



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000341-21-2

VISTO el expediente 1-47-2002-000341-21-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. e. I. solicita la autorización de la modificación de Vida Útil e Indicaciones y la autorización de Prospectos e Información para el Paciente para la Especialidad Medicinal denominada MABTHERA®/ RITUXIMAB 100 MG/ 10 ML; 500 MG/ 50 ML, Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, aprobado por Certificado N° 46.821.

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

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

Que en relación a la notificación de cambios en los métodos analíticos utilizados para controlar lotes de principio activo y producto terminado para la liberación y periodo de validez del producto, no se encuentran objeciones, no siendo estos datos característicos del producto incluidos en el certificado del producto pudiendo ser implementados a partir de su notificación.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. e. I. la modificación de Vida Útil e Indicaciones presentado para la Especialidad Medicinal denominada MABTHERA®/ RITUXIMAB 100 MG/ 10 ML; 500 MG/ 50 ML, Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, aprobado por Certificado N° 46.821.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.821 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2021-93575515-APN-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de Información para el Paciente que consta en el Anexo IF-2021-93575374-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones que figura como documento IF-2021-93574594-APN-DECBR#ANMAT; el que deberá ser anexado al certificado de autorización correspondiente.

ARTICULO 6°.- Hágase saber al interesado que no se encuentran objeciones a lo notificado respecto a las modificaciones en métodos de control de lotes de principio activo y producto terminado para la liberación y periodo de validez del producto, no siendo estos datos característicos del producto incluidos en el certificado del producto pudiendo ser implementados a partir de su notificación.

ARTICULO 7°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los prospectos e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000341-21-2

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

**MabThera®
Rituximab
Roche**

Concentrado para solución para infusión intravenosa

Industria alemana
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 y pediátricos para las siguientes indicaciones:

Linfoma no-Hodgkin (LNH)

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

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

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

Revisión marzo 2021: FINAL.

1

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

MabThera está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes pediátricos (edad \geq 6 meses a $<$ 18 años) con linfoma B difuso de célula grande CD20 positiva (LBDCG) en estadio avanzado no tratado previamente, linfoma de Burkitt (LB), leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras), leucemia linfoblástica aguda de células B maduras (LLA-B) o linfoma similar a Burkitt (LBL).

Leucemia linfática crónica (LLC)

MabThera está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con 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 (FNT).

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

Granulomatosis con poliangéitis y con poliangéitis microscópica

MabThera, en combinación con glucocorticoides, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis con poliangéitis (Wegener) (GPA) y con poliangéitis microscópica (PM), activa y grave.

MabThera, en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión de pacientes pediátricos (de edad \geq 2 a $<$ 18 años) con GPA (Wegener) y con PM, activa y grave.

Pénfigo vulgar

MabThera está indicado para el tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar (PV) de moderado a grave.

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC02.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Anticuerpos monoclonales.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no-glucosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros. El antígeno se expresa en más del 95% de todos los linfomas no-Hodgkin (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 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 Fc γ 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 por neoplasias hematológicas, la recuperación de células B comenzó a los 6 meses de tratamiento y en general se recuperaron los niveles normales en 12 meses después de finalizado el tratamiento, aunque en algunos pacientes se requirió un lapso más prolongado (hasta un tiempo medio de recuperación de 23 meses después de la terapia de inducción).

Revisión marzo 2021: FINAL.

3

En pacientes con artritis reumatoidea, se observa una depleción inmediata de células B en sangre periférica después de las dos infusiones de 1.000 mg de MabThera separadas por un intervalo de 14 días. El recuento de células B en sangre periférica empieza a aumentar desde la semana 24 y la evidencia de repoblación se observa, en la mayoría de los pacientes, en la semana 40, independientemente de que MabThera se administre en monoterapia o en combinación con metotrexato. En una pequeña proporción de pacientes la depleción de células B periféricas se ha prolongado durante 2 años o más después de la última dosis con MabThera. En pacientes con GPA o PM el número de células B en sangre periférica disminuyó a menos de 10 células/ μ l después de dos infusiones semanales de rituximab 375 mg/m², y ese nivel se mantuvo en muchos pacientes a los 6 meses. La mayoría de los pacientes (81%) mostraron signos de recuperación de células B, con recuentos de > 10 células/ μ l a los 12 meses, aumentando al 87% de los pacientes a los 18 meses.

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 como 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 13,0 meses. En un análisis de subgrupos, la TRG fue mayor en pacientes con subtipos histológicos de la IWF (*International Working Formulation*), B, C y D si se compara con el subtipo IWF A (58% comparado con 12%), la TRG fue superior en pacientes cuyo diámetro mayor de la lesión más grande era < 5 cm en comparación con > 7 cm (53% comparado con 38%) y la TRG también fue superior en pacientes 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 pacientes sin TAMO. Ni los factores como la edad, sexo, grado del linfoma, diagnóstico inicial, presencia o ausencia de enfermedad *bulky*, LDH normal o elevada ni la presencia de enfermedad extranodal tuvieron un efecto estadísticamente significativo (test de exactitud de Fischer) sobre la respuesta de MabThera. 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 los pacientes sin afectación de la médula ósea (p = 0,0186). Este hallazgo no fue apoyado por un análisis de regresión logística por etapas en el cual se identificaron los siguientes factores pronósticos: tipo histológico, positividad basal para bcl-2, resistencia a la última quimioterapia administrada y enfermedad *bulky*.

Tratamiento inicial, semanal, 8 dosis

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

Tratamiento inicial, enfermedad bulky, semanal, 4 dosis

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

Retratamiento, semanal, 4 semanas

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

Tratamiento inicial en combinación con quimioterapia

En un ensayo abierto, aleatorizado, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados previamente recibieron quimioterapia CVP (ciclofosfamida: 750 mg/m², vincristina: 1,4 mg/m² hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisona: 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. La eficacia se evaluó 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 que recibió CVP en lo que respecta a la variable principal de eficacia, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) (27 meses comparado con 6,6 meses; $p < 0,0001$; *log rank test*). La proporción de pacientes con respuesta antitumoral (RC, respuesta completa no confirmada RCnc, RP) fue significativamente superior ($p < 0,0001$ test Chi-cuadrado) en el grupo R-CVP (80,9%) que en el grupo CVP (57,2%). El tratamiento con R-CVP prolongó significativamente el tiempo hasta progresión de la enfermedad o fallecimiento en comparación con CVP, 33,6 meses y 14,7 meses, respectivamente ($p < 0,0001$; *log rank test*). La mediana de duración de la respuesta fue de 37,7 meses en el grupo R-CVP y de 13,5 meses en el grupo CVP ($p < 0,0001$; *log rank test*).

La diferencia entre los grupos de tratamiento con respecto a la sobrevida global fue clínicamente significativa ($p = 0,029$; *log rank test* estratificado por centros): la tasa de sobrevida a los 53 meses fue del 80,9% para pacientes del grupo R-CVP comparada con el 71,1% para los del grupo CVP.

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

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.

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular previamente no tratado

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

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

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

Los datos procedentes del seguimiento de los pacientes en el estudio (mediana de seguimiento de 9 años) confirmaron el beneficio a largo plazo de la terapia de mantenimiento con MabThera en términos de SLP, SLE, TNTL y TNTQ (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de los resultados de eficacia para el mantenimiento con MabThera versus observación en el análisis primario definido por protocolo y luego de una mediana de seguimiento de 9 años (análisis final)

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

Tabla 2. Resumen de los resultados de eficacia para el mantenimiento con MabThera versus observación en el análisis primario definido por protocolo y luego de una mediana de seguimiento de 9 años (análisis final) (continuación)

| Parámetros de eficacia | Análisis primario (mediana de FU: 25 meses) | | Análisis final (mediana de FU: 9,0 años) | |
|--------------------------------------|--|---------------------|---|---------------------|
| | Observación N = 513 | MabThera N = 505 | Observación N = 513 | MabThera N = 505 |
| TNTQ (mediana) | NE | NE | 9,32 años | NE |
| Valor de p logarítmico-ordinal | 0,0011 | | 0,0004 | |
| Hazard ratio (IC 95%) | 0,60 (0,44; 0,82) | | 0,71 (0,59; 0,86) | |
| Reducción del riesgo | 40% | | 39% | |
| Tasa de respuesta global* | 55% | 74% | 61% | 79% |
| Valor de p de la prueba Chi-cuadrado | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Odds ratio (IC 95%) | 2,33 (1,73; 3,15) | | 2,43 (1,84; 3,22) | |
| Tasa de respuesta completa (RC/RCi)* | 48% | 67% | 53% | 67% |
| Valor de p de la prueba Chi-cuadrado | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Odds ratio (IC 95%) | 2,21 (1,65; 2,94) | | 2,34 (1,80; 3,03) | |

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

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

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

Linfoma folicular en recaída o refractario

En un ensayo de fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, en la primera fase se distribuyeron aleatoriamente, 465 pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario para recibir un tratamiento de inducción con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; n = 231) o bien MabThera más CHOP (R-CHOP, n = 234). Ambos grupos de tratamiento estuvieron 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 terapia de mantenimiento con MabThera (n = 167) u observación (n = 167). La terapia de mantenimiento con MabThera consistió en una infusión única de MabThera a una dosis 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 linfoma folicular en recidiva o refractario incluidos en la fase de inducción, con R-CHOP mejoró significativamente comparado con CHOP (Tabla 3).

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

| | CHOP | R-CHOP | Valor de p | Reducción del riesgo¹⁾ |
|---------------------------------|-------------|---------------|-------------------|--|
| <i>Eficacia primaria</i> | | | | |
| TRG ²⁾ | 74% | 87% | 0,0003 | ND |
| RC ²⁾ | 16% | 29% | 0,0005 | ND |
| RP ²⁾ | 58% | 58% | 0,9449 | ND |

¹⁾ Las estimaciones fueron calculadas por hazard ratio.

²⁾ La última respuesta tumoral evaluada por el investigador. La evaluación estadística primaria de la respuesta fue un test de tendencia de la respuesta completa versus respuesta parcial comparado con sin respuesta (p < 0,0001).
ND: no disponible; TRG: tasa de respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial

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

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

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

* Sólo aplicable a pacientes que consiguieron una respuesta completa (RC).

NA: no alcanzado; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Revisión marzo 2021: FINAL.

11

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 al tratamiento de inducción (RC o RP) (Tabla 4). La terapia de mantenimiento con MabThera prolongó en forma significativa la mediana de la SLP en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con CHOP (mediana de SLP: 37,5 meses comparado con 11,6 meses, $p < 0,0001$) y también en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con R-CHOP (mediana de SLP: 51,9 meses comparado con 22,1 meses, $p = 0,0071$). Si bien los subgrupos fueron reducidos, el tratamiento de mantenimiento con MabThera proporcionó un beneficio significativo respecto de la sobrevida global tanto en los pacientes respondedores a CHOP como para los pacientes respondedores a R-CHOP; aunque se necesita un seguimiento más prolongado para confirmar estos hallazgos.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes en adultos

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 B difuso de célula grande recibieron quimioterapia CHOP estándar (750 mg/m² de ciclofosfamida, 50 mg/m² de doxorubicina, 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 contó con una mediana de tiempo de seguimiento de aproximadamente 31 meses. Ambos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. El análisis final confirmó que el tratamiento con R-CHOP estaba asociado con una mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la duración de la sobrevida libre de eventos (variable principal de eficacia, donde los eventos fueron fallecimiento, recidiva o progresión del linfoma o inicio de un nuevo tratamiento anti-linfoma) ($p = 0,0001$). La estimación de la duración mediana de la sobrevida libre de eventos fue de 35 meses según las curvas de Kaplan-Meier en el grupo tratado con R-CHOP en comparación con 13 meses en el grupo con CHOP, lo cual representa una reducción del riesgo del 41%. Al cabo de 24 meses, la estimación de la sobrevida global fue de 68,2% en el grupo con R-CHOP en comparación con 57,4% en el grupo con CHOP. Un análisis posterior de la duración de la sobrevida global, con un período de seguimiento de 60 meses de mediana, confirmó el beneficio del tratamiento de R-CHOP respecto del CHOP ($p = 0,0071$), lo cual representa una reducción del riesgo del 32%.

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

Revisión marzo 2021: FINAL.

12

Datos 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 anticuerpo anti-medicamento (ADA), el 1,1% fueron positivos (4 pacientes).

Leucemia Linfática Crónica

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

En los estudios en primera línea, después de un tiempo de observación de 48,1 meses de mediana, la mediana de SLP fue de 55 meses en el grupo R-FC y de 33 meses en el grupo FC ($p < 0,0001$, *log rank test*). El análisis de 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 a las condiciones de inicio de la enfermedad (es decir, clasificación de Binet A – C) y fue confirmado con un seguimiento más prolongado (Tabla 6).

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

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

La tasa de respuesta y la tasa de RC se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado.

NA: no alcanzado; n.a: no aplicable

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

** : Solo aplicable a pacientes que consiguieron una RC.

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

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

IC: Intervalo de confianza

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

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

| Parámetros de eficacia | Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses) | | | 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 | NA | 0,2874 | 17% |
| Sobrevida libre de evento | 19,3 | 28,7 | 0,0002 | 36% |
| Tasas de respuesta (RC, nRP o RP) | 58,0% | 69,9% | 0,0034 | n.a. |
| - Tasa RC | 13,0% | 24,3% | 0,0007 | n.a. |
| Duración de la respuesta* | 27,6 | 39,6 | 0,0252 | 31% |
| Sobrevida libre de enfermedad (SLE)** | 42,2 | 39,6 | 0,8842 | -6% |
| Tiempo hasta un nuevo tratamiento | 34,2 | NA | 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; NA: no alcanzado, n.a.: no aplicable.

** Sólo aplicable a pacientes que lograron una RC.

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

Población pediátrica

Se realizó un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico de quimioterapia LMB (corticosteroides, vincristina, ciclofosfamida, dosis altas de metotrexato, citarabina, doxorubicina, etopósido y terapia intratecal triple fármaco [metotrexato/citarabina/corticosteroide]) solo o en combinación con MabThera en pacientes pediátricos con linfoma B difuso de célula grande CD20 positiva (LBDCG) en estadio avanzado no tratado previamente, linfoma de Burkitt (LB), leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras), leucemia linfoblástica aguda de células B maduras (LLA-B) o linfoma similar a Burkitt (LBL). El estadio avanzado se define como el estadio III con un nivel elevado de LDH (“B alto”), [LDH > dos veces el límite superior de los valores normales para adultos (> Nx2)] o cualquier estadio IV o LLA-B. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia con LMB o seis infusiones IV de MabThera a una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal en combinación con quimioterapia con LMB (dos durante cada uno de los dos ciclos de inducción y uno durante cada uno de los dos ciclos de consolidación) según el esquema Lymphome Malin B. Se incluyeron un total de 328 pacientes aleatorizados en los análisis de eficacia, de los cuales un paciente menor de 3 años recibió MabThera en combinación con quimioterapia con LMB.

Los dos brazos de tratamiento, LMB (quimioterapia LMB) y R-LMB (quimioterapia LMB con MabThera), estaban bien equilibrados con respecto a las características basales. Los pacientes tenían una edad media de 7 y 8 años en el brazo LMB y el brazo R-LMB, respectivamente.

Aproximadamente la mitad de los pacientes estaban en el grupo B (50,6% en el brazo LMB y 49,4% en el brazo R-LMB), 39,6% en el grupo C1 en ambos brazos, y 9,8% y 11,0% estaban en el grupo C3 en los brazos LMB y R-LMB, respectivamente. Según la estadificación de Murphy, la mayoría de los pacientes eran estadio III (45,7% en el brazo LMB y 43,3% en el brazo R-LMB) o LLA-B madura negativo en SNC (21,3% en el brazo LMB y 24,4% en el brazo R-LMB). Menos de la mitad de los pacientes (45,1% en ambos brazos) tenían afectación de la médula ósea, y la mayoría de los pacientes (72,6% en el brazo LMB y 73,2% en el brazo R-LMB) no tenían afectación del SNC. El criterio de valoración principal de eficacia fue sobrevida libre de evento (SLE), donde un evento se definió como la aparición de enfermedad progresiva, recaída, segunda neoplasia maligna, muerte por cualquier causa o falta de respuesta demostrada mediante la detección de células viables en masas residuales después del segundo ciclo CYVE, lo que ocurra primero. Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron sobrevida global (SG) y respuesta completa (RC).

