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

DISPOSICIÓN N° 1611

BUENOS AIRES, 19 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022497-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MABTHERA ROCHE / RITUXIMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN 100 mg/10 ml - 500 mg/50 ml, aprobada por Certificado Nº 46.821.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 771 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MABTHERA / RITUXIMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN 100 mg/10 ml - 500 mg/50 ml, aprobada por Certificado Nº 46.821 y Disposición Nº 0646/98, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 586 a 769.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0646/98 los prospectos autorizados por las fojas 586 a 646, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

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

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.821 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-022497-11-9

DISPOSICION Nº 1611

js

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....1611..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.821 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0646/98.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-008882-97-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 6169/11.-	Prospectos de fs. 586 a 769, corresponde desglosar de fs. 586 a 646.-

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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización Nº 46.821 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 19 MAR 2012, del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-022497-11-9

DISPOSICIÓN Nº 1611

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

js

A.N.M.A.T. FOLIO 586 MESA DE ENTRADAS

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

MabThera®
Rituximab
Roche

Concentrado para solución para infusión

Industria Suiza
Expendio bajo receta archivada

Composición

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

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

Acción terapéutica

Agente antineoplásico.

Indicaciones

MabThera está indicado en pacientes adultos para las siguientes indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH)

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

MabThera está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.780

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

A.N.M.A.T. FOLIO 587 MESA DE ENTRADAS

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

Leucemia linfática crónica (LLC)

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

Para más información *véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas.*

Artritis reumatoidea (AR)

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

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

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

MabThera en combinación con glucocorticoides está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM).

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC02.
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Anticuerpos monoclonales.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

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

A.N.M.A.T. FOLIO 588 MESA DE ENTRADAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

CD20 se expresa tanto en células B normales como en tumorales, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo ni se elimina de la superficie celular. CD20 no circula en el plasma como antígeno libre y, por esta razón, no 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 la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), como resultado de la unión de Clq y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediada por uno o más receptores Fcγ de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células NK (*natural killer*). También se ha demostrado que la unión de rituximab al antígeno CD20 de los linfocitos B induce la muerte celular por apoptosis.

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 por neoplasias hematológicas, la recuperación de células B comenzó dentro de los 6 meses de tratamiento y en general, se recuperaron los niveles normales dentro de los 12 meses después de finalizado el mismo, aunque en algunos pacientes esto puede tomar más tiempo *(véanse Reacciones adversas, Experiencia en LNH y LLC; y Reacciones adversas de tipo hematológico)*. En pacientes con artritis reumatoidea, se observó la depleción de células B en la sangre periférica inmediatamente después de administrar dos infusiones de 1.000 mg de MabThera con un intervalo de 14 días entre ambas dosis. En los pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM), la cifra de células B CD19 en la sangre periférica disminuyó a menos de 10 células/µl después de las dos primeras infusiones de rituximab y en la mayoría de los pacientes se mantuvieron en ese nivel a lo largo de los 6 meses. El recuento de CD19 se utiliza porque marca una célula en similar estado madurativo que el linfocito CD20, sin embargo este método no es alterado por la presencia de Rituximab.

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 589 MESA DE ENTRADAS

Experiencia clínica en Linfoma No-Hodgkin folicular

Monoterapia

Tratamiento inicial, semanal, 4 dosis:
En el ensayo pivotal, 166 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B quimiorresistente o en recidiva, recibieron 375 mg/m^2 de MabThera en infusión intravenosa, una vez por semana, durante cuatro semanas. En la población con intención de tratar (ITT), la tasa de respuesta global (TRG/ORR) fue del 48% ($IC_{95\%}$: 41% - 56%), con un 6% de respuestas completas (RC) y un 42% de respuestas parciales (RP).

La mediana proyectada del tiempo hasta progresión (TTP) en los pacientes respondedores fue de 13 meses. En un análisis de subgrupos, la TRG fue mayor en los pacientes con subtipos histológicos de la IWF (*International Working Formulation*), B, C y D si se compara con el subtipo IWF A (58% versus 12%). Además, la TRG fue superior en pacientes cuyo diámetro mayor de la lesión más grande era menor de 5 cm en comparación con aquéllos cuyas lesiones superaban un diámetro > 7 cm (53% versus 38%) y la TRG también fue superior en los pacientes con recidiva quimiosensible si se compara con las recidivas quimiorresistentes (definidas como duración de la respuesta inferior a los 3 meses) (50% versus 22%, respectivamente). En pacientes sometidos previamente a un transplante autólogo de médula ósea (TAMO), la TRG fue del 78% en comparación con 43% en los pacientes que no recibieron TAMO.

Ninguno de los factores que se indican a continuación tuvo una incidencia estadísticamente significativa (prueba exacta de Fischer) sobre la respuesta a MabThera: edad, género, grado del linfoma, diagnóstico inicial, presencia o ausencia de enfermedad *"bulky"*, índice normal o elevado de LDH ni la presencia de enfermedad extranodal. Se ha determinado una correlación estadísticamente significativa entre la tasa de respuesta y la afectación de la médula ósea. El 40% de los pacientes con afectación de médula ósea respondieron al tratamiento frente al 59% de aquellos sin afectación de la misma ($p = 0{,}0186$). Este hallazgo no fue apoyado por un análisis de regresión logística por etapas en el cual se identificaron los siguientes factores pronósticos: tipo histológico, positividad basal para bcl-2, resistencia a la última quimioterapia administrada y enfermedad *"bulky"*.

Tratamiento inicial, semanal, 8 dosis:
En un estudio multicéntrico, no controlado, 37 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B, en recidiva o quimiorresistente, recibieron 375 mg/m^2 de MabThera en infusión intravenosa una vez por semana, durante ocho semanas. La TRG fue de 57% ($IC_{95\%}$: 41% - 73%; RC: 14%; RP: 43%) con una mediana proyectada del TTP de 19,4 meses (rango 5,3 a 38,9 meses) en los pacientes que respondieron a la terapia.

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
C.N.U.: 13.336.789

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

A.N.M.A.T. FOLIO 590 MESA DE ENTRADAS

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

Tratamiento inicial en combinación con quimioterapia

En un ensayo abierto, aleatorizado, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados previamente recibieron quimioterapia CVP (ciclofosfamida: 750 mg/m^2; vincristina: 1,4 mg/m^2 hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona: 40 mg/m^2/día desde el día 1 hasta el día 5) cada 3 semanas, durante 8 ciclos, o bien MabThera (375 mg/m^2) en combinación con CVP (R-CVP). MabThera fue administrado el primer día de cada ciclo de tratamiento. Se determinó la eficacia terapéutica en 321 pacientes tratados (162 del grupo R-CVP y 159 del grupo CVP).

