



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

DISPOSICIÓN N°

2671

BUENOS AIRES, 17 MAR 2017

VISTO el Expediente N° 1-47-12486-15-6 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI. solicita la autorización de nueva concentración, presentación, proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: MABTHERA S.C / RITUXIMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE SUBCUTANEA, autorizada por Certificado N° 46.821.

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

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92.

Que a fojas 1544-1546 y 1548-1549 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la

DISPOSICIÓN N°

2677



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

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos,
respectivamente.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos
N° 1.490/92 y 101 de fecha de 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la nueva concentración, presentación, proyectos de
rótulos, prospectos e información para el paciente presentados para la
Especialidad Medicinal denominada MABTHERA S.C / RITUXIMAB, forma
farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE SUBCUTANEA, autorizada por Certificado
N° 46.821.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones
el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá
agregarse al Certificado N° 46.821 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado,
haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición

[Handwritten signature and initials]



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

DISPOSICIÓN N° 267 

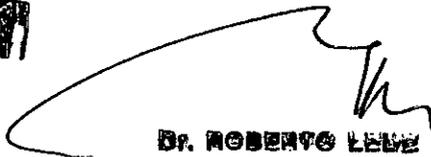
conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-12486-15-6

DISPOSICIÓN N°

267 

mdg


Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2671** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 46.821 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI., del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: MABTHERA S.C / RITUXIMAB

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE SUBCUTANEA

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0646/98

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
CONCENTRACIÓN	Anexo de Disposición N° 4210/15	1400 mg/11.7 ml (120 mg/ml) 1600 mg/13.4 ml (120 mg/ml)
PRESENTACION	Anexo de Disposición N° 4210/15	Envase con 1 vial de 15 ml con 1400 mg/11.7 ml Envase con 1 vial de 20 ml con 1600 mg/13.4 ml
ROTULOS	Anexo de Disposición N° 4210/15	Original: fojas 61-62 Duplicado: fojas 63-64 Triplicado: fojas 65-66

Handwritten signature and initials



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

		Se desglosan: fojas 61-62 Anexo de Disposición N° 4210/15
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 4210/15	Original: fojas 102-136 Duplicado: fojas 137-171 Triplicado: fojas 172-206 Se desglosan: fojas 102-136 Anexo de Disposición N° 4210/15
INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición N° 4210/15	Original: fojas 217-226 Duplicado: fojas 227-236 Triplicado: fojas 237-246 Se desglosan: fojas 217-226 Anexo de Disposición N° 4210/15

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI., titular del Certificado de Autorización N° 46.821 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **17 MAR 2017**.

Expediente N° 1-47-12486-15-6
 DISPOSICION N°

267 T

Dr. ROBERTO LEDE
 Subadministrador Nacional
 A.N.M.A.T.



PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

17 MAR 2017

Estuche:

**MabThera® s.c. 1600 mg
Rituximab
Roche**

Industria Suiza
Expendio bajo receta archivada

120 mg/ml
Solución para inyección subcutánea

Cada vial de 20 ml contiene 1.600 mg de rituximab en una solución de 13,4 ml (120 mg/ml).

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

Posología y formas de administración: -véase prospecto de envase.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Forma farmacéutica: solución para inyección subcutánea.

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

Conservarlos en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

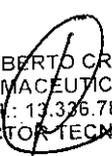
Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

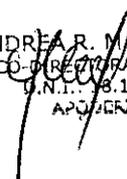
Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

02

Revisión Septiembre 2015: ORIGINAL.


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


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

267



Fabricado para: F. Hoffmann-La Roche S.A., Basilea, Suiza
Por: F. Hoffmann-La Roche S.A., Kaiseraugst, Suiza
Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: Septiembre 2015.
EL + EMA + ANMAT C004/13 + Shpe + CDS 26.0C + CDS 27.0C.

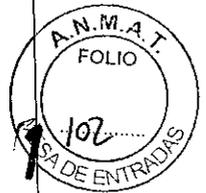
CR

Revisión Septiembre 2015: ORIGINAL.

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

ANDREA B. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APOBUNABA

267



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

MabThera® s.c. 1600 mg
Rituximab
Roche

Solución para inyección subcutánea

Industria Suiza
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial contiene 1.600 mg de rituximab en una solución de 13,4 ml (120 mg/ml).

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

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Indicaciones

MabThera 1.600 mg solución para inyección subcutánea está indicado en pacientes adultos en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica no tratada previamente o en recidiva o refractaria a un tratamiento previo. Sólo se dispone de datos limitados en relación con eficacia y seguridad para pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales incluyendo MabThera o pacientes refractarios al tratamiento previo con MabThera y quimioterapia. (Para más información véase Características farmacológicas - Propiedades, Propiedades farmacodinámicas)

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: L01XC02.

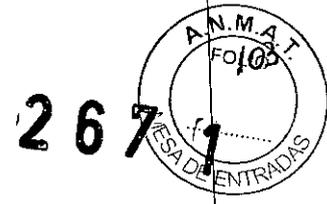
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Anticuerpos monoclonales.

on

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

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



Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

MabThera formulación subcutánea contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), una enzima que se utiliza para incrementar la dispersión y la absorción de sustancias concomitantes, al administrarlas por vía subcutánea.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que 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.

El antígeno 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. El CD20 no circula en el plasma como antígeno libre y, por esta razón, no compete por la unión con los anticuerpos.

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

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

Experiencia clínica de MabThera formulación subcutánea en leucemia linfocítica crónica

Un estudio de Fase Ib (BO25341 – SAWYER) de dos partes, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos fue llevado a cabo en pacientes con LLC no tratados previamente, para investigar la no inferioridad del perfil farmacocinético, junto con la eficacia y seguridad de MabThera SC en combinación con quimioterapia.

El objetivo de la Parte 1 fue seleccionar una dosis de MabThera SC que lograra niveles de C_{valle} comparables con MabThera IV. Los pacientes con LLC no tratados previamente (n=64) fueron incorporados en cualquier momento durante su tratamiento con MabThera IV en combinación con quimioterapia. La dosis de 1.600 mg de MabThera SC fue elegida para la Parte 2 del estudio.

CV

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

ANDRÉS MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
PODURABA



El objetivo de la Parte 2 fue establecer la no inferioridad en los niveles de C_{valle} observados entre la dosis confirmada de MabThera SC y la dosis de referencia de MabThera IV.

Los pacientes con LLC no tratados previamente (n=176) fueron aleatorizados en los dos grupos de tratamiento:

- MabThera SC (n= 88); primer ciclo de MabThera IV 375 mg/m² en combinación con quimioterapia más ciclos posteriores (2-6) de MabThera SC 1.600 mg asociado con quimioterapia.
- MabThera IV (n= 88); primer ciclo de MabThera IV 375 mg/m² en combinación con quimioterapia seguido por hasta 5 ciclos de MabThera IV 500 mg/m² en combinación con quimioterapia.

Las tasas de respuesta fueron similares para MabThera IV y SC, con una tasa de respuesta global de 80.7% (95% CI: 70.9; 88.3) y 85.2% (95% CI: 76.1; 91.9) en los grupos de MabThera IV y SC respectivamente.

Las estimaciones puntuales de la tasa de respuesta completa fueron 33,0% (95% IC: 23.3; 43.8) y 26.1% (95% IC: 17.3; 36.6) en los grupos de MabThera IV y SC, respectivamente. Los resultados globales confirman que MabThera SC 1.600 mg tiene un perfil riesgo/beneficio comparable al de MabThera IV 500 mg/m².

Experiencia clínica de MabThera concentrado para solución para infusión en leucemia linfocítica crónica

En dos estudios aleatorizados y abiertos (BO17072 – REACH; CLL-8/ML17102), un total de 817 pacientes con leucemia linfocítica crónica no tratados previamente y 552 con LLC en recidiva o refractaria se aleatorizaron para recibir cada uno quimioterapia FC (fludarabina 25 mg/m², ciclofosfamida 250 mg/m², 1-3 días), cada 4 semanas, durante 6 ciclos o MabThera en combinación con FC (R-FC). MabThera fue administrado en una dosis de 375 mg/m² un día antes de la quimioterapia durante el primer ciclo y en una dosis de 500 mg/m² en el día 1 de cada ciclo de tratamiento posterior. Los pacientes fueron excluidos del estudio para 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 cualquier otro análogo de nucleósido. Se analizaron para la eficacia un total de 810 pacientes (403 R-FC, 407 FC) para el estudio de primera línea (Tabla 1a y Tabla 1b) y 552 (276 R-FC, 276 FC) para el estudio de recidiva o refractarios (Tabla 2).

