicado en pacientes adultos para linfoma no-Hodgkin (LNH):

- MabThera está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.
- MabThera está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.
- 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.

Revisión agosto 2021: FINAL.

1

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC02.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Anticuerpos monoclonales.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La formulación de MabThera subcutáneo contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), una enzima usada para aumentar la dispersión y absorción de los medicamentos coadministrados cuando se administran subcutáneamente.

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

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 plasma como antígeno libre y, por esta razón, no compite por la unión con los anticuerpos.

El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B. Los mecanismos posibles de la lisis celular mediada por efector incluyen citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) como resultado de la unión de C1q, y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) 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.

Tras 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 se recuperaron los niveles normales en 12 meses después de finalizado el tratamiento, aunque en algunos pacientes puede tardar más (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.

Revisión agosto 2021: FINAL.

2

Experiencia clínica de la formulación de MabThera subcutáneo en linfoma no-Hodgkin

La experiencia clínica de la formulación de MabThera subcutáneo en linfoma no-Hodgkin se basa en los datos de un ensayo clínico de fase III (SABRINA BO22334) en pacientes con linfoma folicular (LF) y de un ensayo fase IB confirmatorio de búsqueda de dosis (SparkThera BP22333) en pacientes con LF. Los resultados del ensayo BP22333 se detallan en *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*.

Ensayo BO22334 (SABRINA)

Ensayo fase III en dos etapas, abierto, aleatorizado, controlado, multicéntrico e internacional, en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente, para investigar la no inferioridad del perfil farmacocinético, además de la eficacia y de la seguridad de la formulación de MabThera subcutáneo en combinación con CHOP o CVP frente a la formulación de MabThera intravenoso en combinación con CHOP o CVP.

El objetivo de la primera etapa era calcular la dosis de rituximab subcutáneo que permitiera obtener valores comparables de C_{\min} en suero entre la formulación de MabThera subcutáneo y la formulación de MabThera intravenoso, cuando se administra como parte del tratamiento de inducción cada 3 semanas (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

La etapa 1 incluyó a pacientes (n = 127) con linfoma folicular (LF) CD20 positivo de grado 1, 2 o 3a previamente no tratados.

El objetivo de la etapa 2 era proporcionar datos adicionales de seguridad y eficacia de rituximab subcutáneo en comparación con rituximab intravenoso utilizando la dosis subcutánea de 1.400 mg establecida en la etapa 1. En la etapa 2 se incluyeron pacientes (n = 238) con linfoma folicular (LF) CD20 positivo de grado 1, 2 o 3a previamente no tratados.

El diseño global del ensayo fue idéntico entre ambas etapas y los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento:

- Formulación de MabThera subcutáneo (n=205): el primer ciclo con la formulación de MabThera intravenoso, más 7 ciclos de la formulación de MabThera subcutáneo, en combinación con un máximo de 8 ciclos de quimioterapia CHOP o CVP, administrados cada 3 semanas.

La formulación de MabThera intravenoso se utilizó a la dosis habitual de 375 mg/m² de superficie corporal.

La formulación de MabThera subcutáneo se administró a una dosis fija de 1.400 mg.

Los pacientes que lograron al menos una respuesta parcial (RP) pasarán al tratamiento de mantenimiento con formulación de MabThera subcutáneo una vez cada 8 semanas durante 24 meses.

- MabThera intravenoso (n=205): 8 ciclos de MabThera intravenoso en combinación con un máximo de 8 ciclos de quimioterapia CHOP o CVP administrados cada 3 semanas. MabThera intravenoso se utilizó a la dosis habitual de 375 mg/m².

Los pacientes que lograron al menos una RP pasaron al tratamiento de mantenimiento con la formulación de MabThera intravenoso una vez cada 8 semanas durante 24 meses.

Los resultados de eficacia clave para el análisis agrupado de 410 pacientes en las etapas 1 y 2 del ensayo SABRINA se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de eficacia para SABRINA (BO22334) (Población con intención de tratar)

		Etapas 1 y 2 agrupadas n = 410	
		Formulación de rituximab intravenoso (n = 205)	Formulación de rituximab subcutáneo (n = 205)
TRG ^a	Respuesta estimada	84,9% (n = 174)	84,4% (n = 173)
	IC 95%	[79,2%, 89,5%]	[78,7%, 89,1%]
TRC ^a	Respuesta estimada	31,7% (n = 65)	32,2% (n = 66)
	IC 95%	[25,4%, 38,6%]	[25,9%, 39,1%]
SLP ^b	Proporción de SLP con evento	34,6% (n = 71)	31,7% (n = 65)
	<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,90 [0,64%, 1,26%]	

TRG: Tasa de respuesta global.

TRC: Tasa de respuesta completa.

SLP: Sobrevida libre de progresión (proporción libre de evento, progresión/recaída de la enfermedad o muerte por cualquier causa).

^a Al final de la inducción.

^b En el momento del análisis final (58 meses de mediana de seguimiento).

Los análisis exploratorios mostraron que las tasas de respuesta entre los subgrupos de área de superficie corporal, quimioterapia y sexo, no fueron notablemente diferentes de las de la población ITT.

Inmunogenicidad

Los datos del programa de desarrollo de la formulación de MabThera subcutáneo indican que la formación de anticuerpos anti-rituximab después de la administración de MabThera subcutáneo es comparable a la observada después de la administración de MabThera intravenoso. En el ensayo SABRINA (BO22334) la incidencia de anticuerpos anti-rituximab inducidos o aumentados por el tratamiento fue baja y similar en el grupo de administración intravenoso y en el de administración subcutánea (1,9% versus 2%, respectivamente). La incidencia de anticuerpos anti-rHuPH20 inducidos o aumentados por el tratamiento fue 8% en el grupo de administración intravenosa comparado con 15% en el grupo de administración subcutánea, y ninguno de los pacientes con resultado positivo para anticuerpos anti-rHuPH20 dio positivo para anticuerpos neutralizantes.

El porcentaje global de pacientes en los que se encontró que tenían anticuerpos anti-rHuPH20 generalmente permaneció constante durante el período de seguimiento en ambas cohortes. No se conoce la relevancia clínica del desarrollo de anticuerpos anti-rituximab o anti-rHuPH20 después del tratamiento con MabThera subcutáneo. No hubo impacto aparente de la presencia de anticuerpos anti-rituximab o anti-rHuPH20 y la seguridad o eficacia.

Experiencia clínica de MabThera concentrado para solución para infusión intravenosa en linfoma no-Hodgkin

Linfoma folicular

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 los días 1-5) cada 3 semanas, durante 8 ciclos, o bien MabThera 375 mg/m² en combinación con CVP (R-CVP). MabThera se administró el primer día de cada ciclo de tratamiento. La eficacia se evaluó en un total de 321 pacientes tratados (162 R-CVP, 159 CVP). La mediana de la duración del seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. El grupo tratado con R-CVP obtuvo un beneficio significativo sobre el tratado con CVP en lo que respecta a la variable principal de eficacia, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) (27 meses versus 6,6 meses; $p < 0,0001$; *log rank test*). La proporción de pacientes con respuesta antitumoral (RC, respuesta completa no confirmada RCnc, RP) fue significativamente superior ($p < 0,0001$ test Chi-cuadrado) en el grupo R-CVP (80,9%) que en el grupo CVP (57,2%). El tratamiento 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 pacientes 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 2 resume los resultados clave de los cuatro ensayos.

