



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 2577

BUENOS AIRES, 02 MAY 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003234-13-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

2577

DISPOSICIÓN N°

Que a fojas 433 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MABTHERA / RITUXIMAB Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 100 mg/10 ml - 500 mg/50 ml, aprobada por Certificado N° 46.821 y Disposición N° 0646/98, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 83 a 310.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0646/98 los prospectos autorizados por las fojas 83 a 158, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 2577

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

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003234-13-6

DISPOSICIÓN N°

js

2577


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **2577** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.821 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MABTHERA / RITUXIMAB Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 100 mg/10 ml - 500 mg/50 ml.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6491/12.-	Prospectos de fs. 83 a 310, corresponde desglosar de fs. 83 a 158.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de

6
H



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Autorización N° 46.821 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días... **02 MAY 2013** ...del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-003234-13-6

DISPOSICIÓN N° **2577**

js


DR CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2577



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

MabThera®
Rituximab
Roche

Concentrado para solución para infusión

Industria Suiza
Expendio bajo receta archivada

Composición

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

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

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Indicaciones

MabThera está indicado en pacientes adultos para las siguientes indicaciones:

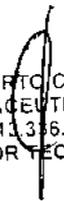
Linfoma No-Hodgkin (LNH)

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

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

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

9


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


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

2577



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

Leucemia linfática crónica (LLC)

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

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

Artritis reumatoidea (AR)

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

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

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

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

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC02.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Anticuerpos monoclonales.

G

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.436.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

2577



Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

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

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

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

En pacientes con artritis reumatoidea, se observa una depleción inmediata de células B en sangre periférica después de las dos infusiones de 1.000 mg de MabThera separadas por un intervalo de 14 días. En aquellos con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM), la cifra de células B CD19 en la sangre periférica disminuyó a menos de 10 células/μl después de las dos primeras infusiones de rituximab y en la mayoría de los pacientes se mantuvieron en ese nivel a lo largo de los 6 meses. El recuento de CD19 se utiliza porque marca una célula en similar estado madurativo que el linfocito CD20, sin embargo este método no es alterado por la presencia de rituximab.

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

En una pequeña proporción de pacientes con artritis reumatoidea se prolongó la depleción de células B periféricas durante 2 años o más después de la última dosis de MabThera.

D

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.334.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

2577



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

Linfoma folicular

Monoterapia

Tratamiento inicial, semanal, 4 dosis:

En el ensayo pivotal, 166 pacientes con LNH de bajo Grado o folicular de células B quimiorresistente o en recidiva, recibieron 375 mg/m² de MabThera en infusión intravenosa, una vez por semana, durante cuatro semanas. La tasa de respuesta global (TRG/ORR) en la población con intención de tratar (ITT) fue del 48% (IC_{95%}: 41% - 56%), con un 6% de respuestas completas (RC) y un 42% de respuestas parciales (RP).

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

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

Tratamiento inicial, semanal, 8 dosis:

En un estudio multicéntrico, no controlado, 37 pacientes con LNH de bajo Grado o folicular de células B, en recidiva o quimiorresistente, recibieron 375 mg/m² de MabThera en infusión intravenosa semanal durante ocho semanas. La TRG fue de 57% (IC_{95%}: 41% - 73%; RC: 14%; RP: 43%) con una mediana proyectada del TTP de 19,4 meses (rango 5,3 a 38,9 meses) en los pacientes que respondieron a la terapia.

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

Tratamiento inicial, enfermedad "bulky", semanal, 4 dosis:

Con datos agrupados de tres ensayos clínicos, 39 pacientes con LNH de tipo "bulky" de bajo Grado o folicular de células B (lesión única ≥ 10 cm de diámetro), en recidiva o quimiorresistente, recibieron 375 mg/m² de MabThera en infusión intravenosa semanal durante cuatro semanas. La TRG fue de 36% (IC_{95%}: 21% - 51%; RC: 3%; RP: 33%) con una mediana del TTP de 9,6 meses (rango 4,5 a 26,8 meses) en los pacientes que respondieron a la terapia.

Retratamiento, semanal, 4 semanas:

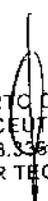
En un estudio multicéntrico, no controlado, 58 pacientes con LNH folicular de bajo Grado o folicular de células B, en recidiva o quimiorresistente, que habían alcanzado una respuesta clínica objetiva en un tratamiento previo con MabThera, fueron retratados con 375 mg/m² de MabThera en infusión i.v. semanal durante 4 semanas. Tres de estos pacientes habían recibido dos ciclos de tratamiento antes de ser incluidos en el ensayo, lo que significa que recibieron su tercer ciclo durante el mismo. Dos pacientes fueron retratados dos veces. En los 60 retratamientos efectuados, la TRG fue del 38% (IC_{95%}: 26% - 51%; CR: 10%; PR: 28%) con una mediana proyectada de TTP de 17,8 meses (rango 5,4 a 26,6 meses) para los pacientes que respondieron a la terapia. Estos datos son más favorables que el TTP alcanzado después del tratamiento previo con MabThera (12,4 meses).

Tratamiento inicial en combinación con quimioterapia

En un ensayo abierto, aleatorizado, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados previamente recibieron quimioterapia CVP (ciclofosfamida: 750 mg/m²; vincristina: 1,4 mg/m² hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona: 40 mg/m²/día desde el día 1 hasta el día 5) cada 3 semanas, durante 8 ciclos, o bien MabThera (375 mg/m²) en combinación con CVP (R-CVP). MabThera fue administrado el primer día de cada ciclo de tratamiento. Se determinó la eficacia terapéutica en 321 pacientes tratados (162 del grupo R-CVP y 159 del grupo CVP).

La mediana de la duración del seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. El grupo tratado con R-CVP obtuvo un beneficio significativo sobre el tratado con CVP en lo que respecta a la variable principal de eficacia, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) (27 meses comparado con 6,6 meses; $p < 0,0001$; *log rank test*). La proporción de pacientes con respuesta antitumoral (RC, respuesta completa no confirmada RCnc, RP) fue significativamente superior ($p < 0,0001$ test Chi-cuadrado) en el grupo R-CVP (80,9%) que en el grupo CVP (57,2%). El tratamiento con R-CVP prolongó significativamente el tiempo hasta progresión de la enfermedad o fallecimiento en comparación con CVP, 33,6 meses y 14,7 meses, respectivamente ($p < 0,0001$; *log rank test*). La mediana de duración de la respuesta fue de 37,7 meses en el grupo R-CVP y de 13,5 meses en el grupo CVP ($p < 0,0001$; *log rank test*). La diferencia entre los grupos de tratamiento con respecto a la supervivencia global fue clínicamente significativa ($p = 0,029$; *log rank test* estratificado por centros): la tasa de supervivencia a los 53 meses fue del 80,9% para pacientes del grupo R-CVP comparada con el 71,1% para los del grupo CVP.