En el estudio de primera línea, después de una mediana de observación de 48,1 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 55 meses en el grupo R-FC y de 33 meses en el grupo FC ($p < 0,0001$, *log-rank test*). El análisis de supervivencia global mostró un beneficio significativo del tratamiento con R-FC frente a FC, quimioterapia sola, ($p = 0,0319$, *log-rank test*) (Tabla 1a) El beneficio en términos de SLP se observó en forma sostenida en muchos de los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo con el riesgo de la enfermedad de base (es decir, estadios A-C de Binet) y fue confirmado con un seguimiento más prolongado (Tabla 1b).

CR

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

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

267



Tabla 1a. Tratamiento de primera línea para LLC. Resumen de los resultados de eficacia para MabThera más FC vs. FC solo (Tiempo de observación medio de 48,1 meses)

Parámetro de eficacia	Mediana (meses) del tiempo transcurrido hasta el evento; estimación según las curvas de Kaplan-Meier			Reducción del riesgo
	FC (N=409)	R-FC (N=408)	Valor de p logarítmico-ordinal	
Sobrevida libre de progresión (SLP)	32,8	55,3	<0,0001	45%
Sobrevida global (SG)	NR	NR	0,0319	27%
Sobrevida libre de eventos	31,3	51,8	<0,0001	44%
Tasa de respuesta (RC, RPnc o RP)	72,6%	85,8%	<0,0001	n.a.
Tasas de RC	16,9%	36,0%	<0,0001	n.a.
Duración de la respuesta*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Sobrevida libre de enfermedad (SLE)**	48,9	60,3	0,0520	31%
Tiempo hasta un nuevo tratamiento	47,2	69,7	<0,0001	42%

Las tasas de respuesta y de RC fueron analizadas utilizando el test de Chi-cuadrado. NR: No alcanzado; n.a.: no aplica.

*: Sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC, RPnc, RP.

** : Sólo aplicable a pacientes que alcanzaron un RC.

Tabla 1b. Tratamiento de primera línea para LLC. Índices de riesgo de la sobrevida libre de progresión en función del estadio de Binet (ITT) (Tiempo de observación medio de 48,1 meses)

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

IC: Intervalo de confianza

Revisión Septiembre 2015 Original.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 3236.789
DIRECTOR TECNICO

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

4

En los estudio de LLC en recidiva o refractaria, la mediana de sobrevida libre de progresión (variable principal) fue de 30,6 meses en el grupo R-FC y de 20,6 meses en el grupo FC ($p=0,0002$, *log-rank test*). El beneficio en términos de SLP fue observado en casi todos los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo con el riesgo de enfermedad de base. Un ligero, pero no significativo aumento en la sobrevida global, fue notificado en la comparación del R-FC con el grupo FC.

Tabla 2. Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en recidiva o refractaria. Resumen de los resultados de eficacia de MabThera más FC comparado con FC sola (Mediana de observación de 25,3 meses)

Parámetro de eficacia	Mediana (meses) del tiempo transcurrido hasta el evento; estimación según las curvas de Kaplan-Meier			Reducción del riesgo
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Valor de p 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 eventos	19,3	28,7	0,0002	36%
Tasas de respuesta (RC, RPnc 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%

Las tasas de respuesta y de RC fueron analizadas utilizando el test de Chi-cuadrado. NR: no alcanzado; n.a.: no aplica.

*: Sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC, RPnc, RP.

** : Sólo aplicable a pacientes que alcanzaron una RC.

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

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

Revisión Septiembre 2015 Original.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 17.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA ROMAN GARRIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Inmunogenicidad

Los datos del programa de desarrollo SC indican que la formación de anticuerpos antirituximab (HACAs) después de la administración SC es comparable con el observado después de la administración IV. En el estudio SABRINA (BO22334), en pacientes con Linfoma Folicular con la formulación subcutánea de MabThera 1.400 mg, la incidencia de los anticuerpos antirituximab inducidos/incrementados por el tratamiento en el grupo SC fue bajo o similar al observado en el grupo IV (1% IV vs 2% SC).

La incidencia de los anticuerpos anti rHuPH20 inducidos/incrementados por el tratamiento fue del 6% en el grupo IV comparado con el 9% en el grupo SC, y ninguno de los pacientes que fueron positivos para anticuerpos anti rHuPH20 fueron positivos para anticuerpos neutralizantes. La proporción global de pacientes en los que se observaron anticuerpos anti rHuPH20 resultó generalmente constante durante el periodo de seguimiento en ambas cohortes.

En el estudio SAWYER (BO25341), en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica con la formulación subcutánea de MabThera 1.600 mg, la incidencia de los anticuerpos antirituximab inducidos/incrementados por el tratamiento fue similar en los dos grupos de tratamiento; 6,7% IV vs. 2,4% SC. La incidencia de los anticuerpos anti rHuPH20 inducidos/incrementados por el tratamiento solo se midió en pacientes en el grupo SC y fue 10,6%. Ninguno de los pacientes que fueron positivos para anticuerpos anti rHuPH20 fueron positivos para anticuerpos neutralizantes.

No se conoce la relevancia clínica del desarrollo de anticuerpos anti rHuPH20 o antirituximab después del tratamiento con MabThera SC. No hubo impacto de la presencia de anticuerpos anti rHuPH20 o antirituximab en la seguridad o eficacia en ambos estudios.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

MabThera en una dosis fija de 1.600 mg fue administrada por 5 ciclos SC en intervalos de 4 semanas, a continuación del primer ciclo de MabThera IV, en pacientes con LLC no tratados previamente en combinación con quimioterapia (fludarabina y ciclofosfamida (FC)). La C_{máx} sérica de MabThera en el Ciclo 6 fue más baja en el grupo de MabThera SC que en el de IV, con un valor de promedio geométrico (CV%) de 202 (36.1) µg/ml y 280 (24.6) µg/ml con la relación de la media geométrica resultante (C_{máx}, SC/C_{máx}, IV) de 0.719 (90% IC: 0.653, 0.792). El promedio geométrico T_{máx} para MabThera SC fue aproximadamente de 3 días en comparación con el T_{máx} resultante en el final o cerca del final de la infusión para MabThera IV.

CB

Revisión Septiembre 2015 Original

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

ANDREA R. MANSARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.138.067
APODERADA

Distribución/ Eliminación

Estudio SAWYER (BO25341)

MabThera en una dosis fija de 1.600 mg fue administrado como una inyección SC, en el abdomen a intervalos de 4 semanas. Los pacientes con LLC CD20+ no tratados previamente fueron aleatorizados 1:1 para recibir MabThera SC (primer ciclo rituximab IV seguido por 5 ciclos de rituximab SC) o MabThera IV (6 ciclos) en combinación con hasta 6 ciclos de quimioterapia FC administrada cada cuatro semanas. Los valores del promedio geométrico de C_{valle} en el ciclo 5 (pre-dosis ciclo 6) fueron más altos en el grupo MabThera SC que en el grupo MabThera IV (97,5 $\mu\text{g/ml}$ versus 61,5 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente). De manera similar, los valores del promedio geométrico del ABC en el ciclo 6 fueron más altos en el grupo MabThera SC que en el de MabThera IV (4.088 $\mu\text{g}\cdot\text{día/ml}$ versus 3.630 $\mu\text{g}\cdot\text{día/ml}$ respectivamente).