La mediana de la duración del seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. El grupo tratado con R-CVP obtuvo un beneficio significativo sobre el tratado con CVP en lo que respecta a la variable principal de eficacia, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) (27 meses versus 6,6 meses; $p < 0,0001$; *log rank test*). La proporción de pacientes con respuesta antitumoral (RC, respuesta completa no confirmada RCnc, RP) fue significativamente superior ($p < 0,0001$ test Chi-cuadrado) en el grupo R-CVP (80,9%) que en el grupo CVP (57,2%). El tratamiento con R-CVP prolongó significativamente el tiempo hasta progresión de la enfermedad o fallecimiento en comparación con CVP, 33,6 meses y 14,7 meses, respectivamente ($p < 0,0001$; *log rank test*). La mediana de duración de la respuesta fue de 37,7 meses en el grupo R-CVP y de 13,5 meses en el grupo CVP ($p < 0,0001$; *log rank test*). La diferencia entre los grupos de tratamiento con respecto a la 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 la tasa de respuestas, en parámetros dependientes del tiempo, así como en sobrevida global.

G. A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.326.789

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

A.N.M.A.T. FOLIO 591 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

TP: Tiempo hasta Progresión o fallecimiento
SLP: Sobrevida Libre de Progresión
SLE: Sobrevida Libre de Evento
TFT: Tiempo hasta Fracaso del Tratamiento
TSG: Tasa de Sobrevida Global en el momento de los análisis

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

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

A.N.M.A.T. FOLIO 592 MESA DE ENTRADAS

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 con MabThera consistió en una infusión de MabThera 375 mg/m^2 de superficie corporal administrada cada 2 meses hasta progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años.

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.768

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

A.N.M.A.T. FOLIO 593 MESA DE ENTRADAS

Tabla 2. Fase de mantenimiento resumen de los resultados de eficacia de MabThera versus observación (mediana de observación 25 meses).

	Observación N = 513	**Rituximab N = 505**	**Log-rank P valor**	**Reducción del riesgo**
Eficacia primaria				
SLP (media)	NE	NE	< 0,0001	50%
Eficacia secundaria				
SLE (media)	37,8 meses	NE	< 0,0001	46%
OS (media)	NE	NE	0,7246	11%
TNLT (media)	NE	NE	0,0003	39%
TNCT (media)	NE	NE	0,0011	40%
TRG*	55,0%	74,0%	< 0,0001	[Odds ratio = 2,33]
Respuesta completa (CR/CRu) rate*	47,7%	66,8%	< 0,0001	[Odds ratio = 2,21]

* Al final del mantenimiento o de la observación
SLP: Sobrevida Libre de Progresión
SLE: Sobrevida Libre de Evento
OS: Sobrevida global
TNLT: Tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma
TNCT: Tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia
NE: no establecido en la fecha de corte del ensayo clínico

El tratamiento de mantenimiento con MabThera ha supuesto un beneficio en todos los subgrupos predefinidos evaluados: género (hombre, mujer), 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 (Cru, CR 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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.769

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

A.N.M.A.T. FOLIO 594 MESA DE ENTRADAS

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 no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario para recibir un tratamiento de inducción con CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona; n = 231) o bien MabThera más CHOP (R-CHOP, n = 234). Ambos grupos de tratamiento se hallaban bien equilibrados en cuanto a características basales y el estado de la enfermedad. En la segunda fase los 334 pacientes que habían logrado una remisión parcial o completa luego de la terapia de inducción fueron distribuidos aleatoriamente, para recibir la terapia de mantenimiento con MabThera (n = 167) u observación (n = 167). La terapia de mantenimiento con MabThera consistió en una infusión única de 375 mg/m^2 de superficie corporal cada tres meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un período máximo de dos años.

El análisis de eficacia final incluyó a todos los pacientes aleatorizados en ambas fases del ensayo. Después de una mediana de tiempo de observación de 31 meses, el resultado de los pacientes con LNH folicular en recidiva o refractario incluidos en la fase de inducción, con R-CHOP mejoró significativamente comparado con CHOP. (Tabla 3).

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

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

[1)] Las estimaciones fueron calculadas por "hazard ratio"
[2)] La última respuesta tumoral evaluada por el investigador. La evaluación estadística primaria de la respuesta fue un test de tendencia de la respuesta completa versus respuesta parcial versus sin respuesta ($p < 0,0001$)
Abreviaturas:
Nd: no disponible; TRG: tasa de respuestas global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; NA: no alcanzado; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 595 MESA DE ENTRADAS

Para los pacientes aleatorizados en la fase de mantenimiento del estudio, la mediana 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 recidiva, la progresión de la enfermedad o el fallecimiento) en comparación con los pacientes en observación ($p < 0{,}0001$, *log rank test*). La mediana de la SLP fue de 42,2 meses en el brazo de mantenimiento con MabThera en comparación con los 14,3 meses del brazo en observación. El análisis de regresión de Cox indicó que la terapia de mantenimiento con MabThera redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o fallecimiento en 61% en comparación con el brazo de observación ($IC_{95\%}$: 45% - 72%). Según una estimación de las curvas de Kaplan-Meier, la sobrevida libre de eventos a los 12 meses fue de 78% para la terapia de mantenimiento con MabThera versus 57% en el grupo en observación. Un análisis de la sobrevida global confirmó el beneficio significativo de la terapia de mantenimiento con MabThera versus observación ($p = 0{,}0039$, *log rank test*). La terapia de mantenimiento con MabThera redujo el riesgo de muerte en un 56% ($IC_{95\%}$: 22% - 75%).

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 596 MESA DE ENTRADAS

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

Variable de eficacia	Mediana (meses) transcurridos hasta el evento; estimación según el método de Kaplan-Meier			Reducción del riesgo
	Observación N = 167	MabThera N = 167	Valor de p logarítmico-ordinal	
Sobrevida libre de progresión (SLP)	14,3	42,2	< 0,0001	61%
Sobrevida global (SG)	NA	NA	0,0039	56%
Tiempo hasta un nuevo tratamiento del linfoma	20,1	38,8	< 0,0001	50%
Sobrevida libre de enfermedad*	16,5	53,7	0,0003	67%
Análisis de subgrupos				
SLP				
-CHOP	11,6	37,5	< 0,0001	71%
-R-CHOP	22,1	51,9	0,0071	46%
-RC	14,3	52,8	0,0008	64%
-RP	14,3	37,8	< 0,0001	54%
SG				
-CHOP	NA	NA	0,0348	55%
-R-CHOP	NA	NA	0,0482	56%

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

En todos los subgrupos analizados se confirmó el beneficio de la terapia de mantenimiento con MabThera, independientemente de la terapia de inducción (CHOP o R-CHOP) o de la calidad de la respuesta a la terapia de inducción (RC o RP). (Tabla 4).

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 597 MESA DE ENTRADAS

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

Experiencia clínica en Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

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

El análisis final de eficacia incluyó todos los pacientes aleatorizados (197 CHOP, 202 R-CHOP) y obtuvo una mediana de seguimiento de aproximadamente 31 meses. Ambos grupos 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, recidiva o progresión del linfoma o inicio de un nuevo tratamiento antilinfoma) (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 brazo tratado con R-CHOP en comparación con 13 meses en el brazo con CHOP, lo cual representa una reducción del riesgo del 41%.