Tabla 2. 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	TSG, %
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.

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 terapia de mantenimiento con MabThera (n = 505) u observación (n = 513). Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. El tratamiento de MabThera consistió en una infusión de MabThera 375 mg/m² de superficie corporal administrada cada 2 meses hasta progresión de la enfermedad o durante un período máximo de 2 años.

El análisis primario predeterminado se llevó a cabo en 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 3).

También se observó beneficio significativo del mantenimiento con MabThera en las variables secundarias del análisis primario: sobrevida libre de evento (SLE), tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma (TNLT), tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia (TNTQ) y tasa de respuesta global (TRG) (Tabla 3).

Los datos procedentes del seguimiento de los pacientes en el estudio (mediana de seguimiento de 9 años) confirmaron el beneficio a largo plazo de la terapia de mantenimiento con MabThera en términos de SLP, SLE, TNLT y TNTQ (Tabla 3).

Tabla 3. Resumen de los resultados de eficacia para el mantenimiento con MabThera versus observación en el análisis primario con protocolo definido y después de una mediana de seguimiento de 9 años (análisis final)

	Análisis primario (mediana de FU: 25 meses)		Análisis final (mediana de FU: 9,0 años)	
	Observación n = 513	MabThera n = 505	Observación n = 513	MabThera n = 505
Eficacia primaria				
Sobrevida libre de progresión (mediana)	NR	NR	4,06 años	10,49 años
Valor de p logarítmico-ordinal	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
Reducción de riesgo	50%		39%	
Eficacia secundaria				
Sobrevida global (mediana)	NR	NR	NR	NR
Valor de p logarítmico-ordinal	0,7246		0,7948	
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
Reducción de riesgo	11%		- 6%	
Sobrevida libre de evento (mediana)	38 meses	NR	4,04 meses	9,25 años
Valor de p logarítmico-ordinal	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
Reducción de riesgo	46%		36%	
TNTL (mediana)	NR	NR	6,11 años	NR
Valor de p logarítmico-ordinal	0,0003		< 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
Reducción del riesgo	39%		34%	

Tabla 3. Resumen de los resultados de eficacia para el mantenimiento con MabThera versus observación en el análisis primario con protocolo definido y después de una mediana de seguimiento de 9 años (análisis final) (continuación)

	Análisis primario (mediana de FU: 25 meses)		Análisis final (mediana de FU: 9,0 años)	
	Observación n = 513	MabThera n = 505	Observación n = 513	MabThera n = 505
TNTQ	NR	NR	9,32 años	NR
Valor de p logarítmico-ordinal	0,0011		0,0004	
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,60 (0,44; 0,82)		0,7 (0,59; 0,86)	
Reducción del riesgo	40%		39%	
Tasa de respuesta global*	55%	74%	61%	79%
Valor de p de la prueba chi-cuadrado	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Tasa de respuesta completa (RC/RCnc)*	48%	67%	53%	67%
Valor de p de la prueba chi-cuadrado	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* Al final del mantenimiento o de la observación; resultados del análisis final basados en la mediana de seguimiento de 73 meses.

FU: seguimiento; NR: no establecido en la fecha de corte del ensayo; TNTQ: tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia; TNTL: tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma.

El tratamiento de mantenimiento con MabThera ha supuesto un beneficio en todos los subgrupos predefinidos evaluados: sexo (masculino, femenino), edad (< 60 años, ≥ 60 años), escala FLIPI (≤ 1, 2 o ≥ 3), terapia de inducción (R-CHOP, R-CVP, R-FCM), y sin tener en cuenta la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RCnc, RC o RP). Análisis exploratorios sobre el beneficio del tratamiento de mantenimiento, mostraron un efecto menos pronunciado en pacientes de edad avanzada (> 70 años); sin embargo, los tamaños de muestra fueron pequeños.

Linfoma folicular en recaída o refractario

En un ensayo de fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, en la primera fase se distribuyeron aleatoriamente, 465 pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario para recibir una terapia de inducción con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; n = 231) o con MabThera más CHOP (R-CHOP, n = 234). Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. En la segunda fase los 334 pacientes que consiguieron una remisión completa o parcial tras la terapia de inducción fueron distribuidos aleatoriamente, para recibir terapia de mantenimiento con MabThera (n = 167) u observación (n = 167). El tratamiento de mantenimiento con MabThera consistió en una infusión única de MabThera a una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, administrado cada 3 meses durante un período máximo de 2 años o hasta progresión de la enfermedad.

El análisis final de eficacia incluyó a todos los pacientes aleatorizados en ambas fases del ensayo. Tras una mediana de tiempo de observación de 31 meses, el resultado de los pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario incluidos en la fase de inducción, con R-CHOP mejoró significativamente comparado con CHOP (*véase Tabla 4*).

Tabla 4. Fase de inducción: resumen de los resultados de eficacia de CHOP versus R-CHOP (tiempo de observación: 31 meses de mediana)

	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

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 comparado con la respuesta parcial comparado con sin respuesta ($p < 0,0001$).

Abreviaturas:

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

Para los pacientes aleatorizados en la fase de mantenimiento del estudio, la mediana del tiempo de observación fue 28 meses desde la aleatorización. El tratamiento de 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 recaída, progresión de la enfermedad o fallecimiento) en comparación con los pacientes en observación ($p < 0,0001$ *log rank test*). La mediana de la SLP fue 42,2 meses en el grupo de mantenimiento con MabThera en comparación con los 14,3 meses del grupo en observación. Utilizando el análisis de regresión de Cox, el riesgo de experimentar una progresión de la enfermedad o fallecimiento se redujo un 61% con el tratamiento de mantenimiento con MabThera 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% en el grupo de mantenimiento con MabThera versus 57% en el grupo en observación. Un análisis de la sobrevida global confirmó el beneficio significativo del tratamiento de mantenimiento con MabThera versus observación ($p = 0,0039$, *log rank test*). El tratamiento de mantenimiento con MabThera redujo el riesgo de fallecimiento en un 56% (IC 95%: 22%-75%).

Tabla 5. Fase de mantenimiento: resumen de los resultados de eficacia de MabThera versus observación (tiempo de observación 28 meses de mediana)

Variable de eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			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.

El beneficio del tratamiento de mantenimiento con MabThera se confirmó en todos los análisis de subgrupos, independientemente del régimen de inducción (CHOP o R-CHOP) o de la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RC o RP) (Tabla 5). El tratamiento de mantenimiento con MabThera prolongó significativamente la mediana de la SLP en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con CHOP (mediana de SLP 37,5 meses versus 11,6 meses, $p < 0,0001$) y también en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con R-CHOP (mediana de SLP 51,9 meses versus 22,1 meses, $p = 0,0071$). Aunque los subgrupos fueron pequeños, el tratamiento de mantenimiento con MabThera proporcionó un beneficio significativo en términos de supervivencia global tanto para los pacientes respondedores a CHOP como para los pacientes respondedores a R-CHOP, aunque se necesita un seguimiento más largo para confirmar esta observación.

