

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera® (F.F. Solución)

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

MabThera®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Rituximab

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución para uso inyectable

Cada frasco ampula con 10 mL contiene:

Rituximab	100 mg
Vehículo cbp	10 mL

El frasco ampula con 50 ml contiene:

Rituximab	500 mg
Vehículo cbp	50 mL

Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

MabThera® está indicado para el tratamiento de pacientes con:

Linfoma No Hodgkin:

- Linfoma No Hodgkin indolente o folicular de linfocitos B, CD20 positivo, en recaída o quimiorresistente.
- Linfoma folicular en pacientes en fase III y IV sin tratamiento previo, en combinación con quimioterapia.
- Como terapia de mantenimiento en pacientes con Linfoma folicular que hayan respondido a la terapia de inducción.
- Linfoma No Hodgkin difuso de células B grandes, CD20 positivo, en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Leucemia linfocítica crónica

MabThera® en combinación con quimioterapia está indicado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) en pacientes sin tratamiento previo y en recaída/refractarios.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

Artritis reumatoide:

MabThera® en asociación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

- El tratamiento de artritis reumatoide activa, moderada a grave cuando la respuesta a los medicamentos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluyendo al metotrexato han sido inadecuados.
- El tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes con una respuesta inadecuada o intolerancia a una o más terapias con inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (FNT).

Cuando MabThera® se administró en combinación con metotrexato mostró reducción del índice de progresión del daño articular medido por rayos X, mejoró la función física e indujo una respuesta clínica mayor.

Granulomatosis con poliangitis (Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM):

MabThera® en combinación con glucocorticoides está indicado para el tratamiento de pacientes con granulomatosis severamente activa con poliangitis (GPA, también conocida como granulomatosis de Wegener) y poliangitis microscópica.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de ratón/humano que se une específicamente al antígeno CD20. Este antígeno está localizado en los linfocitos pre-B y B maduros, pero no en las células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales u otros tejidos normales. El antígeno se expresa en > 95% de todos los linfocitos B de los pacientes con Linfoma No Hodgkin (LNH). Posteriormente a la unión a los anticuerpos, el CD20 no es internalizado o proyectado de la membrana celular al medio ambiente. El CD20 no circula en el plasma como antígeno libre y por lo tanto, no compete por la unión al anticuerpo.

Rituximab se une al antígeno CD20 en los linfocitos B e inicia las reacciones inmunológicas que median la lisis de los linfocitos B. Los posibles mecanismos de la lisis celular incluyen citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) e inducción a la apoptosis. Adicionalmente, los estudios *in vitro* han demostrado que MabThera® (rituximab) sensibiliza a las líneas de linfocitos B del linfoma humano resistentes a fármacos hacia los efectos citotóxicos de algunos agentes quimioterapéuticos.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

El recuento de células B periféricas descendió hasta valores inferiores a lo normal tras la primera dosis de MabThera®. En los pacientes con neoplasias hematológicas, la recuperación de la cifra de células B comenzó dentro de los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento, normalizándose generalmente dentro de los 12 meses de concluido éste, sin embargo en algunos pacientes puede llevarse más tiempo (v. Reacciones secundarias y adversas).

En los pacientes con artritis reumatoide, la duración de la depleción de células B varió de unos a otros. La mayoría de ellos continuaron recibiendo tratamiento antes de la recuperación plena de las células B. Una pequeña proporción de pacientes tuvo una disminución de células B más duradera, de 2 años o más después de su última dosis de MabThera®.

En pacientes con GPA y PAM, las células periféricas B CD19 disminuyeron a menos de 10 células/ μ L después de las primeras dos infusiones de MabThera® y permanecieron en ese nivel en la mayoría de los pacientes hasta el mes 6.

De los 67 pacientes evaluados para determinar la presencia del anticuerpo humano anti-murino (HAMA), ninguno fue positivo. De los 356 pacientes evaluados para anticuerpos humanos antiquméricos (AHA), el 1.1% (4 pacientes) fueron positivos.

Eficacia

Linfoma No Hodgkin Folicular o de bajo grado

Monoterapia

Tratamiento inicial, con 4 dosis (una por semana)

En el estudio principal, 166 pacientes con Linfoma No Hodgkin de bajo grado en recaída o quimiorresistente, folicular de linfocitos B, recibieron 375 mg/m² de MabThera® (rituximab) como infusión IV semanalmente en cuatro dosis. La tasa de respuesta global (TRG) en la población de estudio, fue del 48% (IC_{95%} 41% - 56%) con una respuesta completa (RC) del 6% y una tasa de respuesta parcial (RP) del 42%. La mediana del tiempo para la progresión (TPP) para los pacientes que respondieron, fue de 13 meses.

En un análisis de subgrupo, la TRG fue más elevada en los pacientes con subtipos histológicos B, C y D de la clasificación “*International Working Formulation*” (IWF), en comparación a subtipo A de la IWF (58% versus 12%); más elevada en los pacientes cuya lesión fue de < 5 cm versus > 7 cm en su diámetro mayor (53% versus 38%) y más elevada en los pacientes con recaída quimiosensible en comparación a la recaída quimiorresistente (definido como la duración de respuesta < 3 meses) (50% versus 22%). La TRG en pacientes tratados previamente con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) fue del 78% vs. 43% en pacientes sin TAMO. Ni la edad, género, grado de linfoma, diagnóstico inicial, presencia o ausencia de enfermedad voluminosa, niveles de DHL normales o elevados, ni la presencia de enfermedad extranodal tienen un efecto estadísticamente significativo (prueba exacta de Fisher) en la respuesta de MabThera®.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera® (F.F. Solución)

Se observó una correlación estadísticamente significativa entre la tasa de respuesta y el compromiso de la médula ósea. Cuarenta por ciento de los pacientes con médula ósea comprometida respondieron, comparado con el 59% de los pacientes sin compromiso de la médula ósea ($p=0.0186$). Este hallazgo no está corroborado por un análisis de regresión logística, en el cual se identificaron los siguientes factores pronósticos: Tipo histológico, positividad Bcl-2 basal, resistencia a la última quimioterapia y enfermedad voluminosa.

Tratamiento inicial, con 8 dosis (una por semana)

En un estudio multicéntrico de una sola vía, 37 pacientes con linfoma No Hodgkin (LNH) de bajo grado o folicular de células B en recaída o quimiorresistentes, recibieron ocho dosis de 375 mg/m² de MabThera® como infusión intravenosa. El TRG fue 57% (IC_{95%} 41% - 73%; RC 14%, RP 43%) con una mediana de TPP para los pacientes que respondieron de 19.4 meses (rango 5.3 a 38.9 meses).

Tratamiento inicial de la enfermedad voluminosa, con 4 dosis (una por semana)

En datos reunidos a partir de tres estudios, 39 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B reincidentes o quimiorresistentes, enfermedad voluminosa (lesión única ≥ 10 cm en diámetro), recibieron cuatro dosis de 375 mg/m² de MabThera® como infusión intravenosa. La TRG fue de 36% (IC_{95%} 21% - 51%; RC 3%, RP 33%) con una mediana de TPP para los pacientes que respondieron de 9.6 meses (rango 4.5 a 26.8 meses).

Retratamiento, con 4 dosis (una por semana)

En un estudio multicéntrico de un solo brazo, 58 pacientes recibieron 375 mg/m² de MabThera® en infusión IV cada semana por cuatro dosis. Todos los pacientes tenían LNH folicular de células B de bajo grado en recaída o refractario y habían alcanzado una respuesta clínica objetiva a un curso previo de MabThera®. Tres de los pacientes habían recibido dos cursos de MabThera® antes de entrar al estudio y por lo tanto recibieron un tercer curso en este estudio. Dos de los pacientes fueron re-tratados dos veces en el estudio. Para los 60 re-tratamientos en estudio, el TRG fue de 38% (IC_{95%} 26% - 51%; 10% RC, 28% RP) con una mediana de TPP de 17.8 meses (rango 5.4 - 26.6). Esto se comparó favorablemente con el TPP alcanzado después del primer tratamiento con MabThera® (12.4 meses).

En combinación con quimioterapia:

Tratamiento inicial

En un estudio abierto y aleatorio, un total de 322 pacientes con linfoma folicular que no habían recibido tratamiento previo fueron distribuidos aleatoriamente para recibir, bien quimioterapia a base de CVP (750 mg/m² de ciclofosfamida, 1.4 mg/m² de vincristina hasta un máximo de 2 mg en el día 1 y 40 mg/m²/día de prednisona en los días 1 a 5) cada 3 semanas por 8 ciclos, o 375 mg/m² de MabThera® en combinación con CVP (R-CVP). MabThera® se administró en el primer día de cada ciclo de

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

tratamiento. Un total de 321 pacientes (162 R-CVP, 159 CVP) recibieron tratamiento y fueron analizados para determinar la eficacia.

La media de seguimiento de pacientes fue de 53 meses. R-CVP dio lugar a un beneficio significativo sobre CVP para el indicador primario del estudio, tiempo hasta la falla del tratamiento (27 meses versus 6.6 meses, $p < 0.0001$, prueba logarítmica). La proporción de pacientes con una respuesta tumoral (RC, RCu, RP) fue significativamente mayor ($p < 0.0001$, prueba de Chi cuadrada) en el grupo R-CVP (80.9%) que en el grupo CVP (57.2%). El tratamiento con R-CVP prolongó significativamente el tiempo de progresión de la enfermedad o muerte comparado con CVP, 33.6 y 14.7 meses, respectivamente ($p < 0.0001$, prueba logarítmica). La duración media de respuesta fue de 37.7 meses en el grupo con R-CVP y de 13.5 meses en el grupo de CVP ($p < 0.0001$, prueba logarítmica). La diferencia entre grupos de tratamiento con respecto a la supervivencia global mostró un beneficio clínico fuerte ($p = 0.029$, prueba logarítmica estratificada por centro): la tasa de supervivencia a los 53 meses fue de 80.9% para pacientes en el grupo de R-CVP comparado con 71.1% para pacientes en el grupo CVP.

Los resultados de otros tres estudios aleatorios que utilizaron MabThera® en combinación con un régimen de quimioterapia distinto a CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferón- α) también demostraron mejoría significativa en las tasas de respuesta, parámetros dependientes del tiempo así como en la supervivencia global. Los resultados clave provenientes de los cuatro estudios se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 1 **Resumen de resultados clave de cuatro estudios aleatorios fase III que evalúan el beneficio de MabThera® con diferentes regímenes de quimioterapia en linfoma folicular**

Estudio	Tratamiento	Seguimiento mediana, meses	TRG, %	RC, %	TFT/SLP/ SLE mediana, meses	TSG, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	TPP mediana: 14.7 33.6 $P < 0.0001$	53-meses 71.1 80.9 $p = 0.029$
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	TFT mediana: 2.6 años No alcanzada $p < 0.001$	18-meses 90 95 $p = 0.016$
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	SLP mediana: 28.8 No alcanzada $p < 0.0001$	48-meses 74 87 $p = 0.0096$

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera® (F.F. Solución)

FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	SLE mediana: 36 No alcanzada p < 0.0001	42-meses 84 91 p = 0.029
---------------	----------------------------------------	----	----------	----------	--------------------------------------------------	-----------------------------------

TPP – Tiempo para progresión o muerte

SLP – Supervivencia libre de progresión

TFT – Tiempo a falla del tratamiento

TSG – Tasa de supervivencia global al tiempo de los análisis

Terapia de mantenimiento

Linfoma No Hodgkin folicular en recaída o refractario

En un estudio fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, 465 pacientes con LNH folicular recurrente o refractario fueron distribuidos aleatoriamente en una primera fase a recibir tratamiento de inducción con CHOP (n = 231) o MabThera® más CHOP (R-CHOP, n = 234). Los dos grupos estaban bien equilibrados en cuanto a características basales y estado de la enfermedad. En una segunda fase, se asignó aleatoriamente a un total de 334 pacientes con remisión completa o parcial tras la terapia de inducción para recibir tratamiento de mantenimiento con MabThera® (n = 167) o permanecer solamente en observación (n = 167). El tratamiento de mantenimiento con MabThera® consistió en una infusión a dosis de 375 mg/m² cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años.