En un análisis intermedio preespecificado con aproximadamente 1 año de mediana de seguimiento, se observó una mejoría clínicamente relevante en el criterio de valoración principal de SLE, con estimaciones de tasas a 1 año del 94,2% (IC 95%, 88,5% - 97,2%) en el brazo R-LMB comparado con el 81,5% (IC 95%, 73,0% - 87,8%) en el brazo LMB, y un Cox HR ajustado de 0,33 (IC 95%, 0,14 - 0,79). Por recomendación del IDMC (Comité Independiente de Monitorización de Datos) basada en este resultado, la aleatorización se detuvo y los pacientes en el brazo LMB pudieron cambiarse para recibir MabThera.

Los análisis de eficacia finales se realizaron en 328 pacientes aleatorizados con una mediana de seguimiento de 3,1 años. Los resultados se describen en la Tabla 8.

Tabla 8. Resumen de los resultados de eficacia finales (población ITT)

| Análisis | LMB (N = 164) | R-LMB (N = 164) |
|----------------------|--|--------------------------------|
| SLE | 28 eventos | 10 eventos |
| | <i>Log-rank test unilateral con un p-valor de 0,0006</i> | |
| | Cox HR ajustado 0,32 (IC 90%, 0,17 - 0,58) | |
| SLE en 3 años | 82,3% (IC 95%, 75,7 - 87,5) | 93,9% (IC 95%, 89,1 - 96,7) |
| SG | 20 muertes | 8 muertes |
| | <i>Log-rank test unilateral con un p-valor de 0,0061</i> | |
| | Cox HR ajustado 0,36 (IC 95%, 0,16 - 0,81) | |
| SG en 3 años | 87,3% (IC 95%, 81,2 - 91,6) | 95,1% (IC 95%, 90,5 - 97,5) |
| RC | 93,6% (IC 95%, 88,2 - 97,0) | 94,0% (IC 95%, 88,8 - 97,2) |

El análisis de eficacia primario mostró un beneficio clínicamente relevante en SLE de la adición de MabThera a la quimioterapia LMB frente a la quimioterapia LMB sola, con un HR de SLE de 0,32 (IC 90%, 0,17 – 0,58) según un análisis de regresión de Cox que se ajusta a la nacionalidad, al grupo histológico y al grupo terapéutico. El beneficio de la adición de MabThera a la quimioterapia LMB también se mostró en el criterio de valoración secundario de SG con un HR de 0,36 (IC 95%, 0,16 – 0,81).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar resultados de los ensayos realizados con MabThera en los diferentes grupos de la población pediátrica en linfoma folicular y leucemia linfática crónica y en la población pediátrica desde el nacimiento hasta < 6 meses de edad en el linfoma B difuso de célula grande CD20 positiva (*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).

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

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

Resultados de la actividad de la enfermedad

MabThera en combinación con metotrexato, aumentó significativamente el porcentaje de pacientes con una mejora mínima del 20% en la puntuación ACR, en comparación con los tratados únicamente con metotrexato (Tabla 9). 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).

Tabla 9. Respuesta clínica, resultado de la variable principal, del ensayo 1 (población ITT)

| | Resultados [†] | Placebo + MTX | MabThera +MTX (2 x 1.000 mg) |
|-----------------|--|----------------|---------------------------------|
| Ensayo 1 | | 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 ≤ 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 9). 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 tratados con metotrexato solo (Tabla 9).

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 en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos inhibidores de TNF, que recibieron MabThera en combinación con metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes que inicialmente recibieron metotrexato solo durante 56 semanas. De los pacientes que inicialmente recibieron sólo metotrexato, el 81% recibió MabThera como rescate entre las semanas 16 – 24, o en el estudio de extensión antes de la semana 56. Una alta proporción de pacientes que recibieron inicialmente el tratamiento con MabThera/MTX no tuvieron progresión en el índice de erosión en la semana 56 (Tabla 10).

Tabla 10. Resultados radiográficos en un año en el ensayo 1 (población mITT)

| | Placebo + MTX | Rituximab + MTX (2 x 1.000 mg) |
|--|----------------------|---|
| Ensayo 1 | 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 |

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; NS: no significativo.

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

Función física y resultados de calidad de vida

En los pacientes tratados con MabThera se observaron descensos significativos del índice de discapacidad (HAQ-DI) y del índice de fatiga (FACIT-Fatiga) en comparación con los que sólo habían recibido metotrexato. La proporción de pacientes tratados con MabThera que mostraban una mínima progresión clínicamente importante (MPCI) en HAQ-DI (definida por un descenso de la puntuación total individual de > 0,22) fue mayor que en los pacientes que recibieron sólo metotrexato (Tabla 11).

Se demostró también una mejora significativa en la calidad de vida relativa a la salud con la mejora significativa del índice de salud física (ISF) y del índice de salud mental (ISM) de SF-36. Además, un porcentaje significativamente mayor logró MPCI en estos índices (Tabla 11).

Tabla 11. Función física y los resultados de calidad de vida en el ensayo 1 en la semana 24

| Resultado† | Placebo+MTX | Mabthera+MTX (2 × 1000mg) |
|-------------------------------|----------------|------------------------------|
| | N = 201 | N = 298 |
| Diferencia media en HAQ-DI | 0,1 | -0,4*** |
| % HAQ-DI MPCI | 20% | 51% |
| Diferencia media en FACIT-T | -0,5 | -9,1*** |
| | N = 197 | N = 294 |
| Diferencia media en SF-36 PHS | 0,9 | 5,8*** |
| % SF-36 PHS MPCI | 13% | 48%*** |
| Diferencia media en SF-36 MHS | 1,3 | 4,7** |
| % SF-36 MHS MPCI | 20% | 38%* |

† Resultado a las 24 semanas.

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

Eficacia en pacientes seropositivos a auto-anticuerpos (FR y/o antiPCC)

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.

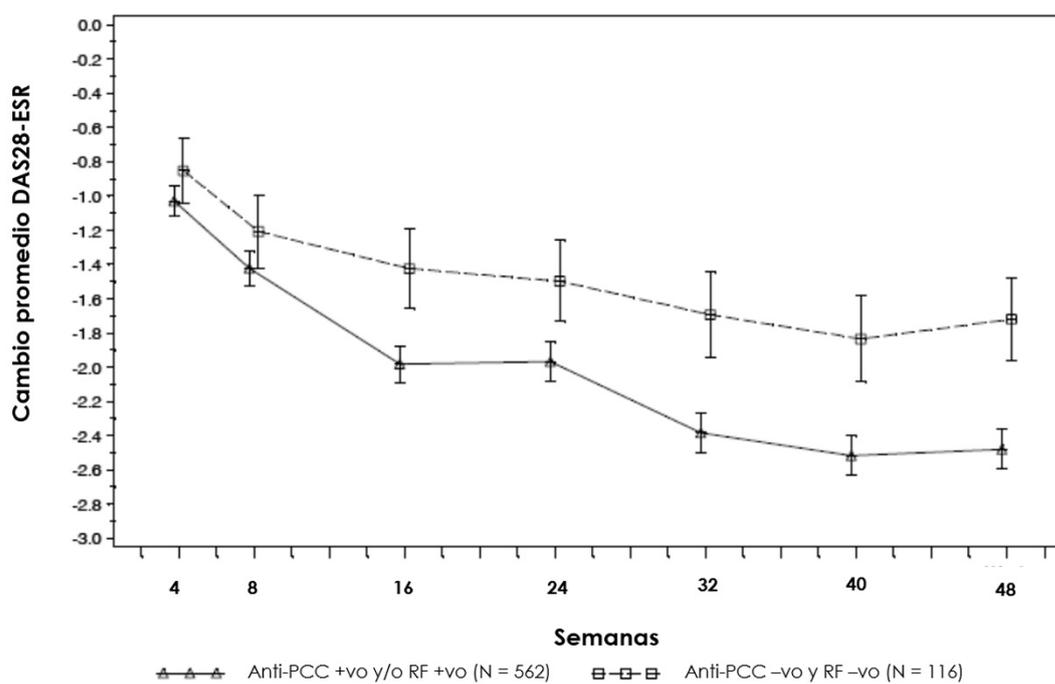
Los resultados de eficacia en pacientes tratados con MabThera fueron analizados en base al estado de auto-anticuerpos previo al comienzo del tratamiento. En la semana 24, los pacientes que eran seropositivos al FR y/o anti-PCC de base tenían una probabilidad significativamente mayor de alcanzar respuesta ACR20 y 50 comparado con los pacientes seronegativos ($p = 0,0312$ y $p = 0,0096$) (Tabla 12). Estos resultados se repitieron en la semana 48, cuando la seropositividad a los auto-anticuerpos 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 lograr respuestas ACR comparado con los pacientes seronegativos. Los pacientes seropositivos también tuvieron un descenso significativamente mayor en DAS28-ESR en comparación con los pacientes seronegativos (Figura 1).

Tabla 12. 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.

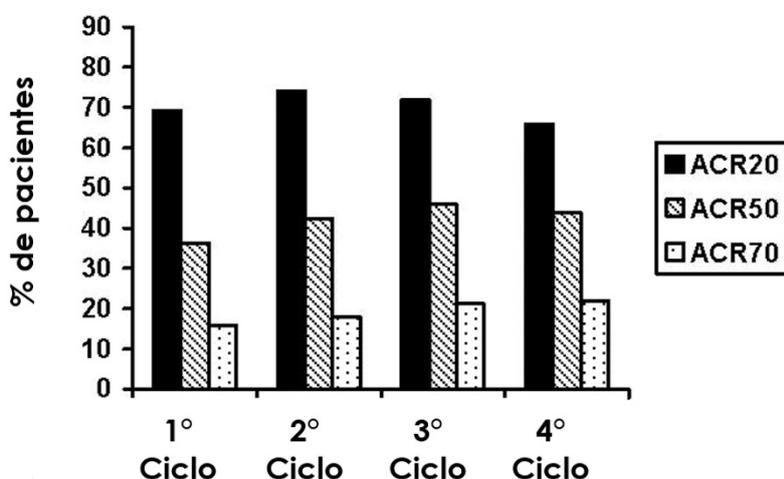
Figura 1. Cambio de DAS28-ESR basal según el estado basal de anticuerpos



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). Se comprobaron mejoras sostenidas en la función física como indica el índice de HAQ-DI y la proporción de pacientes que desarrollaron MPCÍ para HAQ-DI.

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



Datos de laboratorio

En total 392/3.095 (12,7%) pacientes con artritis reumatoidea dieron un resultado positivo de ADA en los análisis clínicos efectuados después del tratamiento con MabThera. La aparición de ADA 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 ADA 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 MabThera en los diferentes grupos de la población pediátrica con artritis autoinmune (*véase Posología y formas de administración, Población pediátrica*).

Experiencia clínica en granulomatosis con poliangéitis (GPA) y poliangéitis microscópica (PM)

Inducción de la remisión en adultos

En el estudio 1 de GPA/PM un total de 197 pacientes de 15 o más años de edad con GPA (75%) y PM (24%), grave y activa, se incluyeron y trataron en un ensayo de no inferioridad, con comparador activo, aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, controlado con placebo.

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

La variable principal fue conseguir la remisión completa a los 6 meses, definida como el Índice de Actividad de Vasculitis de Birmingham para Granulomatosis de Wegener (BVAS/GW) de 0, y sin tratamiento con glucocorticoides. El margen preestablecido de no inferioridad fue del 20%. El ensayo demostró no inferioridad de MabThera frente a ciclofosfamida para remisión completa (RC) a los 6 meses (Tabla 13).

La eficacia se observó tanto en pacientes con enfermedad recién diagnosticada como en pacientes con afección recurrente (Tabla 14).

Tabla 13. Porcentaje de pacientes adultos que alcanzaron la remisión completa a los 6 meses (población por intención de tratar*)

| | MabThera (N = 99) | Ciclofosfamida (N = 98) | Tratamiento diferente a (MabThera – ciclofosfamida) |
|------|------------------------------|------------------------------------|--|
| Tasa | 63,6% | 53,1% | 10,6% IC 95,1% ^b (-3,2%; 24,3%) ^a |

IC = intervalo de confianza.

* Imputación del peor caso.

^a La no inferioridad se demostró ya que el límite inferior (-3,2%) fue superior al margen de no inferioridad preestablecido (-20%).

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

Tabla 14. Remisión completa a los 6 meses por estado de la enfermedad

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

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

Remisión completa (RC) a los 12 y 18 meses

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

Evaluaciones de laboratorio

Un total de 23/99 (23%) pacientes tratados con MabThera desde el ensayo de inducción de la remisión dieron un resultado positivo de ADA a los 18 meses. Ninguno de los 99 pacientes tratados con MabThera fue positivo para ADA en el cribado. No hubo una tendencia aparente o un impacto negativo por la presencia de ADA en la seguridad o eficacia en el ensayo de inducción de la remisión.

Tratamiento de mantenimiento en adultos

Un total de 117 pacientes (88 con GPA, 24 con PM y 5 con vasculitis renal limitada asociada con ANCA) en la remisión de la enfermedad fueron aleatorizados para recibir azatioprina (59 pacientes) o MabThera (58 pacientes) en un ensayo prospectivo multicéntrico controlado y abierto. Los pacientes incluidos tenían entre 21 y 75 años de edad y tenían una enfermedad recién diagnosticada o recidivante en remisión completa después del tratamiento combinado con glucocorticoides y ciclofosfamida. La mayoría de pacientes eran ANCA positivos en el momento del diagnóstico o durante el curso de su enfermedad; tenía una vasculitis necrotizante de vasos pequeños confirmada histológicamente con un fenotipo clínico de GPA o PM o vasculitis renal limitada asociada con ANCA; o ambos.

La terapia de inducción de remisión incluyó prednisona i.v., administrada según el criterio del investigador, precedida en algunos pacientes por metilprednisolona y ciclofosfamida hasta que se logró la remisión después de 4 a 6 meses. En ese momento, y dentro de un máximo de 1 mes después de la última administración de ciclofosfamida, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir MabThera (dos infusiones i.v. de 500 mg separadas por dos semanas [en el día 1 y día 15] seguidas de 500 mg i.v. cada 6 meses durante 18 meses) o azatioprina (administrada por vía oral a una dosis de 2 mg/kg/día durante 12 meses, luego 1,5 mg/kg/día durante 6 meses y finalmente 1 mg/kg/día durante 4 meses [interrupción del tratamiento después de estos 22 meses]). El tratamiento con prednisona se redujo y luego se mantuvo en una dosis baja (aproximadamente 5 mg por día) durante al menos 18 meses después de la aleatorización. La disminución de la dosis de prednisona y la decisión de suspender el tratamiento con prednisona después del mes 18 se dejaron a decisión del investigador.

Todos los pacientes fueron monitorizados hasta el mes 28 (10 o 6 meses, respectivamente, después de la última infusión de MabThera o la dosis de azatioprina). Se requirió profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* para todos los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ menores a 250 por milímetro cúbico.

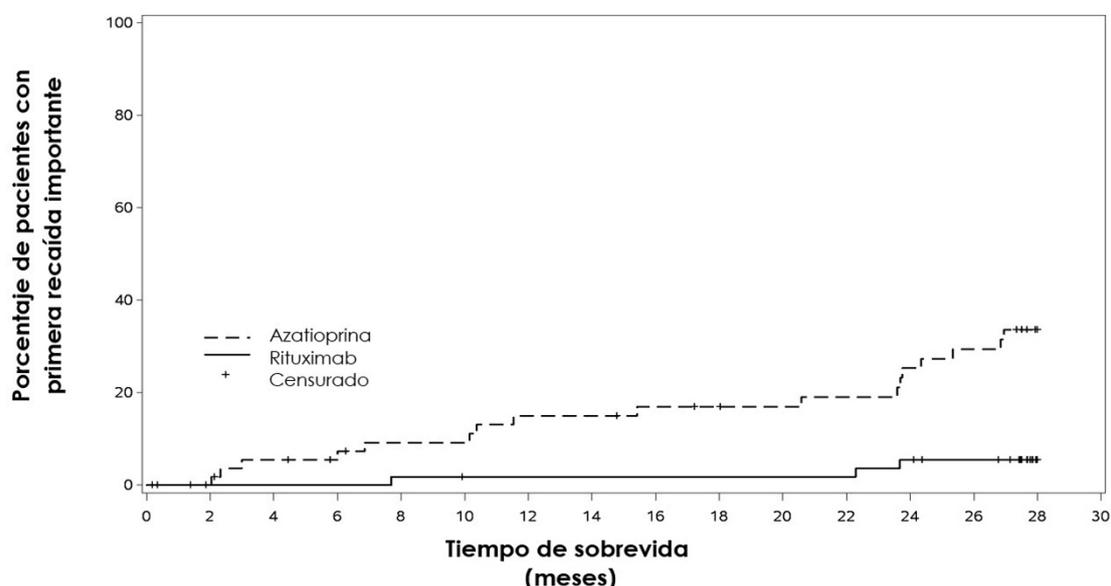
La medida de resultado primaria fue la tasa de recaída grave en el mes 28.