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 (ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² hasta un máximo de 2 mg el día 1 y prednisolona 40 mg/m²/día los días 1-5) cada 3 semanas durante 8 ciclos o bien recibieron 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 tiempo de seguimiento de aproximadamente 31 meses. Los dos grupos de tratamiento 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, recaída o progresión del linfoma o instauración 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 frente a 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 del 68,2% en el grupo con R-CHOP frente al 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 sobre el CHOP (p = 0,0071), lo cual representa una reducción del riesgo del 32%.

El análisis de todas las variables secundarias (índices de respuesta, sobrevida libre de progresión, sobrevida libre de enfermedad, duración de la respuesta) confirma el efecto del tratamiento con R-CHOP cuando se compara con CHOP. El índice de respuestas completas tras el ciclo 8 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 se redujo en un 46% y el riesgo de recaída en un 51%. En todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, Índice de Pronóstico Internacional [IPI] ajustado por edad, estadio Ann Arbor, ECOG, microglobulina-β₂, LDH, albúmina, síntomas-B, enfermedad *bulky*, localizaciones extranodulares, afectación de 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. El 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.

Datos de laboratorio

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

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 todos los grupos de la población pediátrica con linfoma folicular (*véase Posología y formas de administración, Población pediátrica*).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética de rituximab tras la administración de dosis únicas de 375 mg/m², 625 mg/m² y 800 mg/m² de MabThera subcutáneo se comparó con 375 mg/m² de MabThera intravenoso en pacientes con LF. La absorción de rituximab es lenta tras la administración subcutánea, alcanzando las concentraciones máximas alrededor del día 3 tras la administración. Se estimó una biodisponibilidad absoluta de 71% basado en un análisis farmacocinético poblacional. La exposición a rituximab aumentó de forma dosis-proporcional en el rango de dosis de 375 mg/m² a 800 mg/m² subcutáneo. Los parámetros farmacocinéticos tales como, clearance, volumen de distribución y vida media de eliminación fueron comparables para ambas formulaciones.

Ensayo clínico BP22333 (SparkThera)

Ensayo fase Ib en dos etapas, para investigar la farmacocinética, seguridad y tolerancia de la formulación de MabThera subcutáneo en pacientes con linfoma folicular (LF) como parte del tratamiento de mantenimiento. En la etapa 2, la formulación de MabThera subcutáneo se administró a una dosis fija de 1.400 mg como inyección subcutánea durante el tratamiento de mantenimiento, tras al menos un ciclo de la formulación de MabThera intravenoso en pacientes con LF que habían respondido previamente a la formulación de MabThera intravenoso en la inducción.

En la Tabla 6 se recoge la comparación de los datos de la mediana de C_{máx} determinada para la formulación de MabThera subcutáneo y la formulación intravenosa.

Tabla 6. Ensayo clínico BP22333 (SparkThera): Absorción – Parámetros farmacocinéticos de MabThera SC comparado con MabThera IV

	MabThera subcutáneo	MabThera intravenoso
Mediana de C _{máx} determinada (cada 2 meses) µg/ml	201	209
Mediana de C _{máx} prevista (cada 3 meses) µg/ml	189	184

La mediana del T_{máx} en la formulación de MabThera subcutáneo fue aproximadamente 3 días, en comparación con el T_{máx} que ocurre en o casi al final de la infusión de la formulación intravenosa.

Estudio BO22334 (SABRINA)

Después del primer ciclo de MabThera intravenoso, se administró la formulación de MabThera subcutáneo a una dosis fija de 1.400 mg durante 6 ciclos por vía subcutánea en la inducción a intervalos de 3 semanas, en pacientes con LF previamente no tratados y en combinación con quimioterapia. La $C_{máx}$ sérica de rituximab en el ciclo 7 fue similar entre los dos grupos de tratamiento, con una media geométrica (CV%) de 250,63 (19,01) $\mu\text{g/ml}$ y 236,82 (29,41) $\mu\text{g/ml}$ para la formulación intravenosa y subcutánea, respectivamente, con una media geométrica del cociente $C_{máx\ SC} / C_{máx\ IV}$ de 0,941 (IC 90%: 0,872-1,015).

Distribución/Eliminación

En la Tabla 7 se recogen la media geométrica de la $C_{mín}$ y la media geométrica del $ABC\tau$ de los ensayos SparkThera (BP22333) y SABRINA (BO22334).

Tabla 7. Distribución/Eliminación – Parámetros farmacocinéticos de MabThera subcutáneo comparado con MabThera intravenoso

Ensayo BP22333 (SparkThera)				
Formulaciones	Media geométrica de $C_{mín}$ (cada 2 meses) $\mu\text{g/ml}$	Media geométrica de $C_{mín}$ (cada 3 meses) $\mu\text{g/ml}$	Media geométrica de $ABC\tau$ ciclo 2 (cada 2 meses) $\mu\text{g}\cdot\text{día/ml}$	Media geométrica de $ABC\tau$ ciclo 2 (cada 3 meses) $\mu\text{g}\cdot\text{día/ml}$
MabThera subcutáneo	32,2	12,1	5.430	5.320
MabThera intravenoso	25,9	10,9	4.012	3.947
Ensayo BO22334 (SABRINA)				
Formulaciones	Media geométrica, valores de $C_{mín}$ en la pre-dosis del ciclo 8 $\mu\text{g/ml}$		Media geométrica, Valores de ABC en el ciclo 7 $\mu\text{g}\cdot\text{día/ml}$	
MabThera subcutáneo	134,6		3.778	
MabThera intravenoso	83,1		2.734	

En un análisis farmacocinético poblacional en 403 pacientes con linfoma folicular que recibieron MabThera por vía subcutánea y/o intravenosa, en infusiones únicas o múltiples de MabThera como agente único o en combinación con quimioterapia, el clearance no específico (CL_1) de la población estimada, el clearance específico inicial (CL_2) probablemente contribuido por las células B o la carga tumoral, y el volumen de distribución del compartimiento central (V_1) fueron 0,194 litros/día, 0,535 litros/día y 4,37 litros/día, respectivamente. La mediana de la vida media de eliminación terminal estimada de la formulación de MabThera subcutáneo fue de 29,7 días (intervalo de 9,9 a 91,2 días). El análisis del conjunto de los datos contiene 6.003 muestras cuantificables de 403 pacientes a los que se administró rituximab SC y/o IV en los ensayos BP22333 (3.736 muestras de 277 pacientes) y BO22334 (2.267 muestras de 126 pacientes). Veintinueve (0,48%) observaciones pos-dosis (todas del ensayo BP22333) estuvieron por debajo de los límites de cuantificación. No hubo pérdidas de los valores de las covariables a excepción de los recuentos basales de células B. La carga tumoral basal sólo estuvo disponible en el estudio BO22334.