9


 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

Los resultados de otros tres ensayos aleatorizados en los que se utilizó MabThera en combinación con un régimen de quimioterapia distinto de CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferón alfa) han demostrado también mejorías significativas en las tasas de respuesta, en parámetros dependientes del tiempo, así como en sobrevida global. La Tabla 1 resume los resultados clave de los cuatro ensayos.

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

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

TP: Tiempo hasta Progresión o fallecimiento

SLP: Sobrevida Libre de Progresión

SLE: Sobrevida Libre de Evento

TFT: Tiempo hasta Fracaso del Tratamiento

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

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

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

2577



Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular previamente no tratado.

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

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

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

5

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 2. Fase de mantenimiento: resumen de los resultados de eficacia de MabThera comparado con observación (mediana de observación 25 meses).

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

* Al final del mantenimiento o de la observación.

SLP: Sobrevida Libre de Progresión.

SLE: Sobrevida Libre de Evento.

SG: Sobrevida global.

TNLT: Tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma.

TNCT: Tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia.

NE: no establecido en la fecha de corte del ensayo clínico.

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

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

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

Linfoma folicular en recaída o refractario:

En un ensayo de Fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, en la primera fase se distribuyeron aleatoriamente, 465 pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario para recibir un tratamiento de inducción con CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona; n = 231) o bien MabThera más CHOP (R-CHOP, n = 234). Ambos grupos se hallaban bien equilibrados en cuanto a características basales y el estado de la enfermedad. En la segunda fase los 334 pacientes que habían logrado una remisión parcial o completa luego de la terapia de inducción fueron distribuidos aleatoriamente, para recibir mantenimiento con MabThera (n = 167) u observación (n = 167). La terapia de mantenimiento con MabThera consistió en una infusión única de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada cada tres meses durante un período máximo de dos años o hasta la progresión de la enfermedad.

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

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

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

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

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

Abreviaturas:

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

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

777



Para los pacientes aleatorizados en la fase de mantenimiento del estudio, la mediana de observación fue 28 meses desde la distribución al azar. El mantenimiento con MabThera condujo a una mejoría significativa y clínicamente relevante de la variable principal de eficacia, la sobrevida libre de progresión o SLP (tiempo desde la aleatorización al tratamiento de mantenimiento hasta la recidiva, la progresión de la enfermedad o el fallecimiento) en comparación con los pacientes en observación ($p < 0,0001$, *log rank test*). La mediana de la SLP fue de 42,2 meses en el brazo de mantenimiento con MabThera en comparación con los 14,3 meses del brazo en observación. El análisis de regresión de Cox indicó que el mantenimiento con MabThera redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o fallecimiento en 61% en comparación con el brazo de observación (IC_{95%}: 45% - 72%). Según una estimación de las curvas de Kaplan-Meier, la sobrevida libre de eventos a los 12 meses fue de 78% para la terapia de mantenimiento con MabThera comparado con 57% en el grupo en observación. Un análisis de la sobrevida global confirmó el beneficio significativo de la terapia de mantenimiento con MabThera comparado con observación ($p = 0,0039$, *log rank test*). La primera redujo el riesgo de muerte en un 56% (IC_{95%}: 22% - 75%).

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

9

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

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

2577



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

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

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

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

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

9

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.306.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

2577



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

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes:

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

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

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

6

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.749
DIRECTOR TECNICO

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

El análisis de todas las variables secundarias (índice de respuesta, sobrevida libre de progresión, sobrevida libre de enfermedad, duración de la respuesta) confirmó la ventaja terapéutica de R-CHOP respecto del régimen CHOP. El índice de respuestas completas después del octavo ciclo de tratamiento fue de 76,2% en el brazo con R-CHOP y de 62,4% en el brazo con CHOP ($p = 0,0028$). El riesgo de progresión de la enfermedad disminuyó en un 46% y el riesgo de recidiva en un 51%. En todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, Índice de Pronóstico Internacional [IPI] ajustado por edad, estadio Ann Arbor, ECOG, microglobulina- β_2 , LDH, albúmina, síntomas B, carga tumoral elevada, enfermedad extranodular, compromiso de la médula ósea), las relaciones de riesgo para la sobrevida libre de eventos y la sobrevida global, (R-CHOP comparado con CHOP) fueron menos de 0,83 y 0,95, respectivamente. R-CHOP se asoció con mejoría en el resultado del tratamiento tanto de pacientes de alto como de bajo riesgo, de acuerdo con IPI ajustado por edad.

Alteraciones de laboratorio

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

Leucemia Linfática Crónica

En dos ensayos randomizados y abiertos, un total de 817 pacientes con leucemia linfática crónica no tratados previamente y 552 con LLC en recidiva o refractaria se aleatorizaron para recibir cada uno quimioterapia FC (fludarabina 25 mg/m², ciclofosfamida 250 mg/m², los días 1-3) cada 4 semanas durante los 6 ciclos o MabThera en combinación con FC (R-FC). MabThera se administró a una dosis de 375 mg/m² un día antes de la quimioterapia durante el primer ciclo y a una dosis de 500 mg/m² en el día 1 de cada ciclo de tratamiento posterior. Los pacientes fueron excluidos del estudio de LLC en recidiva o refractaria si previamente habían sido tratados con un anticuerpo monoclonal o si eran refractarios (definido como fracaso para alcanzar una remisión parcial durante por lo menos 6 meses) a fludarabina o a algún otro análogo de nucleósido. Se analizaron para la eficacia un total de 810 pacientes (403 R-FC, 407 FC), para ensayos de primera línea (Tablas 5 y 6) y 552 (276 R-FC, 276 FC) para estudios de recidiva o refractarios (Tabla 7).

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


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


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

2577



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

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

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

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

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

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

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

IC: Intervalo de Confianza.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 19.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

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

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

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

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

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

** Sólo aplicable a pacientes que lograron una RC.

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

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.896.789
DIRECTOR TECNICO

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

Población pediátrica

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

Experiencia clínica en Artritis Reumatoidea

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

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

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

Resultados de la actividad de la enfermedad

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

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



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.306.789
DIRECTOR TÉCNICO


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

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

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

[†] Resultado a las 24 semanas.