Resultados

En el mes 28, una recaída grave (considerada como la reaparición de datos clínicos o analíticos de vasculitis ([BVAS > 0] que podía llevar a insuficiencia o daño orgánico o podría ser potencialmente mortal) ocurrió en 3 pacientes (5%) en el grupo de MabThera y 17 pacientes (29%) en el grupo de azatioprina ($p = 0,0007$). Las recaídas menores (que no ponen en peligro la vida y que no implican daño orgánico mayor) ocurrieron en 7 pacientes en el grupo de MabThera (12%) y 8 pacientes en el grupo de azatioprina (14%).

Las curvas de tasas de incidencia acumulativa mostraron que el tiempo hasta la primera recaída grave era más prolongado en los pacientes con MabThera a partir del mes 2 y se mantenía hasta el mes 28 (Figura 3).

Figura 3. Curva de tasa de incidencia acumulativa del tiempo hasta la primera recaída grave



| Número de pacientes con recaída grave | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Azatioprina | 0 | 0 | 3 | 3 | 5 | 5 | 8 | 8 | 9 | 9 | 9 | 10 | 13 | 15 | 17 |
| Rituximab | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 |
| Número de pacientes con riesgo | | | | | | | | | | | | | | | |
| Azatioprina | 59 | 56 | 52 | 50 | 47 | 47 | 44 | 44 | 42 | 41 | 40 | 39 | 36 | 34 | 0 |
| Rituximab | 58 | 56 | 56 | 56 | 55 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 | 52 | 50 | 0 |

Nota: Los pacientes fueron censurados en el mes 28 si no tenían ningún evento.

Evaluaciones de laboratorio

Un total de 6/34 (18%) de los pacientes tratados con MabThera del ensayo clínico de terapia de mantenimiento desarrollaron ADA. No hubo una tendencia aparente o un impacto negativo de la presencia de ADA en la seguridad o eficacia en el ensayo clínico de terapia de mantenimiento.

Población pediátrica

Granulomatosis con poliangéitis (GPA) y poliangéitis microscópica (PM)

El estudio WA25615 (PePRS) fue un estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo, no controlado en pacientes pediátricos (≥ 2 a < 18 años) con GPA activo grave o PM, activa grave. La edad media de los pacientes en el estudio fue: 14 años (rango: 6 – 17 años) y la mayoría de los pacientes (20/25 [80%]) eran mujeres. Un total de 19 pacientes (75%) tenían GPA y 6 pacientes (24%) tenían PM al inicio del estudio. Dieciocho pacientes (72%) tuvieron una nueva enfermedad diagnosticada al ingresar al estudio (13 pacientes con GPA y 5 pacientes con PM) y 7 pacientes tuvieron una enfermedad recurrente (6 pacientes con GPA y 1 paciente con PM).

El diseño del estudio consistió en una fase inicial de inducción de remisión de 6 meses y un seguimiento de 18 meses como mínimo hasta un máximo de 54 meses (4,5 años) en total. Los pacientes debían recibir un mínimo de 3 dosis de metilprednisolona por vía intravenosa (30 mg/kg/día, no más de 1 g/día) antes de la primera infusión de MabThera IV. Si está indicado clínicamente, se pueden administrar dosis diarias adicionales (hasta tres) de metilprednisolona IV. El régimen de inducción de remisión consistió en cuatro infusiones IV una vez por semana de MabThera a una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, en los días de estudio 1, 8, 15 y 22 en combinación con prednisolona oral o prednisona a 1 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) disminuido a 0,2 mg/kg/día mínimo (máximo 10 mg/kg/día) en el sexto mes. Después de la fase de inducción de remisión, los pacientes podían, bajo criterio del investigador, recibir infusiones posteriores de MabThera en o después del sexto mes para mantener la remisión PVAS y controlar la actividad de la enfermedad (incluyendo enfermedad progresiva o brote) o para lograr la primera remisión.

Los 25 pacientes completaron las cuatro infusiones intravenosas una vez por semana para la fase de inducción de remisión de 6 meses. Un total de 24 a 25 pacientes completaron al menos 18 meses de seguimiento.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar la seguridad, los parámetros de farmacocinética y la eficacia de MabThera en pacientes con GPA pediátrico y PM (≥ 2 a < 18 años). Los objetivos de eficacia del estudio fueron exploratorios y se evaluaron principalmente mediante el puntaje de actividad de vasculitis pediátrica (PVAS) (Tabla 15).

Dosis acumulativa de glucocorticoides (IV y oral) al sexto mes

En el estudio WA25615 veinticuatro de 25 pacientes (96%) lograron una disminución gradual de los glucocorticoides orales a 0,2 mg/kg/día (o menor o igual a 10 mg/día, lo que fuera menor) en el mes 6 según/durante el protocolo de reducción de esteroides orales definido.

Se observó una disminución en la mediana del uso total de glucocorticoides orales desde la semana 1 (mediana = 45 mg de dosis equivalente de prednisona [RIQ: 35 – 60]) hasta el mes 6 (mediana = 7,5 mg [RIQ: 4 – 10]), que posteriormente se mantuvo en el mes 12 (mediana = 5 mg [RIQ: 2 – 10]) y en el mes 18 (mediana = 5 mg [RIQ: 1 – 5]).

Tratamiento de seguimiento

Durante el período de estudio general, los pacientes recibieron entre 4 y 28 infusiones de MabThera (hasta 4,5 años [53,8 meses]). Los pacientes recibieron hasta 375 mg/m² x 4 de MabThera, aproximadamente cada 6 meses a criterio del investigador. En total, 17 de 25 pacientes (68%) recibieron tratamiento adicional con rituximab en o después del mes 6 hasta el cierre común, 14 de estos 17 pacientes recibieron tratamiento adicional con rituximab entre el mes 6 y el mes 18.

Tabla 15. Estudio WA25615 (PePRS) – Remisión PVAS a mes 1, 2, 4, 6, 12 y 18

| Visita de estudio | Número de respuesta en remisión PVAS* (ratio de respuesta [%]) N = 25 | IC 95% ^a |
|-------------------|--|---------------------|
| Mes 1 | 0 | 0,0%, 13,7% |
| Mes 2 | 1 (4,0%) | 0,1%, 20,4% |
| Mes 4 | 5 (20,0%) | 6,8%, 40,7% |
| Mes 6 | 13 (52,0%) | 31,3%, 72,2% |
| Mes 12 | 18 (72,0%) | 50,6%, 87,9% |
| Mes 18 | 18 (72,0%) | 50,6%, 87,9% |

* PVAS de 0 y nivel de glucocorticoides reducido a 0,2 mg/kg/día (o 10 mg/día, lo que sea menor) en el momento de la evaluación.

^a Los resultados de eficacia son exploratorios y no se realizaron pruebas estadísticas formales para estas variables.

El tratamiento con MabThera (375 mg/m² x 4 infusiones) hasta el mes 6 fue idéntico para todos los pacientes. El tratamiento de seguimiento al mes 6 quedó a criterio del investigador.

Evaluaciones de laboratorio

Un total de 4/25 pacientes (16%) desarrollaron ADA durante el período de estudio general. Los limitados datos muestran que no se observó una tendencia en las reacciones adversas informadas en pacientes con ADA positivos.

No hubo una tendencia aparente o un impacto negativo de la presencia de ADA en la seguridad o la eficacia en los ensayos clínicos pediátricos de GPA y PM.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con MabThera en población pediátrica < 2 años de edad con GPA activa grave o PM, activa y grave. Consulte *Posología y formas de administración* para obtener información sobre el uso pediátrico.

Experiencia clínica en pénfigo vulgar

Estudio 1 de PV (estudio ML22196)

La eficacia y seguridad de MabThera en combinación con glucocorticoides a corto plazo y a dosis bajas (prednisona) fue evaluada en pacientes recién diagnosticados con pénfigo de moderado a grave (74 con pénfigo vulgar [PV] y 16 con pénfigo foliáceo [PF]) en este estudio aleatorizado, abierto, controlado, multicéntrico. Los pacientes tenían edades comprendidas entre los 19 y 79 años de edad y no habían recibido tratamiento previo para pénfigo. En la población con PV, 5 (13%) de los pacientes en el grupo de MabThera y 3 (8%) de los pacientes en el grupo con prednisona a dosis estándar sufrieron enfermedad moderada y 33 (87%) de los pacientes en el grupo de MabThera y 33 (92%) de los pacientes en el grupo de prednisona a dosis estándar sufrieron enfermedad grave según los criterios de gravedad definidos por Haman.

Los pacientes se estratificaron según la gravedad de la enfermedad basal (moderada o grave) y se aleatorizaron 1:1 para recibir MabThera con prednisona a dosis bajas o prednisona a dosis estándar. Los pacientes en el grupo de MabThera, si tenían enfermedad moderada, recibieron una infusión inicial de 1.000 mg en el día 1 del estudio en combinación con 0,5 mg/kg/día de prednisona oral reducida gradualmente durante 3 meses o 1 mg/kg/día de prednisona oral reducida gradualmente durante 6 meses si tenían enfermedad grave y una segunda infusión intravenosa de 1.000 mg en el día 15 del estudio. Se administraron infusiones de mantenimiento con MabThera de 500 mg en los meses 12 y 18. Los pacientes aleatorizados en el grupo de prednisona a dosis estándar, si tenían enfermedad moderada, recibieron una dosis inicial de 1 mg/kg/día de prednisona oral reducida gradualmente durante 12 meses o 1,5 mg/kg/día de prednisona oral reducida gradualmente durante 18 meses, si tenían enfermedad grave.

Los pacientes en el grupo de MabThera que sufrieron una recaída podían recibir una infusión adicional de MabThera 1.000 mg en combinación con una reintroducción o aumento de la dosis de prednisona. Las infusiones por recaída o de mantenimiento no se administraban antes de las 16 semanas luego de la infusión anterior.

La variable principal del estudio era la remisión completa (epitelización completa y ausencia de lesiones nuevas y/o existentes) en el mes 24 sin el uso de prednisona durante dos o más meses (RC *off* durante ≥ 2 meses).

Resultados del estudio 1 de PV

El estudio mostró resultados estadísticamente significativos de MabThera y prednisona a dosis baja frente a prednisona a dosis estándar para lograr RC *off* ≥ 2 meses al mes 24 en pacientes PV (véase Tabla 16).

Tabla 16. Porcentaje de pacientes con PV que lograron una remisión completa sin corticoides durante dos o más meses en el mes 24 (población con intención de tratar)

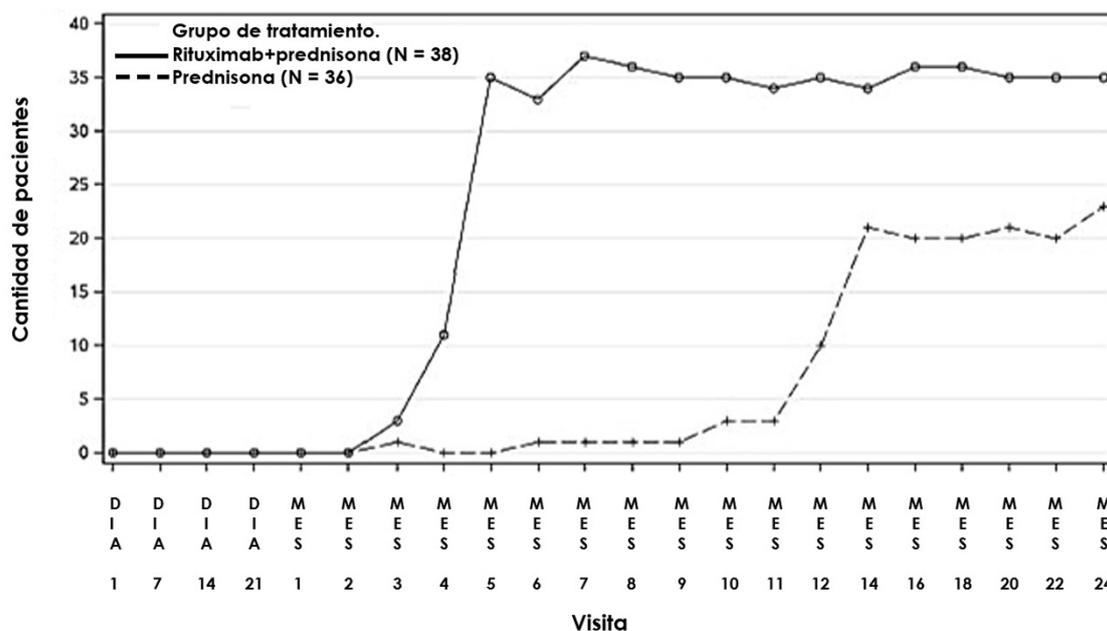
| | Rituximab + prednisona N = 38 | Prednisona N = 36 | Valor-p ^a | IC 95% ^b |
|---|----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Cantidad de personas que respondieron (tasa de respuesta [%]) | 34 (89,5%) | 10 (27,8%) | < 0,0001 | 61,7% (38,4; 76,5) |

^a Valor de p asociado al test exacto de Fisher con corrección mid-p.

^b Intervalo de confianza de 95% corregido por el intervalo Newcombe.

La cantidad de pacientes en tratamiento con rituximab y prednisona a dosis bajas, sin prednisona o con terapia mínima de prednisona (dosis de 10 mg o menos al día) comparado con los pacientes con dosis estándar de prednisona durante 24 meses muestra el efecto de MabThera como ahorrador de corticosteroides (Figura 4).

Figura 4. Cantidad de pacientes sin corticoides o en terapia mínima de corticosteroides (≤ 10 mg/día) en el tiempo



Evaluación retrospectiva de laboratorio Post-Hoc

Un total de 19/34 (56%) de pacientes con PV que fueron tratados con MabThera fueron positivos a anticuerpos ADA a los 18 meses. La relevancia clínica de la formación de ADA en pacientes con PV tratados con MabThera no es clara.

Revisión marzo 2021: FINAL.

32

Estudio 2 de PV (estudio WA29330)

En un estudio aleatorizado, doble-ciego, doble-simulado, de comparación activa, multicéntrico, se evaluó la eficacia y seguridad de MabThera en comparación con micofenolato mofetil (MFM) en pacientes con PV de moderado a grave que habían recibido 60 – 120 mg/día de prednisona oral o equivalente (1,0 – 1,5 mg/kg/día) en el momento de ingreso en el estudio y se disminuye gradualmente hasta alcanzar una dosis de 60 u 80 mg/día para el día 1. En pacientes diagnosticados con PV dentro de los 24 meses anteriores y con evidencia de enfermedad de moderada a grave (definida como una *Pemphigus Disease Area Index*, PDAI calificación de actividad total de ≥ 15).

Ciento treinta y cinco pacientes fueron asignados al azar al tratamiento con MabThera 1.000 mg administrados el día 1, día 15, semana 24 y semana 26 o con MFM oral 2 g/día durante 52 semanas en combinación con 60 u 80 mg de prednisona oral con el objetivo de disminuir gradualmente a 0 mg/día de prednisona en la semana 24.

El objetivo primario de eficacia para este estudio fue evaluar en la semana 52, la eficacia de MabThera en comparación con MFM para lograr una remisión completa sostenida definida como lograr la curación de lesiones sin nuevas lesiones activas (es decir, clasificación de actividad PDAI de 0) mientras tomaban 0 mg/día de prednisona o equivalente, y mantener esta respuesta durante al menos 16 semanas consecutivas, durante el período de tratamiento de 52 semanas.