Poblaciones especiales

En el ensayo clínico BO22334 se observó un efecto entre el tamaño corporal y el grado de exposición notificado en el ciclo 7, entre la formulación de rituximab subcutáneo 1.400 mg cada 3 semanas y la formulación de rituximab intravenoso 375 mg/m² cada 3 semanas, con unas C_{\min} de 2,29, 1,31 y 1,41 en pacientes con baja, media y alta área de superficie corporal (ASC), respectivamente (baja ASC $\leq 1,70$ m²; $1,70$ m² < media ASC, < $1,90$ m²; alta ASC $\geq 1,90$ m²). Los correspondientes valores del $ABC\tau$ fueron 1,66, 1,17 y 1,32.

No hubo evidencia de dependencia clínicamente relevante de la edad o el sexo en la farmacocinética de rituximab.

Se detectaron anticuerpos anti-rituximab solo en 13 pacientes y no dieron lugar a ningún aumento clínicamente relevante en el clearance en el estado estacionario.

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.

Se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo en monos cinomolgos que recibieron dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento durante los días 20 - 50 de la gestación); no se apreciaron evidencias de toxicidad fetal debidas a rituximab. No obstante, se observó, de 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; la depleción 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 llevado a cabo pruebas estándares para investigar la mutagenicidad, ya que esas pruebas no son relevantes para esta molécula. No se han realizado estudios en animales a largo plazo para establecer el potencial carcinogénico de rituximab.

No se han realizado estudios específicos para determinar los efectos de rituximab o rHuPH20 en la fertilidad. En general, en ensayos de toxicidad en monos cinomolgos no se observó efecto dañino en los órganos reproductores de machos o hembras. Adicionalmente, se mostró que rHuPH20 no tiene efectos en la calidad del semen.

En estudios de desarrollo embrionario fetal en ratones, rHuPH20 provocó disminución del peso y pérdidas de implantaciones del feto, a unas exposiciones sistémicas consideradas superiores a la exposición terapéutica humana.

No hay evidencia de dismorfogénesis (es decir, teratogénesis) resultante de la exposición sistémica a rHuPH20.

Posología y formas de administración

General

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

MabThera debe administrarse bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación (*véase Precauciones y advertencias*).

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

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

Posología

La dosis recomendada de la formulación de MabThera subcutáneo en pacientes adultos, es una inyección subcutánea a una dosis fija de 1.400 mg, independientemente del área de superficie corporal del paciente.

Antes de comenzar las inyecciones de MabThera subcutáneo, todos los pacientes deben haber recibido previamente una dosis completa de MabThera infusión intravenosa, usando la formulación de MabThera intravenoso (*véase Precauciones y advertencias*).

Revisión agosto 2021: FINAL.

17

Si los pacientes no pueden recibir una dosis completa de MabThera infusión intravenosa antes del cambio, deben continuar los siguientes ciclos con la formulación de MabThera intravenoso hasta que pueda administrarse una dosis intravenosa completa con éxito.

Por lo tanto, el cambio a la formulación subcutánea sólo puede realizarse en el segundo o siguientes ciclos de tratamiento.

Es importante comprobar los etiquetados del medicamento para asegurar que se administra al paciente la formulación y la dosis correcta (formulación intravenosa o subcutánea), como se haya prescrito.

La formulación de MabThera subcutáneo no es apropiada para uso intravenoso y sólo debe ser administrada por vía subcutánea. La dosis de 1.400 mg es apropiada para uso subcutáneo y sólo para el linfoma no-Hodgkin (LNH).

Linfoma no-Hodgkin folicular

Terapia combinada

La dosis recomendada de MabThera en combinación con quimioterapia para el tratamiento de inducción en pacientes con linfoma folicular previamente no tratado o en recaída o refractario es: el primer ciclo con la formulación de MabThera intravenoso 375 mg/m² de superficie corporal, seguido de los ciclos posteriores con la formulación de MabThera subcutáneo a una dosis fija de 1.400 mg por ciclo, hasta 8 ciclos.

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

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular previamente no tratado

La dosis recomendada de la formulación de MabThera subcutáneo, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular previamente no tratado que han respondido a la terapia de inducción es: 1.400 mg 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 (12 administraciones en total).

Linfoma folicular en recaída o refractario

La dosis recomendada de la formulación de MabThera subcutáneo, 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: 1.400 mg una vez cada 3 meses (empezando 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de dos años (8 administraciones en total).

Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes

MabThera debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es: primer ciclo, con la formulación de MabThera intravenoso: 375 mg/m² de superficie corporal, seguido de los ciclos posteriores con la formulación de MabThera subcutáneo administrado a una dosis fija de 1.400 mg por ciclo. En total, 8 ciclos.

MabThera es administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, tras la infusión intravenosa del componente glucocorticoide de 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.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

No están recomendadas las reducciones de dosis de MabThera. Cuando MabThera se administre en combinación con quimioterapia, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares a la quimioterapia (véase *Reacciones adversas*).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de MabThera en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

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

Formas de administración

Inyección subcutánea

La formulación de MabThera 1.400 mg subcutáneo sólo se debe administrar como inyección subcutánea, aproximadamente en 5 minutos. La aguja hipodérmica para inyección debe introducirse en la jeringa inmediatamente antes de la administración para evitar cualquier obstrucción de la aguja.

La formulación de MabThera subcutáneo se debe inyectar subcutáneamente en el abdomen, y nunca en zonas donde la piel presente irritación, hematomas, sensibilidad, durezas o en zonas con lunares o cicatrices.

Revisión agosto 2021: FINAL.

19

La inyección debe restringirse a la pared abdominal, ya que no se dispone de datos de la inyección en otras zonas del cuerpo.

Durante el tratamiento con la formulación de MabThera subcutáneo, otros medicamentos de administración subcutánea deben inyectarse preferiblemente en otras zonas.

Si se interrumpe una inyección, se podría reanudar en el mismo sitio o en otro, si fuera apropiado.

Administración de la infusión intravenosa

Se debe consultar el *Prospecto Información para el Profesional* y la *Información para el Paciente* de MabThera 100 mg y 500 mg concentrado para solución para infusión intravenosa para información sobre sus instrucciones de uso y formas de administración.

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias

Trazabilidad

Con el objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados en la historia clínica del paciente.

La información incluida en *Precauciones y advertencias* corresponde al uso de la formulación de MabThera subcutáneo en la indicación aprobada *Tratamiento de linfoma no-Hodgkin (dosis de 1.400 mg)* y *Tratamiento de leucemia linfática crónica (dosis de 1.600 mg)*. Para información relacionada con otras indicaciones, referirse al *Prospecto Información para el Profesional* y a la *Información para el Paciente* de MabThera 100 mg y 500 mg, concentrado para solución para infusión intravenosa o MabThera s.c. 1.600 mg, solución para inyección subcutánea.

No se puede recomendar el uso de la formulación de MabThera subcutáneo en monoterapia en pacientes con linfoma folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o posterior recaída tras la quimioterapia, ya que no se ha establecido la seguridad de la formulación subcutánea una vez por semana.

Revisión agosto 2021: FINAL.

20

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

El uso de MabThera puede estar asociado con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospecha que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de MabThera hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. Se debe considerar si está clínicamente indicada la consulta con un neurólogo.