Poblaciones especiales

No hay información disponible en relación con la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Según el estudio BO22334, en pacientes con Linfoma Folicular con la formulación subcutánea de MabThera 1.400 mg, se observó un efecto entre la proporción del tamaño corporal y la exposición reportada en el ciclo 7, entre 1.400 mg de rituximab formulación subcutánea administrado cada 3 semanas y 375 mg/m^2 de rituximab formulación intravenosa administrado cada 3 semanas con proporciones de C_{valle} de 2,29, 1,31 y 1,41 en los pacientes con área de la superficie corporal (ASC) baja, media y alta, respectivamente (ASC baja $\leq 1,70 \text{ m}^2$; $1,70 \text{ m}^2 < \text{ASC media} < 1,90 \text{ m}^2$; ASC alta $\geq 1,90 \text{ m}^2$). Las proporciones correspondientes de $\text{ABC}\tau$ fueron 1,66, 1,17 y 1,32.

No se registró evidencia de dependencia clínicamente relevante de la farmacocinética de rituximab sobre la edad y el sexo.

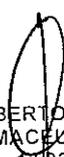
En solo 13 pacientes se detectaron anticuerpos anti-rituximab que no generaron un incremento clínicamente significativo en el clearance en estado estacionario.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Revisión Septiembre 2015 Original.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 131836.789
 DIRECTOR TÉCNICO


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



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

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico de rituximab ni pruebas estándares para investigar la mutagenicidad, ya que éstas no son relevantes en el caso concreto de esta molécula.

No se han efectuado estudios específicos para determinar la influencia de rituximab o rHuPH20 sobre la fertilidad. En general, no se observaron efectos nocivos en los órganos reproductores de machos o hembras en los estudios de toxicidad en monos cinomolgos. Adicionalmente, no se demostraron efectos de rHuPH20 sobre la calidad del semen.

En estudios de desarrollo embrionario fetal en ratones, rHuPH20 produce reducción del peso fetal y pérdida de implantaciones a exposiciones sistémicas suficientemente superiores a la exposición terapéutica humana. No existe evidencia de dismorfogénesis (es decir, teratogénesis) derivada de la exposición sistémica a rHuPH20.

Posología y formas de administración

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

La formulación subcutánea de MabThera debe ser administrada bajo la estrecha supervisión de un médico experto y en un entorno que disponga en forma inmediata de un equipo completo de reanimación.

Antes de cada administración de MabThera, siempre se debe suministrar premedicación consistente en un antipirético y un antihistamínico, por ejemplo paracetamol y difenhidramina.

Se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si MabThera no se va a administrar en combinación con quimioterapia que contenga esteroides.

Posología

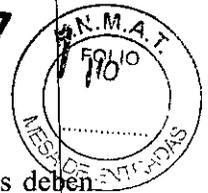
La dosis recomendada de MabThera formulación subcutánea utilizada en pacientes adultos con LLC es una inyección subcutánea con una dosis fija de 1.600 mg, independientemente del área de superficie corporal del paciente.

Cv

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

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



Antes de comenzar con las inyecciones subcutáneas de MabThera, todos los pacientes deben recibir siempre previamente, una dosis completa de MabThera por infusión intravenosa, utilizando MabThera formulación intravenosa (véase *Precauciones y advertencias*).

Por lo tanto, el cambio a MabThera formulación subcutánea sólo puede ocurrir en el segundo ciclo o en los ciclos posteriores de tratamiento.

Si los pacientes no pudieron recibir una dosis completa de la infusión intravenosa de MabThera antes del cambio, deben continuar los ciclos posteriores con MabThera formulación intravenosa hasta que se administre correctamente una dosis intravenosa completa.

Es importante verificar las etiquetas del medicamento a fin de garantizar que se está administrando al paciente la correcta concentración y/o formulación (intravenosa o subcutánea), según la indicación clínica.

La formulación subcutánea de MabThera no debe administrarse por vía intravenosa, únicamente por inyección subcutánea.

MabThera 1.600 mg solución para inyección subcutánea está indicada únicamente para el uso en leucemia linfocítica crónica (LLC).

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea $> 25 \times 10^9/l$ se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco después de la infusión con MabThera para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

Primera administración intravenosa:

La primera administración de MabThera IV debe realizarse mediante infusión intravenosa en una dosis de 375 mg/m^2 de superficie corporal. La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; posteriormente, la tasa puede ser escalada en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.

Posteriores administraciones subcutáneas:

Los pacientes que no fueron capaces de recibir la dosis completa de MabThera IV, deben continuar los ciclos posteriores con dosis de MabThera IV.

Para los pacientes que son capaces de recibir la dosis completa por infusión de MabThera IV, se puede optar por administrar MabThera SC en los ciclos posteriores (ver *Precauciones y advertencias*).

La dosis recomendada de MabThera SC en combinación con quimioterapia es de 1.600 mg administrados en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 5 ciclos. La quimioterapia se debe dar después de la administración de MabThera.

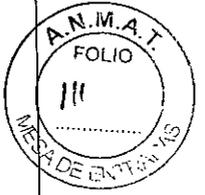
Cez

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

ANDREA RIVERA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APC/REBAE

267 1



Ajustes de la dosis durante el tratamiento

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Forma de administración

Inyecciones subcutáneas:

MabThera formulación subcutánea debe ser administrado únicamente como inyección subcutánea, durante aproximadamente 5 minutos. La aguja para inyección subcutánea debe introducirse en la jeringa inmediatamente antes de la administración para evitar el riesgo de coagulación de la aguja.

MabThera formulación subcutánea debe ser inyectado subcutáneamente en la pared abdominal y nunca se deben utilizar áreas en las que la piel presente irritación, hematomas, sensibilidad, durezas o en zonas con lunares o cicatrices.

No se dispone de datos si la inyección se lleva a cabo en otras partes del cuerpo; por lo tanto, la aplicación debe limitarse a la pared abdominal.

Durante el curso de tratamiento con MabThera formulación subcutánea, se recomienda utilizar sitios diferentes para administrar otros medicamentos por vía subcutánea.

En caso de interrumpir una inyección, se puede volver a aplicarla en el mismo sitio u otro distinto, según corresponda.

Administración de la infusión intravenosa:

Consulte el Prospecto Información para Profesionales y el Prospecto Información para el Paciente del producto para esta formulación (MabThera 100 mg y 500 mg, concentrado de solución para infusión) para conocer en detalle las instrucciones y métodos para administrar esta forma de presentación.

Cey

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

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



Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de sus excipientes, a las proteínas murinas, a la hialuronidasa o a cualquier otro excipiente listado en la sección *Composición*.
- Infecciones graves y activas (*véase Precauciones y advertencias*).
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Precauciones y advertencias

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

La información proporcionada en *Precauciones y advertencias* corresponde para el uso de MabThera formulación subcutánea en las indicaciones aprobadas "Tratamiento de Linfoma No-Hodgkin" (concentración 1.400 mg) y "Tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica" (concentración 1.600 mg). Para datos relacionados con otras indicaciones, referirse al Prospecto Información para Profesionales y al Prospecto Información para el Paciente de MabThera formulación intravenosa.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

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

Casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) han sido reportados durante el uso de MabThera en NHL y LLC (*ver Reacciones adversas*). La mayoría de los pacientes lo habían recibido en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

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

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

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

CR

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APOYADORA

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

En pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado la estabilización o mejora del desenlace clínico después de la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la suspensión del tratamiento con MabThera pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

Reacciones relacionadas con la administración/infusión

MabThera está asociado con reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden vincularse con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede no diferenciarse clínicamente de las reacciones agudas de hipersensibilidad.

Este conjunto de reacciones que incluyen los síndromes de liberación de citoquinas, y de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibilidad se describen a continuación. Estas no están específicamente vinculadas con la vía de administración de MabThera y pueden ser observadas con ambas formulaciones.

Se han comunicado reacciones severas relacionadas con la infusión con desenlace fatal durante la etapa de poscomercialización de MabThera formulación intravenosa, con un inicio que oscila dentro de 30 minutos a 2 horas después de comenzar la primera infusión de MabThera formulación intravenosa. Estas se caracterizan por eventos pulmonares y en algunos casos incluyen lisis tumoral rápida y las características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (*véase Reacciones adversas*).