El análisis final de eficacia incluyó a todos los pacientes asignados aleatoriamente a ambas partes del estudio. Después de una mediana de observación de 31 meses de los pacientes asignados aleatoriamente en la fase de inducción, los resultados de los pacientes con LNH folicular recurrente o refractario del grupo que recibió R-CHOP mejoraron significativamente en comparación con el grupo de quimioterapia (Tabla 2)

Tabla 2 Fase de inducción. Resumen de los resultados de la eficacia de CHOP y R-CHOP (mediana del tiempo de observación: 31 meses)

	CHOP	R-CHOP	Valor de p	Reducción del riesgo¹⁾
Eficacia primaria				
TRG ²⁾	74%	87%	0.0003	Nd
RC ²⁾	16%	29%	0.0005	Nd
RP ²⁾	58%	58%	0.9449	Nd
Eficacia secundaria				
SG (mediana)	NA	NA	0.0508	32%
SLP(mediana)	19.4 meses	33.2 meses	0.0001	38%

¹⁾ Las estimaciones fueron calculadas por las proporciones de riesgo

²⁾ Última respuesta tumoral según evaluación del investigador. La prueba estadística “primaria” de la “respuesta” fue la prueba de tendencia de RC versus RP versus ninguna respuesta (p < 0.0001).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera[®] (F.F. Solución)

Abreviaturas: Nd, no disponible; NA, no alcanzada; TRG, tasa de respuesta global; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión.

Para los pacientes asignados aleatoriamente en la fase de mantenimiento del estudio, la mediana del tiempo de observación fue de 28 meses desde la asignación aleatoria. La terapia de mantenimiento con MabThera[®] se tradujo en una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente importante de la variable de eficacia primaria, SLP, (tiempo entre la asignación aleatoria para el mantenimiento y la recaída, la progresión de la enfermedad y la muerte), en comparación con el grupo de sólo observación ($p < 0.0001$, prueba de rangos logarítmicos). La mediana de la SLP fue de 42.2 meses en el grupo de mantenimiento con MabThera[®] versus 14.3 meses en el grupo de observación. Aplicando un análisis de regresión de Cox, el riesgo de enfermedad progresiva o muerte disminuyó en un 61% en el grupo de terapia de mantenimiento con MabThera[®] en comparación con el grupo de observación (IC del 95%; 45-72%). La tasa estimada de supervivencia libre de progresión a los 12 meses según el método de Kaplan-Meier fue del 78% en el grupo de mantenimiento con MabThera[®] versus 57% en el grupo de observación. Un análisis de supervivencia global confirmó los beneficios significativos del mantenimiento con MabThera[®] sobre la observación ($p = 0.0039$, prueba de rangos logarítmicos). La terapia de mantenimiento con MabThera[®] redujo el riesgo de muerte en un 56% (IC del 95%, 22-75%).

La mediana de la duración hasta un nuevo tratamiento para el anti-linfoma fue significativamente más larga en el grupo de terapia de mantenimiento con MabThera[®] que en el de observación (38.8 versus 20.1 meses; $p < 0.0001$, prueba de rangos logarítmicos). El riesgo de empezar un nuevo tratamiento disminuyó en un 50% (IC del 95%, 30-64%). En los pacientes con una RC/RCnc (respuesta completa no confirmada) como mejor respuesta durante el tratamiento de inducción, la terapia de mantenimiento con MabThera[®] prolongó significativamente la mediana de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en comparación con el grupo de observación (53.7 versus 16.5 meses; $p = 0.0003$, prueba de rangos logarítmicos) (v. Tabla 3). El riesgo de recaída de los pacientes con respuesta completa fue del 67% (IC del 95%, 39-82%).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
MabThera® (F.F. Solución)

Tabla 3 Fase mantenimiento: Resumen de los resultados de la eficacia de MabThera® frente a solo observación (mediana del tiempo de observación: 28 meses)

Parámetro de eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta la aparición de un evento (meses)			Reducción del riesgo
	Observación (N = 167)	MabThera® (N=167)	Valor de p Rangos logarítmicos	
<i>Supervivencia libre de progresión (SLP)</i>	14.3	42.2	<0.0001	61%
<i>Supervivencia global</i>	NA	NA	0.0039	56%
<i>Tiempo hasta un nuevo tratamiento para linfoma</i>	20.1	38.8	<0.0001	50%
<i>Supervivencia libre de enfermedad^a</i>	16.5	53.7	0.0003	67%
Análisis de subgrupos				
<u>SLP</u>				
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%
<u>SG</u>				
CHOP	NA	NA	0.0348	55%
R-CHOP	NA	NA	0.0482	56%

NA: No alcanzada; ^a: Solo aplicable a pacientes que alcanzaron una RC

El beneficio del tratamiento con MabThera® se confirmó en todos los subgrupos analizados, independientemente del régimen de inducción (CHOP o R-CHOP) o la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RC o RP) (v. Tabla 3). La terapia de mantenimiento con MabThera® prolongó significativamente la SLP en los pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con CHOP (mediana de SLP: 37.5 versus 11.6, $p < 0.0001$), así como en los que respondieron a la inducción con R-CHOP (mediana de SLP: 51.9 versus 22.1 meses, $p = 0.0071$). El tratamiento de mantenimiento con MabThera® también aportó beneficios clínicamente significativos en cuanto a supervivencia global tanto para los pacientes que respondieron a CHOP como para los que lo hicieron a R-CHOP en la fase de inducción del estudio.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera[®] (F.F. Solución)

La terapia de mantenimiento con MabThera[®] se tradujo en beneficios consistentes para todos los subgrupos de estudio [género (masculino, femenino)], edad (≤ 60 años, > 60 años), estadio (III, IV), estado de desempeño según la OMS (0 versus >0), síntomas B (ausentes, presentes), afectación de la médula ósea (no versus sí), IPI (0-2 versus 3-5), FLIPI (0-1 versus 3-5), número de sitios extranodales (0-1 versus > 1), número de sitios nodales (<5 versus ≥ 5), número de regímenes terapéuticos anteriores (1 versus 2), mejor respuesta a tratamiento previo (RC/RP versus sin cambios/EP: enfermedad progresiva), hemoglobina (< 12 g/dL frente a ≥ 12 g/dL), $\beta 2$ -microglobulina (< 3 mg/L versus ≥ 3 mg/dL), DHL (elevada, no elevada) excepto para el pequeño subgrupo de pacientes con enfermedad voluminosa.

Linfoma No Hodgkin folicular sin tratamiento previo

En un estudio fase III prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, 1193 pacientes con LNH avanzado, sin tratamiento previo, recibieron terapia de inducción con R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) o R-FCM (n=44), de conformidad con la elección del investigador. Un total del 1078 pacientes respondieron a la terapia de inducción, de la cual 1018 fueron distribuidos aleatoriamente a terapia de mantenimiento con MabThera[®] (n=505) u observación (n=513). Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a características basales y estado de la enfermedad. La terapia de mantenimiento con MabThera[®] consistió en una infusión de MabThera[®] a una dosis de 375mg/m² por superficie corporal cada dos meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años.

Después de una mediana de observación de 25 meses asignados aleatoriamente, la terapia de mantenimiento con MabThera[®] resultó en una mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa, en el primer análisis final del investigador que evaluó la supervivencia libre de progresión (SLP) comparada con la observación en el LNH folicular sin tratamiento previo (v. Tabla 4). Esta mejoría en SLP fue confirmada por un Comité de Revisión Independiente (IRC) (v. Tabla 4).

Se observó un beneficio significativo de la terapia de mantenimiento con MabThera[®] en los resultados finales del análisis secundario para la supervivencia libre de eventos (SLE), tiempo hasta un nuevo tratamiento anti-linfoma (TNLT), tiempo para la siguiente quimioterapia (TNCT) y Tasa de Respuesta Global (TRG) (v. Tabla 4).

El análisis actualizado correspondiente a un tiempo de observación mediana de 73 meses desde la aleatorización, confirma los resultados del análisis primario (Tabla 4).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
MabThera® (F.F. Solución)

Tabla 4 **Conjunto de resultados de eficacia para el mantenimiento con MabThera® vs. Observación (mediana de observación en tiempo 25 y 73 meses)**

Parámetro de eficacia	Análisis primario ^a		Análisis actualizado ^b	
	Observación N=513	Mantenimiento Rituximab N=505	Observación N=513	Mantenimiento Rituximab N=505
Objetivo primario Supervivencia libre de progresión^c Mediana de tiempo al evento (meses)	NA	NA	49	NA
Valor <i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	<i>p</i> <0.0001		<i>p</i> <0.0001	
RR [95% IC] (estratificado)	0.50 [0.39;0.64]		0.58 [0.48;0.69]	
Objetivos secundarios Supervivencia global Mediana de tiempo al evento (meses)	NA	NA	NA	NA
Valor <i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	<i>p</i> =0.7246		<i>p</i> =0.8959	
RR [95% IC] (estratificado)	0.89 [0.45;1.74]		1.02 [0.71;1.47]	
Tasa de respuesta global al final del mantenimiento/observación Pacientes evaluados al final del tratamiento	398	389	509	500
Respondedores (RC/RCnc, RP)	219/398 (55%)	288/389 (74%)	309/509 (61%)	395/500 (79%)
Valor <i>p</i> (prueba χ^2)	<i>p</i> <0.0001		<i>p</i> <0.0001	
No respondedores	179/398 (45%)	101/389 (26%)	200/509 (40%)	105/500 (21%)
Pacientes con respuesta completa (RC/RCnc)	190 (48%)	260 (67%)	268 (53%)	361 (72%)
respuesta parcial (RP)	29 (7%)	28 (7%)	41 (8%)	34 (7%)
enfermedad estable (EE)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
MabThera® (F.F. Solución)

enfermedad progresiva (EP)	162 (41%)	79 (20%)	181 (36%)	86 (17%)
Supervivencia libre de eventos				
Mediana de tiempo al evento (meses)	38	NA	48	NA
Valor p (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	$p < 0.0001$		$p < 0.0001$	
RR [95% IC] (estratificado)	0.54 [0.43;0.69]		0.61 [0.51;0.72]	
Tiempo al siguiente tratamiento contra linfoma				
Mediana de tiempo al evento (meses)	NA	NA	71	NA
Valor p (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	$p = 0.0003$		$p < 0.0001$	
RR [95% IC] (estratificado)				
Tiempo al siguiente tratamiento de quimioterapia				
Mediana de tiempo al evento (meses)	NA	NA	85	NA
Valor p (prueba de rangos logarítmicos estratificada)	$p = 0.0011$		$p = 0.0006$	
RR [95% IC] (estratificado)	0.60 [0.44;0.82]		0.70 [0.57;0.86]	
Tasa de transformación en la primera progresión				
Pacientes con progresión	173	91	278	186
Pacientes con transformación	19/513 (4%)	11/505 (2%)	24/513 (5%)	16/505 (3%)

RR: Riesgo relativo; NA: no alcanzado. 1 mes = 30.4375 días (es decir, 365.25 días/12 meses).

Los valores de p y cocientes de riesgo para los criterios de valoración del tiempo hasta el evento se calcularon utilizando la prueba de rangos logarítmicos (*log-rank*) estratificada y de regresión de Cox estratificada, respectivamente. Los factores de estratificación fueron el tratamiento de inducción recibido y la respuesta al tratamiento de inducción. Los valores de p para las tasas de respuesta se calcularon utilizando la prueba χ^2 y las razones de probabilidades se calcularon mediante regresión logística (los análisis de la tasa de respuesta fueron sin ajustar).

a Corte de datos clínicos: 14 de enero 2009. Mediana del tiempo de observación: 25.5 meses.

b Corte de datos clínicos: 31 de enero 2013. Mediana del tiempo de observación: 73 meses.

c Sobre la base de las evaluaciones del investigador.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera® (F.F. Solución)

La terapia de mantenimiento con MabThera® provee beneficio consistente en todos los subgrupos analizados: género (masculino, femenino), edad (<60 años, ≥60 años), marcador FLIPI (1, 2 ó 3), terapia de inducción (R-CHOP, R-CVP o R-FCM) e independientemente de la calidad de respuesta al tratamiento de inducción (RC o RP).

Linfoma No Hodgkin Difuso de Células B grandes (LDCBG)

En un estudio aleatorio, abierto, un total de 399 pacientes ancianos no tratados previamente (edad de 60 a 80 años), con linfoma difuso de células B grandes recibieron quimioterapia CHOP estándar (ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1.4 mg/m² hasta un máximo de 2 mg en el día 1 y prednisona 40 mg/m²/día en los días 1-5), cada 3 semanas durante ocho ciclos, o MabThera® 375 mg/m² más CHOP (R-CHOP). MabThera® fue administrado en el primer día del ciclo de tratamiento.

El análisis de eficacia incluyó todos los pacientes asignados aleatorizados (197 CHOP, 202 R-CHOP) y tuvo un seguimiento promedio de 31 meses de duración. Los dos grupos tratados fueron bien balanceados en las características basales y el estatus de la enfermedad. El análisis final confirmó que R-CHOP incrementó significativamente la duración de la supervivencia libre de evento (parámetro principal de la eficacia en donde los eventos fueron muerte, recaída, progresión del linfoma, o aplicación de un tratamiento anti-linfoma) (p=0.0001). El análisis de Kaplan-Meier estima que la duración media de la supervivencia libre de evento fue de 35 meses en el grupo R-CHOP comparado con 13 meses en el grupo CHOP, representando una reducción del riesgo de 41%. A los 24 meses, la supervivencia estimada fue de 68.2% en el grupo de R-CHOP y del 57.4% en el grupo CHOP. Un análisis subsecuente de la duración de la supervivencia total llevada a cabo con un seguimiento medio de 60 meses, confirmó el beneficio de R-CHOP sobre el tratamiento CHOP (p=0.0071) con una reducción del riesgo de 32%.