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

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

Reacciones relacionadas con la administración/infusión

MabThera está asociado con reacciones relacionadas con la administración/infusión, que pueden estar causadas por la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones descritas a continuación, incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad. No están específicamente relacionadas con la vía de administración de MabThera y pueden observarse con ambas formulaciones.

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la infusión graves con resultado de muerte, durante el uso pos-comercialización de la formulación de MabThera intravenoso, con un inicio entre los 30 minutos y 2 horas después de la primera infusión de MabThera intravenoso. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (*véase Reacciones adversas*).

Revisión agosto 2021: FINAL.

21

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo 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 lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado 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. 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 pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente (*véase Posología y formas de administración*) y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recaída, 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.

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

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 típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de MabThera. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas (anteriormente descrito). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones mencionadas, se notificaron algunos 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 dicha infusión.

En el 77% de los pacientes tratados con la formulación de MabThera intravenoso se han observado todo tipo de reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo 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 “*Reacciones adversas, Síndrome de liberación de citoquinas*”.

Se han observado reacciones relacionadas con la administración hasta en el 50% de los pacientes tratados con la formulación de MabThera subcutáneo en los ensayos clínicos. Las reacciones ocurrieron dentro de las 24 horas después de la inyección subcutánea, consistiendo principalmente en eritema, prurito, erupción y reacciones relacionadas con la administración, tales como dolor, hinchazón y enrojecimiento y fueron generalmente de naturaleza leve a moderada (grado 1 o 2) y transitorias.

Las reacciones cutáneas locales fueron muy frecuentes en los ensayos clínicos en los pacientes que recibieron MabThera subcutáneo. Los síntomas incluyeron dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y erupción (véase *Reacciones adversas*). Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron después de las 24 horas siguientes a la administración de MabThera subcutáneo. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación de MabThera subcutáneo fueron leves o moderadas y resueltas sin ningún tratamiento específico.

Antes de comenzar las inyecciones de MabThera subcutáneo, todos los pacientes deben haber recibido previamente una dosis completa de MabThera por infusión intravenosa, usando la formulación de MabThera intravenoso. El mayor riesgo de experimentar una reacción relacionada con la administración es en el ciclo 1. Empezar el tratamiento con MabThera infusión intravenosa permite un mejor manejo de las reacciones relacionadas con la administración, bien haciendo la infusión intravenosa más lenta o deteniéndola.

Si los pacientes no pueden recibir una dosis completa de MabThera infusión intravenosa, antes del cambio, deben continuar los siguientes ciclos con la formulación de MabThera intravenoso hasta que pueda administrarse una dosis intravenosa completa con éxito. Por lo tanto, el cambio a la formulación subcutánea sólo puede suceder en el segundo o siguientes ciclos de tratamiento.

Como con la formulación de MabThera intravenoso, la formulación de MabThera subcutáneo se debe administrar en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación y bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia. Siempre se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antipirético y un antihistamínico antes de cada infusión de la formulación de MabThera subcutáneo. Se debe considerar también la premedicación con glucocorticoides.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos tras la administración de MabThera subcutáneo. En pacientes con un riesgo mayor de reacciones de hipersensibilidad puede ser adecuado un tiempo mayor.

Se debe advertir a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su médico si tienen síntomas que sugieran hipersensibilidad grave o síndrome de liberación de citoquinas en cualquier momento después de la administración del medicamento.

Trastornos cardíacos

Se han notificado 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 a los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

Toxicidad hematológica

Aunque MabThera en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/l$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. La formulación de MabThera intravenoso 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 de forma regular, incluyendo recuentos 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 condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones (*véase Reacciones adversas*).

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con la formulación de MabThera intravenoso que incluyeron hepatitis fulminante con muerte. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a quimioterapia citotóxica. 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 normativas locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con MabThera. En pacientes 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 estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Revisión agosto 2021: FINAL.

24

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

Inmunizaciones

En pacientes con LNH no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con MabThera; por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas inactivadas; sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores. En un estudio no aleatorizado de pacientes con LNH de bajo grado con recaídas, que recibieron la formulación de MabThera intravenoso 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% versus 81%), y con neoantígeno *Keyhole Limpet Haemocyanin* (KLH) (4% versus 69% cuando se determinó un incremento > de 2 veces en el título de anticuerpo).

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

Reacciones cutáneas

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, tales como necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal (véase *Reacciones adversas*). En caso de que aparezcan tales reacciones, con presunta relación con MabThera, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

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 sugieren que la influencia de MabThera sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Revisión agosto 2021: FINAL.

25

Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a MabThera en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres 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. Se han observado efectos similares en estudios en animales (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). Por estos motivos, MabThera no debe administrarse a mujeres embarazadas a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Lactancia

Los limitados datos sobre la excreción de rituximab en la leche materna sugieren niveles muy bajos en leche materna (dosis infantil relativa inferior al 0,4%). Los pocos casos de seguimiento en lactantes describen un crecimiento y un desarrollo normal hasta 1,5 años. Sin embargo, como estos datos son limitados y los resultados a largo plazo en lactantes siguen siendo desconocidos, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con rituximab ni idealmente durante los 12 meses posteriores al tratamiento con rituximab.

Fertilidad

Los estudios en animales no manifiestan efectos dañinos de rituximab o hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) en la fertilidad.

Interacciones

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

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.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos (HAMA) o anti-medamento (ADA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

Reacciones adversas

La información proporcionada a continuación corresponde al uso de MabThera en oncología. Para información relacionada con las indicaciones autoinmunes, consultar el *Prospecto Información para el Profesional* y la *Información para el Paciente* de la formulación de MabThera intravenoso.

Revisión agosto 2021: FINAL.

26

Resumen del perfil de seguridad

Durante el programa de desarrollo, el perfil de seguridad de la formulación de MabThera subcutáneo fue comparable al de la formulación intravenosa, excepto por las reacciones cutáneas locales. Las reacciones cutáneas locales, incluyendo reacciones en el lugar de inyección, fueron muy frecuentes en pacientes que recibieron la formulación de MabThera subcutáneo. En el ensayo fase III SABRINA (BO22334), las reacciones locales cutáneas fueron notificadas hasta en el 20% de los pacientes que recibieron MabThera subcutáneo. Las reacciones locales cutáneas más frecuentes en el grupo de MabThera subcutáneo fueron eritema en el lugar de la inyección (13%), dolor en el lugar de la inyección (7%), y edema en el lugar de la inyección (4%). Los acontecimientos observados tras la administración subcutánea fueron de intensidad leve o moderada, excepto en un paciente que notificó una reacción local cutánea de intensidad grado 3 (erupción en el lugar de la inyección) tras la primera administración de MabThera subcutáneo (ciclo 2). Las reacciones locales cutáneas de cualquier grado en el grupo de MabThera subcutáneo fueron más frecuentes durante el primer ciclo subcutáneo (ciclo 2), seguido del segundo, y la incidencia disminuyó con inyecciones posteriores.