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 598 MESA DE ENTRADAS

El análisis de todas las variables secundarias (índice de respuestas, sobrevida libre de progresión, sobrevida libre de enfermedad, duración de la respuesta) confirmó la ventaja terapéutica de R-CHOP respecto del régimen CHOP. El índice de respuestas completas después del octavo ciclo de tratamiento fue de 76,2% en el brazo con R-CHOP y de 62,4% en el brazo con CHOP (p = 0,0028). El riesgo de progresión de la enfermedad disminuyó en un 46% y el riesgo de recidiva en un 51%. En todos los subgrupos de pacientes (género, edad, Índice de Pronóstico Internacional [IPI]ajustado por edad, estadio Ann Arbor, ECOG, microglobulina-$ß_2$, LDH, albúmina, síntomas B, carga tumoral elevada, enfermedad extranodular, compromiso de la médula ósea), las relaciones de riesgo para la sobrevida libre de eventos y la sobrevida global, (R-CHOP comparado con CHOP) fueron menos de 0,83% y 0,95%, respectivamente. R-CHOP se asoció con mejoría en el resultado del tratamiento tanto de pacientes de alto como de bajo riesgo, de acuerdo con IPI ajustado por edad.

Alteraciones de laboratorio

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

Experiencia clínica en Leucemia Linfática Crónica

En dos ensayos randomizados y abiertos, un total de 817 pacientes con leucemia linfática crónica no tratados previamente y 552 pacientes con LLC en recidiva o refractaria se aleatorizaron para recibir cada uno quimioterapia FC (fludarabina 25 mg/m^2, ciclofosfamida 250 mg/m^2, los días 1-3) cada 4 semanas durante los 6 ciclos o MabThera en combinación con FC (R-FC). MabThera se administró a una dosis de 375 mg/m^2 un día antes de la quimioterapia durante el primer ciclo y a una dosis de 500 mg/m^2 en el día 1 de cada ciclo de tratamiento posterior. Los pacientes fueron excluidos del estudio de LLC en recidiva o refractaria si previamente habían sido tratados con un anticuerpo monoclonal o si eran refractarios (definido como fracaso para alcanzar una remisión parcial durante por lo menos 6 meses) a fludarabina o a algún otro análogo de nucleósido. Se analizaron para la eficacia un total de 810 pacientes (403 R-FC, 407 FC), para estudios de primera línea (Tablas 5 y 6) y 552 pacientes (276 R-FC, 276 FC) para estudios de recidiva o refractarios (Tabla 7).

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 599 MESA DE ENTRADAS

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

Variable de eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana (meses) hasta evento			Reducción del riesgo
	FC (N = 407)	R-FC (N = 403)	Valor de p logarítmico-ordinal	
Sobrevida libre de progresión (SLP)	32,8	55,3	< 0,0001	45%
Sobrevida global (SG)	NR	NR	0,0319	27%
Sobrevida libre de eventos	31,3	51,8	< 0,0001	44%
Tasa de respuestas (RC, RPnc o RP)	72,6%	85,8%	< 0,0001	n.a.
Tasa RC	16,9%	36,0%	< 0,0001	n.a.
Duración de la respuesta*	36,2	57,3	< 0,0001	39%
Sobrevida libre de enfermedad (SLE)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Tiempo hasta un nuevo tratamiento	47,2	69,7	< 0,0001	42%

La tasa de respuesta y la tasa RC analizadas utilizaron el test de Chi-cuadrado.
NR: no alcanzado; n.a. no aplicable.
*Sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC, nRP, RP al final del tratamiento.
** Sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC al final del tratamiento.

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

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

IC: Intervalo de Confianza.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 600 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

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

La tasa de respuestas y la tasa de RC analizadas utilizaron el test de Chi-cuadrado.
* Sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC, RP, nRP; NR: no alcanzado, n.a.: no aplicable
** Sólo aplicable a pacientes que lograron una RC.

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.350.789

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

A.N.M.A.T. FOLIO 601 MESA DE ENTRADAS

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

Experiencia clínica en Artritis Reumatoidea

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

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

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

Resultados de la actividad de la enfermedad

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 10.336.788

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

A.N.M.A.T. FOLIO 602 MESA DE ENTRADAS

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

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

Resultado a las 24 semanas
Diferencia significativa entre placebo + MTX y la variable principal: *** $p \leq 0{,}0001$

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

Respuesta radiográfica

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.769

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

A.N.M.A.T. FOLIO 603 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

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

A.N.M.A.T. FOLIO 604 MESA DE ENTRADAS

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

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

Los resultados radiográficos fueron evaluados en la semana 52 en el Ensayo 2 (WA17047) y en la semana 56 en el Ensayo 1 (WA17042).
150 pacientes inicialmente aleatorizados con placebo + MTX en el Ensayo 1 recibieron por lo menos un ciclo de RTX + MTX al año.
* $p < 0,05$; ** $< 0,001$; *** $< 0,0001$; NS: no significativo.

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

Función física y resultados de calidad de vida

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

Se demostró también una mejora significativa de la calidad de vida relativa a la salud con la mejora significativa del índice de salud física (ISF) y del índice de salud mental (ISM) de SF-36. Además, un porcentaje significativamente mayor logró MPCI en estos índices (Tabla 9).

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 605 MESA DE ENTRADAS

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

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

† Resultado a las 24 semanas
Diferencia significativa frente a placebo en: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p \leq 0,0001$
MPCI HAQ-DI $\geq 0,22$, MPCI SF-36 PHS $> 5,42$, MPCI SF-36 MHS $> 6,33$