El análisis de los parámetros secundarios (tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, duración de la respuesta) confirmó el efecto del tratamiento de R-CHOP comparado con CHOP. La tasa de respuesta completa después del 8vo. Ciclo fue 76.2% en el grupo R-CHOP y 62.4% en el grupo CHOP (p=0.0028). El riesgo de progresión de la enfermedad se redujo cerca de un 46% y el riesgo de recaída cerca de un 51%.

En todos los subgrupos de pacientes (género, edad, IPI ajustado por edad, estadio Ann Arbor, ECOG, Beta 2 microglobulina, DHL, albúmina, síntomas B, enfermedad nodular, sitios extranodales, afección de la médula espinal), el riesgo relativo para supervivencia libre de evento y la supervivencia total (R-CHOP comparado con CHOP) fueron menores del 0.83 y 0.95 respectivamente. R-CHOP se asoció a mejores tasas de respuesta en pacientes con IPI ajustado a la edad tanto alto como bajo.

Leucemia linfocítica crónica sin tratamiento previo y en recaída/refractaria

En dos estudios aleatorizados abiertos, un total de 817 pacientes sin tratamiento previo y 552 pacientes en recaída/refractarios con LLC no tratados fueron asignados de manera aleatoria para recibir quimioterapia FC (fludarabina 25 mg/m², ciclofosfamida 250 mg/m², los días 1-3) cada cuatro semanas durante 6 ciclos o MabThera® en combinación con FC (R-FC). Se administró MabThera® a una dosis de

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

375 mg/ m² durante el primer ciclo un día antes de la quimioterapia y a una dosis de 500 mg/m² el día 1 de cada ciclo subsecuente de tratamiento. Se analizó un total de 810 pacientes (403 R-FC, 407 FC) para eficacia, para la primera línea (ver tabla 5 y 6) y 552 pacientes (276 R-FC, 276 RC) del estudio para la recaída/refractario (tabla 7).

En el estudio de primera línea, después de un tiempo de observación con una mediana de 20.7 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión (indicador primario) fue de 40 meses para el grupo R-FC y 32 meses en el grupo FC ($p < 0.0001$, rango logarítmico) (Tabla 5). El análisis global de supervivencia mostró una mejora en la supervivencia a favor del grupo R-FC ($p = 0.0427$, prueba de rango logarítmico). Estos resultados fueron confirmados con un seguimiento más largo: después de un tiempo de observación con una mediana de 48.1 meses, la mediana de SLP fue de 55 meses en el grupo de R-FC y 33 meses en el grupo de FC ($p < 0.0001$, rango logarítmico) y el análisis de supervivencia global continuó hasta mostrar un beneficio significativo del tratamiento de R-FC sobre el tratamiento de quimioterapia FC solo ($p = 0.0319$, rango logarítmico). El beneficio en términos de SLP fue consistentemente observado en la mayoría de subgrupos de pacientes analizados de acuerdo al riesgo de enfermedad en la medición basal (es decir, etapas Binet A-C) y fue confirmado con un seguimiento más largo (Tabla 6).

Tabla 5 Tratamiento de primera línea de Leucemia linfocítica crónica – resumen de los resultados de la eficacia de MabThera® más FC vs FC solo (mediana del tiempo de observación 20.7 meses)

Parámetro de eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta la aparición de un evento (meses)			Índice de riesgo
	FC (N=407)	R-FC (N=403)	Valor de p Rango Logarítmico	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	32.2 (32.8)***	39.8 (55.3)***	<0.0001 (<0.0001)***	0.56 (0.55)***
Supervivencia global	NR (NR)***	NR (NR)***	0.0427 (0.0319)***	0.64 (0.73)***
Supervivencia libre de eventos	31.1 (31.3)***	39.8 (51.8)***	<0.0001 (<0.0001)***	0.55 (0.56)***
Tasa de Respuesta (RC, nRP, o RP)	72.7%	86.1%	<0.0001	n. a.
Tasas RC	17.2%	36.0%	<0.0001	n. a.
Duración de la respuesta*	34.7 (36.2)***	40.2 (57.3)***	0.0040 (<0.0001)***	0.61 (0.56)***

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

Supervivencia libre de enfermedad (SLE)**	NR (48.9)***	NR (60.3)***	0.7882 (0.0520)***	0.93 (0.69)***
Tiempo para nuevo tratamiento de LLC	NR (47.2)***	NR (69.7)***	0.0052 (<0.0001)***	0.65 (0.58)***

La Tasa de respuesta y tasa RC se analizaron utilizando la prueba de Chi cuadrada

* Solo aplica para pacientes con una RC, nRP o RP como respuesta al término del tratamiento

*** Valores entre paréntesis corresponden a un tiempo de observación con una mediana de 48.1 meses (ITT población: 409 FC, 408 R-FC)

NR: no se logró

n. a. no aplica

** Solo aplica para pacientes con una RC como respuesta al término del tratamiento

Tabla 6 Índice de riesgo de supervivencia libre de progresión de acuerdo a la etapa Binet (ITT) tiempo de observación con una mediana de 20.7 meses

Supervivencia libre de progresión (SLP)	Número de pacientes		Índice de riesgo (IC 95%)	Rango logarítmico valor de P
	FC	R-FC		
Etapa Binet A	22 (22)*	18 (18)*	0.13 (0.03; 0.61) (0.39 (0.15; 0.98))*	0.0025 (0.0370)*
Etapa Binet B	257 (259)*	259 (263)*	0.045 (0.32; 0.63) (0.52 (0.41; 0.66))*	<0.0001 (<0.0001)*
Etapa Binet C	126 (126)*	125 (126)*	0.88 (0.58; 1.33) (0.68 (0.49; 0.95))*	0.5341 (0.0215)*

Intervalo de confianza 95%

*Los valores corresponden a un tiempo de observación con una mediana de 48.1 meses (población ITT: 409 FC, 408 R-FC)

En el estudio en recaída/refractaria, la mediana de supervivencia libre de progresión (indicador primario) fue de 30.6 meses en el grupo R-FC y 20.6 meses en el grupo FC ($p=0.0002$, prueba rango logarítmico). El beneficio en términos de SLP se observó en la mayoría de los pacientes de los subgrupos analizados de acuerdo al riesgo de enfermedad en la línea basal. Se reportó una ligera mejoría, pero no significativa en la supervivencia global en el grupo R-FC comparado con el FC.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

Tabla 7 Tratamiento de leucemia linfocítica crónica en recaída/refractaria – resumen de los resultados de eficacia para MabThera® más FC vs FC solo (mediana de tiempo de observación 25.3 meses)

Parámetro de eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta la aparición de un evento (meses)			Reducción del riesgo
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Valor de p Rango Logarítmico	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	20.6	30.6	0.0002	35%
Supervivencia global	51.9	NR	0.2874	17%
Supervivencia libre de eventos	19.3	28.7	0.0002	36%
Tasa de Respuesta (RC, nRP, o RP)	58.0%	69.9%	0.0034	n. a.
Tasas RC	13.0%	24.3%	0.0007	n. a.
Duración de la respuesta*	27.6	39.6	0.0252	31%
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)**	42.2	39.6	0.8842	-6%
	34.2	NR	0.0024	35%
Tiempo para nuevo tratamiento de LLC				

La Tasa de respuesta y tasa RC se analizaron utilizando la prueba de Chi cuadrada

NR: no se logró n. a. no aplica

* Solo aplica para pacientes con una RC, nRP o RP como mejor respuesta global

** Solo aplica para pacientes con una RC como mejor respuesta global

Los resultados de otros estudios de soporte utilizando MabThera® en combinación con otros regímenes de quimioterapia (incluyendo CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina y cladribina) para el tratamiento de pacientes con LLC también han demostrado altas tasas de respuesta con tasas total de SLP prometedoras sin agregar toxicidad importante al tratamiento.

Estudio de velocidad de infusión de 90 minutos (U4391g)

Linfoma No Hodgkin folicular sin tratamiento previo y Linfoma No Hodgkin difuso de células B grandes

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

En un estudio abierto, prospectivo, fase III, multicéntrico, de un solo brazo, 363 pacientes sin tratamiento previo para LDCBG de MabThera® 375mg/m² intravenoso más quimioterapia CHOP, o sin tratamiento previo para LNH de MabThera® 375mg/m² más quimioterapia CVP, fueron tratados con infusión de 90 minutos de MabThera® para evaluar la seguridad de la infusión de 90 minutos. Fueron excluidos del estudio pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas.

Los pacientes fueron elegidos para continuar en el estudio siempre y cuando no experimentaran un evento adverso de grado 3 ó 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 (a la velocidad estándar de infusión de MabThera®) y si la cuenta de linfocitos circulantes era $\leq 5000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2.

Los pacientes continuaron recibiendo su infusión del ciclo 2 de MabThera® de la siguiente manera: 20% de la dosis total dada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los siguientes 60 minutos. Los pacientes que toleraron la primera infusión de 90 minutos de MabThera® (ciclo 2) continuaron recibiendo infusiones de 90 minutos de MabThera® durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o ciclo 8).

El criterio de evaluación primario del estudio fue el desarrollo de toxicidad grado 3 ó 4 relacionada con la infusión (evento adverso específico) en pacientes que recibieron la infusión de 90 minutos de MabThera® en el ciclo 2.

La tasa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI) grado 3-4 en el día de y/o el día después de la infusión de 90-minutos de MabThera® en ciclo 2 fue 1.1% (95% CI [0.3%, 2.8%]). La tasa de RRI grado 3-4 en cualquier ciclo (ciclo 2-8) en la infusión de velocidad de 90-minutos MabThera® fue de 2.8% (95% CI [1.3%, 5.0%]) (Tabla 8). No se observaron reacciones fatales agudas relacionadas con la infusión (v. Eficacia).

Tabla 8. Descripción general de la tasa de reacciones grado 3-4 relacionadas con la infusión en ciclo 2 y en cualquier ciclo (ciclo 2-8)

<u>No. (%) de pacientes que experimentaron:</u>	<u>R-CHOP</u> <u>n=250</u>	<u>R-CVP</u> <u>n= 113</u>	<u>Total</u> <u>n= 363</u>
<u>RRI con inicio en el día o el día después de la infusión más rápida de MabThera® en Ciclo 2</u>			
- RRI grado 3-4 (indicador primario)	0 (0.0 %)	4 (3.5 %)	4 (1.1%)
<u>RRI con inicio en el día o el día después de la infusión más rápida de MabThera® en Ciclo 2</u>			
- RRI grado 3-4	4 (1.6%)	6 (5.3%)	10 (2.8)

EA que ocurrieron antes del Ciclo 2, no se resumen, RRI son los EA relacionados con las infusiones que se indican en el SAP ocurridos en el día de y o el día después de la infusión de MabThera®.

Artritis reumatoide

La eficacia de MabThera® en la artritis reumatoide ha sido demostrada en tres estudios principales de fase III multicéntricos, aleatorios, doble ciego, placebo controlado. Los pacientes elegibles tuvieron AR grave, que se diagnosticó de acuerdo al criterio del Colegio Americano de Reumatología, ACR (por sus siglas en inglés). MabThera® se administró como dos infusiones IV separadas por un intervalo de 15 días. Cada curso

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera[®] (F.F. Solución)

fue precedido por una infusión IV de 100 mg de metilprednisolona. Tras la primera infusión todos los pacientes recibieron glucocorticoides orales concomitantemente los días 2-7 y los días 8-14.

El criterio para tratar nuevamente difirió en los estudios utilizando una o dos estrategias: “Tratamiento para la remisión” donde los pacientes fueron tratados no más frecuentemente que cada 6 meses si no hubo remisión DAS28, (índice de actividad de la enfermedad, DAS por sus siglas en inglés) (p. ej. DAS28-ESR \geq 2.6;) y la estrategia “Tratamiento necesitado” (“Tratamiento PNR”) con base en la actividad de la enfermedad y/o el regreso de los síntomas clínicos (conteo de articulaciones inflamadas y dolorosas \geq 8) y tratados no antes de cada 16 semanas.