Reacciones adversas notificadas por el uso de la formulación de MabThera subcutáneo

El riesgo de reacciones relacionadas con la administración agudas asociado a la formulación de MabThera subcutáneo se evaluó en dos ensayos abiertos que incluyeron pacientes con linfoma folicular durante la inducción y el mantenimiento (SABRINA/BO22334) y sólo durante el mantenimiento (SparkThera/BP22333). En el ensayo SABRINA, se notificaron reacciones graves asociadas con la administración (grado ≥ 3) en dos pacientes (2%) tras la administración de la formulación de MabThera subcutáneo. Estos acontecimientos fueron de grado 3, erupción en el lugar de la inyección y sequedad de boca. En el ensayo SparkThera no se notificaron reacciones graves asociadas a la administración.

Reacciones adversas notificadas por el uso de la formulación de MabThera intravenoso

Experiencia en linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica

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

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

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

Las reacciones adversas graves, 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*).
- Trastornos cardiovasculares (véase *Precauciones y advertencias*).

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

En la Tabla 8 están incluidas las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con MabThera sólo o en combinación con quimioterapia. 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 $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas identificadas sólo durante el seguimiento pos-comercialización, y para las que no puede estimarse una frecuencia, se enumeran como “no conocidas”.

Tabla de reacciones adversas

Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de pos-comercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
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		
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

Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de pos-comercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones relacionadas con la infusión ⁴ , angioedema	Hipersensibilidad		Anafilaxia	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	Trombocitopenia grave reversible relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiper glucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo			
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	

Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de pos-comercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus, dolor de oído				Pérdida de audición ⁵
Trastornos cardíacos		*Infarto de miocardio ^{4 y 6} , arritmia, *fibrilación auricular, taquicardia, *trastornos cardíacos	*Insuficiencia del ventrículo izquierdo, *taquicardia supraventricular, *taquicardia ventricular, *angina, *isquemia miocárdica, bradicardia	Trastornos cardíacos graves ^{4 y 6}	Insuficiencia cardíaca ^{4 y 6}	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			Vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo 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

Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastro-intestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	Aumento abdominal		Perforación gastro-intestinal ⁷	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, urticaria/rash, *alopecia	Urticaria, sudación, sudores nocturnos, *trastornos de la piel			Reacciones graves de la piel bullosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁷	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				

Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios					Insuficiencia renal ⁴	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	Dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, *fatiga, *temblores, *insuficiencia multi-orgánica ⁴	Dolor en el lugar de infusión			
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*]). Solo 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 recaída o refractaria.

² Véase también a continuación en “*Descripción de reacciones adversas seleccionadas, Infecciones*”.

³ Véase también a continuación en “*Descripción de reacciones adversas seleccionadas, Reacciones adversas de tipo hematológico*”.

⁴ Véase también a continuación los textos referidos a *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 tras 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.

Los siguientes acontecimientos han sido notificados como reacciones adversas durante los ensayos clínicos; sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el grupo de MabThera comparado con el grupo control: toxicidad hematológica, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos con la formulación de MabThera intravenoso sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, 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 broncoespasmo, 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. Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia no conocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos 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 disminuyó considerablemente en las infusiones intravenosas siguientes y es menor al 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con MabThera.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

MabThera indujo la depleción de células B en el 70 - 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes.

En los ensayos aleatorizados en el grupo de MabThera se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de *Candida*, así como de herpes zóster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con MabThera en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años de duración con el grupo en observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 o 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 notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (citomegalovirus, virus de la varicela zóster y virus del herpes simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras 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. 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.

Reacciones adversas de tipo hematológico

En los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 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 (grado 3/ 4, 5% versus 2%) y neutropenia (grado 3/ 4, 10% versus 4%) comparado con el grupo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/ 4, < 1%) y no hubo diferencias entre los grupos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con MabThera en combinación con quimioterapia se notificó normalmente un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/ 4 R-CHOP 88% versus CHOP 79%), neutropenia (R-CVP 24% versus CVP 14%; R-CHOP 97% versus CHOP 88%), en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión de MabThera.

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

Reacciones adversas cardiovasculares

Durante los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente informadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 o 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 grado 3/ 4 fue comparable entre los pacientes tratados con MabThera y el grupo de observación. Los acontecimientos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con MabThera en comparación con < 1% de los pacientes del grupo de observación.

En los ensayos que evalúan MabThera en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 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%). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de MabThera o asociadas a 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 grado 3 y 4, incluidas insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

Sistema respiratorio

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

Trastornos neurológicos

Durante el período de tratamiento (fase del tratamiento de inducción que consta de R-CHOP durante un máximo de 8 ciclos) 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.

Han sido notificados casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/síndrome de 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 los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales

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

Niveles de IgG

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento 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).

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, algunos con desenlace mortal.

Subpoblaciones de pacientes - MabThera en monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Enfermedad voluminosa o bulky

Existe una mayor incidencia en las RAMs de grado 3/4 en pacientes con enfermedad voluminosa o bulky que en pacientes sin enfermedad voluminosa o bulky (25,6% versus 15,4%). La incidencia de RAMs de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento

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

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 sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de MabThera® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

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:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

Sobredosificación

Existe una experiencia limitada, disponible en ensayos clínicos en seres humanos, con dosis mayores a la aprobada para la formulación de MabThera intravenoso. La dosis intravenosa máxima de MabThera evaluada hasta la fecha en seres humanos es 5.000 mg (2.250 mg/m²), probada en un estudio de escalado de dosis en leucemia linfática crónica. No se identificaron señales adicionales de seguridad. En los pacientes que experimenten sobredosis se debe interrumpir inmediatamente la infusión y se deben monitorizar estrechamente.

Revisión agosto 2021: FINAL.

37

A tres pacientes en el ensayo SABRINA (BO22334) de la formulación de MabThera subcutáneo, se les administró inadvertidamente por vía intravenosa la formulación de MabThera subcutáneo hasta un máximo de dosis de rituximab de 2.780 mg sin ningún efecto adverso. Los pacientes que experimenten sobredosis o errores de medicación deben ser estrechamente monitorizados.

Después de la comercialización, se notificaron cinco casos de sobredosis de MabThera. En tres de los casos no se notificaron reacciones adversas. En los otros dos que se notificaron 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: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre la formulación de MabThera subcutáneo con el material de polipropileno o de policarbonato de la jeringa, con las agujas para transferencia o inyección de acero inoxidable, o con los tapones cónicos Luer de polietileno.

Período de validez

Una vez transferida la solución de la formulación de MabThera subcutáneo del vial a la jeringa, es física y químicamente estable durante 48 horas a 2°C - 8°C y, posteriormente, durante 8 horas a 30°C en luz difusa.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, la preparación debe realizarse bajo condiciones asépticas controladas y validadas. El tiempo de almacenamiento hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario.

Precauciones especiales de conservación

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar.

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

Para las condiciones de conservación después de abrir por primera vez, véase “Período de validez”.

Revisión agosto 2021: FINAL.