Resultados del Estudio 2 de PV

El estudio demostró la superioridad de MabThera sobre MFM en combinación con una disminución gradual de corticosteroides orales alcanzando un nivel de corticosteroides CR *off* ≥ 16 semanas en la semana 52 en pacientes con PV (Tabla 17). La mayoría de los pacientes de la población mITT (74%) fueron nuevamente diagnosticados y el 26% de los pacientes tenían enfermedad establecida (duración de la enfermedad ≥ 6 meses y recibieron tratamiento previo para PV).

Tabla 17. Porcentaje de pacientes con PV que lograron una remisión completa mantenida de la terapia con corticosteroides durante 16 semanas o más en la semana 52 (población de intención de tratar modificada)

| | MabThera (N = 62) | MMF (N = 63) | Diferencia (IC 95%) | Valor de p |
|--|------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Número de pacientes que respondieron (<i>response rate</i> [%]) | 25 (40,3%) | 6 (9,5%) | 30,80% (14,70%, 45,15%) | < 0,0001 |
| Pacientes recién diagnosticados | 19 (39,6%) | 4 (9,1%) | | |
| Pacientes con enfermedad establecida | 6 (42,9%) | 2 (10,5%) | | |

MMF = Micofenolato mofetil. IC = intervalo de confianza.

Pacientes recién diagnosticados = duración de la enfermedad < 6 meses o ningún tratamiento previo para PV.

Pacientes con enfermedad establecida = duración de la enfermedad ≥ 6 meses y recibieron tratamiento previo para PV.

Se usa el test Cochran-Mantel-Haenszel para el valor de p.

El análisis de todos los parámetros secundarios (incluida la dosis acumulada de corticosteroides orales, el número total de brotes de enfermedades y el cambio en la calidad de vida relacionada con la salud, según lo medido por el índice de calidad de vida de dermatología) verificó la mejoría estadísticamente significativa de MabThera en comparación con MMF. Las pruebas objetivas finales secundarios se controlaron por multiplicidad.

Exposición a glucocorticoides

La dosis acumulada de corticosteroides orales fue significativamente menor en pacientes tratados con MabThera. La mediana (mín, máx) de la dosis acumulada de prednisona en la semana 52 fue de 2.775 mg (450, 22.180) en el grupo de pacientes con MabThera en comparación con 4.005 mg (900, 19.920) en el grupo de pacientes con MMF ($p = 0,0005$).

Brote de enfermedad

El número total de brotes de enfermedad en pacientes tratados con MabThera fue significativamente menor en comparación con MMF (6 frente a 44, $p < 0,0001$) y hubo menos pacientes que tuvieron al menos un brote de enfermedad (8,1% frente a 41,3%).

Evaluaciones de laboratorio

En la semana 52, un total de 20/63 (31,7%) (19 inducidos por el tratamiento y 1 aumentado por el tratamiento) pacientes con PV tratados con MabThera dieron positivo a anticuerpos antirituximab (ADA). No hubo impacto negativo aparente de la presencia de ADA en la seguridad o eficacia del estudio 2 de PV.

Revisión marzo 2021: FINAL.

34

Propiedades farmacocinéticas

Linfoma no-Hodgkin en adultos

Sobre un análisis farmacocinético poblacional en 298 pacientes con LNH que recibieron infusiones únicas o múltiples de MabThera solo o en combinación con terapia CHOP (el rango de dosis administradas de MabThera fue de 100 a 500 mg/m²), los parámetros poblacionales típicos de clearance no específico (CL₁), clearance específico (CL₂), a los que probablemente contribuyeron las células B o la carga tumoral, y el volumen de distribución en el compartimiento central (V₁) se estimaron en 0,14 l/día, 0,59 l/día y 2,7 l/día, respectivamente. La mediana de la vida media de eliminación terminal estimada de MabThera fue de 22 días (intervalo 6,1 a 52 días). Los recuentos basales de células CD19-positivas y el tamaño de las lesiones tumorales medibles contribuyeron a cierta variabilidad en el CL₂ de MabThera en los datos de 161 pacientes que recibieron 375 mg/m² en forma de una infusión intravenosa semanal durante 4 semanas. Los pacientes con mayores recuentos de células CD19-positivas o lesiones tumorales tuvieron un CL₂ más alto. Sin embargo, seguía existiendo una gran variabilidad interindividual para el CL₂ después de corregirlo según los recuentos de células CD19-positivas y el tamaño de la lesión tumoral. El V₁ varió en función del área de la superficie corporal (ASC) y la terapia CHOP. Esta variabilidad en el V₁ (27,1% y 19,0%), a la que contribuyeron el rango de la variable superficie corporal (1,53 a 2,32 m²) y la terapia CHOP concomitante, respectivamente, fue relativamente pequeña. Edad, sexo y estado funcional de la OMS no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de MabThera. Este análisis indica que no es de esperar que el ajuste de la dosis de MabThera en función de cualquiera de las covariables estudiadas conduzca a una reducción significativa en su variabilidad farmacocinética.

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

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

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

Pacientes pediátricos con LBDCG/LB/LLA-B madura/LBL

En el ensayo clínico que estudió LBDCG/LB/LLA-B madura/LBL en pacientes pediátricos, se estudiaron los parámetros farmacocinéticos (FC) en un subconjunto de 35 pacientes de 3 años en adelante. Los FC fueron comparables entre los dos grupos de edad (≥ 3 a < 12 años versus ≥ 12 a < 18 años). Después de dos infusiones de MabThera IV de 375 mg/m² en cada uno de los dos ciclos de inducción (ciclos 1 y 2) seguido de una infusión de MabThera IV de 375 mg/m² en cada uno de los ciclos de consolidación (ciclos 3 y 4) la concentración máxima fue mayor después de la cuarta infusión (ciclo 2) con una media geométrica de 347 µg/ml seguido de concentraciones máximas medias geométricas más bajas a partir de entonces (ciclo 4: 247 µg/ml). Con este régimen de dosis, los niveles mínimos se mantuvieron (medias geométricas: 41,8 µg/ml [dosis previa al ciclo 2; después de 1 ciclo], 67,7 µg/ml (dosis previa al ciclo 3, después de 2 ciclos) y 58,5 µg/ml (dosis previa al ciclo 4, después de 3 ciclos)]. La vida media de eliminación en pacientes pediátricos de 3 años y mayores fue de 26 días.

Las características farmacocinéticas de MabThera en pacientes pediátricos con LBDCG/LB/LLA-B madura/LBL fueron similares a las observadas en pacientes adultos con LNH.

No hay datos farmacocinéticos disponibles en el grupo de edad de ≥ 6 meses a < 3 años, sin embargo, la farmacocinética de la población prevista respalda la exposición sistémica comparable (ABC, C_{valle}) en este grupo de edad en comparación con ≥ 3 años (Tabla 18). El tamaño del tumor basal más pequeño se relaciona con una exposición más alta debido a un clearance dependiente del tiempo menor, sin embargo, las exposiciones sistémicas impactadas por diferentes tamaños de tumor permanecen en el rango de exposición que fue eficaz y tenía un perfil de seguridad aceptable.

Tabla 18. Parámetros farmacocinéticos previstos siguiendo el régimen de dosificación de rituximab en pacientes pediátricos con LBDCG/LB/LLA-B madura/LBL

| Grupo de edad | ≥ 6 meses a < 3 años | ≥ 3 a < 12 años | ≥ 12 a < 18 años |
|---|---|--|---|
| C _{valle} (µg/ml) | 47,5 (0,01 – 179) | 51,4 (0,00 – 182) | 44,1 (0,00 – 149) |
| ABC _{ciclos 1-4} (µg* día/ml) | 13.501 (278 – 31.070) | 11.609 (135 – 31.157) | 11.467 (110 – 27.066) |

Los resultados se presentan como la mediana (mín – Máx); C_{valle} es pre-dosis ciclo 4.

Leucemia Linfática Crónica

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

Revisión marzo 2021: FINAL.

36

Artritis Reumatoidea

Después de administrar dos dosis de 1.000 mg de MabThera como infusión intravenosa con un intervalo de dos semanas, la vida media de eliminación terminal fue de 20,8 días (rango 8,58 a 35,9 días); el clearance sistémico medio 0,23 l/día (rango 0,091 a 0,67 l/día); y el volumen de distribución medio en el estado estacionario 4,6 litros (rango 1,7 a 7,51 litros). El análisis farmacocinético poblacional de esos mismos datos dio valores parecidos del clearance sistémico y la vida media (0,26 l/día y de 20,4 días, respectivamente). El análisis farmacocinético poblacional reveló que la superficie corporal y el sexo eran las covariables más importantes que justificaban la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Después de ajustar por la superficie corporal, los varones mostraron un volumen de distribución mayor y un clearance más rápido que las mujeres. Las diferencias de sexo en la farmacocinética no se consideran clínicamente relevantes y no exigen ningún ajuste posológico. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

La farmacocinética de rituximab fue evaluada en 4 ensayos, después de dos dosis intravenosas de 500 mg y 1.000 mg en los días 1 y 15. En todos estos ensayos, la farmacocinética del rituximab fue dosis dependiente dentro del limitado rango de dosis estudiado. La media de $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ fue del 16 al 19% mayor después de la segunda infusión comparándolo con la primera infusión para ambas dosis.

La farmacocinética de rituximab fue evaluada después de dos dosis intravenosas de 500 mg y 1.000 mg en el segundo ciclo de retratamiento. La media de $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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, tras el segundo ciclo fue de 19 días para el grupo de dosis de 2 x 500 mg y de 21 a 22 días para el grupo de dosis de 2 x 1.000 mg. Los parámetros farmacocinéticos del rituximab fueron comparables entre los dos ciclos de tratamiento.

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

Granulomatosis con poliangeítis (GPA) y con poliangeítis microscópica (PM)

Población adulta

En base al análisis farmacocinético poblacional de los datos en los 97 pacientes con granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica tratados con 375 mg/m² de MabThera una vez por semana durante 4 semanas, la mediana de la vida media de eliminación terminal fue de 23 días (intervalo de 9 a 49 días). El clearance medio y el volumen de distribución de rituximab fueron 0,313 litro/día (intervalos de 0,116 a 0,726 litro/día) y 4,50 litros (intervalos de 2,25 a 7,39 litros/día), respectivamente. La concentración máxima durante los primeros 180 días (ABC180) fueron (mediana [rango]) 372,6 (252,3 – 533,5) µg/ml, 2,1 (0 – 29,3) µg/ml y 10.302 (3.653 – 21.874) µg/ml*días, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de rituximab en pacientes adultos con GPA y PM parecen similares a los observados en pacientes con artritis reumatoidea.

Población pediátrica

Según el análisis farmacocinético de la población de 25 niños (6 – 17 años) con GPA y PM que recibieron 375 mg/m² de MabThera una vez por semana durante cuatro dosis, la vida media de eliminación terminal estimada fue de 22 días (rango, 11 a 42 días). El clearance medio y el volumen de distribución de rituximab fueron 0,221 litros/día (rango, 0,996 a 0,381 litros/día) y 2,27 litros (rango, 1,43 a 3,17 litros), respectivamente. La concentración máxima durante los primeros 180 días (C_{máx}), la concentración mínima en el día 180 (C180) y el área acumulada bajo la curva durante 180 días (ABC180) fueron (mediana [rango]) 382,8 (270,6 – 513,6) µg/ml, 0,9 (0 – 17,7) µg/ml y 9.787 (4.838 – 20.446) µg/ml*día, respectivamente. Los parámetros PK de rituximab en pacientes pediátricos con GPA o PM fueron similares a aquellos en adultos con GPA o PM, una vez tomando en cuenta el efecto en superficie corporal en los parámetros de clearance y volumen de distribución.

Pénfigo vulgar

Los parámetros farmacocinéticos en pacientes adultos con PV que reciben MabThera 1.000 mg en los días 1, 15, 168 y 182 se resumen en la Tabla 19.

Tabla 19. Farmacocinética poblacional en pacientes adultos con PV del estudio 2 de PV

| Parámetro | Ciclo de infusión | |
|--|---|--|
| | 1er ciclo de 1.000 mg día 1 y día 15 N = 67 | 2do ciclo de 1.000 mg día 168 y día 182 N = 67 |
| Vida media de eliminación terminal (días) Mediana (rango) | 21,0 (9,3 – 36,2) | 26,5 (16,4 – 42,8) |
| Clearance (litro/día) Media (rango) | 391 (159 – 1.510) | 247 (128 – 454) |
| Volumen central de distribución (litro) Media (rango) | 3,52 (2,48 – 5,22) | 3,52 (2,48 – 5,22) |

Después de las dos primeras administraciones de rituximab (en los días 1 y 15, correspondientes al ciclo 1), los parámetros farmacocinéticos de rituximab en pacientes con PV fueron similares a los de pacientes con GPA/PM y pacientes con AR. Después de las dos últimas administraciones (en los días 168 y 182, correspondientes al ciclo 2), el clearance de rituximab disminuyó mientras que el volumen central de distribución se mantuvo sin cambios.

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; la depleción se acompañó de una disminución de los niveles de IgG de los animales recién nacidos afectados. El recuento de células B de estos animales se normalizó en los 6 primeros meses de vida y no afectó negativamente a la reacción a la vacunación.

No se han llevado a cabo pruebas estándar para investigar la mutagenicidad, ya que esas pruebas no son relevantes para esta molécula. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico de rituximab.

No se han realizado estudios específicos para determinar los efectos de rituximab en la fertilidad. En general, en ensayos de toxicidad en monos cinomolgos no se observó efecto dañino en los órganos reproductores en hombres o mujeres.

Posología y formas de administración

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

Profilaxis y premedicación

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

En pacientes adultos con linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si MabThera no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides.

En pacientes pediátricos con linfoma no-Hodgkin, se debe administrar premedicación con paracetamol y antihistamínicos H1 (= difenhidramina o equivalente) de 30 a 60 minutos antes del inicio de la infusión de rituximab. Además, la prednisona se debe administrar como se indica en la Tabla 20.

Con el fin de reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral en pacientes con LLC, se recomienda profilaxis con una hidratación adecuada y administración de uricostáticos, comenzando 48 horas antes del inicio del tratamiento. Para los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos es $> 25 \times 10^9/l$ se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona por vía intravenosa poco antes de la infusión con MabThera para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas por infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

En pacientes con artritis reumatoidea, GPA o PM o pénfigo vulgar, se debe administrar premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de cada infusión de MabThera para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (RRIs).

En pacientes adultos con GPA o con PM antes de la primera infusión de MabThera, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días, a una dosis de 1.000 mg por día (la última dosis de metilprednisolona se puede administrar el mismo día que la primera infusión de MabThera). Esto se debe continuar con prednisona por vía oral a una dosis de 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, y reducir la dosis tan rápido como sea posible, basándose en la necesidad clínica) durante y después del ciclo de inducción de 4 semanas del tratamiento con MabThera.

Se recomienda profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) en pacientes adultos con GPA o PM o PV durante y después del tratamiento con MabThera según las pautas de práctica clínica local.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos con GPA o PM, antes de la primera infusión de MabThera IV, se debe administrar metilprednisolona por vía intravenosa durante tres dosis diarias de 30 mg/kg/día (que no excedan 1 g/día) para tratar los síntomas severos de vasculitis. Se pueden administrar hasta tres dosis diarias adicionales de 30 mg/kg de metilprednisolona IV antes de la primera infusión de MabThera.

Después de completar la administración de metilprednisolona IV, los pacientes deben recibir prednisona oral 1 mg/kg/día (que no exceda de 60 mg/día) y que será disminuida lo más rápidamente posible según la necesidad clínica (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Se recomienda profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) en pacientes pediátricos con GPA o PM durante y después del tratamiento con MabThera, según corresponda.

Posología

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

Linfoma no-Hodgkin

Linfoma no-Hodgkin folicular

Terapia combinada

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

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

Revisión marzo 2021: FINAL.

41

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: 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 (12 infusiones en total).

- *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: 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (empezando 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de dos años (8 infusiones en total).

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 estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas después de quimioterapia es: 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

La posología recomendada para repetir el tratamiento con MabThera en 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: 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas (*véase Características farmacológicas- Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes en adultos

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

Ajustes de dosis durante el tratamiento

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

Leucemia Linfática Crónica

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 de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de MabThera.