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

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

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

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

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

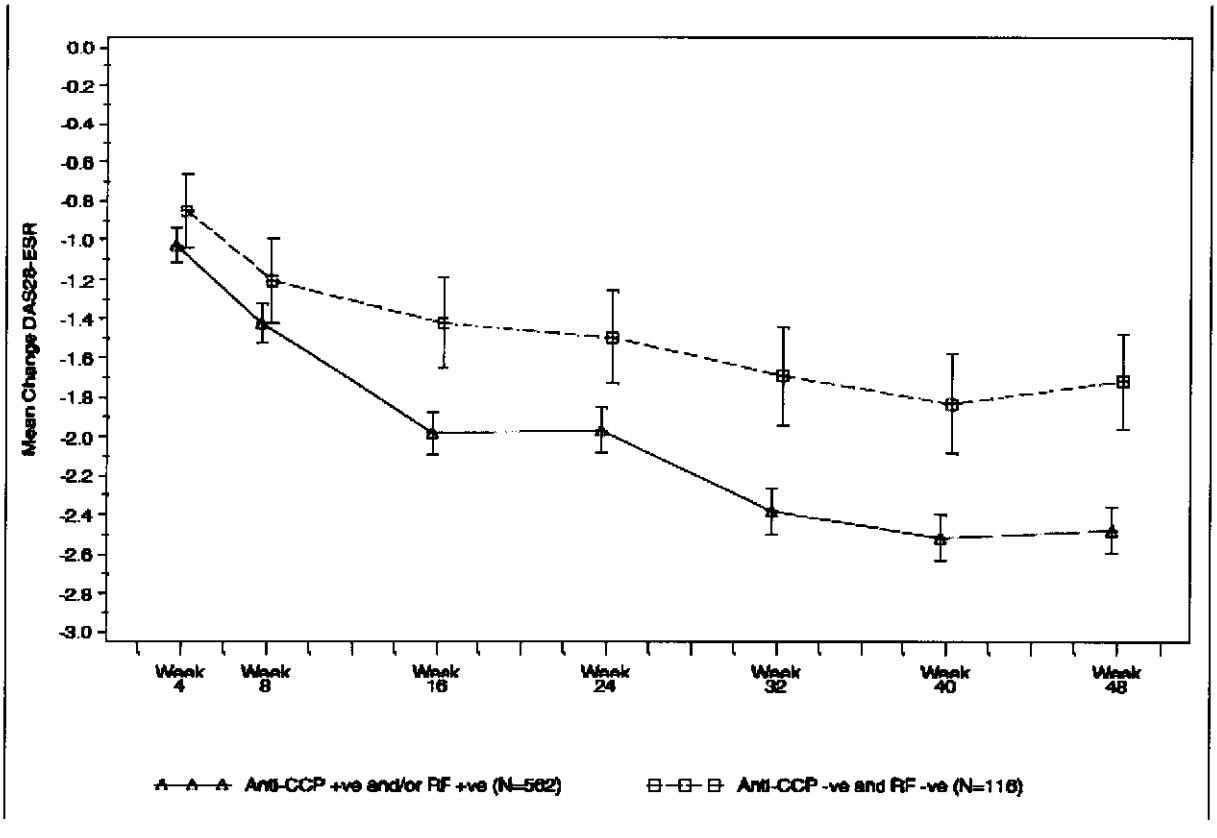
A.N.M.A.T.
FOLIO
606
MESA DE ENTRADAS

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

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

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

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



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

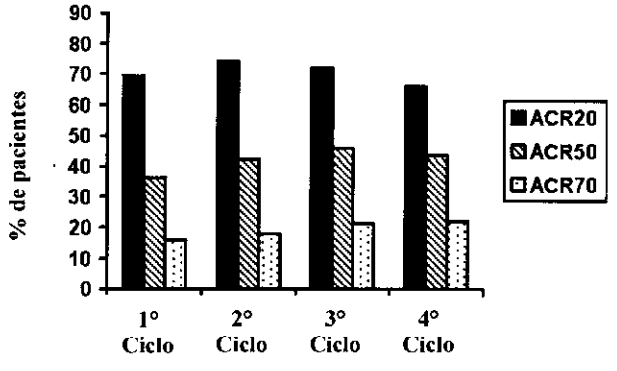
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 607 MESA DE ENTRADAS

Eficacia a largo plazo con terapia de ciclos múltiple

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

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



Alteraciones de laboratorio

En total 392/3.095 (12,7%) pacientes con artritis reumatoidea dieron un resultado positivo de HACA en los análisis clínicos efectuados después del tratamiento con MabThera. La aparición de HACA no se asoció a ningún deterioro clínico ni aumentó el riesgo de reacciones a las infusiones posteriores en la mayoría de estos pacientes. La presencia de los HACA puede estar asociada con un empeoramiento de las reacciones asociadas a la infusión o de las reacciones alérgicas después de la segunda infusión de los ciclos siguientes.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

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

A.N.M.A.T. FOLIO 608 MESA DE ENTRADAS

Experiencia clínica en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

Un total de 197 pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) o poliangeítis microscópica (PAM) severamente activas (dos formas de Vasculitis Asociadas a ANCA), fueron tratados en un estudio randomizado, doble-ciego, de no inferioridad controlado con tratamiento activo y multicéntrico, conducido en dos fases (una fase de inducción de la remisión a 6 meses y una fase de mantenimiento de la remisión a 12 meses). Los pacientes tenían 15 o más años de edad, diagnosticados con granulomatosis de Wegener (GW) (75% de los pacientes) o poliangeítis microscópica (PAM) (24% de los pacientes) según los criterios de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (el 1% de los pacientes presentaban una vasculitis de tipo desconocido). Todos los pacientes tenían enfermedad activa, con una puntuación ≥ 3 en el Score Birmingham de Puntuación de la Vasculitis para la granulomatosis de Wegener (BVAS/GW), y su enfermedad era severa, con al menos un ítem principal en dicho score. Noventa y seis pacientes (49%) tuvieron nueva enfermedad y en 101 pacientes (51%) se trataba de una recaída de la enfermedad.

Los pacientes de ambos grupos recibieron 1.000 mg por vía i.v. de metilprednisolona por día durante 1 a 3 días dentro de los 14 días anteriores a la infusión inicial. Los pacientes fueron randomizados en la proporción 1:1 para recibir MabThera 375 mg/m^2 una vez por semana durante 4 semanas, o bien, ciclofosfamida oral 2 mg/kg diariamente durante 3 a 6 meses en la fase de inducción de la remisión. Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos (por ejemplo, difenhidramina) y analgésicos/antipiréticos (por ejemplo, paracetamol) antes de la infusión con MabThera. Luego de la administración i.v. de corticosteroides, todos los pacientes recibieron prednisona oral (1 mg/kg/día, sin sobrepasar los 80 mg/día) con disminuciones preespecificadas. Una vez que se logró la remisión o al final del período de 6 meses de inducción de la remisión, el grupo de ciclofosfamida recibió azatioprina para mantener la remisión. El grupo de MabThera no recibió terapia adicional para mantener la remisión. La variable principal de valoración de los resultados para ambos pacientes con GW y PAM fue el logro de la remisión completa al cabo de 6 meses, definida como una puntuación 0 en el BVAS/GW, y el retiro de la terapia con glucocorticoides. El margen preestablecido de no inferioridad para la diferencia en los tratamientos era del 20%. El estudio demostró que MabThera no era inferior a la ciclofosfamida para una remisión completa a los 6 meses (Tabla 12).

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

	MabThera (n = 99)	**Ciclofosfamida (n = 98)**	**Diferencia entre tratamientos (MabThera – ciclofosfamida)**
Tasa	64%	53%	11%
IC del 95,1%[b]	(54%, 73%)	(43%, 63%)	(-3%, 24%)[a]

IC = intervalo de confianza.

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

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 609 MESA DE ENTRADAS

Además, de acuerdo con los datos de control históricos, la tasa de remisión completa en el grupo de MabThera fue significativamente más alta que la tasa estimada de remisión completa en los pacientes con vasculitis asociada a ANCA grave no tratados o tratados sólo con glucocorticoides.

La eficacia se observó tanto en los pacientes con vasculitis asociada a ANCA recién diagnosticada como en los que habían sufrido una recaída. En estos últimos la administración de MabThera mostró ser superior en forma significativa comparada con el tratamiento con ciclofosfamida.

Remisión completa (RC) a los 12 y 18 meses

En el grupo de MabThera 42% y 38% de los pacientes se mantuvieron en RC a los 12 y 18 meses, respectivamente. En los tratados con ciclofosfamida, 36% y 31% de los pacientes se mantuvieron en RC a los 12 y 18 meses de tratamiento.

Retratamiento con MabThera

Basado en el juicio del investigador, 15 pacientes recibieron un segundo ciclo de terapia con MabThera para el tratamiento de la recaída de la actividad de la enfermedad que tuvo lugar entre los meses 8 y 17 después del primer ciclo de MabThera.