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 relacionado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y también con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada por eventos tales como, 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 aquéllos que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave (*véase Posología y formas de administración*) se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir medicación sintomática de choque.

caz

Revisión Septiembre 2015 Original.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TECNICO

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



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 solucionados completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

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

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, los episodios verdaderos de hipersensibilidad se presentan generalmente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatirlos, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de MabThera.

Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han informado menos frecuentemente que las vinculadas con la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones mencionadas, se informaron algunos casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

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

En el 77% de los pacientes tratados con MabThera formulación intravenosa 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 después de la interrupción de la infusión de MabThera y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides.

En los estudios clínicos se han informado reacciones relacionadas con la administración en hasta el 50% de los pacientes tratados con MabThera formulación subcutánea. Las reacciones ocurrieron dentro de las 24 horas de la inyección subcutánea y consistieron primordialmente en eritema, prurito, erupciones cutáneas y reacciones en el lugar de la inyección, tales como, dolor, inflamación y enrojecimiento, y fueron generalmente de grado leve o moderado (Grados 1 o 2) y de carácter transitorio.

C2

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

ANDREA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APM/Minimark

En pacientes que recibieron MabThera subcutáneo en los estudios clínicos, las reacciones cutáneas locales fueron muy frecuentes; se reportaron en hasta el 50% de los pacientes en algún momento durante el tratamiento. Los síntomas incluyeron dolor, inflamación, induración, hemorragia, eritema, prurito y erupciones cutáneas (*véase Reacciones adversas*). Algunas reacciones cutáneas locales se produjeron más de 24 horas después de la administración subcutánea de MabThera. La mayoría de las observadas después de la aplicación subcutánea fueron leves o moderadas y se resolvieron sin necesidad de tratamiento específico.

Antes de comenzar con las inyecciones subcutáneas de MabThera, todos los pacientes deben recibir siempre previamente, una dosis completa de MabThera por infusión intravenosa, utilizando MabThera formulación intravenosa. El mayor riesgo de experimentar una reacción relacionada con la administración es generalmente observado en el ciclo 1. El inicio del tratamiento con MabThera formulación intravenosa permite demorar o detener la infusión intravenosa y lograr de esta manera un mejor manejo de las reacciones relacionadas con la administración.

Si los pacientes no pudieron recibir una dosis completa de MabThera infusión intravenosa previa al cambio, deben continuar los ciclos posteriores con MabThera formulación intravenosa hasta que una dosis intravenosa completa sea administrada exitosamente. Por lo tanto, la sustitución por MabThera formulación subcutánea sólo puede ocurrir en el ciclo 2 o en los siguientes. En pacientes que pueden recibir la dosis completa por infusión de MabThera IV, los ciclos posteriores de MabThera pueden ser administrados subcutáneamente utilizando la formulación de MabThera SC (ver Posología y formas de administración).

Como con la formulación intravenosa, MabThera formulación subcutánea debe ser administrada en un contexto en el que los equipos completos de reanimación estén inmediatamente disponibles y bajo la supervisión estricta de un profesional de la salud con experiencia. La premedicación, que incluye un analgésico/antipirético y un antihistamínico, siempre debe ser administrada antes de cada dosis de MabThera formulación subcutánea. También debe ser considerada la premedicación con glucocorticoides.

Los pacientes deben ser observados durante por lo menos 15 minutos después de la administración subcutánea de MabThera. Un período más prolongado puede ser apropiado en aquéllos con un riesgo mayor de reacciones de hipersensibilidad.

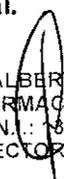
Se debe advertir a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su médico si se presentan síntomas que sugieren reacciones de hipersensibilidad severas o síndrome de liberación de citoquinas en cualquier momento después de la administración del medicamento.

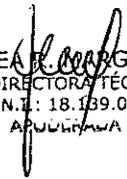
Eventos pulmonares

Los eventos pulmonares incluyen hipoxia, infiltración pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo severo y disnea. En algunos casos, los síntomas empeoran con el tiempo, mientras que en otros la mejoría inicial fue seguida por un deterioro clínico.

CV

Revisión Septiembre 2015 Original.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TECNICO


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

Por lo tanto, los pacientes que experimentaron eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser estrechamente vigilados hasta que se produzca la resolución completa de sus síntomas. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar pueden estar en mayor riesgo de mala evolución y deben ser tratados con mayor precaución.

La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de eventos tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía de tórax. El síndrome se manifiesta generalmente dentro de una o dos horas de iniciar la primera infusión. Los pacientes que experimentan eventos pulmonares graves deben interrumpir la administración de MabThera inmediatamente (ver Posología y administración) y recibir tratamiento sintomático agresivo.

Lisis tumoral rápida

MabThera media la rápida lisis de las células benignas y malignas CD20 positivas. Se ha informado que los signos y síntomas (por ejemplo, la hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la LDH), concordantes con el síndrome de lisis tumoral (SLT) se produjeron después de la primera infusión intravenosa de MabThera en pacientes con un alto número de linfocitos malignos circulantes. Se debe considerar la profilaxis para TLS para quienes estén en riesgo de desarrollar lisis tumoral rápida (por ejemplo, los que tienen una alta carga tumoral o un número alto ($> 25 \times 10^9 / l$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Estos pacientes deben ser seguidos de cerca y realizarse monitoreos de laboratorio adecuados. Debe proporcionarse una terapia médica apropiada a aquellos que desarrollan signos y síntomas compatibles con lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y para la resolución completa de los signos y síntomas, la posterior terapia con MabThera IV se ha administrado en combinación con la profilaxis para TLS en un número limitado de casos.

Trastornos cardíacos

Dado que se puede producir hipotensión durante la administración de MabThera se debe considerar la interrupción de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes y durante la administración de MabThera IV/SC.

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

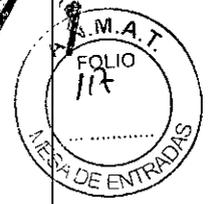
CV

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

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

267



Toxicidad hematológica

Aunque MabThera en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de tratar a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/l$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. La formulación intravenosa de MabThera se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con 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 la monoterapia con MabThera. Cuando MabThera se administra en combinación con quimioterapia, deben realizarse hemogramas completos regulares de acuerdo con la práctica médica habitual.

Infecciones

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

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

Se han informado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con la formulación intravenosa de MabThera, que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a quimioterapia citotóxica. Los informes son confusos tanto por el estado de la enfermedad subyacente como por la quimioterapia citotóxica.

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

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso poscomercialización de MabThera formulación intravenosa en LNH y LLC (véase *Reacciones adversas*). La mayoría de los pacientes había recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Los médicos que tratan a pacientes con LNH o LLC deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes que informaron síntomas neurológicos y la consulta con un neurólogo deben considerarse como clínicamente indicada.

Q

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

ANDREA ROMAN MARGARIDE
COORDINADORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APROBADA

Inmunizaciones

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

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

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

Reacciones cutáneas

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de MabThera sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha sugieren que MabThera podría tener un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

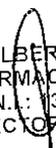
Fertilidad, embarazo y lactancia

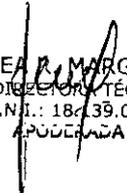
Anticoncepción en mujeres

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

Ar

Revisión Septiembre 2015 Original.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 3.336.789
DIRECTOR TECNICO


ANDREA M. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APUDCADA

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

Similares efectos han sido observados en estudios en animales (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*). En los ensayos de toxicidad llevados a cabo en monos cinomolgos, no se han hallado indicios de embriotoxicidad intrauterina. Las crías de animales nacidas de madres expuestas a MabThera presentaron una depleción de las poblaciones de linfocitos B durante el período posnatal.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y por 12 meses después del tratamiento con MabThera.

La formulación SC contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) (ver Composición). Los estudios farmacocinéticos y toxicológicos en animales demuestran reducción en el peso fetal y aumento en el número de reabsorciones después de la inyección de rHuPH20, a niveles de exposición sistémica materna comparables a los que podrían manifestarse después de la administración en bolo accidental IV de un solo vial de la formulación MabThera SC en los seres humanos, con base en los supuestos más conservadores posibles. Además, durante el programa de desarrollo rituximab SC, se encontró un paciente con niveles mensurables de rHuPH20 en muestras de sangre tomadas después de la administración SC; sin que se observaran efectos adversos.