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

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

Respuesta radiográfica

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

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

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

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

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

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

LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 1.356.789
 DIRECTOR TÉCNICO

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

2577



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

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

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

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

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

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

Función física y resultados de calidad de vida

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

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.326.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

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

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

[†] Resultado a las 24 semanas.

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

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

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

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

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


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.306.789
 DIRECTOR TÉCNICO

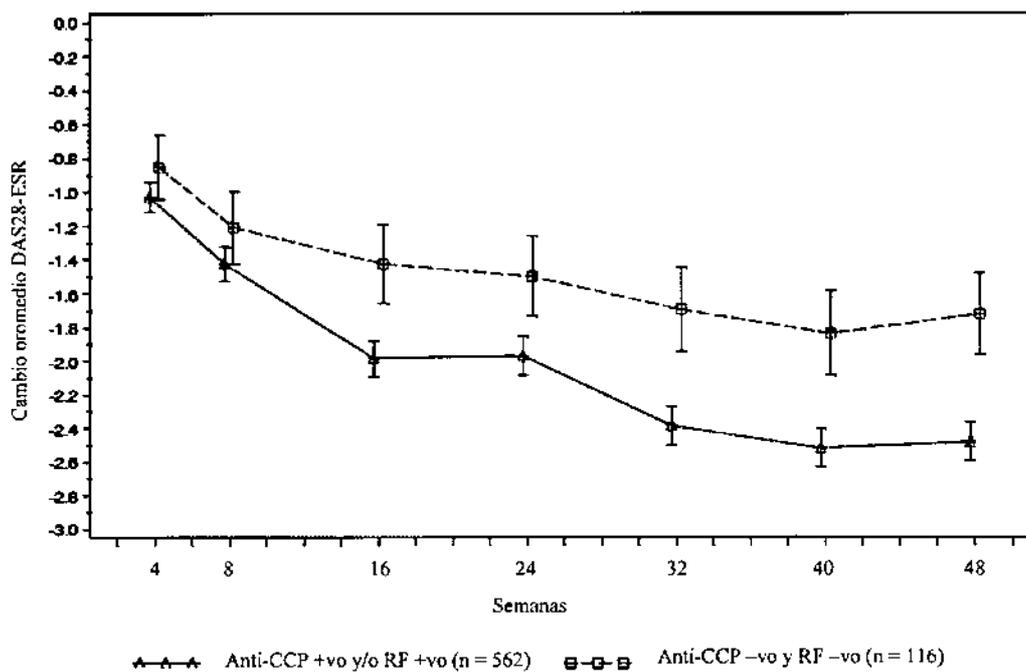

 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APDOERADA

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

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

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

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



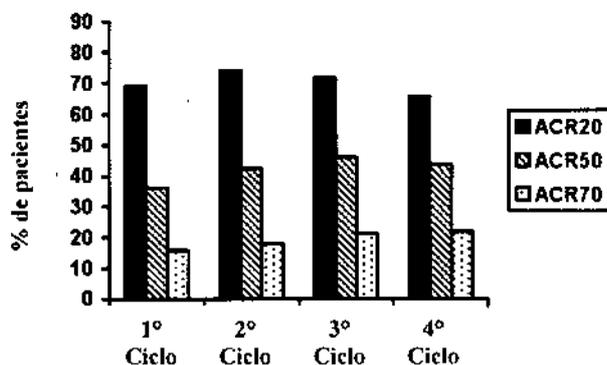
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

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

Eficacia a largo plazo con terapia de ciclos múltiples

El tratamiento con MabThera en combinación con metotrexato en los ciclos múltiples dio lugar a mejoras prolongadas en los signos clínicos y los síntomas de RA, indicados por ACR, DAS28-ESR y respuesta EULAR que fueron evidentes en todas las poblaciones de pacientes estudiadas (Figura 2). Mejoras sostenidas en la función física como indica el índice de HAQ-DI y la proporción de pacientes que fueron observados desarrollando MPC1 para HAQ-DI.

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



Alteraciones de laboratorio

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

Población pediátrica

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

9

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

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

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

Los pacientes de ambos grupos recibieron 1.000 mg por vía i.v. de metilprednisolona por día durante 1 a 3 días dentro de los 14 días anteriores a la infusión inicial. Fueron randomizados en la proporción 1:1 para recibir MabThera 375 mg/m² una vez por semana durante 4 semanas, o bien, ciclofosfamida oral 2 mg/kg diariamente durante 3 a 6 meses en la fase de inducción de la remisión. Se los premedicó con antihistamínicos (por ejemplo, difenhidramina) y analgésicos/antipiréticos (por ejemplo, paracetamol) antes de la infusión con MabThera. Luego de la administración i.v. de corticosteroides, todos los pacientes recibieron prednisona oral (1 mg/kg/día, sin sobrepasar los 80 mg/día) con disminuciones preespecificadas. Una vez que se logró la remisión o al final del período de 6 meses de inducción de la remisión, el grupo de ciclofosfamida recibió azatioprina para mantener la remisión. El grupo de MabThera no recibió terapia adicional para mantenerla. La variable principal de valoración de los resultados para ambos pacientes con GW y PAM fue el logro de la remisión completa al cabo de 6 meses, definida como una puntuación 0 en el BVAS/GW, y el retiro de la terapia con glucocorticoides. El margen preestablecido de no inferioridad para la diferencia en los tratamientos era del 20%. El estudio demostró que MabThera no era inferior a la ciclofosfamida para una remisión completa a los 6 meses (Tabla 12).

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

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

IC = intervalo de confianza.

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

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

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

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

2577



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

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

Remisión completa (RC) a los 12 y 18 meses

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

Retratamiento con MabThera

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

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

Propiedades farmacocinéticas

Linfoma No-Hodgkin

Sobre un análisis farmacocinético poblacional en 298 pacientes con LNH que recibieron infusiones únicas o múltiples de rituximab solo o en combinación con terapia CHOP (el intervalo de dosis administradas de rituximab fue de 100 a 500 mg/m²), los parámetros poblacionales típicos de clearance no específico (CL₁), clearance específico (CL₂), a los que probablemente contribuyeron las células B o la carga tumoral, y el volumen de distribución en el compartimiento central (V₁) se estimaron en 0,14 l/día, 0,59 l/día y 2,7 l/día, respectivamente.

9


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 17.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


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

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

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

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

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

Leucemia Linfática Crónica

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

Artritis Reumatoidea

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



25/1/17

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

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

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

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

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

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.356.789
DIRECTOR TECNICO

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

25



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

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

②

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

577



Posología y formas de administración

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

Posología

Linfoma No-Hodgkin

Ajuste de dosis durante el tratamiento

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

Linfoma folicular

Terapia combinada

Para el tratamiento de inducción en pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario o que no hayan sido previamente tratados, la posología recomendada de MabThera en combinación con quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, hasta 8 ciclos.