Artritis Reumatoidea

Los pacientes tratados con MabThera deben recibir con cada infusión la *Tarjeta de información para pacientes con enfermedades no oncológicas*.

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. 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. La terapia continua debe evaluarse cuidadosamente en pacientes que no han mostrado evidencia de los beneficios terapéuticos durante este período de tiempo.

Granulomatosis con poliangéitis (GPA) y con poliangéitis microscópica (PM)

Los pacientes tratados con MabThera deben recibir con cada infusión la *Tarjeta de información para pacientes con enfermedades no oncológicas*.

Inducción de la remisión en adultos

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

Tratamiento de mantenimiento en adultos

Después de la inducción de la remisión con MabThera, el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con GPA y PM no debe iniciarse antes de las 16 semanas luego de la última infusión de MabThera.

Después de la inducción de la remisión con otros inmunosupresores de elección, el tratamiento de mantenimiento con MabThera se debe empezar durante las 4 semanas siguientes a la remisión de la enfermedad.

MabThera se debe administrar en dos infusiones IV de 500 mg separadas por un período de dos semanas, seguidas posteriormetne de una infusión IV de 500 mg cada 6 meses. Los pacientes deben recibir MabThera durante al menos 24 meses después de alcanzar la remisión (ausencia de signos y síntomas clínicos). Para los pacientes que puedan tener un mayor riesgo de recaída, los médicos deben considerar una terapia de mantenimiento con MabThera más prolongada, hasta 5 años.

Pénfigo vulgar

Los pacientes tratados con MabThera deben recibir la *Tarjeta de información para pacientes con enfermedades no oncológicas* con cada infusión.

La dosis recomendada de MabThera para el tratamiento de pénfigo vulgar es de 1.000 mg administrada en forma de infusión IV seguida, dos semanas más tarde, de una segunda infusión intravenosa de 1.000 mg en combinación con un ciclo gradual de glucocorticoides.

Terapia de mantenimiento

Se debe administrar en mantenimiento una infusión de 500 mg IV en los meses 12 y 18 y después cada 6 meses si fuera necesario, basándose en la evaluación clínica.

Terapia de rescate

En el caso de una recaída durante el tratamiento con MabThera, el paciente puede recibir 1.000 mg de MabThera IV. El médico debe considerar también reanudar o aumentar la dosis de glucocorticoides del paciente basándose en la evaluación clínica.

Debe transcurrir un período de 16 semanas entre las administraciones posteriores.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Linfoma no-Hodgkin

En pacientes pediátricos de ≥ 6 meses a < 18 años de edad con LBDCG CD20 positiva/LB/LLA-B maduras/LBL en estadio avanzado no tratado previamente, MabThera se debe usar en combinación con quimioterapia sistémica según *Lymphome Malin B (LMB)* (véanse Tablas 20 y 21). La dosis recomendada de MabThera es 375 mg/m² de superficie corporal, administrada por infusión IV. No se requieren ajustes de dosis de MabThera, excepto por superficie corporal.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de MabThera en pacientes pediátricos ≥ 6 meses a < 18 años en indicaciones distintas al estadio avanzado no tratado previamente de LBDCG CD20 positiva/LB/LLA-B maduras/LBL. Se dispone de datos limitados para pacientes menores de 3 años. Consulte *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas* para más información.

MabThera no debe utilizarse en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta < 6 meses de edad con linfoma B difuso de célula grande CD20 positiva (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Revisión marzo 2021: FINAL.

45

Tabla 20. Posología de la administración de MabThera para pacientes pediátricos con linfoma no-Hodgkin

| Ciclo | Día de tratamiento | Detalles de administración |
|-------------------------------------|--|---|
| Prefase (COP) | No administrar MabThera | - |
| Ciclo de inducción 1 (COPDAM1) | Día 2 (correspondiente al día 6 de la prefase) 1ª infusión de MabThera | Durante el primer ciclo de inducción, administrar prednisona como parte del ciclo de quimioterapia y se debe administrar antes de MabThera |
| | Día 1 2ª infusión de MabThera | Administrar MabThera 48 horas después de la primera infusión de MabThera |
| Ciclo de inducción 2 (COPDAM2) | Día 2 3ª infusión de MabThera | En el segundo ciclo de inducción, no se administra prednisona en el momento de la administración de MabThera |
| | Día 1 4ª infusión de MabThera | Administrar MabThera 48 horas después de la tercera infusión de MabThera |
| Ciclo de consolidación 1 (CYM/CYVE) | Día 1 5ª infusión de MabThera | No se administra prednisona en el momento de la administración de MabThera |
| Ciclo de consolidación 2 (CYM/CYVE) | Día 1 6ª infusión de MabThera | No se administra prednisona en el momento de la administración de MabThera |
| Ciclo de mantenimiento 1 (M1) | Día 25 a 28 del ciclo de consolidación 2 (CYVE) No administrar MabThera | Comienza cuando los recuentos periféricos se han recuperado del curso de consolidación 2 (CYVE) con RAN > 1,0 x 10 ⁹ /l y plaquetas > 100 x 10 ⁹ /l |
| Ciclo de mantenimiento 2 (M2) | Día 28 del ciclo de mantenimiento 1 (M1) No administrar MabThera | - |

RAN = recuento absoluto de neutrófilos; COP = Ciclofosfamida, Oncovin (vincristina), Prednisona; COPDAM = Ciclofosfamida, Oncovin (vincristina), Prednisolona, Adriamicina (doxorrubicina), Metotrexato; CYM = Citarabina (Aracitina, Ara-C), Metotrexato; CYVE = Citarabina (Aracitina, Ara-C), Vepósido (Etopósido VP16).

Tabla 21. Plan de tratamiento para pacientes pediátricos con linfoma no-Hodgkin: Terapia concomitante con MabThera

| Plan de tratamiento | Estadio del paciente | Detalles de administración |
|---------------------|--|--|
| Grupo B | Estadio III con niveles altos de LDH (> N x 2) Estadio IV negativo en SNC | Prefase seguida de 4 ciclos: 2 ciclos de inducción (COPADM) con HDMTX 3 g/m ² y 2 ciclos de consolidación (CYM) |
| Grupo C | Grupo C1: LLA-B negativo en SNC, Estadio IV y LLA-B positivo en SNC y negativo en LCR | Prefase seguida de 6 ciclos: 2 ciclos de inducción (COPADM) con HDMTX 8 g/m ² , 2 ciclos de consolidación (CYVE) y 2 ciclos de mantenimiento (M1 y M2) |
| | Grupo C3: LLA-B positivo en LCR, Estadio IV positivo en LCR | |

Los ciclos consecutivos se deben administrar tan pronto como la recuperación del recuento sanguíneo y la condición del paciente lo permitan, excepto los ciclos de mantenimiento que se administran a intervalos de 28 días.
LLA-B = Leucemia de Burkitt (Leucemia aguda de células B maduras); LCR = Líquido cefalorraquídeo; SNC = Sistema Nervioso Central; HDMTX = Altas dosis de metotrexato; LDH = Lactato dehidrogenasa.

Granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (PM)

Inducción de remisión

La dosis recomendada de MabThera para la inducción de la remisión de pacientes pediátricos con GPA o PM activo grave es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada como infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de MabThera en pacientes pediátricos (≥ 2 a < 18 años) en otras indicaciones que no sean GPA o PM, activa y grave.

MabThera no debe utilizarse en pacientes pediátricos menores de 2 años con GPA o con PM, activa y grave ya que existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria inadecuada frente a las vacunas infantiles contra enfermedades prevenibles comunes mediante vacunación infantil (por ejemplo, sarampión, paperas, rubéola y poliomielitis) (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Pacientes de edad avanzada

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

Formas de administración

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

Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (*véase Precauciones y advertencias*). Se debe interrumpir inmediatamente la infusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente se debe reiniciar 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 se puede reiniciar 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 interrumpir el tratamiento.

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

Primera infusión

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

Infusiones posteriores

Todas las indicaciones

Las infusiones posteriores de MabThera se pueden comenzar con una velocidad de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Pacientes pediátricos: linfoma no-Hodgkin

Primera infusión

La velocidad inicial recomendada para la infusión es de 0,5 mg/kg/h (máximo 50 mg/h); se puede aumentar en 0,5 mg/kg/h cada 30 minutos si no se observa hipersensibilidad o RRIs, hasta un máximo de 400 mg/h.

Infusiones posteriores

Las dosis posteriores de MabThera se pueden administrar a una velocidad inicial de 1 mg/kg/h (máximo 50 mg/h); se pueden aumentar en 1 mg/kg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.

Revisión marzo 2021: FINAL.

48

Sólo en artritis reumatoidea

Posología en infusiones posteriores alternativas más rápidas: Si los pacientes no experimentan una reacción adversa grave a la infusión con la primera o posteriores infusiones de una dosis de MabThera de 1.000 mg administrada durante los tiempos estándar de infusión, se puede administrar una infusión más rápida en la segunda o posteriores infusiones usando la misma concentración que en infusiones anteriores (4 mg/ml en un volumen de 250 ml). Iniciar a una velocidad de 250 mg/hora durante los primeros 30 minutos y después 600 mg/hora durante los siguientes 90 minutos. Si se tolera la infusión más rápida, este mismo régimen se puede utilizar cuando se administren infusiones posteriores.

En pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, incluyendo arritmias, o reacciones graves a la infusión previas a cualquier terapia biológica anterior o a rituximab, no se debe administrar la infusión más rápida.

Contraindicaciones

Contraindicaciones para el uso en linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica

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

Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoidea, granulomatosis con poliangiítis, poliangeítis microscópica y pénfigo vulgar

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

Precauciones y advertencias

Trazabilidad

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Todos los pacientes tratados con MabThera para artritis reumatoidea, GPA, PM o pénfigo vulgar deben recibir la *Tarjeta de información para pacientes con enfermedades no oncológicas* con cada infusión. Esta tarjeta contiene importante información de seguridad para el paciente sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se han notificado casos muy raros de muerte por LMP después del uso de MabThera. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de MabThera hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. Se debe considerar si está clínicamente indicada la consulta con un neurólogo.

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

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

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

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

Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Este conjunto de reacciones descritas a continuación incluye el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad. No están específicamente vinculadas con la vía de administración de MabThera y se pueden observar con ambas formulaciones IV y SC.

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

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del ***síndrome de lisis tumoral***, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato-dehidrogenasa (LDH) y puede estar 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.

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 especialmente grave, se deben tratar, extremando las precauciones. Estos pacientes se deben monitorizar 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 $> 25 \times 10^9/l$.

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

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan generalmente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatirlas, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de MabThera. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas (anteriormente descrito). Las reacciones correspondientes 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 de plaquetas, durante el tratamiento con MabThera.

Infecciones

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

Revisión marzo 2021: FINAL.

52

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

Se han informado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con MabThera que incluyeron hepatitis fulminante con fallecimiento. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a quimioterapia citotóxica. Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída o refractarios, sugiere que el tratamiento con MabThera puede empeorar el resultado de una infección primaria por hepatitis B. En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con MabThera. Al menos debe incluir HBsAg y HBcAc. Esto puede ser complementado con otros marcadores apropiados de acuerdo con las guías locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con MabThera. En pacientes con serología positiva de hepatitis B (bien HBsAg o HBcAc), se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitorizados y tratados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

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

Inmunizaciones

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

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

Reacciones cutáneas

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

Población pediátrica

Se dispone solo de datos limitados para pacientes menores de 3 años. Para más información consulte *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*.

Artritis reumatoidea, granulomatosis con poliangeítis (GPA), poliangeítis microscópica (PM) y pénfigo vulgar

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

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

Reacciones relacionadas con la infusión

El uso de MabThera se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRI) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos.

Se han notificado durante la comercialización de MabThera RRI graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoidea. La mayoría de los eventos relacionados con la infusión comunicados en los ensayos clínicos fueron de leves a moderados en cuanto a gravedad, en artritis reumatoidea. 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 RRI 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 RRI 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 medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como la adrenalina, los antihistamínicos y los glucocorticoides, por si ocurre una reacción alérgica durante la administración de MabThera.

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

Las RRI en pacientes con GPA, PM y pénfigo vulgar, fueron consistentes con las observadas en ensayos clínicos y después de la comercialización en pacientes con artritis reumatoidea (*véase Reacciones adversas*).

Trastornos cardíacos

En pacientes tratados con MabThera han ocurrido casos de angina de pecho, arritmias cardíacas, así como *flutter*/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

Basado en el mecanismo de acción de MabThera y el conocimiento de que las células B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmune, los pacientes tratados con MabThera pueden tener un mayor riesgo de infección (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*). Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales (*véase Reacciones adversas*), durante el tratamiento con MabThera. No debe administrarse MabThera a pacientes con una infección activa grave (es decir, tuberculosis, sepsis o infecciones oportunistas) (*véase Contraindicaciones*) ni a aquéllos con inmunodeficiencia grave (por ejemplo, los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos). Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar MabThera a pacientes que refieran antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con patologías subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves (por ejemplo, hipogammaglobulinemia) (*véase Reacciones adversas*). Se recomienda que los niveles de inmunoglobulina se determinen antes de iniciar el tratamiento con MabThera.

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

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

Infecciones hepatitis B

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

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

Neutropenia tardía

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

Reacciones cutáneas

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

Inmunizaciones

Los médicos deben examinar el estado de vacunación de los pacientes y los pacientes, si es posible, deben estar al día con todas las inmunizaciones de acuerdo con las guías actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con MabThera. La vacunación debe haberse completado por lo menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento con MabThera.

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

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor. En un estudio aleatorizado de pacientes con artritis reumatoidea, que se trataron con MabThera y metotrexato frente a metotrexato solo, los porcentajes de respuesta fueron comparables con el antígeno de recuerdo del tétanos (39% versus 42%), se redujeron para la vacuna antineumocócica polisacárida (43% versus 82% hasta por lo menos dos serotipos de anticuerpos neumocócicos) y en el neoantígeno KLH (47% versus 93%) cuando se dieron seis meses después del tratamiento con MabThera. Si se requiriese vacunación con virus inactivados durante el tratamiento con MabThera, esta vacunación debe haberse completado como mínimo cuatro semanas antes de comenzar el siguiente ciclo de tratamiento con MabThera.

En la experiencia global del tratamiento repetido con MabThera en artritis reumatoidea durante un año, los porcentajes de pacientes con títulos de anticuerpos positivos frente *S. pneumoniae*, gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron generalmente similares a los porcentajes en el estado basal.

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

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 detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con MabThera.

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.

Excipientes

Este medicamento contiene 2,3 mmol (o 52,6 mg) de sodio por vial de 10 ml y 11,5 mmol (o 263,2 mg) de sodio por vial de 50 ml, equivalentes a 2,6% (por vial de 10 ml) y 13,2% (por vial de 50 ml) de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio por adulto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a MabThera en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a MabThera durante el embarazo. Se han observado efectos similares en los estudios realizados en animales (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*). Por estos motivos, MabThera no debe administrarse a una mujer embarazada a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Lactancia

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

Fertilidad

Los estudios realizados en animales no muestran efectos perjudiciales de rituximab en los órganos reproductores.

Interacciones

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

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

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

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

En pacientes con artritis reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de MabThera. Durante el tratamiento con MabThera, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por 100 pacientes-año en comparación con el 4,97 por 100 pacientes-año después del tratamiento con el FAME biológico.

Reacciones adversas

Experiencia en adultos en linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

- RRI (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 notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP (*véase Precauciones y advertencias*).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 22 están incluidas las frecuencias de las reacciones adversas informadas con MabThera tanto sólo como en combinación con quimioterapia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas identificadas solo durante los estudios de poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como “frecuencia no conocida”.

Tabla 22. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización

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

Tabla 22. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización (continuación)

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

Tabla 22. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización (continuación)

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

Revisión marzo 2021: FINAL.

62

Tabla 22. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización (continuación)

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

Tabla 22. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización (continuación)

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|--|---------------------------------------|---|-------------------------------|--------------|---|-------------------------------|
| Trastornos 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 (síndrome de Lyell) ⁷ , síndrome de Stevens-Johnson | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor | | | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | | | Insuficiencia renal ⁴ | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea | Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, *fatiga, *temblores, *insuficiencia multiorgánica ⁴ | Dolor en el lugar de infusión | | | |

Tabla 22. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización (continuación)

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

Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción se tuvieron 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.