Con el fin de reducir el riesgo potencial adicional de toxicidad embriofetal resultante de la exposición a rHuPH20, las pacientes que conciban mientras estén siendo tratadas con MabThera SC deben discontinuar el tratamiento con la formulación SC.

Lactancia

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

Fertilidad

Los estudios en animales no han revelado efectos deletéreos de rituximab o hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) en los órganos reproductores.



Revisión Septiembre 2015 Original.

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

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

Interacciones

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

En pacientes con LLC, la administración conjunta con MabThera no parece afectar la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no se registró ningún efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de MabThera.

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

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

Reacciones adversas

La información proporcionada a continuación se refiere al uso de MabThera en oncología.

Para datos relacionados con las indicaciones autoinmunes, consultar el Prospecto Información para Profesionales y el Prospecto Información para el Paciente de MabThera formulación intravenosa.

Resumen del perfil de seguridad

Durante el programa de desarrollo, el perfil de seguridad de MabThera formulación subcutánea fue similar al de la formulación intravenosa, excepto por las reacciones localizadas en el lugar de la inyección.

Dichas reacciones fueron muy frecuentes en pacientes que recibieron MabThera formulación subcutánea en los estudios SparkThera (BP22333) y SABRINA (BO22334), reportadas en hasta el 50% de los pacientes en algún momento durante el tratamiento. Los síntomas incluían dolor, inflamación, endurecimiento, hemorragias, eritema, prurito y erupción cutánea. Todas las manifestaciones observadas luego de la administración subcutánea fueron leves o moderadas, con excepción de un paciente que experimentó un episodio de erupción cutánea Grado 3 en el lugar de la inyección y otro que informó xerostomía (sequedad bucal) Grado 3.

Reacciones adversas reportadas con el uso de MabThera formulación subcutánea

El riesgo de reacciones agudas asociado con la formulación subcutánea de MabThera fue evaluado en tres estudios clínicos abiertos.

cy

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

ANDREA MARGARIDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.739.067
APODERADA

En el estudio BO22334 que incluyó a pacientes con linfoma folicular durante la inducción y el mantenimiento, se notificaron casos de reacciones graves relacionadas con la administración (Grado ≥ 3) en dos pacientes luego de la administración de MabThera formulación subcutánea (un paciente reportó erupción cutánea Grado 3 en el lugar de la inyección y otro xerostomía Grado 3), ambos luego del ciclo 2 de la inducción, es decir, la primera dosis de MabThera formulación subcutánea administrada a cada paciente.

En el Estudio BP22333 que incluyó a pacientes con linfoma folicular durante el mantenimiento únicamente, no se informaron reacciones graves relacionadas con la administración.

En el estudio SAWYER (BO25341), reacciones graves relacionadas con la administración (Grado ≥ 3) se comunicaron en cuatro pacientes (5%) después de la administración MabThera SC. Estos eventos fueron trombocitopenia de Grado 4 y ansiedad de Grado 3, eritema en el sitio de inyección y urticaria.

Reacciones adversas reportadas con el uso de MabThera formulación intravenosa

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfocítica Crónica

El perfil de seguridad global de MabThera en Linfoma No-Hodgkin (LNH) y en Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) se basa en los datos de pacientes de los ensayos clínicos y del seguimiento poscomercialización. Estos fueron tratados ya sea con MabThera como monoterapia (como tratamiento de inducción o de mantenimiento después de la inducción) o en combinación con quimioterapia.

En pacientes que recibieron MabThera, las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las relacionadas con la infusión y en la mayoría ocurrieron durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor que el 1% después de ocho dosis de MabThera. Las reacciones adicionales informadas fueron dispepsia, erupción, hipertensión, taquicardia, características del síndrome de lisis tumoral. También se reportaron casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

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

ay

Revisión Septiembre 2015 Original.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 134236.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODIFADA

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

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

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

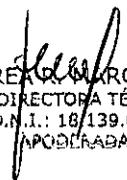
En la Tabla 3 están incluidas las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento informadas con MabThera tanto solo como en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede ser estimada con los datos disponibles).

Las reacciones adversas al medicamento identificadas sólo durante el seguimiento poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocida".

9

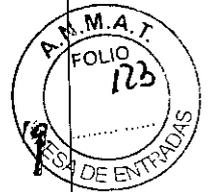
Revisión Septiembre 2015 Original.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18/336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18/139.067
APODERADA

21

267



Lista tabulada de reacciones adversas

Tabla 3. 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 el seguimiento poscomercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones virales, *bronquitis	Sepsis, *neumonía, *infección febril, *herpes zóster, *infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, *bronquitis aguda, *sinusitis, hepatitis B ¹		Infecciones virales graves ² , <i>Pneumocystis jiroveci</i>	LMP	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, leucopenia, *neutropenia febril, *trombocitopenia	Anemia, *pancitopenia, *granulocitopenia	Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		Aumento transitorio de los niveles séricos de IgM ³	Neutropenia tardía ³

Ch

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

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

22

Tabla 3. 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 el seguimiento poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones relacionadas con la infusión ⁴ , angioedema	Hipersensibilidad		Anafilaxia	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	Trombocitopenia grave reversible relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiper glucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, hipostesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad	Disgeusia (alteración del gusto)		Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial ⁵	Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		Trastornos del lagrimeo, conjuntivitis			Pérdida grave de la visión ⁵	

CLY

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

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

Tabla 3. 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 el seguimiento poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus, dolor de oído				Pérdida de audición ⁵
Trastornos cardíacos		*Infarto de miocardio ^{4 y 6} , arritmia, *fibrilación auricular, taquicardia, *trastornos cardíacos	*Insuficiencia ventrículo izquierdo, *taquicardia supraventricular, *taquicardia ventricular, *angina, *isquemia miocárdica, bradicardia	Acontecimientos cardíacos graves ^{4 y 6}	Insuficiencia cardíaca ^{4 y 6}	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			Vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncospasmo ⁴ , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	Afección pulmonar intersticial ⁷	Insuficiencia respiratoria ⁴	Infiltración pulmonar

CV

Tabla 3. 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 el seguimiento poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	Aumento abdominal		Perforación gastrointestinal ⁷	
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 (Síndrome de Lyell) ² , síndrome de Stevens-Johnson	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					Insuficiencia renal ⁴	

CS

Revisión Septiembre 2015 Original.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13336.789
DIRECTOR TECNICO

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



267

Tabla 3. 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 el seguimiento poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
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 complementarias	Niveles de IgG bajos					

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

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

² Véase también "Infecciones e infestaciones".

³ Véase también "Trastornos de la sangre y del sistema linfático".

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

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

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

⁷ Incluye casos mortales.

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

Los siguientes términos han sido comunicados como eventos adversos durante los ensayos clínicos; sin embargo, fueron reportados con una incidencia menor o similar (<2% de diferencia entre los grupos) en el grupo de MabThera comparado con el grupo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre, shock séptico, superinfección pulmonar, infección de implante, septicemia por estafilococo, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trombosis venosa, edema de miembros inferiores, fracción de eyección anormal, deterioro general de la salud física, caída, insuficiencia multiorgánica, trombosis venosa profunda de las extremidades, hemocultivo positivo, control inadecuado de la diabetes mellitus.