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

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular previamente no tratado

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

Linfoma folicular en recaída o refractario

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

de

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

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

2577



Monoterapia

Linfoma folicular en recaída o refractario

La posología recomendada de MabThera en monoterapia usado como tratamiento de inducción en pacientes adultos con linfoma folicular estadios III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas después de quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión i.v. una vez por semana durante cuatro semanas.

La posología recomendada para repetir el tratamiento con MabThera como monoterapia en pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que ya habían respondido a un tratamiento previo con MabThera en monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión i.v. una vez por semana durante 4 semanas (*véase Características farmacológicas- Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

MabThera debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, después de la infusión i.v. del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de MabThera con otras quimioterapias en linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica

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

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

La dosis recomendada de MabThera en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375 mg/m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo seguido de 500 mg/m² de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de MabThera.

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

2577



Artritis Reumatoidea

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

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

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

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

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

Primera infusión de cada ciclo

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

Segunda infusión de cada ciclo

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

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

La dosis recomendada de MabThera para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM) es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión i.v., una vez por semana, durante 4 semanas.

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

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

2577



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

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Formas de administración

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

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

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

9

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.667
APODERADA

257



Primera infusión

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

Siguientes infusiones

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

La solución preparada de MabThera debe administrarse como infusión intravenosa, empleando una vía específica. No debe administrarse en infusión rápida o en bolo i.v.

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

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

Contraindicaciones

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

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

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea

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

W

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.326.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

2577



Precauciones y advertencias

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

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

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

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

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

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

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

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

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

3

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

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

Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Reacciones a la infusión

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

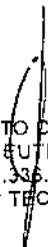
El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncospasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del ***síndrome de lisis tumoral***, tales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

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

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

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

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


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


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

2577



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

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

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

Trastornos cardíacos

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

Toxicidad hematológica

Aunque MabThera en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de tratar a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/l$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada.

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

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

Infecciones

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

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

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

Q

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

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

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

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

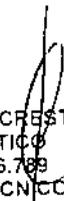
En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con MabThera; por tanto, no se recomiendan estas vacunas.

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

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

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones cutáneas graves, algunas con desenlace fatal, como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson (*véase Reacciones adversas*). En tales casos, debe discontinuarse el tratamiento. La readministración debe ser cuidadosamente evaluada basándose en el perfil de riesgo-beneficio de cada paciente.



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

21577



Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM)

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

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

Reacciones relacionadas con la infusión

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

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

Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. En general, el porcentaje de pacientes que experimenta alguna reacción a la infusión es más alto después de la primera infusión que después de la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de estos episodios disminuye con las sucesivas infusiones (*véase Reacciones adversas*). Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, después de disminuir la velocidad de infusión con MabThera o suspender la infusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores, y en caso de necesidad, glucocorticoides. Los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes o que han tenido una reacción cardiopulmonar adversa previa se deben vigilar estrechamente. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y de las intervenciones necesarias se suspenderá el tratamiento con MabThera en forma temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la infusión se pudo reanudar al 50% de la velocidad anterior (por ejemplo, de 100 mg/hora a 50 mg/hora), una vez resueltos completamente todos los síntomas.

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

9

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

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

2577



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

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

Trastornos cardíacos

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

Infecciones

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

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

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

8

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.339.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

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

Basado en el mecanismo de acción de MabThera y el conocimiento de que las células B desempeñan una función importante para mantener una respuesta inmunológica normal, los pacientes pueden presentar un riesgo mayor de infección después de la terapia intravenosa con rituximab (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas).

Infecciones hepatitis B

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

Antes de comenzar el tratamiento con MabThera en pacientes de alto riesgo de infección por VHB, siempre se deben realizar pruebas para detección de hepatitis B (VHB-Virus de hepatitis B). Los portadores de hepatitis B y aquellos con antecedentes de hepatitis B deben ser vigilados estrechamente para detectar signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante el tratamiento con MabThera y varios meses después.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones cutáneas graves, algunas con desenlace fatal, como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson (véase Reacciones adversas). En tales casos, debe discontinuarse el tratamiento. La readministración debe ser cuidadosamente evaluada basándose en el perfil de riesgo-beneficio de cada paciente.

Neutropenia tardía

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

Vacunación

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



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

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

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

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

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

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

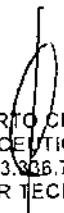
No está recomendado el uso concomitante de MabThera y otros tratamientos antirreumáticos distintos de los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoidea.

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

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

Neoplasias malignas

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



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I. 13.926.789
DIRECTOR TÉCNICO



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



2577

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

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

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

Población pediátrica

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

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

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

10

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

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

2577



Anticoncepción en mujeres

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

Lactancia

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

Interacciones

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

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

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

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

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

Reacciones adversas

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

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

Dr

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 48.139.067
APODERADA

2571



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

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

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

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

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

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

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

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

2577



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

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDra	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida ³
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		

②

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

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

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

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDra	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida ⁹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, leucopenia, *neutropenia febril, trombocitopenia	Anemia, *pancitopenia, granulocitopenia	Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		Aumento transitorio de los niveles séricos de IgM ³	Neutropenia tardía ³
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones relacionadas con la infusión, angioedema	Hipersensibilidad		Anafilaxis	Síndrome de lisis tumoral ⁴ , síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	Trombocitopenia grave reversible relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo			


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


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

2577



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

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

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

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

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

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDra	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida ⁸
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			Vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocito-clástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncospasmo ⁴ , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	Afección pulmonar intersticial ⁷	Insuficiencia respiratoria ⁴	Infiltración pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	Aumento abdominal		Perforación gastrointestinal ⁷	

2577



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

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDra	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida ⁸
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción, *alopecia	Urticaria, sudación, sudores nocturnos, *trastornos de la piel			Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica ⁷ , <u>síndrome de Stevens-Johnson</u>	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					Insuficiencia renal ⁴	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, *fatiga, *temblores, *insuficiencia multiorgánica ⁴	Dolor en el lugar de infusión			

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.366.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

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

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDra	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida ⁸
Exploraciones complementarias	Niveles de IgG bajos					

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

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

² Véase también "Infecciones".

³ Véase también "Reacciones adversas hematológicas".

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

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

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

⁷ Incluye casos mortales.