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

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además, en algunos casos las reacciones notificadas fueron de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. Se comunicaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con MabThera.

Revisión marzo 2021: FINAL.

65

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

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

En los ensayos aleatorizados en el grupo de MabThera se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de candida, así como de herpes zóster. Se informaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con MabThera en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años de duración con el grupo de observación, se informaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grados 3 o 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con MabThera, se han comunicado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes 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 e infección primaria) grados 3/4 fue 2% en R-FC frente 0% FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a MabThera con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas de tipo hematológico

En los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grados 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7% de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años se informó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grados 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grados 3/4, 10% vs 4%) comparado con el grupo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grados 3/4, < 1%) y no hubo diferencias entre los grupos del tratamiento.

Durante los cursos de tratamiento de los ensayos con MabThera en combinación con quimioterapia se notificó usualmente un aumento en las frecuencias de 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) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. 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 grupo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al grupo de FC (R-FC 83% comparado con FC 71%). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, se ha reportado trombocitopenia grados 3/4 en el 11% de los pacientes en el grupo R-FC en comparación con el 9% de los pacientes en el grupo FC.

En ensayos de 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 al menos el nivel basal en un período de 4 meses.

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

Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de MabThera o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grados 3 y 4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En LLC, la incidencia global de los trastornos cardíacos de grados 3 o 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4% R-FC comparado con 3% FC) como para los estudios en 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 (fase de tratamiento de inducción que consta de R-CHOP para un máximo de 8 ciclos), cuatro pacientes (2%) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5%) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento. En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grados 3 o 4 fue menor, tanto en estudios en primera línea de tratamiento (4% R-FC comparado con 4% FC) como en estudios en recidiva o refractarios (3% R-FC comparado con 3% FC).

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

Trastornos gastrointestinales

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

Niveles de IgG

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

Subpoblaciones de pacientes - MabThera en monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): La incidencia de RAMs de todos los grados y las RAMs grados 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes jóvenes (< 65 años).

Enfermedad voluminosa o bulky

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

Retratamiento

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

Subpoblación 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 pacientes más jóvenes (< 65 años).

Experiencia de LBDCG/LB/LLA-B maduras/LBL pediátrica

Resumen del perfil de seguridad

Se realizó un estudio aleatorizado multicéntrico abierto de quimioterapia (LMB) con o sin MabThera en pacientes pediátricos (edad ≥ 6 meses a < 18 años) con LBDCG CD20 positiva/LB/LLA-B maduras/LBL no tratados previamente. Un total de 309 pacientes pediátricos recibieron MabThera y fueron incluidos en la población de análisis de seguridad. Los pacientes pediátricos asignados aleatoriamente al grupo de quimioterapia LMB con MabThera, o incluidos en la parte del estudio de grupo único, recibieron MabThera en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal y recibieron un total de seis infusiones IV de MabThera (dos durante cada uno de los dos ciclos de inducción y una durante cada uno de los dos ciclos de consolidación del esquema *Lymphome Malin B (LMB)*).

El perfil de seguridad de MabThera en pacientes pediátricos (edad \geq 6 meses a $<$ 18 años) con LBDCG CD20 positiva/LB/LLA-B maduras/LBL no tratados previamente fue generalmente consistente en tipo, naturaleza y gravedad con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos con LNH y LLC. La adición de MabThera a quimioterapia supuso mayor riesgo de algunos eventos, incluidas infecciones (incluida la sepsis) en comparación solo con quimioterapia.

Experiencia en Artritis Reumatoidea

Resumen del perfil de seguridad

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 de MabThera se administraron después de la infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes fueron tratados también con prednisona oral durante 15 días.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla 23. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (\geq 1/10); frecuentes (\geq 1/100 a $<$ 1/10); poco frecuentes (\geq 1/1.000 a $<$ 1/100), raras (\geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000) y muy raras ($<$ 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

Tabla 23. Resumen de las reacciones adversas observadas en pacientes con artritis reumatoidea que habían recibido MabThera en ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización

| Clasificación por órganos y sistemas | 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 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, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide) | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Hipercolesterolemia | | | |

Tabla 23. Resumen de las reacciones adversas observadas en pacientes con artritis reumatoidea que habían recibido MabThera en ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización (continuación)

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras |
|--|----------------|---|-----------------|--|--|
| Trastornos psiquiátricos | | Depresión, ansiedad | | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Parestesia, migraña, mareos, ciática | | | |
| Trastornos cardíacos | | | | Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio | Aleteo auricular |
| Trastornos gastrointestinales | | Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen | | | |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | | Alopecia | | | Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁵ |
| Trastornos musculoesqueléticos | | Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis | | | |

Tabla 23. Resumen de las reacciones adversas observadas en pacientes con artritis reumatoidea que habían recibido MabThera en ensayos clínicos o durante los estudios de poscomercialización (continuación)

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras |
|--------------------------------------|--|--|-----------------|-------|-----------|
| Exploraciones complementarias | Disminución de los niveles de IgM ⁴ | Disminución de los niveles de IgG ⁴ | | | |

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

² Categoría de frecuencia derivada de datos poscomercialización.

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

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

⁵ Incluye casos mortales.

Ciclos múltiples

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos clínicos, después de la administración de MabThera, las RAMs más frecuentes fueron las RRI (véase Tabla 23). Entre los 3.189 pacientes tratados con MabThera, 1.135 (36%) experimentaron al menos una RRI y 733/3.189 (23%) de los pacientes experimentaron una RRI después de la primera infusión de MabThera. La incidencia de RRI disminuye en las sucesivas infusiones. En los ensayos clínicos menos del 1% (17/3.189) de los pacientes experimentaron una RRI grave. No hubo CTC grado 4 de RRI ni muertes debido a RRI en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de RRI 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 las RRI (véanse *Posología y formas de administración*; y *Precauciones y advertencias*). Durante la comercialización han sido notificadas RRI graves con resultado de muerte.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión más rápida de MabThera en pacientes con artritis reumatoide, a los pacientes con AR activa de moderada a grave que no experimentaron una RRI grave durante o dentro de las 24 horas tras la primera infusión estudiada, se les permitió recibir una infusión intravenosa de dos horas de MabThera. Los pacientes con antecedentes de reacción grave a la infusión a una terapia biológica para AR fueron excluidos para entrar en el ensayo. La incidencia, tipos y gravedad de RRI fueron consistentes con las observadas históricamente. No se observaron RRI graves.

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 infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el grupo de MabThera comparando con el grupo 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 enfermedades incluyen artritis reumatoidea y otras enfermedades autoinmunes para las que MabThera no está autorizado, incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con linfomas no-Hodgkin que recibieron MabThera 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*).

Reacciones adversas cardiovasculares

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

Acontecimientos neurológicos

Se han informado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/síndrome leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyeron alteraciones visuales, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR requiere confirmación mediante escáner cerebral. Los casos notificados de SEPR/SLPR tenían factores de riesgo reconocidos, incluyendo las enfermedades subyacentes del paciente, hipertensión, terapia de inmunosupresión y/o quimioterapia.

Neutropenia

Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con MabThera, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de una gravedad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de MabThera (véase *Precauciones y advertencias*).

En los ensayos clínicos en las fases controladas con placebo, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con MabThera y el 0,27% (2/731) de los tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

Durante la comercialización, se notificaron en raras ocasiones eventos de neutropenia incluidos graves de comienzo tardío y neutropenias persistentes, algunos de los cuales se asociaron con infecciones mortales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

Valores de laboratorio fuera de los parámetros normales

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

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

Experiencia en granulomatosis con poliangéitis (GPA) y poliangéitis microscópica (PM)

Inducción de la remisión en adultos (Estudio 1 GPA/PM)

En el estudio 1 GPA/PM con MabThera (375 mg/m², una vez por semana, durante 4 semanas) y glucocorticoides (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*), 99 pacientes adultos fueron tratados para inducción de la remisión de GPA y PM.

Las RAMs enumeradas en la Tabla 24 fueron todas las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia $\geq 5\%$ en el grupo tratado con MabThera y con una mayor frecuencia que el grupo comparador.

Tabla 24. Reacciones adversas al medicamento que ocurren a los 6 meses en $\geq 5\%$ de los pacientes adultos que habían recibido MabThera, en el estudio 1 GPA/ PM, y con mayor frecuencia que con el grupo comparador

| Clasificación por órganos y sistemas de las reacciones adversas | Rituximab (N = 99) |
|--|---------------------------|
| Infecciones e infestaciones | |
| Infección del tracto urinario | 7% |
| Bronquitis | 5% |
| Herpes zóster | 5% |
| Nasofaringitis | 5% |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Trombocitopenia | 7% |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Síndrome de liberación de citoquinas | 5% |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Hiperpotasemia | 5% |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Insomnio | 14% |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Mareos | 10% |
| Temblor | 10% |
| Trastornos vasculares | |
| Hipertensión | 12% |
| Rubefacción | 5% |

Tabla 24. Reacciones adversas al medicamento que ocurren a los 6 meses en $\geq 5\%$ de los pacientes adultos que habían recibido MabThera, en el estudio 1 GPA/ PM, y con mayor frecuencia que con el grupo comparador (continuación)

| Clasificación por órganos y sistemas de las reacciones adversas | Rituximab (N = 99) |
|--|---------------------------|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Tos | 12% |
| Disnea | 11% |
| Epistaxis | 11% |
| Congestión nasal | 6% |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Diarrea | 18% |
| Dispepsia | 6% |
| Estreñimiento | 5% |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Acné | 7% |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Espasmos musculares | 18% |
| Artralgia | 15% |
| Dolor de espalda | 10% |
| Debilidad muscular | 5% |
| Dolor musculoesquelético | 5% |
| Dolor en extremidades | 5% |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Edema periférico | 16% |
| Exploraciones complementarias | |
| Disminución de la hemoglobina | 6% |

Revisión marzo 2021: FINAL.

77

Tratamiento de mantenimiento en adultos (Estudio 2 GPA/PM)

En el estudio 2 GPA/PM, un total de 57 pacientes adultos con GPA y PM activa y grave fueron tratados con MabThera para mantenimiento de la remisión (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Tabla 25. Reacciones adversas que ocurren en $\geq 5\%$ de los pacientes adultos que habían recibido MabThera en el estudio 2 GPA/ PM, y con mayor frecuencia que con el grupo comparador

| Clasificación por órganos y sistemas de las reacciones adversas¹ | Rituximab (N = 57) |
|---|---------------------------|
| Infecciones e infestaciones | |
| Bronquitis | 14% |
| Rinitis | 5% |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Disnea | 9% |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Diarrea | 7% |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Fiebre | 9% |
| Enfermedades de tipo gripal | 5% |
| Edema periférico | 5% |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | |
| Reacciones relacionadas con la infusión ¹ | 12% |

¹ Se incluyen detalles sobre las reacciones relacionadas con la infusión en “*Descripción de reacciones adversas seleccionadas*”.

El perfil de seguridad general fue acorde con el perfil de seguridad ya establecido para MabThera en indicaciones autoinmunes aprobadas, incluyendo GPA y PM. En general, el 4% de los pacientes en el grupo de MabThera experimentaron acontecimientos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento. La mayoría de los acontecimientos adversos en el grupo de MabThera fueron de intensidad leve o moderada. Ningún paciente en el grupo de MabThera sufrió acontecimientos adversos fatales.

Los acontecimientos comunicados con mayor frecuencia que se consideraron RAM fueron las reacciones e infecciones relacionadas con la infusión.

Estudio observacional a largo plazo (Estudio 3 GPA/PM)

En un estudio observacional de seguridad a largo plazo, 97 pacientes con GPA y PM recibieron tratamiento con MabThera (media de 8 infusiones [rango 1 – 28]) durante 4 años, de acuerdo con la práctica clínica estándar. El perfil general de seguridad fue consistente con el perfil de seguridad establecido de MabThera en AR y GPA/PM y no se comunicaron nuevas RAMs.

Población pediátrica

Se realizó un estudio abierto de un solo grupo en 25 pacientes pediátricos con GPA o con PM, activa y grave. El período de estudio general consistió en una fase de inducción de remisión de 6 meses con seguimiento de 18 meses como mínimo, hasta 4,5 años en total. Durante la fase de seguimiento, MabThera se administró a discreción del investigador (17 de los 25 pacientes recibieron tratamiento adicional con MabThera). Se permitió el tratamiento concomitante con otra terapia inmunosupresora (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Se tuvieron en cuenta las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de $\geq 10\%$. Estas incluyeron: infecciones (17 pacientes [68%] en la fase de inducción de remisión; 23 pacientes [92%] en el período de estudio general), RRI (15 pacientes [60%] en la fase de inducción de remisión; 17 pacientes [68%] en el período de estudio general) y náuseas (4 pacientes [16%] en la fase de inducción de remisión; 5 pacientes [20%] en el período de estudio general).

Durante el período de estudio general, el perfil de seguridad de MabThera fue consistente con el reportado durante la fase de inducción de remisión.

El perfil de seguridad de MabThera en pacientes pediátricos con GPA o PM fue consistente en tipo, naturaleza y gravedad con el perfil de seguridad conocido en pacientes adultos en las indicaciones autoinmunes aprobadas, incluido el GPA o PM en adultos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

En el estudio 1 de GPA/PM (estudio de inducción de la remisión en adultos) las RRI se definieron como cualquier reacción adversa que ocurra dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y que los investigadores las considerasen relacionadas con la infusión en la población de seguridad. De los 99 pacientes tratados con MabThera, el 12% experimentó al menos una RRI. Todas las RRI fueron de grados 1 o 2. Las RRI más frecuentes incluyeron el síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. MabThera se administró en combinación con glucocorticoides por vía intravenosa, los cuales reducen la incidencia y gravedad de estos eventos.

En el estudio 2 de GPA/PM (estudio del tratamiento de mantenimiento en adultos), 7/57 (12%) de los pacientes en el grupo de MabThera experimentaron al menos una RRI. La incidencia de RRI fue más alta durante o después de la primera infusión (9%) y disminuyó con las infusiones siguientes (< 4%). Todos los síntomas de las RRI fueron leves o moderados y la mayoría fueron comunicados según la clasificación SOC como trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

En el ensayo clínico en pacientes pediátricos con GPA o PM, las RRI informadas se observaron predominantemente con la primera infusión (8 pacientes [32%]) y luego disminuyeron con el tiempo con el número de infusiones de MabThera (20% con la segunda infusión, 12% con la tercera infusión y 8% con la cuarta infusión). Los síntomas de RRI más comunes notificados durante la fase de inducción de remisión fueron: dolor de cabeza, erupción cutánea, rinorrea y fiebre (8%, para cada síntoma). Los síntomas observados de RRI fueron similares a los conocidos en pacientes adultos con GPA o PM tratados con MabThera. La mayoría de las RRI fueron de grados 1 y 2, hubo dos RRI de grado 3 no graves y no se informaron RRI de grados 4 o 5. En un paciente se informó una RRI de grado 2 grave (edema generalizado que se resolvió con el tratamiento) (*véase Precauciones y advertencias*).

Infecciones

En el estudio 1 de GPA/PM, que incluía 99 pacientes adultos con GPA y PM, severa tratados con MabThera, la tasa global de infección fue aproximadamente del 237 por 100 paciente-años (IC del 95%: 197 – 285) a los 6 meses en los que se evaluó la variable principal. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior, herpes zóster y al tracto urinario. La incidencia de infecciones graves fue aproximadamente del 25 por 100 paciente-años. La infección grave notificada más frecuentemente en el grupo de MabThera fue neumonía con una frecuencia del 4%.

En el estudio 2 de GPA/PM en pacientes adultos, 30/57 (53%) de los pacientes en el grupo de MabThera experimentaron infecciones. La incidencia de las infecciones de cualquier grado fue similar en los dos grupos. Las infecciones fueron en su mayoría de leves a moderadas. Las infecciones más frecuentes en el grupo de MabThera fueron del tracto respiratorio superior, gastroenteritis, infecciones del tracto urinario inferior y herpes zóster. La incidencia de infecciones graves fue similar en ambos grupos (aproximadamente 12%). La infección grave comunicada más frecuentemente en el grupo de MabThera fue bronquitis de leve a moderada.