En la actualidad, no existen datos concluyentes con respecto a la eficacia de los subsecuentes ciclos de MabThera en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM) (*véase Precauciones y advertencias).*

Propiedades farmacocinéticas

Linfoma No-Hodgkin

Sobre un análisis farmacocinético poblacional en 298 pacientes con LNH que recibieron infusiones únicas o múltiples de rituximab solo o en combinación con terapia CHOP (el intervalo de dosis administradas de rituximab fue de 100 a 500 mg/m^2), los parámetros poblacionales típicos de aclaramiento no específico (CL_1), aclaramiento específico (CL_2), a los que probablemente contribuyeron las células B o la carga tumoral, y el volumen de distribución en el compartimiento central (V_1) se estimaron en 0,14 l/día, 0,59 l/día y 2,7 l/día, respectivamente.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 610 MESA DE ENTRADAS

La mediana de la vida media de eliminación terminal estimada de rituximab fue de 22 días (intervalo 6,1 a 52 días). Los recuentos basales de CD19-positivas y el tamaño de las lesiones tumorales medibles contribuyeron a cierta variabilidad en el CL_2 de rituximab en los datos de 161 pacientes que recibieron 375 mg/m^2 en forma de infusión intravenosa semanal durante 4 semanas. Los pacientes con mayores recuentos de células CD19-positivas o lesiones tumorales tuvieron un CL_2 más alto. Sin embargo, seguía existiendo una gran variabilidad interindividual para el CL_2 después de corregirlo según los recuentos de células CD19-positivas y el tamaño de la lesión tumoral. El V_1 varió en función del área de la superficie corporal (ASC) y la terapia CHOP. Esta variabilidad en el V_1 (27,1% y 19%) a la que contribuyeron el rango de la variable superficie corporal (1,53 a 2,32 m^2) y la terapia CHOP concomitante, respectivamente, fue relativamente pequeña. Edad, género y estado funcional de la OMS no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de rituximab. Este análisis indica que no es de esperar que el ajuste de la dosis de rituximab en función de cualquiera de las covariables estudiadas conduzca a una reducción significativa en su variabilidad farmacocinética.

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

Al administrar 8 dosis de 375 mg/m^2 cada una de rituximab en infusión intravenosa a intervalos semanales a 37 pacientes con LNH, la media de la C_{max} aumentó con cada infusión sucesiva, comprendiendo desde una media de 243 µg/ml (intervalo 16 - 582 µg/ml) tras la primera infusión hasta 550 µg/ml (intervalo 171-1.177 µg/ml) tras la octava infusión.

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

Leucemia Linfática Crónica

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

Artritis Reumatoidea

Después de administrar dos dosis de 1.000 mg de rituximab como infusión intravenosa con un intervalo de dos semanas, la vida media de eliminación terminal fue de 20,8 días (rango 8,58 a 35,9 días), el aclaramiento sistémico medio 0,23 l/día (rango 0,091 a 0,67 l/día); y el volumen de distribución medio en el estado estacionario 4,6 litros (rango 1,7 a 7,51 litros). El análisis farmacocinético poblacional de esos mismos datos dio valores parecidos del aclaramiento sistémico y la vida media (0,26 l/día y de 20,4 días, respectivamente).

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 611 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

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

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

De acuerdo con los resultados de un análisis poblacional de farmacocinética de 97 pacientes con GW y PAM tratados con 375 mg/m^2 de MabThera por infusión i.v. una vez por semana durante 4 semanas, la mediana estimada de la vida media de eliminación terminal fue de 23 días (rangos de 9 a 49 días). Los valores medios de clearance y volumen de distribución de MabThera fueron de 0,312 litro/día (rangos de 0,115 a 0,728 litro/día) y 4,50 litros (rangos de 2,21 a 7,52 litros/día), respectivamente.

Los pacientes masculinos y los pacientes con mayores niveles de anticuerpos antialbúmina bovina (AAB) o niveles positivos de anticuerpos humanos antiquiméricos (HACA) tienen un clearance más alto. Sin embargo, no es necesario un ajuste de dosis basado en el género o el estado de HACA.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 612 MESA DE ENTRADAS

La farmacocinética de rituximab no ha sido estudiada en niños y adolescentes. No se llevaron a cabo estudios formales para examinar los efectos de la insuficiencia renal o hepática sobre la farmacocinética de rituximab.

Los parámetros farmacocinéticos del rituximab en los pacientes con GW y/o PAM parecen similares a los registrados en los pacientes con artritis reumatoidea.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo en monos cinomolgus que recibieron dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento desde el día 20 hasta el día 50 de la gestación); no se apreciaron evidencias de toxicidad fetal debidos 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 primeros meses de vida y no afectó negativamente a la reacción a la vacunación.

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

Posología y formas de administración

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 613 MESA DE ENTRADAS

Posología

Linfoma No-Hodgkin

Ajuste de dosis durante el tratamiento

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

Linfoma No-Hodgkin folicular

Terapia combinada

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

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

Terapia de mantenimiento

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

Linfoma folicular en recaída o refractario
La posología recomendada de MabThera, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que están en recaída o son refractarios que han respondido a la terapia de inducción es de 375 mg/m^2 de superficie corporal 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.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 614 MESA DE ENTRADAS

Monoterapia

Linfoma folicular en recaída o refractario
La posología recomendada de MabThera con monoterapia usado como tratamiento de inducción en pacientes adultos con linfoma folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia es de 375 mg/m^2 de superficie corporal administrada en forma de infusión i.v. una vez por semana durante cuatro semanas.

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

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

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

Leucemia Linfática Crónica

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

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

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

A.N.M.A.T. FOLIO 615 MESA DE ENTRADAS

Artritis Reumatoidea

Los pacientes tratados con MabThera deben recibir la Tarjeta de Alerta del Paciente con cada infusión.

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

La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. Se debe repetir el tratamiento si existe actividad residual de la enfermedad, caso contrario se debe aguardar hasta que aparezcan evidencias de reactivación de la enfermedad.

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

Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de MabThera, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas a la infusión *(véase Formas de administración).*

Primera infusión de cada ciclo

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

Segunda infusión de cada ciclo

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

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

La dosis recomendada de MabThera para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM) es de 375 mg/m^2 de superficie corporal, en infusión i.v., una vez por semana, durante 4 semanas.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.769

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

A.N.M.A.T. FOLIO 616 MESA DE ENTRADAS

Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar MabThera en combinación con metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día i.v. durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico). Este régimen debe comenzar dentro de los 14 días anteriores o con el inicio de la administración de MabThera, y puede continuar durante y después del ciclo de 4 semanas de tratamiento con rituximab.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de MabThera aún no se han establecido (*véase Precauciones y advertencias).*

Se recomienda para pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci (PCP)* durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con MabThera.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Formas de administración

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

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

Primera infusión

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 617 MESA DE ENTRADAS

Siguientes infusiones

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

La solución preparada de MabThera debe administrarse como infusión intravenosa, empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no deben administrarse en infusión rápida o en bolo i.v.