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

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

Reacciones relacionadas con la infusión

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

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

2577



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

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

Infecciones

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

En los ensayos aleatorizados en el brazo de MabThera se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de *Candida*, así como de herpes zóster. Se informaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con MabThera como monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo algunas de Grados 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con MabThera, se han comunicado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría había recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C. Se han informado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP después de progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), Grados 3 - 4, fue 2% en R-FC comparado con 0% en FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

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

2577



Reacciones adversas de tipo hematológico

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

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

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

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

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.306.789
DIRECTOR TECNICO

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

2577



Reacciones cardiovasculares

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

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

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

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

Sistema respiratorio

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

Trastornos neurológicos

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

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

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

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

2577



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

Trastornos gastrointestinales

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

Niveles de IgG

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

Subpoblaciones de pacientes - MabThera como monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Enfermedad voluminosa o bulky

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

Retratamiento

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.366.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

2577



Subpoblaciones de pacientes - MabThera como terapia de combinación

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Experiencia en Artritis Reumatoidea

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

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

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1.000 mg de MabThera, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10 – 25 mg/semana). Las infusiones con MabThera se administraron después de la infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes fueron tratados también con prednisona oral durante 15 días. Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla 14. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.326.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



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

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

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

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

2577



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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	³ Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		³ Reacciones relacionadas con la infusión (edema generalizado, broncospasma, sibilancias, edema laríngeo, edema angineurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, migraña, mareos, ciática			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia			<u>Necrólisis epidérmica tóxica⁵, síndrome de Stevens-Johnson</u>


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.866.789
 DIRECTOR TÉCNICO


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

Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos clínicos, después de la administración de MabThera, las reacciones adversas al medicamento más frecuentes fueron las relacionadas con la infusión (véase Tabla 14). Entre los 3.189 pacientes tratados con MabThera, 1.135 (36%) experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión y 733/3.189 (23%) tuvieron una reacción relacionada con la infusión después de la primera infusión con MabThera. La incidencia de estas reacciones disminuye en las sucesivas infusiones. En los ensayos clínicos menos del 1% (17/3.189) de los pacientes experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión. No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) Grado 4, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC Grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estos episodios (véase Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias). Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte.

Infecciones

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

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

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

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

Cardiovascular

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

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

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

Neutropenia

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

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

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

Anomalías de laboratorio

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

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

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

Los datos presentados a continuación reflejan la experiencia en 197 pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM) tratados con MabThera o ciclofosfamida en un estudio individual controlado, que se llevó a cabo en dos fases: una de inducción de la remisión de 6 meses, randomizada, doble-ciego, doble simulación, con controlador activo, y otra adicional de mantenimiento de la remisión de 12 meses. En la fase de inducción de la remisión de 6 meses, 197 pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM) fueron randomizados ya sea para recibir rituximab 375 mg/m² una vez por semana, durante 4 semanas más glucocorticoides, o bien ciclofosfamida oral 2 mg/kg por día (ajustado por la función renal, recuento de glóbulos blancos, y otros factores), además de los glucocorticoides para inducir la remisión.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.189
 DIRECTOR TÉCNICO


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

Una vez que la remisión se logró o al final del período de inducción de la remisión de 6 meses, el grupo de ciclofosfamida recibió azatioprina para mantener la remisión. El grupo de rituximab no recibió tratamiento adicional para mantenerla. El análisis primario se realizó al final de los 6 meses del período de inducción de la remisión y los resultados de seguridad para este período se describen a continuación.

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

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

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

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

Clasificación por órganos y sistemas de las reacciones adversas	Rituximab N = 99 n (%)	Ciclofosfamida N = 98 n (%)
Trastornos psiquiátricos Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Exploraciones complementarias Aumento de ALT	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Tos Epistaxis Disnea	13 (13,1%) 11 (11,1%) 10 (10,1%)	11 (11,2%) 6 (6,1%) 11 (11,2%)
Trastornos vasculares Hipertensión	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunológico Reacciones relacionadas con la infusión ^b	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Erupción	10 (10,1%)	17 (17,3%)

* El diseño del ensayo permita el tratamiento cruzado o según el mejor criterio médico. Trece pacientes de cada grupo recibieron una segunda terapia en los 6 meses del período de estudio.

a Las infecciones más frecuentes en el grupo de rituximab consistieron en infecciones de las vías respiratorias superiores, de las vías urinarias y herpes zóster.

b Las reacciones más frecuentemente notificadas en el grupo del rituximab consistieron en síndrome de liberación de citoquinas, irritación de garganta y temblor.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión en el ensayo con controlador activo, doble-ciego, se definieron como cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la misma. De los 99 pacientes tratados con MabThera, el 12% sufrieron al menos una reacción relacionada con la infusión, en comparación con el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida. Los síntomas fueron: síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de MabThera, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente.


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


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

35/97



Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de MabThera y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad estos episodios.

Infecciones

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

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

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

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

Inmunogenicidad

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

Neoplasias malignas

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

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

aj

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

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

Anomalías de laboratorio

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

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

Experiencia poscomercialización

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

Infecciones e infestaciones

Leucoencefalopatía multifocal progresiva y reactivación de la hepatitis B.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Neutropenia, neutropenia tardía y reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Reacciones relacionadas con la infusión.

Sobredosificación

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.236.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

Después de la comercialización, se notificaron cinco casos de sobredosis de rituximab. 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.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

Período de validez

30 meses.

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

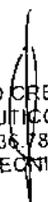
Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada para infusión debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa en forma inmediata, el tiempo de almacenamiento hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a 24 horas a 2° C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

Precauciones especiales de conservación

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

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

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



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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

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

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

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

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

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

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

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

Fecha de la última revisión: Enero 2013.
RI + CDS: 22.0S.