En el ensayo clínico en pacientes pediátricos con GPA y PM, activa y grave, el 91% de las infecciones notificadas no fueron graves y el 90% fueron de leves a moderadas.

Las infecciones más comunes en la fase general fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) (48%), influenza (24%), conjuntivitis (20%), nasofaringitis (20%), infecciones del tracto respiratorio inferior (16%), sinusitis (16%), ITRS virales (16%), infección de oído (12%), gastroenteritis (12%), faringitis (12%), infección del tracto urinario (12%). Se informaron infecciones graves en 7 pacientes (28%) e incluyeron: influenza (2 pacientes [8%]) e infección del tracto respiratorio inferior (2 pacientes [8%]) como los eventos informados con mayor frecuencia.

Neoplasias malignas

En el estudio 1 de GPA/PM, la incidencia de neoplasias malignas en pacientes adultos con GPA y PM tratados con MabThera en el ensayo clínico fue 2,0 por 100 paciente-años en la fecha de cierre común del ensayo (cuando el último paciente ha terminado el período de seguimiento). Basándose en las tasas de incidencia estandarizadas, la incidencia de tumores parece ser similar a la que ya se ha notificado en pacientes con vasculitis asociada con ANCA.

En el ensayo clínico pediátrico, no se notificaron tumores malignos con un período de seguimiento de hasta 54 meses.

Reacciones adversas cardiovasculares

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

Acontecimientos neurológicos

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyeron alteraciones visuales, cefalea, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR requiere confirmación mediante escáner cerebral. Los casos notificados de SEPR/SLPR tenían factores de riesgo reconocidos, incluyendo las enfermedades subyacentes del paciente, hipertensión, terapia de inmunosupresión y/o quimioterapia.

Reactivación de Hepatitis B

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

Hipogammaglobulinemia

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) en pacientes adultos y pediátricos con GPA y PM tratados con MabThera.

En el estudio 1 de GPA/PM en pacientes adultos a los 6 meses, en el grupo de MabThera el 27%, 58% y 51% de los pacientes con niveles de inmunoglobulinas normales al inicio del ensayo, tuvieron bajos niveles de IgA, IgG e IgM respectivamente en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de ciclofosfamida. La tasa de infecciones generales e infecciones graves no aumentó después del desarrollo de niveles bajos de IgA, IgG o IgM.

En el estudio 2 de GPA/PM en pacientes adultos, no hubo diferencias clínicamente significativas entre los dos grupos de tratamiento, ni se observó una disminución en los niveles totales de IgG, IgM o IgA.

En el ensayo clínico pediátrico, durante el período de estudio general, 3/25 (12%) pacientes notificaron un evento de hipogammaglobulinemia, 18 pacientes (72%) tuvieron una duración prolongada (definida como niveles de Ig por debajo del límite normal durante al menos 4 meses) niveles bajos de IgG (de los cuales 15 pacientes también tuvieron niveles bajos de IgM prolongados). Tres pacientes recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IG-IV). En base a los limitados datos recopilados, no se pueden extraer conclusiones firmes de si niveles bajos prolongados de IgG e IgM conducen a un mayor riesgo de infección grave en estos pacientes. Se desconocen las consecuencias de la depleción de las células B a largo plazo en pacientes pediátricos.

Neutropenia

En el estudio 1 de GPA/PM, y, el 24% de los pacientes en el grupo de MabThera (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron neutropenia grado 3 o superior. La neutropenia no se asoció a un incremento observado en la infección grave en los pacientes tratados con MabThera.

En el estudio 2 de GPA/PM la incidencia de neutropenia de cualquier grado fue del 0% para los pacientes tratados con MabThera frente al 5% para los pacientes tratados con azatioprina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal.

Experiencia en pénfigo vulgar

Resumen del perfil de seguridad en el Estudio 1 de PV (estudio ML22196) y en el Estudio 2 de PV (estudio WA29330)

El perfil de seguridad de MabThera en combinación con glucocorticoides a corto plazo y dosis bajas, en el tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar, fue estimado en un ensayo fase III aleatorio, controlado, multicéntrico, abierto que incluyó 38 pacientes con pénfigo vulgar (PV) distribuidos aleatoriamente en el grupo de MabThera (Estudio 1 de PV). Los pacientes incluidos en el grupo de MabThera recibieron una dosis inicial de 1.000 mg IV en el día 1 del ensayo y una segunda dosis de 1.000 mg IV en el día 15 del ensayo. Se administró una dosis de mantenimiento de 500 mg IV en los meses 12 y 18. Los pacientes podían recibir 1.000 mg IV en caso de recaída (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

En el Estudio 2 de PV, un estudio aleatorizado, doble-ciego, doble-simulado, de comparación activa y multicéntrico que evalúa la eficacia y seguridad de MabThera en comparación con micofenolato mofetil (MFM) en pacientes con PV de moderada a grave que requieren corticosteroides orales, 67 pacientes con PV recibieron tratamiento con MabThera (1.000 mg IV iniciales en el día 1 del estudio y una segunda dosis de 1.000 mg IV en el día 15 del estudio repetidos en las semanas 24 y 26) durante hasta 52 semanas (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

El perfil de seguridad de MabThera en pacientes con PV fue consistente con el perfil de seguridad establecido en otras indicaciones autoinmunes.

Lista tabulada de reacciones adversas para los Estudios 1 y 2 de PV

Las reacciones adversas de los estudios 1 y 2 de PV se muestran en la Tabla 26. En el estudio 1 de PV las RAMs corresponden a reacciones adversas que ocurrieron en una tasa de $\geq 5\%$ entre pacientes con PV tratados con MabThera, con una diferencia absoluta de $\geq 2\%$ en la incidencia entre el grupo tratado con MabThera y el grupo de prednisona a dosis estándar hasta el mes 24. No se retiraron pacientes debido a reacciones adversas en el estudio 1 de PV. En el estudio 2 de PV las RAMs corresponden a reacciones adversas que ocurrieron en una tasa de $\geq 5\%$ en el grupo de MabThera y se evaluaron como relacionadas.

Tabla 26. Reacciones adversas en pacientes con pénfigo vulgar tratados con MabThera en el estudio 1 de PV (desde el inicio de estudio hasta 24 meses) y en el estudio 2 de PV (desde el inicio hasta la semana 52)

| Clasificación por órganos y sistemas de las reacciones adversas | Muy frecuentes | Frecuentes |
|---|--|--|
| Infecciones e infestaciones | Infección del tracto respiratorio superior | Infección por virus del herpes, herpes zoster, herpes oral, conjuntivitis, nasofaringitis, candidiasis oral, infección del tracto urinario |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | | Papiloma cutáneo |
| Trastornos psiquiátricos | Trastornos depresivos persistentes | Depresión mayor, irritabilidad |
| Trastornos del sistema nervioso central | Dolor de cabeza | Mareos |
| Trastornos cardíacos | | Taquicardia |
| Trastornos gastrointestinales | | Dolor abdominal superior |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia | Prurito, urticaria, trastornos de la piel |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Dolor musculoesquelético, artralgia, dolor de espalda |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Fatiga, astenia, fiebre |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Reacciones relacionadas con la infusión* | |

* Las reacciones relacionadas con la infusión del estudio 1 de PV incluyeron síntomas recogidos en la visita programada, después de cada infusión y reacciones adversas que ocurrieron el día o un día después de la infusión. Las reacciones relacionadas con la infusión/términos comunicados más frecuentemente incluyeron síntomas como dolores de cabeza, escalofríos, presión arterial alta, náuseas, astenia y dolor.

Las reacciones relacionadas con la infusión/términos comunicados para el estudio 2 de PV más frecuentemente incluyeron síntomas como disnea, eritema, hiperhidrosis, rubor/sofocos, hipotensión/presión arterial baja y erupción/erupción cutánea pruriginosa.

Revisión marzo 2021: FINAL.

84

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en el estudio 1 de PV fueron frecuentes (58%). Prácticamente todas las RRI fueron de leve a moderadas. La proporción de pacientes que experimentaron RRI fue de un 29% (11 pacientes), 40% (15 pacientes), 13% (5 pacientes) y 10% (4 pacientes) después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión respectivamente. No se retiraron pacientes debido a reacciones adversas relacionadas con la infusión. Los síntomas de las RRI fueron similares en tipo y gravedad a aquellos observados en pacientes con RA y GPA/PM.

En el estudio 2 de PV, las RRI se produjeron principalmente en la primera infusión y la frecuencia de las RRI disminuyó con las infusiones posteriores: 17,9%, 4,5%, 3% y 3% de los pacientes experimentaron RRI en la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. En 11/15 pacientes que experimentaron al menos una RRI, las RRI fueron de grados 1 o 2. En 4/15 pacientes, se notificaron RRI de grado ≥ 3 y supusieron la interrupción del tratamiento con MabThera; tres de los cuatro pacientes experimentaron RRI graves (potencialmente mortales). Se produjeron RRI graves en la primera infusión (2 pacientes) o segunda (1 paciente) que se resolvieron con tratamiento sintomático.

Infecciones

En el estudio 1 de PV, en el grupo de MabThera, 14 (37%) de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con el tratamiento, en comparación con los 15 (42%) pacientes en el grupo de prednisona a dosis estándar. Las infecciones más frecuentes en el grupo de MabThera fueron herpes simple y zoster, bronquitis, infección del tracto urinario, infecciones fúngicas y conjuntivitis. En el grupo de MabThera, 3 (8%) de los pacientes experimentaron un total de 5 infecciones graves (neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, trombosis infecciosa, discitis intervertebral, infección pulmonar, sepsis por *Estafilococo*) y 1 paciente (3%) en el grupo de prednisona a dosis estándar experimentó una infección grave (neumonía por *Pneumocystis jirovecii*).

En el estudio 2 de PV, 42 pacientes (62,7%) en el grupo de MabThera experimentaron infecciones. Las infecciones más frecuentes en el grupo de pacientes con MabThera fueron infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, candidiasis oral e infección del tracto urinario. Seis pacientes (9%) del grupo de MabThera experimentaron infecciones graves.

Anomalías de laboratorio

En el estudio 2 de PV, en el grupo de MabThera, se observaron frecuentemente disminuciones transitorias en el recuento de linfocitos, impulsadas por las disminuciones en las poblaciones periféricas de células T, así como, una disminución transitoria en el nivel de fósforo después de la infusión. Estos se consideraron inducidos por infusión intravenosa de premedicación con metilprednisolona.

En el estudio 2 de PV, se observaron niveles bajos de IgG y niveles bajos de IgM; sin embargo, no hubo evidencia de un mayor riesgo de infecciones graves después del desarrollo de baja IgG o IgM.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

Sobredosificación

Existe una experiencia limitada, disponible en ensayos clínicos en seres humanos, con dosis mayores a la aprobada para la formulación de MabThera intravenoso. La dosis intravenosa más alta de MabThera evaluada hasta la fecha en seres humanos es 5.000 mg (2.250 mg/m²), probada en un estudio de escalado de dosis en leucemia linfática crónica. No se identificaron señales adicionales de seguridad.

En los pacientes que experimenten sobredosis se debe interrumpir inmediatamente la infusión y se deben monitorizar estrechamente.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

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

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

Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

Período de validez

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

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

Precauciones especiales de conservación

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

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

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Utilice una aguja y una jeringa estéril para preparar MabThera. 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.

Revisión marzo 2021: FINAL.

87

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

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

Elaborado por: Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Alemania

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

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

Fecha de última revisión: marzo 2021.
NI (LNH Ped)+NI (GPA+PM Ped)+O (PV upd WA29330)+RI+EMA (II/0162+II/0165+II/0168+II/0169+IB/0181)+ANMAT (Nvo link RA y cancel Pta Basilea)+CDS: 31.0C+32.0C+33.0P+34.0N/A.

Revisión marzo 2021: FINAL.

88



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000341-21-2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 88 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.01 15:00:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.01 15:00:13 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
MabThera® 100 mg y 500 mg concentrado para solución para infusión intravenosa
Rituximab
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

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

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

Contenido de la *Información para el paciente*

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

1. QUÉ ES MABTHERA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es MabThera

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

Revisión marzo 2021: FINAL.

1

Para qué se utiliza MabThera

MabThera puede utilizarse en adultos y niños para el tratamiento de varias enfermedades distintas. Su médico puede recetarle MabThera para el tratamiento de:

a) Linfoma no-Hodgkin

Esta es una enfermedad del sistema linfático (parte del sistema inmunitario) que afecta a un tipo de glóbulos blancos, llamados linfocitos B.

MabThera se puede administrar en adultos sólo o con otros medicamentos llamados “quimioterapia”. En pacientes adultos en los que haya funcionado el tratamiento, MabThera se puede utilizar como tratamiento de mantenimiento durante 2 años después de completar el tratamiento inicial.

En niños y adolescentes, MabThera se administra en combinación con “quimioterapia”.

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 en 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 anómalos 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. La artritis reumatoidea 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 ocasionado reacciones adversas. 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 positiva 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.

d) Granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica

MabThera se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos y niños de 2 años o mayores con granulomatosis con poliangeítis (anteriormente denominada granulomatosis de Wegener) o poliangeítis microscópica, administrado en combinación con corticosteroides. La granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica son dos formas de inflamación de los vasos sanguíneos que principalmente afecta a pulmones y riñones, pero que puede afectar también a otros órganos. Los linfocitos B están involucrados en la causa de estas enfermedades.

e) Pénfigo vulgar

MabThera se utiliza para el tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar de moderado a grave. El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmune que causa ampollas dolorosas en la piel y el revestimiento de la boca, nariz, garganta y genitales.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR MABTHERA

No use 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.
- Tiene un sistema inmunitario débil.
- Tiene insuficiencia cardíaca grave o enfermedad cardíaca grave no controlada, y tiene artritis reumatoidea, granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica o pénfigo vulgar.

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

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de usar MabThera:

- Si piensa que tiene una hepatitis infecciosa o la ha tenido en el pasado. Esto es porque en unos pocos casos, pacientes que habían tenido hepatitis B, pueden sufrir una recaída que puede ser mortal en muy raras ocasiones. Los pacientes con antecedentes de infección por hepatitis B serán vigilados rigurosamente por su médico para detectar posibles signos de hepatitis B.

- Si ha tenido alguna enfermedad cardíaca (tales como, angina de pecho, palpitaciones o insuficiencia cardíaca) o problemas respiratorios.

Si le afecta alguno de los puntos anteriores (o no está seguro), pregunte a su médico antes de que le administren MabThera. Es posible que su médico tenga que hacerle un seguimiento durante su tratamiento con MabThera.

Si padece artritis reumatoidea, granulomatosis con poliangéitís, poliangéitís microscópica o pénfigo vulgar, 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 utilizar 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.

Niños y adolescentes

Linfoma no-Hodgkin

MabThera se puede usar para el tratamiento de niños y adolescentes, de 6 meses de edad y mayores, con linfoma no-Hodgkin, específicamente linfoma B difuso de célula grande CD20 positiva (LBDCG) en estadio avanzado no tratado previamente, linfoma de Burkitt (LB), leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras), leucemia linfoblástica aguda de células B maduras (LLA-B) o linfoma similar a Burkitt (LBL).

Consulte con su médico antes de recibir este medicamento si usted o su niño son menores de 18 años.

Granulomatosis con poliangéitís o poliangéitís microscópica

MabThera se puede usar para el tratamiento de niños y adolescentes de 2 años de edad y mayores, con granulomatosis con poliangéitís (anteriormente llamada granulomatosis de Wegener) o poliangéitís microscópica. No hay mucha información sobre el uso de MabThera en niños y jóvenes con otras enfermedades.

Informe a su médico antes de que le administren MabThera si usted o su niño son menores de 18 años.

Uso de MabThera con otros medicamentos

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

En particular informe a su médico:

- Si está en tratamiento para la hipertensión. Puede que le digan que no tome sus medicamentos durante las 12 horas anteriores a que le administren MabThera. Esto es porque algunas personas sufren hipotensión durante la infusión de MabThera.
- Si ha tomado alguna vez medicamentos que afecten a su sistema inmunitario, tales como quimioterapia o medicamentos inmunosupresores.

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

Embarazo, lactancia y métodos anticonceptivos

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

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

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 del último tratamiento con MabThera.