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 en las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez.

cey

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Las reacciones cutáneas locales, incluyendo las que se producen en el sitio de inyección, fueron muy frecuentes en los pacientes que recibieron MabThera. En la Fase 3 del estudio SABRINA (BO22334), en pacientes con Linfoma Folicular con la formulación subcutánea de MabThera 1.400 mg, se notificaron reacciones cutáneas locales en hasta el 20% de los pacientes tratados con MabThera SC. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes en el grupo MabThera SC fueron eritema en el sitio de inyección (13%), dolor en el sitio de inyección (7%), edema en el sitio de inyección (4%). Se observaron eventos similares en el estudio SAWYER (BO25341) en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica con la formulación subcutánea de MabThera 1.600 mg y se reportaron en hasta el 42% de los pacientes en el grupo MabThera SC. La mayoría de las reacciones cutáneas locales frecuentes fueron eritema en el sitio de inyección (26%), dolor en el sitio de inyección (16%), e hinchazón (5%). Los eventos observados tras la administración subcutánea fueron leves o moderados, excepto en un paciente en el estudio SABRINA que informó una reacción cutánea local de intensidad Grado 3 (erupción en el sitio de inyección) y dos pacientes en el estudio SAWYER que experimentaron reacciones cutáneas locales de Grado 3 (eritema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, e inflamación en el sitio de inyección). Las reacciones cutáneas locales de cualquier grado en el grupo MabThera SC fueron más frecuentes durante el primer ciclo SC (Ciclo 2), seguido por el segundo, y la incidencia disminuyó con las inyecciones posteriores.

El perfil de seguridad de MabThera SC era por lo demás comparable a la de la formulación IV. No se han observado casos de anafilaxia o reacciones graves de hipersensibilidad, síndrome de liberación de citoquinas o síndrome de lisis tumoral después de la administración SC durante el programa de desarrollo subcutáneo.

Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (tales como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta el 12% de los pacientes al momento del primer ciclo del tratamiento con rituximab en combinación con quimioterapia. Reacciones adicionales informadas en algunos casos fueron: infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

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

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

ANDREA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.739.067
APODERADA

27

Descripción de reacciones adversas seleccionadas a MabThera

Infecciones e Infestaciones

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

Se informaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con MabThera como monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años de duración con el grupo de observación, se registraron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo algunas de Grados 3 o 4. No se observó toxicidad acumulada en las infecciones que se manifestaron durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con MabThera, se han comunicado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría había recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C.

Se han informado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP después de progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), Grados 3 - 4, fue 2% en R-FC comparado con 0% en FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a MabThera con esta enfermedad preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

En los ensayos clínicos con MabThera como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (Grados 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años se informó una mayor incidencia de casos de leucopenia (Grados 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (Grados 3/4, 10% vs 4%) comparado con el grupo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (Grados 3/4, < 1%) y no hubo diferencias entre los grupos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes con información disponible para la recuperación de células B después de la finalización del tratamiento de inducción con MabThera, transcurrieron 12 meses o más para que los niveles de células B volvieran a los valores normales.

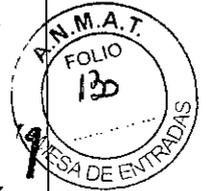
CW

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

ANDREA B. LANTIGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APURÉCADA

267



Durante los ciclos de tratamiento en los ensayos con MabThera en combinación con quimioterapia, la leucopenia (Grados 3/4, R-CHOP 88% vs CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%) y la neutropenia (R-CVP 24% vs CVP 14%; R-CHOP 97% vs CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% en pacientes con LLC no tratados previamente, pancitopenia (R-FC 3% vs. FC 1% en pacientes con LLC no tratados previamente), se notificaron normalmente con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola.

Sin embargo, este aumento de los valores de neutropenia en pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció con un mayor porcentaje de infecciones e infestaciones en comparación con aquellos tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractario, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilo permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de MabThera y FC.

No se observó una diferencia relevante entre los grupos de tratamiento con respecto a anemia de Grado 3 y 4 o trombocitopenia. En el estudio de primera línea para LLC, la anemia de Grados 3/4 fue reportada por el 4% de los pacientes tratados con E-FC comparado con el 7% de los que recibieron FC, y la trombocitopenia de Grados 3/4 por el 7% de los pacientes del grupo R-FC en comparación con el 10% en el grupo FC. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, eventos adversos de anemia de Grados 3/4 fueron informados por el 12% de los pacientes tratados con R-FC en comparación con el 13% de los que recibieron FC y la trombocitopenia de Grados 3/4 reportada por el 11% de los pacientes en el grupo R-FC en comparación con el 9% en el grupo FC. Se informaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos después de más de 4 semanas posteriores a 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 grupo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al grupo de FC (R-FC 83% comparado con FC 71%). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia Grados 3/4 en el 11% de pacientes en el grupo R-FC en comparación con el 9% en el grupo FC.

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

En los estudios poscomercialización se han comunicado casos de trombocitopenia aguda reversible relacionada con la infusión.

Or

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

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

29

Trastornos cardiovasculares

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

Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de Grados 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con MabThera y el grupo de observación. Los eventos cardíacos fueron reportados como reacciones adversas graves (incluyendo fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con MabThera en comparación con < 1% de los del grupo de observación. En los ensayos que evalúan MabThera en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de Grados 3/4, predominantemente arritmias supraventriculares, tales 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 ocurrieron en el contexto de la infusión de MabThera o se asociaron con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular (*ver Precauciones y advertencias*). No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardíacas de Grados 3 y 4, incluidas insuficiencia cardíaca, trastornos miocárdicos y de las arterias coronarias.

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

En los estudios poscomercialización se observaron eventos cardíacos severos, incluyendo insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio, principalmente en pacientes con una condición cardíaca previa y/o con quimioterapia cardiopélica y mayormente asociado con reacciones relacionadas con la infusión. Se reportaron muy raros casos de vasculitis, predominantemente cutánea, como vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Insuficiencia respiratoria / insuficiencia e infiltración pulmonar en el contexto de reacciones relacionadas con la infusión (*ver Precauciones y advertencias*). En adición a los eventos pulmonares asociados con las infusiones, se han comunicado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

aw

Trastornos neurológicos

Durante el período de tratamiento (fase del tratamiento de inducción que consta de R-CHOP como mínimo durante más de ocho ciclos), cuatro pacientes (2%) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo. No hubo diferencias en la incidencia de otros eventos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5%) tuvieron episodios cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento.

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

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

Raramente se notificaron casos de neuropatía craneal, como pérdida severa de la visión, pérdida de la audición, pérdida de otros sentidos como parálisis del nervio facial, que acaecieron en diferentes tiempos durante muchos meses después de la finalización de la terapia con MabThera.

Trastornos gastrointestinales

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

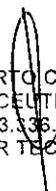
Exploraciones complementarias

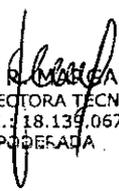
Niveles de IgG

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

CV

Revisión Septiembre 2015 Original.


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


ANDREA R. M. BARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.134.067
APODERADA

31

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Subpoblaciones e

Monoterapia – 4 semanas de tratamiento

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La incidencia de cualquier reacción y de las reacciones adversas de Grados 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada y en jóvenes (88,3% versus 92,0% para cualquier reacción adversa y 16,0% versus 18,1% para las reacciones adversas de Grados 3 y 4).

Terapia de combinación

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La incidencia de reacciones adversas sanguíneas y linfáticas de Grados 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) comparado con los más jóvenes, con LLC en recidiva o refractaria no tratados previamente.

Enfermedad voluminosa o bulky

Los pacientes con enfermedad voluminosa o bulky tienen una incidencia mayor de reacciones adversas de Grados 3 y 4 que aquellos sin esta característica (25,6% versus 15,4%). La incidencia de cualquier reacción adversa fue similar en estos dos grupos (92,3% en pacientes con enfermedad voluminosa o bulky versus 89,2% en los que no la tienen.)

Retratamiento con monoterapia

El porcentaje de pacientes que reportaron cualquier reacción adversa de Grados 3 y 4 y reacciones adversas después del retratamiento con más ciclos de MabThera fue similar al porcentaje de pacientes que reportaron cualquier reacción adversa y reacciones adversas de Grados 3 y 4 después de la exposición inicial (95,0% versus 89,7% para cualquier evento adverso y 13,3% versus 14,8% para reacciones adversas de Grados 3 y 4).

ay

Revisión Septiembre 2015 Original.

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

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

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

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

Sobredosificación

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

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

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

Tres pacientes con diagnóstico de Linfoma Folicular incluidos en el estudio SABRINA (BO22334) MabThera fueron tratados inadvertidamente con la formulación SC 1.400 mg por vía IV a una dosis máxima de rituximab de 2.780 mg, sin reacciones adversas. Los pacientes que experimentaron sobredosis o errores en la medicación con MabThera SC deben ser monitorizados cuidadosamente.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100 /2200 Interno 6217.