38

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

MabThera se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes. Utilice una aguja y una jeringa estéril para preparar MabThera. Se incluye un adhesivo en los viales que especifica la dosis, la vía de administración y la indicación. Este adhesivo se debe retirar del vial y pegar en la jeringa antes de su uso. Los siguientes puntos deben seguirse relacionados con el uso y la eliminación de jeringas y otros productos punzantes:

- Las agujas y jeringas no deben reutilizarse.
- Coloque todas las agujas y jeringas usadas en un contenedor de objetos punzantes (recipiente para desechos a prueba de pinchazo).

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.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Vial de 15 ml con 1.400 mg/11,7 ml (120mg/ml) envase con 1

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

Fabricado para: F. Hoffmann-La Roche S.A.,
Basilea, Suiza

Por: F. Hoffmann-La Roche S.A.,
Kaiseraugst, Suiza

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

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: agosto 2021.
RI+EMA (II/0169+IB/0181+II/0185/G+ PSUSA2652-202011)+ANMAT (Nvo link RA)+
CDS: 29.0(N/A)+30.0(N/A)+31.0(N/A)+32.0C+33.0C+34.0C.

Revisión agosto 2021: FINAL.

40



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000613-21-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 40 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.21 11:34:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.21 11:34:26 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
MabThera® s.c. 1.400 mg solución para inyección subcutánea
Rituximab
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea toda la *Información para el paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el paciente*.

Contenido de la *Información para el paciente*

1. Qué es MabThera y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de recibir MabThera
3. Cómo es el tratamiento con MabThera
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de MabThera
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES MABTHERA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es MabThera

MabThera contiene el principio activo “rituximab”. Esto es un tipo de proteína llamada “anticuerpo monoclonal”. Se une a la superficie de un tipo de glóbulos blancos llamados “linfocitos B”. Cuando rituximab se une a la superficie de estas células, provoca su muerte.

MabThera está disponible como medicamento para que se administre mediante goteo (llamado MabThera 100 mg o MabThera 500 mg concentrado para solución para infusión), y como medicamento para que se administre como una inyección bajo su piel (llamado MabThera 1.400 mg solución para inyección subcutánea).

Revisión agosto 2021: FINAL.

1

Para qué se utiliza MabThera

MabThera 1.400 mg se usa para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin en adultos.

- Es una enfermedad del sistema linfático (parte del sistema inmune) que afecta a un tipo de glóbulos blancos, llamados linfocitos B.

MabThera 1.400 mg puede administrarse sólo o con otros medicamentos llamados “quimioterapia”.

En el inicio de su tratamiento siempre se le administrará MabThera mediante goteo (infusión intravenosa).

Después de esto, MabThera le será administrado como inyección bajo su piel. Su médico decidirá cuándo empezar a utilizar MabThera como inyección.

En pacientes en los que haya funcionado el tratamiento, MabThera puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento durante 2 años tras completar el tratamiento inicial.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR MABTHERA

No use MabThera si:

- Usted es alérgico al rituximab, o a otras proteínas similares a rituximab, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Contenido del envase e información adicional*).
- Es alérgico a la hialuronidasa (una enzima que ayuda a aumentar la absorción del principio activo).
- Tiene alguna infección activa grave.
- Tiene un sistema inmunitario débil.

No use MabThera si tiene alguno de los puntos anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico antes de que le administren MabThera.

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de usar MabThera:

- Si piensa que tiene una hepatitis infecciosa o la ha tenido en el pasado. Esto es porque en unos pocos casos, pacientes que habían tenido hepatitis B, pueden sufrir una recaída que ha sido fatal en muy raras ocasiones. Los pacientes con antecedentes de infección por hepatitis B serán vigilados rigurosamente por su médico para detectar posibles signos de hepatitis B.
- Si ha tenido alguna enfermedad cardíaca (tales como, angina de pecho, palpitaciones o insuficiencia cardíaca) o problemas respiratorios.

Si le afecta alguno de los puntos anteriores (o no está seguro), consulte a su médico antes de que le administren MabThera. Su médico deberá hacer seguimiento durante su tratamiento con MabThera.

Pregunte también a su médico si piensa que puede necesitar vacunarse en un futuro cercano, incluidas las vacunas necesarias para viajar a otros países. Algunas vacunas no deben ser administradas al mismo tiempo que MabThera o en los meses siguientes a su administración. Su médico comprobará si necesita alguna vacuna antes de recibir MabThera.

Niños y adolescentes

Informe a su médico antes de que le administren MabThera si usted o su hijo tiene menos de 18 años. Esto es porque no hay mucha información sobre el uso de MabThera en niños y adolescentes.

Uso de MabThera con otros medicamentos

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Ello incluye los fármacos de venta libre y las hierbas medicinales. Esto es porque MabThera puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos. También, otros medicamentos pueden afectar al modo en que MabThera actúa.

En particular, informe a su médico:

- Si está en tratamiento para la hipertensión. Puede que le digan que no tome sus medicamentos durante las 12 horas anteriores a que le administren MabThera. Esto es porque algunas personas sufren hipotensión durante la administración de MabThera.

- Si ha tomado alguna vez medicamentos que afecten a su sistema inmunitario, tales como quimioterapia o medicamentos inmunosupresores.

Si le aplica alguno de los puntos anteriores (o no está seguro), consulte con su médico antes de que le administren MabThera.

Embarazo, lactancia y métodos anticonceptivos

Debe advertir a su médico si está embarazada, si cree que puede estarlo o si pretende quedarse embarazada. Esto es debido a que MabThera puede atravesar la barrera placentaria y afectar a su bebé.

Si está en edad fértil, usted y su pareja deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MabThera y hasta 12 meses después del último tratamiento con MabThera.

MabThera pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Como se desconocen los efectos a largo plazo sobre los lactantes, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con MabThera ni en los 12 meses posteriores al tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si MabThera tiene algún efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

MabThera contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio (componente principal de la sal de cocina/de mesa) por 1.400 mg por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON MABTHERA

Cómo se usa MabThera

MabThera le será administrado por un médico o enfermero con experiencia en el uso de este medicamento. Le mantendrá en observación durante la administración de MabThera por si sufre alguna reacción adversa.

Al principio de su tratamiento siempre se le administrará MabThera mediante goteo (infusión intravenosa).

Después, MabThera le será administrado como inyección bajo su piel (inyección subcutánea), durante aproximadamente 5 minutos. Se incluye un adhesivo en los viales que especifica la medicación. El profesional sanitario colocará el adhesivo en la jeringa antes de la inyección.

Su médico decidirá cuándo empezar a administrarle las inyecciones de MabThera.

La inyección de MabThera bajo su piel se hará en la zona abdominal, no en otras zonas de su cuerpo, y nunca en zonas abdominales donde la piel presenta irritación, hematomas, sensibilidad, durezas, lunares o cicatrices.

Medicamentos administrados antes de cada administración de MabThera

Antes de la administración de MabThera se le administrarán medicamentos (premedicación) para prevenir o reducir posibles reacciones adversas.

Cantidad y frecuencia del tratamiento

- MabThera le será administrado el mismo día que la quimioterapia. Generalmente, se administra hasta 8 veces en intervalos de 3 semanas.
- Si responde bien al tratamiento, podrá seguir en tratamiento con MabThera como mantenimiento cada 2 o 3 meses durante dos años.