En el estudio WA170742 (REFLEX) participaron 517 pacientes que no habían respondido adecuadamente a uno o más tratamientos con inhibidores del FNT (RI-FNT) o no lo toleraban. La variable principal fue la proporción de pacientes quienes alcanzaran una respuesta ACR20 en la semana 24. Los pacientes recibieron 2 x 1000 mg de MabThera[®] o placebo. Los pacientes recibieron seguimiento después de la semana 24 para evaluación a largo plazo, incluyendo evaluación radiográfica a la semana 56. Durante este periodo, los pacientes pudieron recibir dosis adicionales de MabThera[®] bajo un esquema de extensión de protocolo abierto. En un protocolo abierto los pacientes recibieron cursos adicionales con base en el criterio de “Tratamiento PRN”

El estudio WA17045 (SERENE) incluyó 511 pacientes que experimentaron una respuesta inadecuada al metotrexato (RI-MTX) y no recibieron previamente una terapia biológica. El indicador primario fue la proporción de pacientes quienes lograron una respuesta ACR20 en la semana 24. Los pacientes recibieron placebo, 2 x 500 mg o 2 x 1000 mg de MabThera[®] en infusión. Para los indicadores a largo plazo, los pacientes tuvieron un seguimiento más allá de la semana 24 y pudieron recibir más cursos de MabThera[®] con base en el criterio de “Tratamiento para la remisión”. Una comparación activa de la dosis se realizó en la semana 48.

Parámetros de la actividad de la enfermedad:

En estos estudios, la administración de MabThera[®] (2 x 1000 mg) incrementó la proporción de pacientes con una mejoría del índice ACR de un 20% como mínimo en comparación con los pacientes tratados con metotrexato solo (v. Tabla 9). A través de todos los estudios de desarrollo el beneficio terapéutico fue similar con independencia de variables como edad, género, superficie corporal, raza, número de tratamientos anteriores o estado clínico de los pacientes. A través de los estudios los pacientes seropositivos para enfermedad relacionada con auto-anticuerpos (RF y/o anti CCP) consistentemente demostraron alta eficacia comparado con MTX solo. La eficacia en pacientes seropositivos fue superior que la observada en seronegativos en quienes la eficacia fue moderada.

También se observó una mejoría clínica y estadísticamente significativa de todos los componentes de la respuesta ACR (número de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluación global del paciente y del médico), índice HAQ [medida de la incapacidad funcional], evaluación del dolor y proteína C reactiva (mg/dL).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
MabThera® (F.F. Solución)

Tabla 9 Comparación entre estudios de la respuesta ACR (población ITT)

	Tiempo	Respuesta ACR	Placebo+MTX	RTX+MTX (2 x 1000 mg)
Estudio WA17042 (RI-FNT)	Semana 24		n = 201	n = 298
		ACR20	36 (18%)	153 (51%) ^{***}
		ACR50	11 (5%)	80 (27%) ^{***}
		ACR70	3 (1%)	37 (12%) ^{***}
Estudio WA17045 (RI-MTX)	Semana 24		n = 172	n = 170
		ACR20	40 (23%)	86 (51%) ^{***}
		ACR50	16 (9%)	44 (26%) ^{***}
		ACR70	9 (5%)	17 (10%)

Diferencia significativa del placebo en el indicador primario: * p < 0.05, ** p < 0.001, *** p ≤ 0.0001

Los pacientes tratados con MabThera® tuvieron un descenso significativamente mayor en el índice de actividad de la enfermedad (DAS28) que en los que recibieron metotrexato solo. Un número significativamente mayor de pacientes tratados con MabThera® alcanzó una respuesta EULAR buena o moderada en comparación con los pacientes tratados con metotrexato solo (v. Tabla 10).

Tabla 10 Comparación entre estudios de las respuestas DAS28-ESR y EULAR (población ITT)

	Placebo+MTX	RTX + MTX (2 × 1 000 mg)
Estudio WA17042 (RI-FNT)		
Variación del DAS28 en la semana 24		
n	n=201	n=298
Variación de la media	-0.4	-1.9 ^{***}
Respuesta EULAR (semana 24)		
n	n=201	n=298
Moderada	20%	50% ^{***}
Buena	2%	15% ^{***}
Estudio WA17045 (RI-MTX)		
Variación del DAS28 (DE)		
n	n=171	n=168
Variación de la media	-0.8 (1.4)	-1.7 ^{***} (1.6)
Respuesta EULAR (semana 24)		
n	n=172	n=170
Moderada	29%	51% ^{***}
Buena	5%	12% ^{***}

Diferencia significativa del placebo en el indicador primario: * p < 0.05, ** p < 0.001 *** p ≤ 0.0001

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera[®] (F.F. Solución)

Inhibición del daño articular

En los estudios WA17042 y WA17047 se midió el daño articular radiográficamente y se expresó como cambios en la escala modificada de Sharp (EMS) y sus componentes, la escala de erosión y la escala de disminución del espacio articular.

El estudio WA17042, fue realizado en pacientes con RI-FNT, quienes recibieron MabThera[®] en combinación con MTX demostraron una disminución significativa de la progresión radiográfica en la semana 56 en comparación con los pacientes del grupo de metotrexato solo. Una mayor proporción de pacientes con MabThera[®] no presentaron progresión erosiva después de la semana 56.

El estudio WA17047 se llevó a cabo en pacientes vírgenes al MTX (755 pacientes con artritis reumatoide temprana de entre 8 semanas a 4 años de duración), como objetivo primario se determinó la prevención del daño estructural articular (ver Precauciones Generales, Artritis Reumatoide). Los pacientes recibieron placebo o 2 x 500mg o 2 x 1000mg de infusión de MabThera[®]. Desde la semana 24 los pacientes podían recibir cursos posteriores de MabThera[®] (o placebo hasta la semana 104) con base en los criterios de 'Tratamiento para remisión'. El indicador primario del cambio en la escala modificada de Sharp (EMS) demostró que únicamente el tratamiento con MabThera[®] a una dosis de 2 x 1000 mg en combinación con metotrexato redujo significativamente la tasa de progresión de daño a la articulación a las 52 semanas comparadas con placebo + MTX (v. Tabla 11). La reducción de la progresión del daño articular obedeció principalmente a una reducción significativa en el cambio de la escala de erosión.

La inhibición de la tasa de progresión de daño a la articulación también fue observada a largo plazo. El análisis radiográfico a 2 años en el estudio WA17042 demostró significativamente la reducción de la progresión del daño estructural articular en pacientes que recibieron MabThera[®] (2 x 1000 mg) + MTX comparado con MTX solo, así como una proporción significativamente más alta de pacientes sin progresión del daño articular sobre el periodo de 2 años.

Tabla 11 Resultados radiográficos a 1 año en los estudios WA17042 y WA17047 (Población MITT)

	Placebo+MTX	Rituximab +MTX (2 x 1000 mg)
Estudio WA17042 (RI-FNT)	n = 184	n = 273
Variación media desde la línea basal		
Escala total de Sharp	2.30	1.01*
Escala de erosión	1.32	0.60*
Escala de estrechamiento del espacio articular	0.98	0.41**
Proporción de pacientes sin cambio radiográfico	46%	53% NS
Proporción de pacientes sin progresión erosiva	52%	60% NS

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera® (F.F. Solución)

	Placebo+MTX	Rituximab +MTX (2 × 1000 mg)
Estudio WA17047 (virgen a MTX)	n = 232	n = 244
Variación media desde la línea basal		
Escala total de Sharp	1.079	0.359**
Escala de erosión	0.738	0.233***
Escala de estrechamiento del espacio articular	0.341	0.126
Proporción de pacientes sin cambio radiográfico	53%	64%*
Proporción de pacientes sin progresión erosiva	55%	67%*

Los cambios radiográficos fueron medidos a la semana 52 en el estudio WA17047 y la semana 56 en el estudio WA17042

150 pacientes originalmente aleatorizados con placebo + MTX en el estudio WA17042 recibieron por lo menos un curso de RTX + MTX por un año

*p < 0.05, **p < 0.001, ***p < 0.0001, NS No Significativo

Parámetros de la calidad de vida:

Los pacientes tratados con MabThera® notificaron una mejoría de todos los parámetros autoevaluados (cuestionarios HAQ-DI, FACIT-F y SF-36). Se alcanzaron reducciones significativas en las puntuaciones para incapacidad (HAQ-DI) y fatiga (FACIT-F), así como una mejoría de los componentes de salud física y mental del cuestionario SF-36 en los pacientes tratados con MabThera® en comparación con los que recibieron metotrexato solo.

Tabla 12 Estudio de comparación cruzada de las respuestas a HAQ-DI y FACIT-F

	Placebo + MTX ¹	RTX + MTX ¹ (2 x 1000 mg)
Estudio WA17042 (RI-FNT)	n = 201	n = 298
- Variación de la media en HAQ ^a en la semana 24	-0.1	-0.4***
- % de pacientes con HAQ MCID en la semana 24	20%	51%
- Variación de la media en FACIT-F ^b en la semana 24	-0.5	-9.1***
Estudio WA17045 (RI-MTX)	n = 172^a (170)^b	n = 170^a (168)^b
- Variación de la media en HAQ ^a en la semana 24	-0.21	-0.42***

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera® (F.F. Solución)

- % de pacientes con HAQ MCID en la semana 24	48%	58%
- Variación de la media en FACIT-F ^b en la semana 24	2.7	6.4***

^a Cuestionario de evaluación de salud (HAQ), ^b Evaluación funcional de terapia de enfermedad crónica (FACIT-F)

Diferencia significativa del placebo en punto de tiempo primario: *p < 0.05, **p < 0.001, ***p ≤ 0.0001 (prueba CMH para un cambio categórico, ANOVA para la variación de la media, observe que se muestran los cambios en la media no ajustada)

Tabla 13 Comparaciones de estudios cruzados del cuestionario corto de salud (SF-36)

	Placebo + MTX	RTX + MTX (2 x 1000 mg)
Estudio WA17042 (RI-FNT)	n = 197	n = 294
Salud física		
Variación de la media en la semana 24	0.9	5.8***
% de pacientes con MCID en la semana 24	13%	48%***
Salud mental		
Variación de la media en la semana 24	1.3	4.7**
% de pacientes con MCID en la semana 24	20%	38%**
Estudio WA17045 (RI-MTX)	n = 147	n = 155
Salud física		
Variación de la media en la semana 24	2.7	5.9***
% de pacientes con MCID en la semana 24	31%	48%
Salud mental		
Variación de la media en la semana 24	2.1	4.4**
% de pacientes con MCID en la semana 24	24%	35%*

MCID = Diferencia mínima de importancia clínica, se define como un incremento de: > 6.33 para la escala de salud mental y > 5.42 para la escala de salud física, % de pacientes con base en el número de pacientes evaluables (N)

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

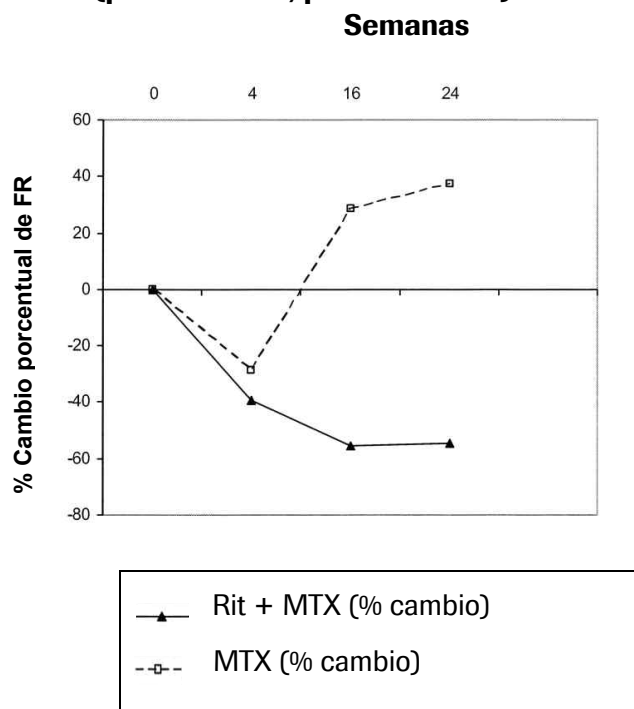
Diferencia significativa del placebo en punto de tiempo primario: * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p \leq 0.0001$ (prueba CMH para un cambio categórico, ANOVA para la variación de la media, observe que se muestran los cambios en la media no ajustada)

Evaluaciones de laboratorio:

En los estudios clínicos, el número de pacientes con artritis reumatoide que presentaban anticuerpos anti-quiméricos humanos (AHA; HACA, por sus siglas en inglés *human anti-chimeric antibodies*) fue aproximadamente del 10%. La detección de HACA no fue asociada con deterioro clínico ni con incremento en el riesgo de reacciones a infusiones subsecuentes en la mayoría de los pacientes. La presencia de HACA podría ser asociada con el empeoramiento de las reacciones alérgicas asociadas a la infusión después de la segunda infusión o dosis subsecuentes; rara vez se ha observado la falla en la depleción de células B posterior a la aplicación de dosis adicionales de tratamiento.