Conducción y uso de máquinas

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

MabThera contiene sodio

Este medicamento contiene 52,6 mg de sodio (componente principal de la sal de cocina/de mesa) por cada vial de 10 ml y 263,2 mg de sodio por cada vial de 50 ml.

Esto es equivalente a 2,6% (por vial de 10 ml) y 13,2% (por vial de 50 ml) de la ingesta de sodio diaria máxima recomendada para un adulto.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON MABTHERA

Cómo se usa MabThera

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

MabThera se le administrará siempre en infusión intravenosa (goteo).

Medicamentos administrados antes de cada infusión de MabThera

Antes de la infusión de MabThera se le administrarán otros medicamentos (pre-medicación) para prevenir o reducir posibles reacciones adversas.

Cantidad y frecuencia del tratamiento

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

- *Si sólo está siendo tratado con MabThera*
MabThera le será administrado una vez por semana durante 4 semanas. Se pueden repetir los ciclos de tratamiento con MabThera.
- *Si está siendo tratado con MabThera con quimioterapia*
MabThera le será administrado en el mismo día que la quimioterapia. Generalmente se administra cada 3 semanas hasta 8 veces.
- Si responde bien al tratamiento, podrá seguir en tratamiento con MabThera como mantenimiento cada 2 o 3 meses durante dos años.
- Si tiene menos de 18 años, se le administrará MabThera con quimioterapia. Recibirá MabThera hasta 6 veces durante un período de 3,5 a 5,5 meses.

Su médico podrá modificarlo dependiendo de su respuesta al medicamento.

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.

d) Si está en tratamiento para granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica

El tratamiento con MabThera utiliza cuatro infusiones separadas, administradas a intervalos semanales. Normalmente se administran corticosteroides por inyección antes de comenzar el tratamiento con MabThera. Para tratar su enfermedad, su médico puede comenzar la administración de corticosteroides por vía oral en cualquier momento.

Si tiene 2 años o más y responde bien al tratamiento, se le puede administrar MabThera como tratamiento de mantenimiento. Éste se administrará en forma de 2 infusiones separadas con 2 semanas de diferencia, seguidas de 1 infusión cada 6 meses durante al menos 2 años. Su médico puede decidir tratarle durante más tiempo con MabThera (hasta 5 años), dependiendo de su respuesta al medicamento.

e) Si está en tratamiento para el pénfigo vulgar

Cada ciclo de tratamiento se compone de 2 infusiones, ambas separadas por un intervalo de 2 semanas. Si responde bien al tratamiento, se le puede administrar MabThera como tratamiento de mantenimiento. Esto se administrará 1 año y 18 meses después del tratamiento inicial y después cada 6 meses según sea necesario. Su médico puede cambiar esto dependiendo de su respuesta al medicamento.

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

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

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

Reacciones a la infusión

Durante o pasadas las 24 horas siguientes a la primera infusión, puede tener fiebre, escalofríos y temblores. Otras reacciones adversas 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, aumento de la presión sanguínea, sibilancia, molestias en la garganta, 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 usted o su niño tiene cualquiera de estos síntomas, ya que puede necesitar una infusión más lenta o interrumpirla. Puede requerir 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 estas reacciones. Su médico puede decidir interrumpir su tratamiento con MabThera si usted tiene reacciones graves a la infusión.

Infecciones

Advierta a su médico inmediatamente si después del tratamiento con MabThera usted o su niño tienen algún síntoma de infección, como:

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

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

Si está en tratamiento para artritis reumatoidea, granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica o pénfigo vulgar, su médico debe haberle entregado una “Tarjeta de información para pacientes con enfermedades no oncológicas”, donde también encontrará esta información. Es importante que lleve esta tarjeta y se la muestre a su pareja o cuidador.

Reacciones cutáneas

Muy raramente pueden formarse ampollas graves en la piel que pueden ser mortales. Puede aparecer enrojecimiento, generalmente asociado con ampollas, en la piel o membranas mucosas, tales como en el interior de la boca, zona genital o párpados, y acompañarse con fiebre. **Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos síntomas.**

Otras reacciones adversas

a) Si usted o su niño están en tratamiento para el linfoma no-Hodgkin o leucemia linfática crónica

Muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes*)

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

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes*)

- Infecciones de la sangre (sepsis), neumonía, herpes, resfriado, infecciones de los bronquios, infecciones por hongos, infecciones de origen desconocido, inflamación de los senos nasales, hepatitis B.
- Bajo número de glóbulos rojos (anemia), bajo número de todas las células de la sangre.
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad).
- Altos niveles de azúcar en sangre, pérdida de peso, edemas periféricos y faciales, aumento de los niveles de enzima LDH en sangre, disminución de los niveles de calcio en la sangre.
- Sensaciones anormales en la piel, así como entumecimiento, hormigueo, pinchazos, quemazón, aumento progresivo de estas sensaciones en la piel, disminución del sentido del tacto.
- Agitación, dificultad para quedarse dormido.
- Enrojecimiento de la cara y otras zonas de la piel como consecuencia de la dilatación de los vasos sanguíneos.
- Sensación de mareo, ansiedad.
- Aumento del lagrimeo, alteraciones en el conducto lacrimal, inflamación de los ojos (conjuntivitis).
- Zumbido en el oído, dolor de oído.
- Alteraciones cardíacas, como infarto de miocardio, irregular velocidad de latido, latidos anormalmente rápidos.
- Aumento o disminución de la tensión, hipotensión sobre todo al incorporarse.
- Tensión de los músculos de las vías respiratorias que causa dificultad para respirar (broncoespasmo), inflamación, irritación en los pulmones, garganta y/o cavidades nasales, falta de aire, rinitis.
- Vómitos, diarrea, dolor abdominal, irritación o ulceraciones en la garganta y la boca, dificultades al tragar, estreñimiento, indigestión.
- Alteraciones alimentarias: descenso en la cantidad de comida ingerida con pérdida de peso.
- Urticaria, aumento de la sudoración, sudoración nocturna.
- Problemas musculares, como tensión muscular, dolor en las articulaciones o músculos, dolor de espalda y cuello.
- Dolor tumoral.
- Malestar general o sensación de inquietud o cansancio, agitación, síntomas catarrales.
- Insuficiencia multiorgánica.

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes*)

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

Muy raras (*pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes*)

- Aumento temporal de la cantidad de un tipo de anticuerpos en la sangre (llamados inmunoglobulinas – IgM), alteraciones químicas en la sangre causada por la ruptura de las células cancerosas.
- Daño en nervios de brazos y piernas, parálisis facial.
- Insuficiencia cardíaca.
- Inflamación de los vasos sanguíneos, incluyendo las que conducen a los síntomas de la piel.
- Insuficiencia respiratoria.
- Perforación en la pared del intestino.
- Problemas graves en la piel que provocan ampollas que pueden ser potencialmente mortales. Puede aparecer enrojecimiento, generalmente asociado con ampollas, en la piel o membranas mucosas, tales como en el interior de la boca, zona genital o párpados, y acompañarse con fiebre.
- Problemas en el riñón.
- Pérdida de visión grave.

Frecuencia no conocida (*no se conoce la frecuencia con que ocurren estas reacciones adversas*)

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

Niños y adolescentes con linfoma no-Hodgkin

En general, las reacciones adversas en niños y adolescentes con linfoma no-Hodgkin fueron similares a las de los adultos con linfoma no-Hodgkin o leucemia linfática crónica. Las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron fiebre asociada con niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos (neutrófilos), inflamación o llagas en la cavidad bucal y reacciones alérgicas (hipersensibilidad).

b) Si está en tratamiento para la artritis reumatoidea

Muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes*)

- 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.
- 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.

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes*)

- 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.
- Neutropenia.
- 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, mareos.
- 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.

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes*)

- 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.

Muy raras (*pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes*)

- Un grupo de síntomas que se da pocas semanas después de la infusión de MabThera e incluye reacciones alérgicas, tales como sarpullido, prurito, dolor articular, inflamación de los ganglios linfáticos y fiebre.
- Formación de ampollas graves en la piel que pueden ser mortales. Puede aparecer enrojecimiento, generalmente asociado con ampollas, en la piel o membranas mucosas, tales como en el interior de la boca, zona genital o párpados, y acompañarse con fiebre.

Otras reacciones adversas raras comunicadas debidas 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*).

c) Si está en tratamiento para granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica

Muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes*)

- Infecciones, como infecciones del pecho, infecciones del tracto urinario (dolor al orinar), resfriados o infecciones por herpes.
- Reacciones alérgicas, son más frecuentes que ocurran durante la infusión, pero pueden manifestarse hasta 24 horas después de la misma.
- Diarrea.
- Tos o dificultad para respirar.
- Hemorragias nasales.
- Hipertensión.
- Dolor de las articulaciones o de la espalda.
- Espasmos musculares o temblores.
- Sensación de mareo.

Revisión marzo 2021: FINAL.

11

- Temblores (sobre todo en las manos).
- Dificultad para dormir (insomnio).
- Inflamación de las manos o de los tobillos.

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes*)

- Indigestión.
- Estreñimiento.
- Erupción en la piel, que incluye acné o manchas.
- Rubor o enrojecimiento de la piel.
- Fiebre.
- Taponamiento de la nariz o rinitis.
- Músculos en tensión o doloridos.
- Dolor en los músculos o en las manos o en los pies.
- Número bajo de glóbulos rojos (anemia).
- Número bajo de plaquetas en sangre.
- Aumento en la cantidad de potasio en sangre.
- Cambios en el ritmo cardíaco o latido cardíaco más rápido de lo normal.

Muy raras (*pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes*)

- Formación de ampollas graves en la piel que pueden ser mortales. Puede aparecer enrojecimiento, generalmente asociado con ampollas, en la piel o membranas mucosas, tales como en el interior de la boca, zona genital o párpados, y acompañarse con fiebre.
- Reparición de infección previa por hepatitis B.

d) Si está en tratamiento para pénfigo vulgar

Muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes*)

- Reacciones alérgicas que es más probable que ocurran durante la infusión, pero pueden ocurrir hasta 24 horas después.
- Depresión duradera.
- Pérdida de cabello.

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes*)

- Infecciones como infecciones por herpes e infecciones oculares.
- Trastornos del humor, como irritabilidad y depresión.
- Trastornos de la piel, como picazón, urticaria y bultos benignos.
- Sentimiento de cansancio o mareo.
- Fiebre.
- Dolor de cabeza.
- Dolor de estómago.
- Dolor de los músculos.
- Latido de corazón más rápido de lo normal.

MabThera también puede causar cambios en las pruebas de laboratorio llevadas a cabo por su médico. Si está en tratamiento con MabThera en combinación con otros fármacos, algunas de las posibles reacciones adversas pueden ser debidas a los otros medicamentos.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

5. CONSERVACIÓN DE MABTHERA

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

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

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.

Revisión marzo 2021: FINAL.

13

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.

Fecha de última revisión: marzo 2021.

NI (LNH Ped)+NI (GPA+PM Ped)+O (PV upd WA29330)+RI+EMA (II/0162+II/0165+II/0168+II/0169+IB/0181)+ANMAT (Nvo link RA y cancel Pta Basilea)+CDS: 31.0C+32.0C+33.0P+34.0N/A.

| | |
|---|---|
| <p style="text-align: center;">Tarjeta de información para pacientes con enfermedades no oncológicas</p> <p>Esta tarjeta contiene información importante de seguridad que necesita conocer antes y durante el tratamiento con este medicamento.</p> <p>¿Por qué me han dado esta tarjeta? Este medicamento puede aumentar el riesgo de contraer infecciones. Esta tarjeta le proporciona información sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Qué necesita saber antes de usar MabThera. · Cuáles son los signos de una infección. · Qué hacer si piensa que tiene una infección. <p>Además, en la parte de atrás se incluye su nombre y el nombre y teléfono de su médico.</p> <p>¿Qué debo hacer con esta tarjeta?</p> <ul style="list-style-type: none"> · Lleve esta tarjeta siempre consigo, por ejemplo, guárdela en la cartera o monedero. · Muestre esta tarjeta a cualquier médico, enfermera/o o dentista involucrado con el cuidado de su salud, no solo al especialista que le recetó MabThera. <p>Guarde esta tarjeta durante dos años después de su última dosis de MabThera. Esto se debe a que algunas reacciones adversas pueden aparecer tras varios meses después de haber recibido el tratamiento.</p> <p>¿Cuándo NO me deben tratar con MabThera? No debe ser tratado con este medicamento si padece una infección activa o problemas graves en el sistema inmunitario.</p> <p>Avisé a su médico si está tomando o ha tomado previamente medicamentos que puedan afectar a su sistema inmune, tales como quimioterapia.</p> <p>¿Qué signos puede mostrar una infección? Tenga en cuenta los siguientes posibles síntomas y signos de infección:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Fiebre o tos persistente. · Pérdida de peso. · Dolor sin causa aparente. · Malestar general o cansancio/falta de energía. <p>Si experimenta alguno de estos síntomas debe acudir inmediatamente a su médico o enfermera/o.</p> <p>También debe informarles de su tratamiento con este medicamento.</p> | <p>¿Qué más necesito saber? MabThera raramente puede producir una infección grave en el cerebro, llamada Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva o LMP. Esta puede ser mortal.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Los signos de LMP incluyen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Confusión, pérdida de memoria o problemas de concentración. ○ Pérdida del equilibrio o un cambio en su modo de caminar o hablar. ○ Disminución de la fuerza o debilidad de uno de los lados de su cuerpo. ○ Visión borrosa o pérdida de visión. <p>Si experimenta alguno de estos síntomas debe acudir inmediatamente a su médico o enfermera/o.</p> <p>También debe informarles de su tratamiento con MabThera.</p> <p>¿Dónde puedo encontrar más información? Para una información más detallada consulte la <i>Información para el paciente</i>.</p> <p>Fecha de inicio del tratamiento y datos de contacto:</p> <p>Fecha de la infusión más reciente: Fecha de la primera infusión: Nombre del paciente: Nombre del médico: Datos de contacto del médico:</p> <p>Asegúrese de llevar una lista de todos los medicamentos que toma cuando vaya al médico.</p> <p>Por favor, consulte a su médico o enfermera/o si tiene alguna pregunta sobre la información de esta tarjeta.</p> |
|---|---|

Fecha de última revisión: marzo 2021.

NI (LNH Ped)+NI (GPA+PM Ped)+O (PV upd WA29330)+RI+EMA (II/0162+II/0165+II/0168+II/0169+IB/0181)+ANMAT (Nvo link RA y cancel Pta Basilea)+CDS: 31.0C+32.0C+33.0P+34.0N/A.

Revisión marzo 2021: FINAL.

15



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000341-21-2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.01 15:00:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.01 15:00:01 -03:00

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma la PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I., la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.821, de acuerdo con los datos que figuran en tabla al pie, del producto:

Nombre comercial/ Genérico/s: MABTHERA®/ RITUXIMAB 100 MG/ 10 ML; 500 MG/ 50 ML.

Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA.

| DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|----------------------------------|---|--|
| PERÍODO DE VIDA ÚTIL | 30 (treinta) meses | 36 (treinta y seis) meses |
| INDICACIONES | Linfoma no-Hodgkin en adultos, Leucemia linfática crónica, Artritis reumatoidea en adultos, Granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica en adultos. Pénfigo vulgar, | Linfoma no-Hodgkin en adultos, Leucemia linfática crónica, Artritis reumatoidea en adultos, Granulomatosis con poliangeítis y con poliangeítis microscópica en adultos. Pénfigo vulgar. MabThera está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes pediátricos (edad \geq 6 meses a $<$ 18 años) con linfoma B difuso de célula grande CD20 positiva (LBDCG) en estado avanzado no tratados |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>previamente, linfoma de Burkitt (LB)/leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras) (LLA-B madura) o linfoma similar a Burkitt (LBL).</p> <p>MabThera, en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión de pacientes pediátricos (de edad ≥ 2 a < 18 años) con GPA (Wegener) y con PM, activa y grave.</p> <p>Granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica</p> <p>MabThera se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos y niños de 2 años o mayores con granulomatosis con poliangeítis (anteriormente denominada granulomatosis de Wegener)</p> |
|--|--|---|

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

1-47-2002-000341-21-2



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ANEXO 1-47-2002-000341-21-2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.01 14:58:51 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.01 14:58:51 -03:00