Su médico podrá modificarlo dependiendo de su respuesta al medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, MabThera puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran.

La mayor parte son de intensidad leve a moderada, pero algunas de ellas pueden ser graves y requerir tratamiento. En casos raros algunas de estas reacciones han sido mortales.

Reacciones en el lugar de la inyección

Muchos pacientes tienen reacciones adversas locales en el lugar de inyección de MabThera. Estas incluyen: dolor, hinchazón, hematomas, sangrados, picazón o erupción cutánea.

Su médico puede decidir no continuar su tratamiento con MabThera si tiene reacciones graves a la inyección.

Infecciones

Advierta a su médico inmediatamente si tiene algún síntoma de infección, como:

- Fiebre, tos, dolor de garganta, molestia al orinar, o si comienza a sentir cansancio o malestar general.
- Pérdida de memoria, problemas de concentración, dificultad para caminar o pérdida de visión. Esto puede deberse a una muy rara infección grave en el cerebro, la cual ha sido mortal (leucoencefalopatía multifocal progresiva o LMP).

Puede contraer infecciones más fácilmente durante el tratamiento con MabThera. Normalmente son resfriados, pero se han comunicado casos de neumonía o de infecciones urinarias. Todas ellas están enumeradas más abajo como “*Otras reacciones adversas*”.

Otras reacciones adversas

Reacciones adversas muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Infecciones bacterianas o víricas, bronquitis.
- Número bajo de glóbulos blancos, con o sin fiebre, o de células sanguíneas llamadas “plaquetas”.
- Náuseas.
- Calvas en el cuero cabelludo, escalofríos, dolor de cabeza.
- Menor inmunidad por disminuir el número de anticuerpos llamados “inmunoglobulinas” (IgG) en la sangre que ayudan a proteger contra la infección.

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Infecciones de la sangre (sepsis), neumonía, herpes, resfriado, infecciones de los bronquios, infecciones por hongos, infecciones de origen desconocido, inflamación de los senos nasales, hepatitis B.
- Bajo número de glóbulos rojos (anemia), bajo número de todas las células de la sangre.
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad).
- Altos niveles de azúcar en sangre, pérdida de peso, edemas periféricos y faciales, aumento de los niveles de enzima LDH en sangre, disminución de los niveles de calcio en sangre.
- Sensaciones anormales en la piel, así como entumecimiento, hormigueo, pinchazos, quemazón, aumento progresivo de estas sensaciones en la piel, disminución del sentido del tacto.
- Agitación, dificultad para quedarse dormido.
- Enrojecimiento de la cara y en otras zonas de la piel como consecuencia de la dilatación de los vasos sanguíneos.
- Sensación de mareo o ansiedad.
- Aumento del lagrimeo, alteraciones en el conducto lagrimal, inflamación de los ojos (conjuntivitis).
- Zumbido en el oído, dolor de oído.
- Alteraciones cardíacas, como infarto de miocardio, irregular velocidad de latido, latidos anormalmente rápidos.
- Aumento o disminución de la presión (hipotensión, especialmente al incorporarse).
- Tensión de los músculos de las vías respiratorias que causa dificultad para respirar (broncoespasmo), inflamación, irritación en los pulmones, garganta y/o cavidades nasales, falta de aire, secreción nasal.
- Vómitos, diarrea, dolor abdominal, irritación o ulceraciones en la garganta y la boca, dificultades al tragar, estreñimiento, indigestión.
- Alteraciones alimentarias: no comer suficiente, conduciendo a una pérdida de peso.
- Urticaria, aumento de la sudoración, sudoración nocturna.
- Problemas musculares, como tensión muscular, dolor en las articulaciones o músculos, dolor de espalda y cuello.
- Dolor del tumor.
- Malestar general o sensación de inquietud o cansancio, agitación, síntomas gripales.
- Insuficiencia multiorgánica.

Revisión agosto 2021: FINAL.

7

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Trastornos en la coagulación, disminución en la producción de glóbulos rojos, aumento de la destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica aplásica), inflamación/ hinchazón de nódulos linfáticos.
- Decaimiento, pérdida de interés por las actividades habituales, nerviosismo.
- Cambios en el sentido del gusto, tales como cambios en el sabor de los alimentos.
- Problemas cardíacos, tales como reducción de la frecuencia cardíaca o dolor de pecho (angina).
- Asma, poca cantidad de oxígeno alcanza los órganos.
- Hinchazón del estómago.

Reacciones adversas muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- Aumento temporal de la cantidad de un tipo de anticuerpos en la sangre (llamados inmunoglobulinas – IgM), alteraciones químicas en la sangre causadas por la ruptura de las células cancerosas.
- Daño en nervios de brazos y piernas, parálisis de la cara.
- Insuficiencia cardíaca.
- Inflamación de los vasos sanguíneos, incluyendo los que conducen a los síntomas de la piel.
- Insuficiencia respiratoria.
- Daño en la pared del intestino (perforación).
- Problemas graves en la piel que provocan ampollas que pueden amenazar la vida.
- Problemas en el riñón (insuficiencia renal).
- Pérdida grave de la visión (signos de daño en nervios del cerebro).

Reacciones adversas que ocurren con una frecuencia no conocida (no se conoce con qué frecuencia ocurren estas reacciones adversas)

- Disminución retardada de glóbulos blancos en la sangre.
- Reducción del número de plaquetas después de la administración, esto puede ser reversible, pero en casos raros puede ser mortal.
- Pérdida de audición, pérdida de otros sentidos.

MabThera también puede causar cambios en las pruebas de laboratorio llevadas a cabo por su médico.

Si está en tratamiento con MabThera en combinación con otros medicamentos, algunas de las posibles reacciones adversas pueden ser debidas a los otros medicamentos.

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 sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de MabThera® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

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:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

5. CONSERVACIÓN DE MABTHERA

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Conservar los viales en heladera a una temperatura entre 2°C a 8°C. No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.
- 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.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene la solución para inyección subcutánea de MabThera 1.400 mg:

- El principio activo es rituximab. Cada vial contiene 1.400 mg/11,7 ml de rituximab. Cada ml contiene 120 mg de rituximab.
- Los otros ingredientes son: hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), L-histidina y clorhidrato de L-histidina monohidrato, α,α -trehalosa, dihidrato, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

MabThera es un líquido incoloro a amarillento, claro a opalescente, listo para usar, que se presenta como una solución para inyección subcutánea en un vial de vidrio de tipo 1 de 15 ml con tapón de caucho butílico, laminado de fluoro-resina y cápsula de aluminio con disco de plástico desprendible.

Cada vial contiene 11,7 ml (1.400 mg) de rituximab. Cada envase contiene 1 vial.

Fecha de última revisión: agosto 2021.

*RI+EMA (II/0169+IB/0181+II/0185/G+ PSUSA2652-202011)+ANMAT (Nvo link RA)+CDS:
29.0(N/A)+30.0(N/A)+31.0(N/A)+32.0C+33.0C+34.0C.*

Revisión agosto 2021: FINAL.

10



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000613-21-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.21 11:34:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.21 11:34:17 -03:00