Entre los pacientes que dieron positivo al análisis de factor reumatoide (FR) se observaron descensos pronunciados de las concentraciones de FR tras el tratamiento con rituximab en los tres estudios (intervalo: 45-64%, v. Figura 1).

Figura 1 Cambio porcentual de la concentración total de FR a lo largo del tiempo en el estudio 1 (población ITT, pacientes FR+)



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

Las concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas totales, los recuentos totales de linfocitos y las cifras de leucocitos se mantuvieron en general dentro de los límites normales tras la administración de MabThera®, con excepción de una caída temporal en el número de leucocitos en las primeras cuatro semanas tras el tratamiento. Los títulos de anticuerpos específicos IgG contra antígenos de parotiditis, rubéola, varicela, toxoide tetánico, gripe y *Streptococcus pneumoniae* permanecieron estables durante 24 semanas tras la exposición a MabThera® en los pacientes con artritis reumatoide.

Los efectos del rituximab en diversos biomarcadores se evaluaron en los pacientes participantes en un estudio clínico. En este subestudio se evaluó el impacto de un curso único de rituximab en los niveles de marcadores bioquímicos, a saber: marcadores de inflamación [interleucina 6, proteína C reactiva, proteína SAA (suero amiloide A), proteína S100 isotipos A8 y A9], autoanticuerpos (FR y anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados) producción y recambio óseo [osteocalcina y péptido amino-terminal del procolágeno 1 (P1NP)]. El tratamiento con rituximab, en monoterapia o en asociación con metotrexato o ciclofosfamida, redujo los niveles de marcadores inflamatorios significativamente en comparación con el metotrexato solo durante las primeras 24 semanas de seguimiento. Los niveles de marcadores de recambio óseo, osteocalcina y P1NP aumentaron significativamente con rituximab en comparación con metotrexato solo.

Eficacia a largo plazo con cursos múltiples de tratamiento:

Los pacientes incluidos en los estudios clínicos fueron tratados nuevamente con base en una estrategia de “Tratamiento para la Remisión” o una estrategia de “Tratamiento PRN”. La repetición cursos de MabThera® mantuvo o mejoró el beneficio de tratamiento, independientemente de la estrategia del tratamiento (Tratamiento para la remisión o Tratamiento PRN) (v. Figura 2). Sin embargo, el tratamiento para la remisión generalmente proporciona mejores respuestas y tiene un control más estrecho de la actividad de la enfermedad, tal y como se indica a lo largo del tiempo por las escalas ACRn, DAS28-ESR y HAQ-DI. Los pacientes con tratamiento PRN también experimentaron el regreso de los síntomas de la enfermedad durante los cursos, como se mostró por las escalas DAS28-ESR que estuvieron muy cercanas a los niveles del pre-tratamiento de cada curso (v. Tabla 14).

Tabla 14 Valores basales previos a cada curso para los parámetros de la actividad de la enfermedad

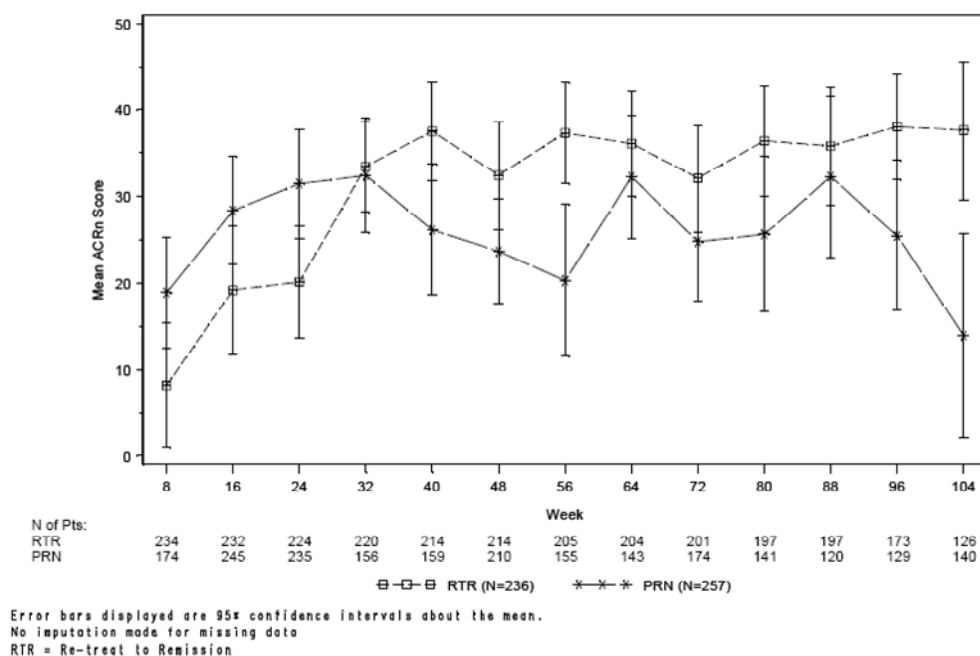
Población	Parámetro	C1	C2	C3	C4	C5
Tratamiento para remisión		N=236	N=218	N=198	N=156	N=83
	Media BL DAS	6.6	4.9	4.6	4.6	4.7
	Mediana BL ACRn	-	22.7	25.5	26.5	26.3
Tratamiento PRN		N=257	N=182	N=139	N=85	N=39
	Media BL DAS	6.7	6.2	6.2	5.9	6.0
	Mediana BL ACRn	-	-5.3	-11.1	-10.9	-4.2

Cambio positivo en ACRn = mejoría

BL = basal

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera® (F.F. Solución)

Figura 2 Gráfica de puntos del Promedio de ACRn en el tiempo por criterio de tratamiento (Población MTX-RI)



Estudio de velocidad de infusión de 120 minutos (ML25641)

En un estudio multicéntrico, abierto, de un único grupo, 351 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) y recibían MTX, debían recibir 2 ciclos de tratamiento de MabThera®. Fueron elegibles para la inclusión al estudio los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con MabThera® (n = 306) y los que habían recibido 1 a 2 ciclos previos de rituximab 6 a 9 meses antes del inicio (n=45).

Los pacientes recibieron 2 ciclos de MabThera® de 2 x 1000 mg + tratamiento con MTX con el primer ciclo administrado en los días 1 y 15, y el segundo ciclo seis meses más tarde en los días 168 y 182. La primera infusión del primer ciclo (Día 1 de infusión) se administró durante un período de 4.25 horas. La segunda infusión del primer ciclo (Día 15 de infusión) y ambas infusiones en el segundo ciclo (infusiones del día 168 y el día 182) se administraron durante 120 minutos. Todos los pacientes que experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión (RRI) con cualquier infusión fueron retirados del estudio.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad de la administración de la segunda infusión del primer ciclo del estudio de MabThera® durante 120 minutos.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión en el día 15 fue del 6.5% (IC del 95% [4.1% - 9.7%]), en concordancia con la tasa observada históricamente. No se observaron RRI graves. Los datos observados para las infusiones en los días 168 y 182 (infusión de 120 minutos) demuestran una baja incidencia de reacciones relacionadas con la infusión, similar a la tasa observada históricamente, sin que ocurrieran RRI graves (ver Reacciones secundarias y adversas).

Vasculitis asociada a Granulomatosis con poliangitis (Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM):

Un total de 197 pacientes con vasculitis con Granulomatosis con poliangitis (Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM) graves y activas asociada a ANCA fueron incluidos y tratados en un estudio activo, controlado, aleatorio, doble-ciego, multicéntrico, de no inferioridad. Los pacientes fueron de 15 años de edad o mayores, con diagnóstico Granulomatosis con poliangitis (Wegener) activa (75% de pacientes) o poliangitis microscópica (PAM) (24% de pacientes) de acuerdo con los criterios del consenso de la conferencia de *Chapel Hill* (1% de pacientes tenía GPA y PAM de tipo desconocido).

Los pacientes fueron aleatorizados con tasa 1:1 a recibir ciclofosfamida oral diariamente (2mg/kg/día) por 3-6 meses, seguido de azatioprina o MabThera® (375 mg/m²) una vez a la semana por 4 semanas. Los pacientes de ambos brazos recibieron un pulso intravenoso (IV) de 1000mg de metilprednisolona (u otro glucocorticoide a dosis equivalente) por día por 1 a 3 días, seguido de prednisona oral (1 mg/kg/día, sin exceder 80 mg/día). La titulación de prednisona se completó en el mes 6 desde el inicio del tratamiento de estudio.

La medida de desenlace primaria fue lograr la remisión completa a los 6 meses, definida por el puntaje de actividad de vasculitis de Birmingham para granulomatosis de Wegener (BVAS/WG) de 0, sin terapia con glucocorticoides. El margen pre-especificado de no inferioridad para la diferencia de tratamiento fue 20%. El estudio demostró la no inferioridad MabThera® con respecto a ciclofosfamida para remisión completa a 6 meses (Tabla 15). Adicionalmente, la tasa de remisión completa en el brazo con MabThera® fue significativamente mayor que la tasa estimada de remisión completa en pacientes con GPA y PAM grave no tratados o tratados únicamente con glucocorticoides, con base en los datos de control histórico.

Se observó eficacia para ambos tipos de pacientes, para los pacientes con GPA y PAM de reciente diagnóstico y para pacientes con recaída de la enfermedad.

Tabla 15 Porcentaje de pacientes que lograron remisión completa en el mes 6 (población de intención de tratamiento)

	MabThera® (n = 99)	Ciclofosfamida (n = 98)	Diferencia de tratamiento (MabThera® – ciclofosfamida)
Tasa	63.6%	53.1%	10.6%

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

IC 95.1% ^b	(54.1%, 73.2%)	(43.1%, 63.0%)	(–3.2%, 24.3%) ^a
-----------------------	----------------	----------------	-----------------------------

IC = intervalo de confianza

^a La no inferioridad fue demostrada con la unión más baja (– 3.2%) que fue más alta que el margen pre-determinado de no inferioridad (– 20%).

^b El intervalo de confianza de 95.1% refleja un alfa adicional de 0.001 encontrado en el análisis interino de eficacia.

Propiedades farmacocinéticas

Eliminación y distribución

Linfoma No Hodgkin

Basado en un análisis farmacocinético de población en 298 pacientes LNH que recibieron infusiones simples o múltiples de rituximab como agente solo o en combinación con terapia CHOP, los típicos cálculos de depuración no específica (CL_1), depuración específica (CL_2) de la población probablemente contribuidas por la carga de células B o tumoral y el volumen de distribución central compartimental (V_1) fueron de 0.14 L/día, 0.59 L/día y 2.7 L, respectivamente. La vida media de eliminación promedio estimada del rituximab fue de 22 días (rango, 6.1 a 52 días). La cuenta basal de células CD-19 positivas y el tamaño de lesiones tumorales medibles contribuyeron a algo de variabilidad en el CL_2 de rituximab en datos de 161 pacientes a los que se les administró 375 mg/m² como infusión IV por 4 dosis semanales. Los pacientes con mayores cuentas de células CD-19 positivas o lesiones tumorales tuvieron una mayor CL_2 . Sin embargo, se mantuvo un gran componente de variabilidad inter-individual para el CL_2 después de la corrección para la cuenta de células CD-19 positivas y tamaño de lesión tumoral. El V_1 varió por el área de superficie corporal (ASC) y la terapia con CHOP. Esta variabilidad en el V_1 (27.1% y 19.0%) contribuida por el rango del ASC (1.53 a 2.32 m²) y la terapia concurrente con CHOP, respectivamente, fue relativamente pequeña. La edad, género, raza y estatus de desempeño de la OMS no tuvieron efecto sobre la farmacocinética de rituximab. Este análisis sugiere que el ajuste de dosis de rituximab con cualquier co-variable probada no se espera que provoque una reducción significativa en su variabilidad farmacocinética.

Rituximab a una dosis de 375 mg/m² se administró como infusión IV a intervalos semanales para 4 dosis a 203 pacientes con LNH virgen al tratamiento con rituximab. La $C_{m\acute{a}x}$ promedio después de la cuarta infusión fue de 486 µg/mL (rango, 77.5 a 996.6 µg/mL). Los niveles séricos máximos y mínimos de rituximab se correlacionaron de manera inversa con valores basales para el número de células B CD19 positivas circulantes y las mediciones de carga de enfermedad. Los niveles séricos en el estado estacionario fueron mayores para los pacientes con respuesta en comparación con los de no respuesta. Los niveles séricos fueron mayores en pacientes con Formulación Internacional de Trabajo (FIT) subtipos B, C y D en comparación con aquellos con subtipo A. Rituximab fue detectable en el suero de pacientes de 3 a 6 meses después de completar el último tratamiento.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

Rituximab a una dosis de 375 mg/m² se administró como infusión IV a intervalos semanales por 8 dosis a 37 pacientes con LNH. El C_{máx} promedio se incrementó con cada infusión sucesiva, expandiéndose de un promedio de 243 µg/mL (rango, 16 – 582 µg/mL) después de la primera infusión a 550 µg/mL (rango, 171 – 1177 µg/mL) después de la octava infusión.