Revisión Septiembre 2015 Original.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TECNICO

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

Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

Período de validez

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

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado de inmediato. Caso contrario, la preparación debe realizarse bajo condiciones controladas y mediante técnicas asépticas validadas. El tiempo y las condiciones de almacenamiento antes de usar son responsabilidad del usuario.

Precauciones especiales de conservación

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

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

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Se deben cumplir estrictamente las siguientes instrucciones referentes al uso y a la eliminación de jeringas y otros objetos medicinales punzantes:

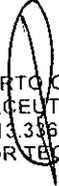
- Nunca reutilizar agujas y jeringas.
- Colocar todas las agujas y jeringas en un recipiente descartable para objetos punzantes.

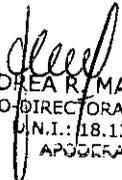
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

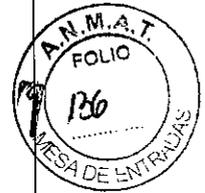
Ar

Revisión Septiembre 2015 Original.


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


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

267



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 con 1.600 mg/13.4 ml (120mg/ml) envase con 1

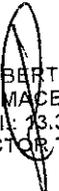
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 46.821.

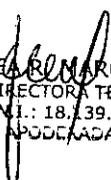
Fabricado para: F. Hoffmann-La Roche S.A., Basilea, Suiza
Por: F. Hoffmann-La Roche S.A., Kaiseraugst, Suiza
Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: Septiembre 2015.
EL + EMA + ANMAT C004/13 + Shpe + CDS: 26.0C + CDS: 27.0C.

CV

Revisión Septiembre 2015 Original.


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


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

35

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
MabThera® s.c. 1.600 mg solución para inyección subcutánea
Rituximab
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

Contenido del Prospecto Información para el paciente

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

1. QUÉ ES MABTHERA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es MabThera:

MabThera contiene el principio activo “rituximab” que es un tipo de proteína denominada “anticuerpo monoclonal”. Esta se une a la superficie de una clase de glóbulos blancos llamados “linfocitos B”. Cuando rituximab se une a la superficie de estas células, causa su muerte.

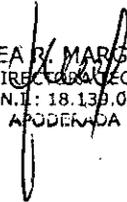


Revisión Septiembre 2015 Original.

1



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



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

MabThera está disponible como un medicamento administrado en forma de goteo a través de una vena (denominado MabThera 100 mg o MabThera 500 mg, concentrado para solución para infusión) y como un medicamento para inyección debajo de la piel (llamado MabThera 1.400 mg o MabThera 1.600 mg, solución para inyección subcutánea).

Para qué se utiliza MabThera:

MabThera 1.600 mg se utiliza para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.

- La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la forma más común de leucemia en adultos. LLC afecta a un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos B, los cuales se originan de la médula ósea y se desarrollan en los ganglios linfáticos. Los pacientes con LLC tienen muchos linfocitos anormales, los cuales se acumulan principalmente en la médula ósea y en la sangre. La proliferación de estos linfocitos B anormales es la causa de los síntomas que usted puede llegar a tener.
- MabThera en combinación con quimioterapia destruye a estas células que son gradualmente removidas del cuerpo mediante procesos biológicos.

Usted siempre recibirá MabThera en forma de goteo (infusión intravenosa) en el inicio (primer ciclo) de su tratamiento.

A continuación, se le administrará MabThera en forma de inyección bajo la piel. Su médico decidirá cuándo comenzar las inyecciones subcutáneas.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR MABTHERA

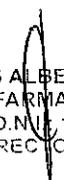
No debe administrarse MabThera si usted:

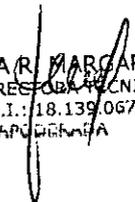
- Es alérgico (hipersensible) a rituximab, o a otras proteínas similares o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Contenido del envase e información adicional*).
- Es alérgico a la hialuronidasa (una enzima que ayuda a incrementar la absorción de la sustancia activa inyectada).
- Tiene alguna infección activa grave en este momento.
- Tiene su sistema inmune débil.

on

Revisión Septiembre 2015 Original.

2


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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APC/PERUSA

No debe recibir MabThera si alguno de los anteriores síntomas le concierne. Si usted no está seguro, consulte con su médico antes de la administración de MabThera.

Precauciones y advertencias

Antes del tratamiento con MabThera advierta a su médico si:

- Piensa que tiene una hepatitis infecciosa o la ha tenido en el pasado, dado que, en algunos casos, MabThera puede causar que la hepatitis B se reactive, y puede ser fatal en muy raras ocasiones. Los pacientes con antecedentes de infección por hepatitis B serán controlados cuidadosamente por su médico para detectar posibles signos de esta patología.
- Ha tenido alguna enfermedad cardíaca (angina de pecho, palpitaciones o insuficiencia cardíaca) o tiene antecedentes de problemas respiratorios.

Si cualquiera de los síntomas le conciernen (o usted no está seguro), consulte con su médico antes de recibir MabThera. Su médico podría necesitar tener con usted un cuidado especial durante el tratamiento con este medicamento.

Niños y adolescentes

Consulte con su médico antes de recibir este medicamento si usted, o su hijo, son menores de 18 años, porque la información sobre el uso de MabThera en niños y adolescentes es limitada.

Uso de otros medicamentos y MabThera

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Ello incluye los fármacos de venta libre y las hierbas medicinales. Esto es muy importante, ya que al ser tratado con más de un fármaco al mismo tiempo puede potenciar o debilitar el efecto de los mismos. Además otros medicamentos pueden afectar la manera en la que funciona MabThera.

En particular, consulte con su médico si:

- Usted está en tratamiento para la hipertensión. Puede que le pidan que no tome sus medicamentos durante las 12 horas anteriores a recibir MabThera, dado que algunas personas sufren una caída de tensión arterial durante la administración de MabThera.
- Usted ha recibido alguna vez medicamentos que puedan afectar a su sistema inmunitario, tales como quimioterápicos o agentes inmunosupresores.

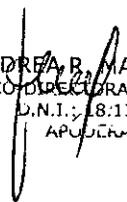


Revisión Septiembre 2015 Original.

3



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



ANDREA B. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APUJÉNDA



Si cualquiera de éstas situaciones le conciernen (o usted no está seguro), consulte con su médico antes de recibir MabThera.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Debe advertir a su médico si está embarazada, si cree que puede estarlo o si pretende quedarse embarazada, dado que MabThera es un anticuerpo que puede cruzar la barrera placentaria y afectar a su bebé.

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

No debe amamantar durante el tratamiento con MabThera y hasta 12 meses después de su finalización, puesto que MabThera puede pasar a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si MabThera incide sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON MABTHERA

Cómo es administrado

MabThera le será administrado por un médico o enfermero con experiencia en el uso de este tratamiento.

El profesional sanitario lo mantendrá a usted en observación durante la administración de este medicamento, por si sufre algún efecto adverso durante la misma.

Usted siempre recibirá MabThera en forma de goteo (infusión intravenosa) al inicio de su tratamiento.

A continuación, se le administrará MabThera con una inyección por debajo de la piel (inyección subcutánea) durante aproximadamente 5 minutos.

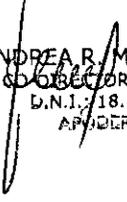
Su médico decidirá cuándo comenzar con las inyecciones subcutáneas de MabThera.

Cuando se inyecta debajo de la piel, se aplica en la pared abdominal, no en otros sitios del cuerpo, y nunca debe administrarse en áreas de piel con signos de irritación, hematomas, trastornos de sensibilidad, durezas, lunares y/o cicatrices.

Revisión Septiembre 2015 Original.

4


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


ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Medicación a recibir antes de cada administración de MabThera

Antes de recibir MabThera, se le administrarán otros medicamentos (premedicación) para prevenir o reducir posibles reacciones adversas.