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

2577



<p>Tarjeta de Alerta del Paciente: MabThera en Artritis Reumatoidea</p> <p>Esta Tarjeta de alerta contiene información importante de seguridad que Ud. necesita conocer antes de administrarle MabThera y durante el tratamiento con MabThera.</p> <ul style="list-style-type: none"> Muestre esta tarjeta a cualquier médico involucrado con el cuidado de su salud. <p>Infecciones</p> <p>MabThera puede incrementar el riesgo de contraer infecciones.</p> <p><i>Antes de iniciar el tratamiento con MabThera:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Ud. no debe ser tratado con MabThera si padece una infección activa o problemas graves con su sistema inmune. COMUNÍQUELE A SU MÉDICO SI ESTÁ RECIBIENDO O HA RECIBIDO MEDICACIONES QUE PUEDAN AFECTAR SU SISTEMA INMUNE, TALES COMO QUIMIOTERAPIA O AGENTES INMUNOSUPRESORES. <p><i>Durante o después del tratamiento con MabThera:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Si Ud. desarrolla síntomas sugestivos de infección tales como fiebre, tos persistente, pérdida de peso, o cansancio, procure ser atendido por un médico inmediatamente. Muy raramente, algunos pacientes tratados con MabThera han desarrollado una infección seria del sistema nervioso central llamada Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) que ha sido fatal. Los síntomas de LMP incluyen pérdida de la memoria, problemas de concentración, dificultad para caminar y/o pérdida de la visión. Ud. debe avisarle al médico inmediatamente si experimenta alguno de estos síntomas. 	<p>Fechas del tratamiento con MabThera:</p> <p>Fecha de inicio:</p> <p>Fecha del último ciclo de tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Para más información consulte el prospecto de MabThera. Asegúrese de tener una lista de todas las medicaciones que está recibiendo cuando concorra a la visita médica. <p>Nombre del Paciente:</p> <p>Nombre del Médico:</p> <p>Número de teléfono del Médico:</p> <ul style="list-style-type: none"> DEBIDO A QUE EL ESTADO DE INMUNODEPRESIÓN CAUSADO POR MABTHERA PUEDE EXTENDERSE DURANTE VARIOS MESES. LOS EFECTOS ADVERSOS PUEDEN OCURRIR DESPUÉS DE HABER SUSPENDIDO LA MEDICACIÓN. POR ESTE MOTIVO, CONSERVE ESTA TARJETA HASTA 24 MESES DESPUÉS DE HABER SUSPENDIDO EL TRATAMIENTO.
--	--

Fecha de la última revisión: Enero 2013.
RI + CDS: 22.0S.

7

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

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
MabThera® 100 mg y 500 mg concentrado para solución para infusión
Rituximab

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Esta información puede ser importante para usted.

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

Contenido de la Información para el paciente

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

1. QUÉ ES MABTHERA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

MabThera contiene un anticuerpo (rituximab), un tipo de proteína, que se une a la superficie de un tipo de glóbulos blancos, los linfocitos B. Cuando rituximab se une a la superficie de estas células, causa su muerte.

MabThera puede utilizarse para tratar tres enfermedades distintas. Su médico puede recetarle este medicamento para el tratamiento de:

(2)

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.738
DIRECTOR TECNICO

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

a) Linfoma No-Hodgkin

Linfoma no-Hodgkin es una enfermedad del sistema linfático en la que están implicados los linfocitos B, causando algunos de los síntomas que puede padecer. MabThera puede utilizarse solo o con otros fármacos que su médico le recete para inducir la remisión de su enfermedad. MabThera puede emplearse como tratamiento continuo (de mantenimiento) durante 2 años en pacientes que hayan respondido a la terapia de inducción.

b) Leucemia linfática crónica

La leucemia linfática crónica (LLC) es la forma más común de la leucemia en adultos. Están implicados los linfocitos B, los cuales se producen desde la médula ósea y se desarrollan en los nódulos linfáticos. Los pacientes con LLC tienen demasiados linfocitos anómalos que se acumulan principalmente en la médula ósea y en la sangre. La proliferación de estos linfocitos puede ser la causa de alguno de los síntomas que puede padecer. MabThera en combinación con quimioterapia destruye estas células, las cuales gradualmente van desapareciendo del organismo por procesos biológicos.

c) Artritis reumatoidea

MabThera se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoidea que es una enfermedad de las articulaciones. Están implicados los linfocitos B, causando algunos de los síntomas que puede padecer. MabThera se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoidea en personas que ya hayan sido tratadas con otros medicamentos, que bien han dejado de funcionar, no han funcionado lo suficientemente bien o han causado efectos adversos. MabThera normalmente se emplea junto con otro medicamento llamado metotrexato.

Mabthera reduce el daño que la artritis reumatoidea produce en las articulaciones y mejora la capacidad para realizar las actividades diarias normales.

Las mejores respuestas de MabThera se observan cuando es positivo la prueba sanguínea del factor reumatoide (FR) y/o la prueba del anti - Péptido Cíclico Citrunilado (anti-PCC). Ambos test suelen ser positivos en pacientes con artritis reumatoidea y ayudan a confirmar el diagnóstico.

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. Composición de MabThera*).
- Tiene alguna infección activa, grave o disminuida gravemente la función de su sistema inmune.

Consulte con su médico si tiene dudas.


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


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

2577



Antes del tratamiento con MabThera advierta a su médico si:

- Piensa que tiene una hepatitis infecciosa o la ha tenido en el pasado. En pocos casos, pacientes que habían tenido hepatitis B, pueden sufrir una recaída que ha sido fatal en muy raras ocasiones. Los pacientes con antecedentes de infección por hepatitis B serán vigilados rigurosamente por su médico para detectar posibles signos de activación de hepatitis B.
- Está en tratamiento para la hipertensión. Puede que le pidan que no tome sus medicamentos durante las 12 horas anteriores a la infusión de MabThera. Algunas personas sufren una caída de tensión durante la infusión.
- Ha tenido alguna enfermedad cardíaca (angina de pecho, palpitaciones o insuficiencia cardíaca) o tiene antecedentes de problemas respiratorios.

Su médico tendrá especial cuidado durante el tratamiento con MabThera (en cualquiera de los casos descritos anteriormente).

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Mabthera:

- Avise a su médico si está tomando o ha tomado medicamentos que puedan afectar a su sistema inmunitario, así como quimioterápicos o agentes inmunosupresores.

Si padece artritis reumatoidea también debe advertir a su médico:

- Si piensa que puede tener alguna infección, incluso aunque sea leve como un resfriado. Las células contra las que va dirigido MabThera ayudan a combatir las infecciones, por lo que debe esperar a que la infección haya pasado antes de recibir MabThera. Advierta también a su médico si ha sufrido muchas infecciones en el pasado o si padece alguna infección grave.
- Si piensa que puede necesitar vacunarse en un futuro cercano, incluidas las vacunas necesarias para viajar a otros países. Algunas vacunas no deben ser administradas al mismo tiempo que MabThera o en los meses siguientes a su administración. Su médico comprobará si necesita alguna vacuna antes de recibir MabThera.

Actualmente la información sobre el tratamiento en niños y adolescentes con MabThera es limitada; en el caso de pacientes menores de 18 años, el paciente o sus padres/tutores deben consultar con su médico si MabThera es el tratamiento adecuado.