El perfil farmacocinético de rituximab al administrarse como 6 infusiones de 375 mg/m² en combinación con 6 ciclos de quimioterapia con CHOP fue similar a la observada con rituximab solo.

Leucemia linfocítica crónica

Rituximab a una dosis de 375 mg/m² se administró como infusión IV como dosis del primer ciclo y se incrementó a 500 mg/m² cada ciclo por 5 dosis en combinación con fludarabina y ciclofosfamida dando un total de 6 ciclos en pacientes con LLC. EL C_{máx} (N=15) promedio fue 408 µg/mL (rango, 97-764 µg/mL) tras la quinta infusión de 500 mg/m².

Artritis reumatoide

Tras la administración de dos infusiones IV de rituximab de 1000 mg cada una, separadas por dos semanas, la vida media terminal fue de 20.8 días (intervalo: 8.58-35.9 días); la depuración sistémica media, de 0.23 L/día (intervalo: 0.091-0.67 L/día) y el volumen medio del estado estacionario fue de 4.6 L (intervalo: 1.7-7.51 L). El análisis farmacocinético de poblaciones de los mismos datos arrojó unos valores medios similares para la depuración sistémica y la vida media: 0.26 L/día y 20.4 días, respectivamente. El análisis farmacocinético de poblaciones reveló que el área de la superficie corporal (ASC) y el género fueron las co-variables más significativas para explicar la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Tras el ajuste por el ASC, el volumen de distribución era mayor y la depuración más rápida en los sujetos masculinos que en los femeninos. Las diferencias farmacocinéticas asociadas al género no se consideraron clínicamente importantes y, por tanto, no es necesario ajustar la dosis.

La farmacocinética de rituximab se evaluó tras dos dosis IV de 500 mg y 1000 mg en los días 1 y 15 de los cuatro estudios. En todos estos estudios, la farmacocinética de rituximab fue proporcional a la dosis por encima del rango límite de dosis en estudio. Después de la primera infusión, la media de la C_{máx} para el rituximab sérico fue de 157 a 171 µg/mL para una dosis de 2 x 500 mg y el rango fue de 298 a 341 µg/mL para una dosis de 2 x 1000 mg. Tras la segunda infusión, la media de la C_{máx} varió de 183 a 198 µg/mL para la dosis de 2 x 500 mg y de 355 a 404 µg/mL para la dosis de 2 x 1000 mg. La media de la vida media de eliminación terminal varió de 15 a 16.5 días para el grupo con la dosis de 2 x 500 mg y 17 a 21 para el grupo con la dosis de 2 x 1000 mg. La media de la C_{máx} fue 16 a 19% más alta tras la segunda infusión en comparación con la primera infusión en ambas dosis.

La farmacocinética de rituximab se evaluó tras dos dosis IV de 500 mg y 1000 mg en el re-tratamiento en el segundo curso. La media de la C_{máx} de rituximab sérico tras la primera infusión fue 170 a 175 µg/mL para la dosis de 2 x 500 mg y 317 a 370 µg/mL para la dosis 2 x 1000 mg. La C_{máx} tras la segunda infusión fue 207 µg/mL para la dosis 2 x 500 mg y varió de 377 a 386 µg/mL para la dosis de 2 x 1000 mg. Tras el segundo curso, la media de la vida media de eliminación terminal después de la segunda infusión fue 19 días para

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

una dosis de 2 x 500 mg y varió de 21 a 22 días para la dosis de 2 x 1000 mg. Los parámetros de farmacocinética fueron comparables sobre los dos cursos de tratamiento.

Después de recibir la misma pauta de administración (2 x 1000 mg IV, separadas por dos semanas), los parámetros farmacocinéticos en los pacientes con una respuesta inadecuada al tratamiento con inhibidores del FNT fueron similares, con una concentración sérica media máxima de 369 µg/mL y una vida media terminal de 19.2 días.

Granulomatosis con poliangéitis (Wegener) (GPA) y poliangéitis microscópica (PAM)

Con base en el análisis farmacocinético de los datos de una de 97 pacientes con GPA y PAM que recibieron 375 mg/m² de MabThera® una vez a la semana por cuatro dosis, el promedio estimado de vida media terminal fue 23 días (rango, 9 a 49 días). El promedio de depuración y volumen de distribución de rituximab fue 0.313 L/día (rango, 0.116 a 0.726 L/día) y 4.50 L (rango, 2.25 a 7.39 L) respectivamente. Los parámetros de FC de rituximab en pacientes con GPA y PAM parecen ser similares a los observados en pacientes con AR (*ver sección previa*).

Farmacocinética en poblaciones especiales

No existen datos farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia hepática o renal.

6. CONTRAINDICACIONES

MabThera® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a rituximab, o a cualquiera de los excipientes del producto o a las proteínas murinas, embarazo y la lactancia.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Para mejorar la rastreabilidad de los productos medicinales biológicos, el nombre comercial del producto administrado debe estar claramente registrado (o indicado) en el archivo del paciente.

Pacientes con Linfoma No Hodgkin y Leucemia linfocítica crónica

Las infusiones de MabThera® deben administrarse en un lugar donde se encuentren disponibles las instalaciones para una resucitación completa y bajo la estrecha supervisión de un oncólogo/hematólogo experimentado.

Reacciones relacionadas con la infusión

MabThera® está asociado con reacciones vinculadas a la infusión, las cuales pueden estar relacionadas a la liberación de citocinas y/u otros mediadores químicos. Las reacciones graves relacionadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad o del síndrome de liberación de citocinas.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

- *Reacciones relacionada con la infusión IV para MabThera®:*

Durante el uso del medicamento en el período de post-comercialización, se han reportado reacciones graves relacionadas a la infusión, con resultados fatales. Las reacciones graves relacionadas a la infusión generalmente manifestadas dentro de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de MabThera®, se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (v. Reacciones secundarias y adversas). Los pacientes con una elevada carga tumoral o con un número elevado ($> 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes, tales como pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) y linfoma de células del manto pueden estar en riesgo elevado de desarrollar reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de reacciones a la infusión generalmente son reversibles con la interrupción de la infusión. Se recomienda el tratamiento de síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y acetaminofén. Puede estar indicado un tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina IV. En la mayoría de los casos, la infusión se puede reiniciar a un 50% de velocidad (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando se hayan resuelto todos los síntomas. La mayoría de los pacientes que han experimentado reacciones relacionadas con la infusión que no ponen en riesgo su vida han podido completar el curso completo de la terapia con MabThera®. Un tratamiento posterior de pacientes después de la completa resolución de signos y síntomas ha provocado en raras ocasiones reacciones repetidas graves relacionadas con la infusión.

Pacientes con un alto número ($> 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes o alta carga tumoral tales como los pacientes con LLC y linfoma de las células del manto, quienes pueden estar a un mayor riesgo de reacciones especialmente graves relacionadas con la infusión, deben tratarse solamente con extrema precaución. Estos pacientes deben monitorearse de manera muy cercana a lo largo de la primera infusión. Se debe tener en cuenta el uso de una velocidad de infusión reducida para la primera infusión en estos pacientes o dividir la dosis en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo subsecuente si la cuenta de linfocitos es de $> 25 \times 10^9/L$.

- *Reacciones de hipersensibilidad/Anafilaxis:*

Se han reportado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración intravenosa de proteínas a pacientes. Se debe tener epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides disponibles para uso inmediato en el caso de alguna reacción de hipersensibilidad a MabThera®.

Eventos pulmonares:

Los eventos pulmonares han incluido hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos fueron precedidos por broncoespasmo grave y disnea. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo mientras que en otros la mejoría inicial fue seguida por el deterioro clínico. Por lo tanto, los pacientes que experimenten eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión, deben ser monitoreados estrechamente hasta la completa resolución de sus síntomas. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o aquellos con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en un mayor riesgo de obtener un resultado pobre y deben ser tratados con mucha precaución. Insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse por eventos tales como infiltración pulmonar intersticial o edema, visible en rayos X del pecho. El síndrome se manifiesta generalmente a

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

no más de una o dos horas de iniciar la primera infusión. A los pacientes que experimenten eventos pulmonares graves se les debe interrumpir inmediatamente su infusión (v. Dosis y vía de administración) y deben recibir tratamiento sintomático agresivo.

Lisis tumoral aguda:

MabThera® media la lisis rápida de las células CD20 positivas benignas y malignas. Se ha reportado que los signos y síntomas (por ejemplo hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, DHL elevada) consistentes con el síndrome de lisis tumoral (SLT), se presentan después de la primera infusión de MabThera®, en los pacientes con números elevados de linfocitos malignos circulantes. La profilaxis para SLT debe considerarse para los pacientes en riesgo de desarrollar lisis tumoral rápida (por ejemplo, pacientes con una alta carga tumoral o con un alto número ($>25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes tales como pacientes con LLC y linfoma de las células del manto). Estos pacientes deben ser seguidos estrechamente y se les debe realizar un adecuado monitoreo de laboratorio. Debe proporcionarse la adecuada terapia médica para los pacientes quienes desarrollan signos y síntomas consistentes con una rápida lisis tumoral. Después del tratamiento para la completa resolución de los signos y síntomas, se debe administrar la subsiguiente terapia con MabThera®, en conjunto con una terapia profiláctica para SLT en un número limitado de casos.

Cardiovascular:

Debido a que se puede presentar hipotensión durante la infusión de MabThera®, se debe tomar en consideración la suspensión de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de y durante toda la infusión de MabThera®. Angina de pecho o arritmias cardíacas, tales como aleteo auricular y fibrilación, paro cardíaco o infarto al miocardio se han presentado en los pacientes tratados con MabThera®. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben monitorearse estrechamente durante las infusiones.

Monitoreo de cuenta sanguínea:

Aun cuando MabThera® no es mielosupresor como monoterapia, se debe tener precaución en los pacientes con cuenta de neutrófilos de $< 1.5 \times 10^9/L$ y/o cuenta de plaquetas de $< 75 \times 10^9/L$, porque la experiencia clínica con dichos pacientes, es limitada. MabThera® ha sido utilizado en pacientes que fueron sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una reducción en la función de la médula ósea, sin mielotoxicidad inducida.

Durante la monoterapia con MabThera® se debe tomar en consideración la necesidad de una cuenta regular completa de sangre, incluyendo la cuenta de plaquetas. Cuando MabThera® se administra en combinación con la quimioterapia CHOP o CVP, se debe realizar una cuenta regular completa de sangre, de acuerdo a la práctica médica usual.

Infecciones:

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

Infecciones en Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, algunos de los cuales fueron fatales incluidos informes de falla hepática fatal por hepatitis fulminante, en sujetos que estaban recibiendo tratamiento con rituximab, aunque la mayoría de estos sujetos también estuvieron expuestos a quimioterapia citotóxica. Tanto la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores confusores de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con MabThera® se deberá hacer la búsqueda del virus de hepatitis B (HBV) en todos los pacientes. Como mínimo esto debe incluir los marcadores HBsAg y HBcAb. Estos pueden ser complementados con otros marcadores adecuados según las directrices locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con MabThera®. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B deben consultar al especialista en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y manejados siguiendo las normas médicas locales para la prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han reportado casos raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso post-comercialización con MabThera® en LNH y en LLC (ver reacciones secundarias y adversas). La mayoría de los pacientes han recibido MabThera® en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Los médicos especialistas que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar un diagnóstico diferencial de la LMP en pacientes que presenten síntomas neurológicos. Asimismo, se debe considerar como clínicamente indicada una consulta con el neurólogo.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones cutáneas graves como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace fatal. En caso de que ocurra tal evento, con sospecha que sea relacionada a MabThera®, el tratamiento debe suspenderse de forma permanente.

Inmunización:

La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos, posterior a la terapia con MabThera®, no se ha estudiado y no se recomiendan las vacunas con virus vivos.

Los pacientes tratados con MabThera® pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo con vacunas no vivas los índices de respuesta pueden ser reducidos. En un estudio no aleatorio, los pacientes con recaídas de bajo grado de LNH que recibieron monoterapia con MabThera® comparados con controles sanos que no recibieron tratamiento tuvieron un índice de respuesta más bajo de respuesta a la vacuna al antígeno de memoria de tétanos (16% contra 81%) y al neoantígeno de Hemocianina de lapa (KLH por sus siglas en inglés *Keyhole Limpet Haemocyanin*) (4% contra 76% cuando se analizó un incremento doble en el título del anticuerpo).