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

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

Contraindicaciones

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

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

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 618 MESA DE ENTRADAS

Precauciones y advertencias

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Todos los pacientes tratados con MabThera para la artritis reumatoidea deben recibir la Tarjeta de Alerta del Paciente con cada infusión. La Tarjeta de Alerta contiene importante información de seguridad para el paciente sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

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

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

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

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 619 MESA DE ENTRADAS

Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Reacciones a la infusión

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

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de 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 la 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 *(véase Posología y formas de administración)* se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque.

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

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

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

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

1 6 1 1
A.N.M.A.T.
FOLIO
620
MESA DE ENTRADAS

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, 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 descripto. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

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

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

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 los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

Toxicidad hematológica

Aunque MabThera con 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.

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

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 621 MESA DE ENTRADAS

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 ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, *véase Contraindicaciones*).

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

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

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

En pacientes con alto riesgo siempre se debe realizar la detección del virus de la hepatitis B (VHB), antes de iniciar el tratamiento con MabThera. En pacientes portadores y con historial de hepatitis B, se deben monitorizar los signos clínicos y de laboratorio de la infección activa por VHB durante unos meses (hasta siete) y tras la terapia con MabThera.

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

En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con MabThera, por tanto, no se 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 recidivas, que recibieron MabThera con 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 76% cuando se determinó un incremento > de 2 en el título de anticuerpo). En pacientes con LLC se esperan resultados similares ya que ambas enfermedades tienen muchas similitudes, aunque no se han estudiado en ensayos clínicos.

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.783

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

A.N.M.A.T. FOLIO 622 MESA DE ENTRADAS

Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

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

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

Reacciones relacionadas con la infusión

El uso de MabThera se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. Siempre se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antipirético y un medicamento antihistamínico, antes de cada infusión con MabThera. Para los pacientes con artritis reumatoidea, la premedicación con glucocorticoides se debe administrar también antes de cada infusión con MabThera, a fin de reducir la frecuencia y gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión *(véanse Posología y formas de administración; y Reacciones adversas).*

Para pacientes con artritis reumatoidea, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión informadas en ensayos clínicos, fueron de intensidad leve a moderada. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, con resultado fatal han sido reportadas en los estudios poscomercialización *(véase Reacciones adversas; Experiencia en artritis reumatoidea).* Se monitorizará rigurosamente a los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y a los que previamente experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares.

Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. En general, el porcentaje de pacientes que experimenta alguna reacción a la infusión es más alto después de la primera infusión que tras la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión disminuye con las sucesivas infusiones. Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de infusión con MabThera o suspender la infusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores, y en caso de necesidad, glucocorticoides. Se interrumpirá temporal o permanentemente la infusión con MabThera, dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la misma y las intervenciones necesarias. En la mayoría de los casos, la infusión se pudo reanudar al 50% de la velocidad anterior (por ejemplo, de 100 mg/hora a 50 mg/hora), una vez resueltos completamente todos los síntomas.

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 623 MESA DE ENTRADAS

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

En pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM), las reacciones relacionadas con la infusión fueron similares a las observadas en pacientes con artritis reumatoidea (AR) durante los ensayos clínicos *(véase Reacciones adversas)*. La administración de MabThera en combinación con altas dosis de glucocorticoides, en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM), puede reducir la incidencia y severidad de estos eventos *(véase Posología y formas de administración)*.

Infecciones

Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales *(véase Reacciones adversas)*, durante el tratamiento con MabThera. No debe administrarse MabThera a pacientes con una infección activa grave (es decir, tuberculosis, sepsis o infecciones oportunistas) (*véase Contraindicaciones*) ni a aquéllos con inmunodeficiencia grave (por ejemplo, los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos).

Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar MabThera a pacientes que refieran antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con patologías subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves (por ejemplo, hipogammaglobulinemia) *(véase Reacciones adversas)*. Se recomienda que los niveles de inmunoglobulinas se determinen antes de iniciar el tratamiento con MabThera.

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

Se han notificado casos muy poco frecuentes de muerte por Leucoenfalopatía Multifocal Progresiva (LMP) tras el uso de MabThera para el tratamiento de artritis reumatoidea y enfermedades autoinmunes, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

Se han notificado casos de muerte por reactivación de la hepatitis B entre pacientes con linfoma no-Hodgkin que habían recibido rituximab en combinación con la quimioterapia citotóxica *(véase Linfoma no-Hodgkin)*. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, incluyendo aquellos con un desenlace fatal, en pacientes con artritis reumatoidea, granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM), tratados con MabThera.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 624 MESA DE ENTRADAS

En pacientes con alto riesgo siempre se debe realizar la detección del virus de la hepatitis B (VHB), antes de iniciar el tratamiento con MabThera.

En pacientes portadores y con historial de hepatitis B, se deben monitorizar los signos clínicos y de laboratorio de la infección activa por VHB durante varios meses y después del tratamiento con MabThera.

Vacunación

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

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

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor. En un estudio aleatorizado de pacientes con artritis reumatoidea, en el que se comparó a pacientes tratados con MabThera y metotrexato frente a metotrexato solo, los porcentajes de respuesta a la vacunación con el toxoide tetánico fueron comparables (39% versus 42%), y se redujeron para la vacuna antineumocócica (43% versus 82% hasta por lo menos dos serotipos neumocócicos) y para el neoantígeno KLH (47% versus 93%) cuando se administraron 6 meses después del tratamiento con MabThera. Aquellos pacientes que requieran vacunación con virus inactivados durante el tratamiento con MabThera, deben haber completado el esquema como mínimo cuatro semanas antes de comenzar el siguiente ciclo con MabThera.

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

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

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

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

A.N.M.A.T. FOLIO 625 MESA DE ENTRADAS

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

Neoplasias malignas

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

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

Retratamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad / 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 rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, MabThera no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

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

A.N.M.A.T. FOLIO 626 MESA DE ENTRADAS

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

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

Lactancia

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

Interacciones

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

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

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

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.769

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

A.N.M.A.T. FOLIO 628 MESA DE ENTRADAS

Reacciones adversas

Experiencia en Linfoma No–Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

El perfil de seguridad global de MabThera en linfoma no-Hodgkin *y* leucemia linfática crónica se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios poscomercialización. Estos pacientes fueron tratados con MabThera como 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 observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión y en la mayoría de los pacientes ocurrieron durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1% después de ocho dosis de MabThera.

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

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

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

- Infecciones, *(véase Precauciones y advertencias).*

- Acontecimientos cardiovasculares, *(véase Precauciones y advertencias).*

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

En la Tabla ~~12~~ 13 están incluidas las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento notificadas con MabThera tanto sólo como en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) y raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "desconocidas".

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 628 MESA DE ENTRADAS

Tabla 13. Resumen de las reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización.

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDra	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
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]		Infección viral grave[2]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, leucopenia, *neutropenia febril, trombocitopenia	Anemia, *pancitopenia granulocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfoadenopatía	Neutropenia tardía[3], aumento transitorio de los niveles séricos de IgM[3]
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones relacionadas con la infusión, angioedema	Hipersensibilidad		Síndrome de lisis tumoral[4], síndrome de liberación de citoquinas[4], enfermedad del suero, anafilaxis, trombocitopenia grave reversible relacionada con la infusión[4]

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 629 MESA DE ENTRADAS

Tabla 13. Resumen de las reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización. (Continuación).