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

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

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Ello incluye los fármacos de venta libre y las hierbas medicinales. Esto es muy importante, ya que recibir más de un medicamento al mismo tiempo puede potenciar o debilitar el efecto de los mismos. Por lo tanto, MabThera no debe ser usado con otros productos si su médico no le ha confirmado que es seguro hacerlo.

Embarazo, lactancia y métodos anticonceptivos

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

Si está en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MabThera y hasta 12 meses después de finalizar el mismo.

Es posible que MabThera pase a la leche materna y, por lo tanto, no debe amamantar durante el tratamiento con MabThera y hasta 12 meses después de finalizar el mismo.

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

MabThera se administra en infusión intravenosa (goteo en una vena). Un profesional sanitario le mantendrá en observación durante la administración de MabThera por si sufre algún efecto adverso durante la infusión.

Antes de la infusión se le administrarán medicamentos para prevenir o reducir posibles reacciones a MabThera.

a) Si está en tratamiento para el linfoma no-Hodgkin

Si sólo está siendo tratado con MabThera, recibirá una infusión a la semana hasta un total de cuatro infusiones (días 1, 8, 15 y 22), de forma que un ciclo de tratamiento completo normalmente durará 22 días. Se pueden repetir los ciclos de tratamiento con MabThera.

Si está siendo tratado con MabThera en combinación con otros fármacos, se le administrará una infusión de MabThera el mismo día que los otros medicamentos, los cuales se administran generalmente 8 veces en intervalos de 3 semanas.


LUIS ALBERTO OFESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.489
DIRECTOR TECNICO


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

2577



Si ha respondido a la terapia y sigue en tratamiento continuado (mantenimiento) con MabThera, recibirá una infusión de MabThera cada 2 ó 3 meses (según indique se médico) durante 2 años.

Su médico puede cambiar el número de infusiones dependiendo de su enfermedad.

b) Si está en tratamiento para leucemia linfática crónica

Cuando esté siendo tratado con MabThera en combinación con quimioterapia, recibirá infusiones de MabThera el día 0 del ciclo 1, después en el día 1 de cada ciclo, hasta llegar a 6 ciclos en total. Cada ciclo tiene una duración de 28 días. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de MabThera.

Su médico decidirá si debe recibir una terapia de apoyo.

c) Si está en tratamiento para la artritis reumatoidea

Cada ciclo de tratamiento se compone de dos infusiones, ambas separadas por un intervalo de 2 semanas. Se pueden repetir los ciclos de tratamiento con MabThera. Dependiendo de los signos y síntomas de su enfermedad, su médico podrá decidir si en algún momento debe recibir una dosis mayor de MabThera, lo que puede ocurrir pasados unos meses.

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 sufran. 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 a la infusión

Durante o pasadas las 2 horas siguientes a la primera infusión, puede tener fiebre, escalofríos y temblores. Otros efectos adversos menos frecuentes que algunos pacientes pueden tener son: dolor en el sitio de la infusión, ampollas y picazón en la piel, náuseas y vómitos, cansancio, dolor de cabeza, dificultad al respirar, hinchazón de la lengua o garganta, picazón o congestión nasal, vómitos, rubor o palpitaciones, ataque al corazón o bajo número de plaquetas. Si padece alguna enfermedad cardíaca o una angina de pecho, estas reacciones podrían empeorar. **Advierta inmediatamente a la persona que le está administrando la infusión** si tiene cualquiera de estos síntomas, ya que puede necesitar una infusión más lenta o interrumpirla. Puede necesitar un tratamiento adicional con antihistamínicos o paracetamol. Cuando los síntomas desaparezcan o mejoren, la infusión puede continuar. Después de la segunda infusión es menos probable que aparezcan estos episodios. Su médico puede decidir no continuar su tratamiento con MabThera si usted tiene reacciones graves a la infusión.

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

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

257



Infecciones

Advierta a su médico si después del tratamiento con MabThera tiene algún síntoma de infección, como fiebre, tos, dolor de garganta, molestia al orinar, o si comienza a sentir cansancio o malestar general. Puede contraer infecciones más fácilmente después del tratamiento con MabThera. Normalmente son resfriados, pero se han comunicado casos de neumonía o de infecciones urinarias.

En muy raras ocasiones, algunos pacientes que estaban siendo tratados con MabThera tuvieron infecciones graves en el cerebro, las cuales fueron mortales. Se han producido casos muy raros, generalmente en pacientes que utilizan MabThera para tratamiento del linfoma no-Hodgkin, de infección cerebral general grave, que ha resultado fatal. **Advierta a su médico inmediatamente** si tiene pérdidas de memoria, problemas de concentración, dificultad para caminar o pérdida de visión.

Si está en tratamiento para artritis reumatoidea su médico debe haberle entregado una Tarjeta de alerta del Paciente, donde también encontrará esta información. Es importante que lleve esta tarjeta y se la muestre a su pareja o cuidador.

Otros efectos adversos

a) Si está en tratamiento para el linfoma no-Hodgkin o Leucemia linfática crónica

Los efectos adversos más frecuentes debidos a MabThera (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes) son:

- Infecciones tales como neumonía (bacteriana) y herpes (vírico) o inflamación de bronquios (bronquitis).
- Número bajo de glóbulos blancos, con o sin fiebre, número bajo de plaquetas en sangre.
- Reacciones alérgicas después de la infusión.
- Náuseas.
- Exantema, picazón, calvas en el cuero cabelludo, fiebre, escalofríos, debilidad física, dolor de cabeza.
- Disminución de la inmunidad (reducción en los niveles de IgG).

Los efectos adversos frecuentes debidos a MabThera (afectan a más de 1 de cada 100 pacientes) incluyen:

- Infecciones tales como sepsis y neumonía (bacteriana), herpes y hepatitis B (viral) o candidiasis (por hongos), inflamación de bronquios (bronquitis) y senos nasales (sinusitis), u otras infecciones generales de origen desconocido.
- Bajo número de glóbulos rojos, 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.

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

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

- 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 contusiones en 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 (infarto de miocardio, irregular velocidad de latido, latidos anormalmente rápidos).
- Aumento o disminución de la tensión, hipotensión al incorporarse.
- Inflamación, irritación o presión en los pulmones, garganta y/o cavidades nasales, dificultad al respirar, poco oxígeno para los órganos del cuerpo, tos.
- Vómitos, diarrea, dolor abdominal, irritación y/o ulceraciones en la garganta y la boca, dificultades al tragar, estreñimiento, indigestión. Alteraciones alimentarias: descenso en la cantidad de comida ingerida con una peligrosa pérdida de peso.
- Alteraciones en la piel, sensación de quemazón, sensación de picazón, aumento de la sudoración, sudoración nocturna.
- Alteraciones músculo-esqueléticas: incremento anormal de la tensión muscular, dolor, dolor en las articulaciones, dolor muscular, dolor de espalda y cuello.
- Trastornos generales, dolor del tumor, enrojecimiento de la cara y otras áreas de la piel, malestar general o inquietud, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.