La media pre-terapéutica de los títulos de anticuerpos contra un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, paperas, rubéola y varicela) se mantuvieron por al menos 6 meses después del tratamiento con MabThera®.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera[®] (F.F. Solución)

Pacientes con Artritis Reumatoide (AR), granulomatosis con poliangitis (Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM):

La eficacia y seguridad de MabThera[®] para el tratamiento de enfermedades autoinmunes diferentes a artritis reumatoide como la Granulomatosis con poliangitis (Wegener) y poliangitis microscópica no han sido establecidas.

Reacciones relacionadas con la infusión:

MabThera[®] está asociado a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), las cuales pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas u otros mediadores químicos. Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico/antipirético (p. ej.: Paracetamol) y un antihistamínico (p. ej.: Difenhidramina) antes de cada infusión de MabThera[®]. Para pacientes con AR la premedicación con glucocorticoides también debe administrarse antes de cada infusión de MabThera[®], con la finalidad de reducir la frecuencia y gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (v. Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

Para los pacientes con AR, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión, reportadas en los estudios clínicos, fueron de leves a moderadas. Las reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace fatal han sido reportadas en el marco de post-comercialización (ver Experiencia post-comercialización en AR). Los pacientes con condición cardíaca preexistente han sido monitoreados de cerca, así como aquellos que han experimentado previamente reacciones cardiopulmonares adversas. Los síntomas más comunes fueron: cefalea, prurito, irritación en la garganta, rubor, exantema, urticaria, hipertensión y fiebre. Por lo general, la proporción de pacientes que experimentaron cualquier reacción a la infusión, fue mayor tras la primera infusión que cualquier otro curso de tratamiento tras la segunda infusión. Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras la disminución de la velocidad de infusión o la suspensión de MabThera[®] y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero fisiológico IV o broncodilatadores, así como, en caso de necesidad, glucocorticoides. Dependiendo de la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión y las intervenciones requeridas, discontinuar MabThera[®] temporal o permanentemente. En la mayoría de los casos, la infusión puede reiniciarse a la mitad de la velocidad anterior (reduciéndola, por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las reacciones relacionadas a la infusión para pacientes con GPA y PAM fueron similares que las de los pacientes con AR en los estudios clínicos (v. Reacciones secundarias y adversas, Granulomatosis con poliangitis (Wegener) y poliangitis microscópica). Para pacientes con GPA y PAM MabThera[®] se administró en combinación con altas dosis de glucocorticoides (v. Dosis y vía de administración), lo cual puede reducir la incidencia y gravedad de dichas reacciones (v. información indicada para AR previamente).

Reacciones Hipersensibilidad/Anafilaxis

Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas o de otro tipo tras la administración IV de proteínas a pacientes. Durante la administración de MabThera[®] es preciso disponer de medicamentos para tratar

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

inmediatamente las reacciones alérgicas (p. ej.: epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

Cardiovascular

Dada la posibilidad de hipotensión durante la infusión de MabThera®, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la infusión hasta el final de la misma.

Se han descrito angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo “flutter” auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera®. Por consiguiente, los pacientes con antecedentes de cardiopatía requieren una estrecha vigilancia (ver Reacciones relacionadas a la infusión).

Infecciones

Considerando el mecanismo de acción de MabThera® y sabiendo que las células B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria fisiológica, los pacientes pueden correr un riesgo más alto de infección tras el tratamiento con MabThera® (v. Mecanismo de Acción). MabThera® no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (p. ej.: con cifras muy bajas de CD4 o CD8). Los médicos deben extremar la precaución ante la administración de MabThera® a pacientes con antecedentes de infección recurrente o crónica o con enfermedades subyacentes que puedan incrementar su predisposición a contraer una infección grave (v. Reacciones secundarias y adversas). A los pacientes que sufran una infección tras el tratamiento con MabThera®, se los someterá a una pronta evaluación y se les aplicará el tratamiento adecuado.

Infecciones por Hepatitis B

Se han reportado casos de reactivación de Hepatitis B incluyendo aquellos con desenlace fatal, en pacientes con AR, GPA y PAM en tratamiento con MabThera®.

Antes de iniciar el tratamiento con MabThera® se deberá hacer la búsqueda del virus de hepatitis B (HBV) en todos los pacientes. Como mínimo esto debe incluir los marcadores HBsAg y HBcAb. Estos pueden ser complementados con otros marcadores adecuados según las directrices locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con MabThera®. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B deben consultar al especialista en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y manejados siguiendo las normas médicas locales para la prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas:

Se han reportado reacciones cutáneas graves como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace fatal, En caso de que ocurra tal evento, con sospecha de que sea relacionada a MabThera®, el tratamiento debe suspenderse de forma permanente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

Se han reportado casos fatales leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) después del uso de MabThera® para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, incluyendo la AR. Algunos, pero no todos los casos reportados tenían potenciales factores de riesgo para LMP, incluyendo la enfermedad subyacente, terapia de inmunosupresión o quimioterapia a largo plazo. También se ha reportado LMP en pacientes con enfermedad autoinmune no tratada con MabThera®. Los médicos que traten pacientes con enfermedad autoinmune deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes que reporten síntomas neurológicos y se debe considerar la consulta con un neurólogo si está clínicamente indicado.

Inmunización

La seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos después de la terapia con MabThera® no se ha estudiado. Por lo que, la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras está en régimen con MabThera® o mientras haya depleción de las células B periféricas. Los pacientes tratados con MabThera® pueden recibir vacunas con virus no vivos. Sin embargo, las tasas de respuesta a las vacunas con virus no vivos pueden ser reducidas.

Para los pacientes con AR los médicos deben revisar el estatus de vacunación de los pacientes y seguir los lineamientos de inmunización actuales antes de administrar la terapia con MabThera®. El esquema de vacunación debe ser completado por lo menos cuatro semanas antes de la administración de MabThera®.

En un estudio aleatorio, los pacientes con AR tratados con MabThera® y metotrexato tuvieron un índice comparable de respuesta al antígeno de memoria de tétanos (39% contra 42%), índices reducidos a la vacuna polisacárida de neumococo (43% contra 82% para al menos 2 serotipos de anticuerpos de neumococo) y al neoantígeno de Hemocianina de lapa (KLH por sus siglas en inglés *Keyhole Limpet Haemocyanin*) (34% contra 80%) cuando han transcurrido por lo menos 6 meses después de la terapia con MabThera® cuando se compara con pacientes que sólo recibieron metotrexato. Se deben utilizar vacunas con elementos no vivos mientras se recibe terapia con MabThera®, y estas deben completarse por lo menos cuatro semanas antes de comenzar el siguiente curso de MabThera®.

En la experiencia general del tratamiento repetido con MabThera® en pacientes con AR, durante un año, las proporciones de pacientes con títulos de anticuerpos positivos contra *S. pneumoniae*, influenza, parotiditis, rubéola, varicela y el toxoide tetánico fueron, en general, similares a las proporciones de la línea base.

Poblaciones con AR sin tratamiento previo con metotrexato (MTX)

El uso de MabThera® no se recomienda en pacientes vírgenes a MTX, ya que no se ha establecido una relación riesgo-beneficio favorable.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas

No existen estudios acerca del efecto de MabThera® sobre la capacidad para manejar o utilizar maquinaria, aunque la actividad farmacológica y los eventos adversos reportados hasta la fecha indican que dicho efecto sea posible.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera® (F.F. Solución)

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Las inmunoglobulinas IgG cruzan la barrera placentaria.

Los estudios de toxicidad desarrollados se realizaron en macacos de Java los cuales no revelaron ninguna evidencia de la embriotoxicidad en útero. En las crías recién nacidas de animales expuestos a MabThera® destacó que presentaban reducción de la población de células B durante la fase post-natal.

Los niveles de células de B en los humanos recién nacidos después la exposición materna a MabThera® no se han estudiado en ensayos clínicos. No hay datos adecuados y bien controlados de estudios en mujeres embarazadas, no obstante se ha reportado una reducción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos infantes nacidos de madres expuestas a rituximab durante el embarazo. Por estas razones MabThera® no se debe administrar a las mujeres embarazadas a menos que la ventaja posible compense el riesgo potencial.

Las mujeres en edad reproductiva deben emplear métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta por 12 meses, después del tratamiento con MabThera®.

Lactancia

No se sabe si MabThera® es excretado en la leche materna del humano. Sin embargo, dado que las IgG penetran en la leche materna, MabThera® no debe administrarse a madres que están amamantando.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de MabThera® en pacientes pediátricos. Se ha observado hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con MabThera®, en algunos casos grave, que ha requerido terapia de sustitución a largo plazo con inmunoglobulinas. Se desconocen las consecuencias de la depleción de células B a largo plazo en pacientes pediátricos.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Experiencia de los ensayos clínicos en hemato-oncología

Las frecuencias de reacciones adversas de medicamento (RAM) reportadas con MabThera® solo o en combinación con quimioterapia se resumen en las siguientes tablas y se basan en los datos de estudios clínicos. Estas RAM se habían presentado ya sea en estudios de un solo grupo o se habían presentado por lo menos con una diferencia del 2% en comparación con el grupo control por lo menos en uno de los estudio clínicos aleatorios principales. Las RAM se adicionan a la categoría correspondiente en las siguientes tablas conforme a la mayor incidencia observada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Dentro de cada grupo de frecuencias, las RAM se mencionan en orden descendente de severidad. Las frecuencias se definen como muy comunes $\geq 1/10$, comunes $\geq 1/100$ a $< 1/10$ y poco comunes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

Monoterapia con MabThera®. Terapia de mantenimiento

Las RAM en la siguiente tabla se basan en los datos de estudios de un solo grupo incluyendo a 356 pacientes con linfoma folicular o de bajo grado, tratados con MabThera® semanal como agente simple para el tratamiento o re-tratamiento de Linfoma No-Hodgkin (v. Eficacia). La tabla también contiene las RAM con base en los datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron MabThera® como terapia de mantenimiento por hasta 2 años después de la respuesta a la inducción inicial con R-CHOP, R-CVP o R-FCM (v. Eficacia). Se reportaron RAM hasta por 12 meses después del tratamiento con monoterapia y hasta 1 mes después del tratamiento con MabThera® de mantenimiento.

Tabla 16 Resumen de RAM reportadas en pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron la monoterapia de MabThera® (n = 356) o el tratamiento de mantenimiento con MabThera® (n = 671) en estudios clínicos

Clase de Sistema orgánico	Muy Común (≥ 10%)	Común (≥ 1% - < 10%)	No Común (≥ 0.1% - < 1%)
Infecciones e Infestaciones	infecciones bacterianas, infecciones virales	sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zóster, +infección del tracto respiratorio, infecciones fúngicas, infecciones de etiología desconocida	
Trastornos de sangre y del sistema linfático	neutropenia, leucopenia	anemia, trombocitopenia	Trastornos de coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmune	angioedema	hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y nutricionales		hiperglucemia, disminución de peso, edema periférica, edema facial, LDH incrementada, hipocalcemia	
Trastornos psiquiátricos			depresión, nerviosismo,
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad	disgeusia
Trastornos de la vista		trastorno de lagrimeo, conjuntivitis	
Trastornos de		tinnitus, dolor de oído	

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

Clase de Sistema orgánico	Muy Común (≥ 10%)	Común (≥ 1% - < 10%)	No Común (≥ 0.1% - < 1%)
oído y del laberinto			
Trastornos cardíacos		+infarto al miocardio, arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastorno cardíaco	+insuficiencia ventricular izquierda, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia,
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor de pecho, disnea, tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, trastornos pulmonares, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	nausea	vómito, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	distensión abdominal
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	prurito, exantema	urticaria, +alopecia, sudoración, sudoración nocturna	
Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	fiebre, escalofríos, astenia, dolor de cabeza	Dolor tumoral, rubor, malestar, síndrome de resfriado	dolor en el sitio de infusión
Investigaciones	disminución en los niveles de IgG		

Para cada término, la cuenta de la frecuencia se basó en las reacciones de todos los grados (de leve a grave), excepto por los términos marcados con "+" cuando la frecuencia se basaba solamente en las reacciones severas (criterios de toxicidad común del NCI ≥ grado 3). Solamente se reportan la de mayor frecuencia observadas en cualquiera de los estudios.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

MabThera® en combinación con quimioterapia en LNH y LLC

Las RAM indicadas en la siguiente tabla se basan en los datos del grupo de MabThera® de los estudios clínicos controlados que en adición a los observados con la monoterapia / terapia de mantenimiento y/o a un grupo de mayor frecuencia: 202 pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) tratados con R-CHOP, y de 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP o R-CVP, respectivamente y de 397 pacientes con LLC sin tratamiento previo y 274 pacientes con recaída/refractarios, tratados con rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC) (v. Eficacia).