Cuánto y con qué frecuencia usted recibirá su tratamiento

- Cuando usted es tratado con MabThera en combinación con quimioterapia, recibirá una infusión de MabThera en el día 0 del ciclo 1, en caso de no presentar reacciones adversas, recibirá en los ciclos subsiguientes (2 a 6) MabThera subcutáneo. Cada ciclo tiene una duración de 28 días. La quimioterapia debe ser llevada a cabo después de la administración de MabThera.

Su médico decidirá si usted debe recibir terapia concomitante de soporte.

Si tiene alguna duda acerca del uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, MabThera puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. La mayor parte son de intensidad leve a moderada, pero algunos de ellos pueden ser graves y requerir tratamiento. En casos raros algunas de estas reacciones han sido mortales.

Reacciones en el lugar de inyección del medicamento

Muchos pacientes experimentan algunos efectos secundarios locales donde MabThera es inyectado. Estos incluyen dolor, inflamación, hematomas, hemorragias, irritación de la piel, prurito y erupción cutánea.

Su médico puede decidir no continuar su tratamiento con MabThera si estas reacciones son graves.

Infecciones

Advierta a su médico inmediatamente si usted tiene síntomas de una infección incluyendo:

- Fiebre, tos, dolor de garganta, molestia al orinar, o si comienza a sentir cansancio o malestar general.



Revisión Septiembre 2015 Original.

5



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



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

2671



- Pérdida de memoria, problemas de concentración, dificultad para caminar o pérdida de visión; estos pueden ser debidos a infecciones cerebrales graves muy raras, las cuales han sido fatales (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva o LMP).

Puede contraer infecciones más fácilmente durante su tratamiento con MabThera. Normalmente son infecciones de vías áreas superiores, pero se han comunicado casos de neumonía o de infecciones urinarias. Las mismas se mencionan en "Otros efectos adversos".

Otros efectos adversos incluyen

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 en 10 pacientes):

- Infecciones bacterianas o virales, bronquitis.
- Número bajo de glóbulos blancos, con o sin fiebre, o número bajo de células en sangre llamadas "plaquetas".
- Reacciones relacionadas con la infusión, angioedema.
- Prurito, erupción.
- Sensación de malestar (náuseas).
- Calvas en el cuero cabelludo, escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, astenia.
- Disminución de la inmunidad, debido a la reducción en los niveles de anticuerpos llamados "inmunoglobulinas" (IgG) en la sangre que ayudan a proteger contra las infecciones.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 en 10 pacientes):

- Infecciones de la sangre (sepsis), neumonía, herpes zóster, resfriado, infecciones del tracto respiratorio, infecciones del tubo bronquial, bronquitis aguda, infecciones fúngicas, infecciones de origen desconocido, inflamación sinusal, hepatitis B.
- Bajo número de glóbulos rojos (anemia), blancos y de plaquetas en la sangre.
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad).
- Altos niveles de azúcar en sangre, pérdida de peso, edemas periféricos y faciales, aumento de los niveles de enzima LDH en sangre, disminución de los niveles de calcio en sangre.
- Sensaciones anormales en la piel, así como entumecimiento, hormigueo, pinchazos, quemazón, aumento progresivo de estas sensaciones en la piel, disminución del sentido del tacto.
- Agitación, dificultad para quedarse dormido.
- Enrojecimiento de la cara y en otras áreas de la piel como consecuencia de la dilatación de los vasos sanguíneos.
- Vértigo, ansiedad.
- Aumento del lagrimeo, alteraciones al derramar y secretar lágrimas, inflamación de los ojos (conjuntivitis).
- Zumbido en el oído, dolor de oído.
- Alteraciones cardíacas, tales como ataque cardíaco, ritmo cardíaco irregular o rápido, infarto de miocardio.

Revisión Septiembre 2015 Original.

6

W

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

ANDREA MARGARITA DE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

267



- Aumento o disminución de la presión (hipotensión especialmente al incorporarse), hipotensión ortostática, hipertensión.
- Endurecimiento de los músculos de las vías respiratorias que provoca sibilancias (broncoespasmo), inflamación, irritación en los pulmones, garganta o senos nasales, respiración entrecortada, secreción nasal, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos.
- Sensación de malestar (vómitos), diarrea, dolor estomacal, irritación y/o ulceraciones en la garganta y la boca, dificultades al tragar, estreñimiento, indigestión (dispepsia).
- Alteraciones alimentarias, descenso en la cantidad de comida ingerida, conduciendo a pérdida de peso.
- Urticaria, aumento de la sudoración, sudoración nocturna, trastornos de la piel.
- Problemas musculares, tales como tensión muscular, dolor, dolor articular o muscular, dolor de espalda y cuello.
- Dolor en el área tumoral.
- Malestar general o sensación de inquietud o cansancio, temblores, signos gripales, rubefacción.
- Insuficiencia multiorgánica.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 en 100 pacientes):

- Trastornos en la coagulación, disminución en la producción de glóbulos rojos, incremento de la destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica), inflamación o hinchazón de nódulos linfáticos.
- Decaimiento, pérdida de interés por las actividades habituales, nerviosismo.
- Cambios en el sentido del gusto.
- Alteraciones cardíacas, tales como disminución de la velocidad de latido o dolor de pecho (angina), insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, isquemia miocárdica, bradicardia.
- Asma, muy poco oxígeno que alcanza a los órganos del cuerpo, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar.
- Inflamación estomacal.
- Dolor en el lugar de infusión.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta a 1 en 1.000 pacientes):

- Infecciones virales graves, Pneumocystis jiroveci.
- Anafilaxia.
- Acontecimientos cardíacos graves.
- Afección pulmonar intersticial.

Revisión Septiembre 2015 Original.

7

4

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

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

267



Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta a 1 en 10.000 pacientes):

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)
- Aumento temporal en los niveles de algunos tipos de anticuerpos en la sangre (llamados inmunoglobulinas – IgG), alteraciones químicas en la sangre causadas por la ruptura de las células cancerosas que mueren.
- Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero.
- Daño en nervios de brazos y piernas, parálisis facial.
- Insuficiencia cardíaca.
- Vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica.
- Inflamación de los vasos sanguíneos, incluyendo los que conducen a los síntomas de la piel. Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson.
- Insuficiencia respiratoria.
- Perforación de la pared del intestino.
- Formación de graves ampollas en la piel que pueden ser mortales.
- Insuficiencia renal.
- Pérdida grave de la visión (signos de daño en los nervios cerebrales).

Efectos secundarios que ocurren con una frecuencia no conocida (se desconoce con qué frecuencia suceden):

- Disminución retardada de glóbulos blancos en la sangre.
- Inmediata reducción del número de plaquetas después de la infusión, esto puede ser reversible, pero en casos raros puede ser fatal.
- Neuropatía craneal, pérdida de audición, pérdida de otros sentidos.
- Infiltración pulmonar.

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

Si está en tratamiento con MabThera en combinación con otros fármacos, algunos de los posibles efectos adversos pueden ser debidos a los otros medicamentos.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

W

Revisión Septiembre 2015 Original.

8

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

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

267



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

5. CONSERVACIÓN DE MABTHERA

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- Conservar los viales en heladera a una temperatura entre 2° C a 8° C. No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene la solución para inyección subcutánea de MabThera 1.600 mg:

- El principio activo es rituximab. Cada vial contiene 1.600 mg de rituximab (120 mg/ml).
- Los otros ingredientes son: hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), L-histidina y clorhidrato de L-histidina monohidrato, α , α -trehalosa, dihidrato, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de la solución para inyección subcutánea de MabThera 1.600 mg y contenido del envase

MabThera es un líquido incoloro a amarillento, claro a opalescente, listo para usar, que se presenta como una solución para inyección subcutánea en un vial de vidrio incoloro con un tapón de caucho, con aluminio sobre el sello y un disco de plástico *flip-off* de color azul.

Cada vial contiene 1.600 mg de rituximab en 13,4 ml. Cada envase contiene 1 vial.

lv

Revisión Septiembre 2015 Original.

9

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

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

267



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

Fecha de la última revisión: Septiembre 2015.

EL + EMA + ANMAT C004/13 + Shpe + CDS: 26.0C + CDS: 27.0C.

av

Revisión Septiembre 2015 Original.

10


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


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