Los efectos adversos poco frecuentes debidos a MabThera (afectan a más de 1 de cada 1.000 pacientes) incluyen:

- Trastornos en la coagulación, disminución en la producción de células sanguíneas, reducción autoinmune de glóbulos rojos, inflamación/ hinchazón de nódulos linfáticos.
- Decaimiento, pérdida de interés por las actividades habituales, nerviosismo.
- Cambios en el sentido del gusto.
- Alteraciones cardíacas (infarto de miocardio, aumento anormal de la velocidad de latido, disminución de la velocidad de latido, latido irregular, dolor de pecho). Inflamación, irritación y/o presión en los pulmones, asma, dificultad al respirar.
- Aumento abdominal.
- Dolor en el lugar de infusión.

Los efectos adversos muy raros debidos a MabThera (comunicados en menos de 1 de cada 10.000 pacientes) incluyen:

- Aumento temporal de las inmunoglobulinas, alteraciones químicas en la sangre causada por la ruptura de las células cancerosas que mueren, lo que también puede conducir a problemas en riñón.
- Daño en nervios de brazos y piernas, parálisis facial.
- Problemas cardíacos (insuficiencia cardíaca).

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

ANDREA F. MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

- Inflamación de los vasos sanguíneos, incluyendo las que conducen a los síntomas de la piel.
- Perforación de la pared del intestino.
- Problemas en el riñón (insuficiencia renal).
- Formación de graves ampollas en la piel que pueden ser mortales.

Efectos que ocurren con una frecuencia no conocida:

- Disminución retardada de células blancas en la sangre.
- Relacionados con la infusión: inmediata reducción de las plaquetas (reversible), en casos raros puede ser fatal.
- Pérdida de audición.
- Pérdida de otros sentidos.

1. Si está en tratamiento para la artritis reumatoidea

Los efectos adversos más frecuentes debidos a MabThera (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes) son:

- Infecciones, tales como la neumonía (bacteriana).
- Dolor al orinar (infección del tracto urinario).
- Reacciones alérgicas, lo más probable es que ocurran durante la infusión pero pueden ocurrir hasta 24 horas después de la misma.
- Cambios en la presión sanguínea, náuseas, erupciones, fiebre, sensación de sofoco, taponamiento de la nariz, estornudos, temblores, latido rápido del corazón y cansancio.
- Dolor de cabeza.

Los efectos adversos frecuentes debidos a MabThera (afectan a más de 1 de cada 100 pacientes) incluyen:

- Infecciones, tales como inflamación de los bronquios (bronquitis).
- Sensación de acaloramiento, dolor intermitente en la nariz, mejillas y ojos (sinusitis), dolor en el abdomen, vómitos y diarrea, problemas respiratorios.
- Infección por hongos en los pies (pie de atleta).
- Aumento de los niveles de colesterol en sangre.
- Sensaciones anormales de la piel, tales como entumecimiento, hormigueo, pinchazos o ardor, ciática, dolor de cabeza, mareo.
- Pérdida del cabello.
- Ansiedad, depresión.
- Dispepsia, diarrea, acidez con reflujo, irritación y/o ulceración de la garganta y la boca.
- Dolor en el abdomen, espalda, músculos y/o articulaciones.

9

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

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

Los efectos adversos poco frecuentes debidos a MabThera (afectan a más de 1 de cada 1.000 pacientes) incluyen:

- Retención del exceso de fluidos en cara y cuerpo.
- Inflamación, irritación y/ o presión de los pulmones y garganta, tos.
- Reacciones de la piel, incluyendo urticaria, prurito y erupciones cutáneas.
- Reacciones alérgicas, incluyendo sibilancia o dificultad para respirar, hinchazón de la cara y la lengua, colapso.

Los efectos adversos muy raros debidos a MabThera (afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes) incluyen:

- Un grupo de síntomas que se da pocas semanas de la infusión de MabThera e incluye reacciones alérgicas, tales como sarpullido, prurito, dolor articular, inflamación de los ganglios linfáticos y fiebre.

Otros efectos adversos raros debido a MabThera incluyen un descenso del número de glóbulos blancos en la sangre (neutrófilos) que ayudan a combatir las infecciones. Algunas infecciones pueden ser graves (*ver información sobre las Infecciones dentro de esta Sección*).

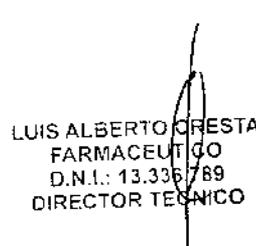
MabThera también puede causar cambios en las pruebas de laboratorio llevadas a cabo por su médico. Estos incluyen una disminución en la cantidad de ciertas proteínas específicas en la sangre (inmunoglobulinas) que ayudan a proteger contra la infección.

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

Si usted experimenta algún efecto adverso, informe a su médico, incluso si se trata de algún efecto adverso que no se hubiere incluido en esta Información para el paciente.

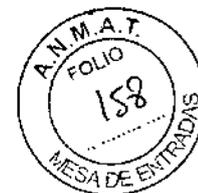
5. CONSERVACIÓN DE MABTHERA

- 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". La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Conservar los viales en heladera a una temperatura entre 2° C a 8° C.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.


 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

2577



- 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

Composición de MabThera

100 mg/10 ml:

- El principio activo es rituximab. Cada vial contiene un total de 100 mg de rituximab (10 mg/ml).
- Los otros ingredientes son polisorbato 80, cloruro de sodio, citrato de sodio dihidrato, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico y agua destilada.

500 mg/50 ml:

- El principio activo es rituximab. Cada vial contiene un total de 500 mg de rituximab (10 mg/ml).
- Los otros ingredientes son polisorbato 80, cloruro de sodio, citrato de sodio dihidrato, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico y agua destilada.

Aspecto de MabThera y contenido del envase

MabThera es una solución transparente e incolora que se presenta como un concentrado para solución para infusión.

Se suministra en un vial con un concentrado para solución para infusión de 100 mg/10 ml, con una concentración de 10 mg/ml, en envases de 2 viales.

Se suministra en un vial con un concentrado para solución para infusión de 500 mg/50 ml, con una concentración de 10 mg/ml, en envases de 1 vial.

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

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

Fecha de la última revisión: Enero 2013.

RI + CDS: 22.0S.

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

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