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDra	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia, 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 craneal, neuropatía periférica con parálisis del nervio facial[5], pérdida de otros sentidos[5]
Trastornos oculares		Trastornos del lagrimeo, conjuntivitis		Pérdida grave de la visión[5]
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus, dolor de oído		Pérdida de audición[5]
Trastornos cardíacos		*infarto de miocardio[4y6], arritmia, *fibrilación auricular, taquicardia, *trastornos cardíacos	*insuficiencia ventrículo izquierdo, *taquicardia supraventricular, *taquicardia ventricular, *angina. *isquemia miocárdica, bradicardia	Insuficiencia cardíaca[4 y 6], acontecimientos cardíacos graves [4 y 6]

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

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

1611
A.N.M.A.T. FOLIO 630 MESA DE ENTRADAS

Tabla 13. Resumen de las reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización. (Continuación).

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDra	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
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	Insuficiencia respiratoria[4], infiltración pulmonar, afección pulmonar intersticial[7]
Trastornos gastrointestina-les	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	Aumento abdominal	Perforación gastrointestinal [7]
Trastornos musculoesquelé-ticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor		
Trastornos renales y urinarios				Insuficiencia renal[4]

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

MESA DE ENTRADAS
1611

Tabla 13. Resumen de las reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización. (Continuación).

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDra	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, *fatiga, *temblores, *insuficiencia multiorgánica[4]	Dolor en el lugar de infusión	
Exploraciones complementa-rias	Niveles de IgG bajos			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción, *alopecia	Urticaria, sudación, sudores nocturnos, *trastornos de la piel		Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica[7]

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 (≥ del Grado 3 de NCI Criterios Comunes de Toxicidad). Sólo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos.

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

[2] Véase también la "Infecciones".

[3] Véase también "Reacciones adversas hematológicas".

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

[5] Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridas 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 estuvieron vinculadas con reacciones relacionadas con la infusión.

[7] Incluye casos mortales.

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

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.386.789

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

A.N.M.A.T. FOLIO 632 MESA DE ENTRADAS

Reacciones relacionadas con la infusión

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

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

Infecciones

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

En los ensayos aleatorizados en el brazo de MabThera se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de candida, así como de Herpes zóster. Se registraron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con MabThera como monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con MabThera, se han 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 transplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C. Se han 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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 8.336.780

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

A.N.M.A.T. FOLIO 633 MESA DE ENTRADAS

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

Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a rituximab 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 como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (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% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4%) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con MabThera, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B.

Durante el curso del tratamiento en los ensayos con MabThera en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4, R-CHOP 88% vs CHOP 79%, R-FC 23% vs FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% vs CVP 14%; R-CHOP 97% vs CHOP 88%, R-FC 30% vs FC 19% en LLC no tratada previamente) y pancitopenia (R-FC 3% vs FC 1% en LLC no tratada previamente) 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. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados y en recaída o refractarios han demostrado que en algunos casos la neutropenia se prolongó o tuvo un inicio tardío posterior al tratamiento en el grupo con MabThera + FC. 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 con MabThera.

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.816.789

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

A.N.M.A.T. FOLIO 634 MESA DE ENTRADAS

Reacciones cardiovasculares

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

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

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

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

Sistema respiratorio

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

Trastornos neurológicos

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.239.789

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

A.N.M.A.T. FOLIO 635 MESA DE ENTRADAS

Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En 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 con linfoma no Hodgkin tratados con MabThera, 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).

Subpoblaciones de pacientes - MabThera como monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los grados y las reacciones adversas al medicamento 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 reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad *bulky* que en pacientes sin enfermedad *bulky* (25,6% vs 15,4%). La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.335.782

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

A.N.M.A.T. FOLIO 636 MESA DE ENTRADAS

Subpoblaciones de pacientes - MabThera como terapia de combinación

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

Experiencia en Artritis Reumatoidea

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

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

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1.000 mg de MabThera, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10 – 25 mg/semana). Las infusiones con MabThera se administraron después de la infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes recibieron también tratamiento con prednisona oral durante 15 días. Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla 13. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1.000 a ≤ 1/100), y muy raras (≤ 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de MabThera consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones. Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de rituximab, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) *(véase Precauciones y advertencias)* y reacciones tipo enfermedad del suero.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 637 MESA DE ENTRADAS

Tabla 14. Resumen de las reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes con artritis reumatoidea que habían recibido MabThera en ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña del pie		LMP, reactivación de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Reacciones tipo enfermedad del suero
Trastornos del sistema inmunológico **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**	*Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, nauseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta , sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		*Reacciones relacionadas con la infusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, migraña, mareos, ciática		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia		

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 12.336.789

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

A.N.M.A.T. FOLIO 638 MESA DE ENTRADAS

Tabla 14. Resumen de las reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes con artritis reumatoidea que habían recibido MabThera en ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización. (Continuación).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad		
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen		
Trastornos musculoesqueléticos		Artralgia / dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis		

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

Ciclos múltiples

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

Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos clínicos, tras la administración de MabThera, las reacciones adversas al medicamento más frecuentes fueron las reacciones relacionadas con la infusión *(véase Tabla 14)*. Entre los 3.189 pacientes tratados con MabThera, 1.135 (36%) experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión y 733/3.189 (23%) de los pacientes experimentaron una reacción relacionada con la infusión después de la primera infusión con MabThera. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 28.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 639 MESA DE ENTRADAS

En los ensayos clínicos menos del 1% (17/3.189) de los pacientes experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión. No hubo CTC grado 4 de reacción relacionada con la infusión ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión *(véase Posología y formas de administración).* Las reacciones graves relacionadas con la infusión, con resultado fatal han sido reportadas en los estudios poscomercialización *(véase Precauciones y advertencias; Artritis reumatoidea).*

Infecciones

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

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de MabThera para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen artritis reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que MabThera no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

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

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

Cardiovascular

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 640 MESA DE ENTRADAS

Alteraciones de laboratorio

Se observó hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con MabThera. No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogammaglobulinemia.

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

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

En el período de poscomercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos presentados a continuación reflejan la experiencia en 197 pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM) tratados con MabThera o ciclofosfamida en un estudio individual controlado, que se llevó a cabo en dos fases: una fase de inducción de la remisión de 6 meses, randomizada, doble ciego, doble simulación, con controlador activo, y otra fase adicional de mantenimiento de la remisión de 12 meses. En la fase de inducción de la remisión de 6 meses, 197 pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM) fueron randomizados ya sea para recibir rituximab 375 mg/m2 una vez por semana, durante 4 semanas más glucocorticoides, o bien ciclofosfamida oral 2 mg/kg por día (ajustado por la función renal, recuento de glóbulos blancos, y otros factores), además de los glucocorticoides para inducir la remisión. Una vez que la remisión se logró o al final del período de inducción de la remisión de 6 meses, el grupo de ciclofosfamida recibió azatioprina para mantener la remisión. El grupo de rituximab no recibió tratamiento adicional para mantener la remisión. El análisis primario fue al final de los 6 meses del período de inducción de la remisión y los resultados de seguridad para este período se describen a continuación.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 641 MESA DE ENTRADAS

Las reacciones adversas descriptas en la Tabla 15, fueron eventos adversos que ocurrieron en el grupo de rituximab, en una tasa mayor o igual al 10%. En la misma se refleja la experiencia en 99 pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM) tratados con rituximab, con un total de 47,6 paciente-años de observación, y 98 pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM) tratados con ciclofosfamida, con un total de 47,0 paciente-años de observación. La infección fue la categoría más común de las reacciones adversas reportadas (47 – 62%) y se desarrolla a continuación.

Tabla 15. Incidencia de todas las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% hasta el mes 6 en el ensayo clínico de pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM) tratados con MabThera*.

Clasificación por órganos y sistemas de las reacciones adversas	Rituximab N = 99 n (%)	Ciclofosfamida N = 98 n (%)
Infecciones e infestaciones		
Infecciones[a]	62 (61,6%)	47 (46,9%)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	18 (18,2%)	20 (20,4%)
Diarrea	17 (17,2%)	12 (12,2%)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Espasmos musculares	17 (17,2%)	15 (15,3%)
Artralgia	13 (13,1%)	9 (9,2%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)
Leucocitopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Edema periférico	16 (16,2%)	6 (6,1%)
Fatiga	13 (13,1%)	21 (21,4%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Exploraciones complementarias		
Aumento de ALT	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13 (13,1%)	11 (11,2%)
Epistaxis	11 (11,1%)	6 (6,1%)
Disnea	10 (10,1%)	11 (11,2%)

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 642 MESA DE ENTRADAS

Tabla 15. Incidencia de todas las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% hasta el mes 6 en el ensayo clínico de pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM) tratados con MabThera*. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas de las reacciones adversas	Rituximab N = 99 n (%)	Ciclofosfamida N = 98 n (%)
Trastornos vasculares Hipertensión	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunológico Reacciones relacionadas con la infusión[b]	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Erupción	10 (10,1%)	17 (17,3%)

* El diseño del ensayo permitía el tratamiento cruzado o según el mejor criterio médico. Trece pacientes de cada grupo recibieron una segunda terapia en los 6 meses del período de estudio.
a Las infecciones más frecuentes en el grupo de rituximab consistieron en infecciones de las vías respiratorias superiores, de las vías urinarias y herpes zoster.
b Las reacciones más frecuentemente notificadas en el grupo del rituximab consistieron en síndrome de liberación de citoquinas, irritación de garganta y temblor.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión en el ensayo con controlador activo, doble ciego, se definieron como cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión. De los 99 pacientes tratados con MabThera, el 12% sufrieron al menos una reacción relacionada con la infusión, en comparación con el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de MabThera, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de MabThera y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

LUIS A. CRESITA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.708

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

A.N.M.A.T. FOLIO 643 MESA DE ENTRADAS

Infecciones

En el ensayo con controlador activo, doble ciego, durante 6 meses, el 62% (61/99) de los pacientes del grupo tratados con MabThera experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46/98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las infecciones más comunes en el grupo tratado con MabThera fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.

La incidencia de infecciones graves fue del 11% en los pacientes tratados con MabThera y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 paciente-años, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

Retratamiento en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM)

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

Inmunogenicidad

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

Neoplasias malignas

La incidencia de neoplasias malignas en el ensayo clínico fue de 2,05 por 100 paciente-años entre los pacientes tratados con MabThera.

De acuerdo con los índices de incidencia estandarizados, esta tasa de neoplasias malignas parece similar a las descriptas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

Sobredosificación

No existe experiencia relacionada con la sobredosis en los ensayos clínicos. Sin embargo, no se han ensayado dosis únicas superiores a 1.000 mg en ensayos clínicos controlados en pacientes con enfermedades autoinmunes. La dosis más alta evaluada hasta la fecha es de 5 g en pacientes con leucemia linfática crónica. No se identificaron señales adicionales de seguridad.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 644 MESA DE ENTRADAS

Después de la comercialización, se notificaron cinco casos de sobredosis de rituximab. 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: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

Período de validez

30 meses.

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

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

Precauciones especiales de conservación

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

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

Para las condiciones de conservación del medicamento tras su dilución, *véase "Período de validez".*

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 45 MESA DE ENTRADAS

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

MabThera se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes.

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

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 10 ml con 100 mg (10mg/ml)	envase con 2
Vial de 50 ml con 500 mg (10mg/ml)	envase con 1

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

Elaborado por: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, 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.

Fecha de la última revisión: Diciembre 2011.
NI + CDS: 15.0C + 16.0C + 17.0C + 18.0C + 19.0S

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.356.789

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

A.N.M.A.T. FOLIO 646 MESA DE ENTRADAS

Tarjeta de Alerta del Paciente: **MabThera en Artritis Reumatoidea** Esta tarjeta de alerta contiene información importante de seguridad que Ud. necesita conocer antes de administrarle MabThera y durante el tratamiento con MabThera. • Muestre esta tarjeta a cualquier médico involucrado con el cuidado de su salud. **Infecciones** MabThera puede incrementar el riesgo de contraer infecciones. *Antes de iniciar el tratamiento con MabThera:* • Ud. no debe ser tratado con MabThera si padece una infección activa o problemas graves con su sistema inmune. • COMUNIQUELE A SU MEDICO SI ESTA RECIBIENDO O HA RECIBIDO MEDICACIONES QUE PUEDAN AFECTAR SU SISTEMA INMUNE TALES COMO QUIMIOTERAPIA O AGENTES INMUNOSUPRESORES. *Durante o después del tratamiento con MabThera:* • Si Ud. desarrolla síntomas sugestivos de infección tales como fiebre, tos persistente, pérdida de peso, o cansancio, procure ser atendido por un médico inmediatamente. • Muy raramente, algunos pacientes tratados con MabThera han desarrollado una infección seria del sistema nervioso central llamada Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) que ha sido fatal. • Los síntomas de LMP incluyen pérdida de la memoria, problemas de concentración, dificultad para caminar y/o pérdida de la visión. **Ud. debe avisarle al médico inmediatamente si experimenta alguno de estos síntomas.**	**Fechas del tratamiento con MabThera:** Fecha de inicio: ..... Fecha del último ciclo de tratamiento: ..... • Para más información consulte el prospecto de MabThera. • Asegúrese de tener una lista de todas las medicaciones que está recibiendo cuando concurra a la visita médica. Nombre del Paciente: ..... Nombre del Médico: ..... Número de teléfono del Médico: ..... • DEBIDO A QUE EL ESTADO DE INMUNODEPRESIÓN CAUSADO POR MABTHERA PUEDE EXTENDERSE DURANTE VARIOS MESES, LOS EFECTOS ADVERSOS PUEDEN OCURRIR DESPUES DE HABER SUSPENDIDO LA MEDICACION. POR ESTE MOTIVO, CONSERVE ESTA TARJETA HASTA 24 MESES DESPUES DE HABER SUSPENDIDO EL TRATAMIENTO.

Fecha de la última revisión: Diciembre 2011.
NI + CDS: 15.0C + 16.0C + 17.0C + 18.0C + 19.0S

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.[illegible]

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