Tabla 17 Resumen de RAM severas reportadas en pacientes que recibieron R-CHOP en LDCBG (N = 202), R-CHOP en linfoma folicular (N = 234) y R-CVP en linfoma folicular (N = 162), R-FC en pacientes sin tratamiento (N=397) o con recaída/refractarios (N=274) con leucemia linfocítica crónica

Clase de Sistema de órgano	Muy Común (≥ 10%)	Común (≥ 1% - <10%)
Infecciones e Infestaciones	bronquitis	bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B*
Trastornos de sangre y del sistema linfático	Neutropenia [#] , neutropenia febril, trombocitopenia	pancitopenia, granulocitopenia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia	trastorno de la piel
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		cansancio, estremecimiento,

* Incluye reactivación e infecciones primarias; frecuencia basada en un régimen R-FC en la LCC con recaída/refractario

El conteo de frecuencia se basa en solamente las reacciones severas

Definidas en los estudios clínicos como criterios comunes de toxicidad del NCI ≥ NCI grado 3

Únicamente la frecuencia más alta observada en cualquier estudio se reporta.

[#] neutropenia prolongada o de inicio tardío posterior a la terminación de un régimen R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo o en recaída/refractaria.

Los siguientes términos se han reportado como reacciones adversas, sin embargo, se reportaron a una incidencia similar (diferencia <2 % entre los grupos) o incidencia menor en el grupo de MabThera® comparados con los grupos control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección del tracto urinario, choque séptico, súper-infección pulmonar, infección del implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastorno sensorial, trombosis venosa, inflamación de la mucosa, enfermedad semejante a la influenza, edema de miembros inferiores, fracción de expulsión anormal, pirexia, deterioro general de salud física, decaimiento, insuficiencia de varios órganos, trombosis venosa profunda de extremidades, cultivo sanguíneo positivo y control inadecuado de la diabetes mellitus.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

El perfil de seguridad para MabThera® en combinación con otras quimioterapias (por ejemplo, MCP, CHVP-IFN) es comparable al perfil de seguridad conforme lo descrito para la combinación de MabThera® y CVP, CHOP o FC en poblaciones equivalentes.

Más información sobre reacciones adversas serias del medicamento seleccionado

Reacciones relacionadas con la infusión:

Tratamiento de 4 semanas con monoterapia

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada a la infusión fueron reportados en más del 50% de los pacientes en estudios clínicos, y fueron vistos predominantemente durante la primera infusión. Hipotensión, fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria, broncoespasmo, sensación de inflamación de la lengua y garganta (angioedema), náusea, cansancio, dolor de cabeza, prurito, disnea, rinitis, vómito, rubor y dolor en los sitios de la enfermedad se han presentado en asociación con la infusión de MabThera® como parte de un complejo de síntomas relacionados con la infusión. También se han observado algunas características del síndrome de lisis tumoral.

Terapia de combinación (R-CVP en LNH; R-CHOP en LDCBG; R-FC en LLC)

Las reacciones graves relacionadas con la infusión ocurrieron en hasta 12% del total de pacientes al momento del primer ciclo de tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las infusiones subsiguientes y se presenta en <1% de los pacientes para el octavo ciclo. También se reportaron reacciones adicionales como dispepsia, erupciones, hipertensión, taquicardia, características del síndrome de lisis tumoral. También se reportaron casos aislados de infarto al miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Terapia de combinación (R-CVP en f-LNH; R-CHOP en LDCBG)

En un estudio para evaluar el perfil de seguridad de las infusiones de rituximab a 90 minutos en los pacientes que toleraron bien la primera infusión estándar de rituximab (U4391 g), la incidencia de RRI grado 3-4 en el día de y/o el día después de la infusión de 90-minutos de MabThera® en el Ciclo 2 en los 363 pacientes evaluados fue de 1,1% (95% CI [0.3%, 2.8%]). La incidencia de RRI grado 3-4 en cualquier ciclo (ciclo 2-8) en la infusión de velocidad de 90-minutos MabThera® fue de 2.8% (95% CI [1.3%, 5.0%]). No se observaron reacciones fatales agudas relacionadas con la infusión (v. Eficacia).

Infecciones:

Tratamiento por 4 semanas de monoterapia

MabThera® provocó una disminución de los linfocitos B en un 70 – 80% de los pacientes, pero únicamente se asoció a una reducción de las inmunoglobulinas séricas en solamente una minoría de pacientes. Ocurrieron infecciones bacterianas, virales, micóticas y otras de etiología desconocida, independientemente de la valoración de causalidad, en el 30.3% de los 356 pacientes. En un 3.9% de los pacientes se presentaron infecciones graves (grado 3 ó 4), incluidas las septicemias.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

Terapia de Mantenimiento (LNH) hasta por 2 años

Durante el tratamiento con MabThera® se observaron frecuencias más altas de infecciones en general, incluyendo infecciones grado 3-4. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas en el periodo de mantenimiento de 2 años.

Resultados de estudios clínicos incluyeron casos de LMP fatal en pacientes con LNH que ocurrieron después de la progresión de la enfermedad y su retratamiento (ver Precauciones generales).

Terapia de Combinación (R-CVP en LNH; R-CHOP en LDCBG, R-FC en LLC)

No se observó incremento en la frecuencia de las infecciones o infestaciones. Las infecciones más comunes fueron infecciones de vías respiratorias superiores las cuales se reportaron para 12.3% de pacientes con R-CVP y 16.4% de pacientes que recibían CVP. Se reportaron infecciones serias en 4.3% de los pacientes que recibieron R-CVP y 4.4% de los pacientes que recibieron CVP. No se reportaron infecciones que pusieran en riesgo la vida durante este estudio.

En el estudio de R-CHOP la incidencia global de infecciones grado 2 a 4 fue de 45.5% en el grupo R-CHOP y de 42.3% en el grupo de CHOP. Infecciones fúngicas grado 2 a 4 fueron más frecuentes en el grupo de R-CHOP (4.5% contra 2.6% en el grupo de CHOP); esta diferencia se debió a una mayor incidencia de infecciones localizadas por *Candida* durante el periodo de tratamiento. La incidencia de herpes zóster grado 2 a 4, fue mayor en el grupo de R-CHOP (4.5%) que en el grupo de CHOP (1.5%). La proporción de pacientes con infecciones y/o neutropenia febril grado 2 a 4 fue del 55.4% en el grupo de R-CHOP y de 51.5% en el grupo de CHOP.

En pacientes con LLC, la incidencia de hepatitis B grado 3 ó 4 (reactivación e infección primaria) fue 2% R-FC vs 0% FC.

Eventos Hematológicos:

Monoterapia por 4 semanas

La Neutropenia grave (grado 3 y 4) se reportó en 4.2% de los pacientes, se reportó anemia grave en 1.1% de los pacientes y trombocitopenia grave se reportó en 1.7% de los pacientes.

Tratamiento de Mantenimiento (LNH) hasta por 2 años

Hubo una mayor incidencia de leucopenia grado 3-4 (observación 2%, MabThera® 5%) y neutropenia (observación 4%, MabThera® 10%) en el grupo de MabThera® en comparación con el grupo en observación. La incidencia de trombocitopenia grado 3 a 4 (1% en observación, < 1% con MabThera®) fue baja. En aproximadamente la mitad de los pacientes con datos disponibles de células B recuperados posterior al término del tratamiento de inducción con MabThera®, tomó 12 meses o más para que sus niveles de células B regresaran a valores normales.

Terapia de Combinación (R-CVP en LNH; R-CHOP en LDCBG, R-FC en LLC)

Durante el curso del tratamiento, en estudios con MabThera® en combinación con quimioterapia, la leucopenia grado 3/4 (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), y neutropenia (R-CVP 24%

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% en LLC sin tratamiento previo) se reportaron comúnmente con altas frecuencias cuando se compararon con quimioterapia sola. Sin embargo, la incidencia más alta de neutropenia en pacientes tratados con MabThera® y quimioterapia no estuvieron asociadas con una alta incidencia de infecciones e infestaciones comparadas con pacientes tratados con quimioterapia sola. Estudios en LLC sin tratamiento previo o en recaída/refractaria han establecido que en algunos casos la neutropenia se prolongó o presentó desarrollo tardío después del tratamiento en el grupo de MabThera® más FC.

No se observaron diferencias relevantes entre los grupos de tratamiento respecto a anemia o trombocitopenia grado 3 y 4. En el estudio de primera línea LLC se reportó anemia en grado 3-4 en 4% de los pacientes tratados con R-FC comparado con el 7% de los pacientes con FC y también se reportó trombocitopenia grado 3-4 en 7% de los pacientes tratados con R-FC comparado con el 10% de los pacientes con FC. En el estudio de LLC en recaída/refractaria se reportaron eventos adversos de grado 3/4, se reportó anemia en 12% de los pacientes tratados con R-FC comparado con el 13% de pacientes con FC; también se reportó trombocitopenia en grado 3 y 4 en 11% de los pacientes del grupo R-FC comparado con el 9% de los pacientes en el grupo FC.

Eventos Cardiovasculares:

Tratamiento de 4 semanas de monoterapia

En el 18.8% de los pacientes se describieron eventos adversos de tipo cardiovascular durante el período del tratamiento. Los más frecuentes fueron la hipotensión e hipertensión arterial. Se reportaron casos de arritmia grado 3 ó 4 (incluyendo las taquicardias ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante una infusión IV de MabThera®.

Tratamiento de mantenimiento (LNH) hasta por 2 años

La incidencia de trastornos cardíacos grado 3 a 4 fue comparable entre los dos grupos de tratamiento. Las reacciones cardíacas fueron reportadas como reacciones adversas serias en < 1% de los pacientes en observación y en 3% de los pacientes con MabThera®: fibrilación auricular (1%), infarto al miocardio (1%), insuficiencia ventricular izquierda (< 1%), isquemia miocárdica (< 1%).

Terapia de Combinación (R-CVP en LNH; R-CHOP en LDCBG, R-FC en LLC)

En el estudio de R-CHOP la incidencia de arritmias cardíacas grado 3 y 4, predominantemente arritmias supraventriculares tales como taquicardia y fibrilación/aleteo “flutter” auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (6.9% de los pacientes) en comparación con el grupo de CHOP (1.5% de los pacientes). Todas estas arritmias se presentaron ya fuese en el contexto de una infusión de MabThera® o fueron asociadas con condiciones de predisposición tales como fiebre, infección, infarto al miocardio agudo o enfermedad respiratoria o cardiovascular preexistente (v. Precauciones generales). No se observó diferencia entre el grupo de R-CHOP y de CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos grado 3 y 4 incluyendo insuficiencia cardíaca, enfermedad miocárdica y manifestaciones de enfermedad arterial coronaria.

En la LLC, la incidencia global para eventos cardiovasculares grado 3 o 4 fue baja tanto en el estudio en primera línea (4% R-FC, 3% FC) como en el estudio para la recaída/refractario (4% R-FC, 4% FC).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera[®] (F.F. Solución)

Niveles de IgG

Tratamiento de Mantenimiento (LNH) hasta por 2 años

Después del tratamiento de inducción, los niveles promedio de IgG estuvieron por debajo del límite normal inferior (LNI) (<7 g/L) tanto en el grupo de observación como en el grupo de MabThera[®]. En el grupo de observación, el nivel medio de IgG se incrementó subsiguientemente a por arriba del LNI, pero permaneció constante durante el tratamiento con MabThera[®]. La proporción de pacientes con niveles de IgG por debajo del LNI fue cerca del 60% en el grupo de MabThera[®] a lo largo del periodo de tratamiento de 2 años, mientras que disminuyó en el grupo de observación (36% después de 2 años).

Eventos neurológicos

Terapia de Combinación (R-CVP en LNH; R-CHOP en LDCBG; R-FC en LLC)

Durante el periodo de tratamiento (2% de los pacientes) en el grupo de R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, experimentaron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencia entre el grupo de tratamiento en la incidencia de otros eventos tromboembólicos. Por el contrario (1.5% de los pacientes) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos los cuales se presentaron durante el periodo de seguimiento.

En la LLC, la incidencia global para alteraciones del sistema nervioso fue baja tanto en el estudio en primera línea (4% R-FC, 4% FC) como en el estudio para la recaída/refractario (3% R-FC, 3% FC).

Subpoblaciones

Monoterapia – tratamiento por 4 semanas

Ancianos (≥ 65 años):

Tanto la incidencia de cualquier reacción adversa al medicamento (RAM) como la incidencia de las RAM de grado 3 ó 4 fueron semejantes en los ancianos y los pacientes más jóvenes (88.3% versus 92.0% para cualquier RAM y 16.0% contra 18.1% para las RAM de grado 3 ó 4).

Terapia en combinación:

Ancianos (≥ 65 años):

La incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue mayor en los pacientes geriátricos (≥ 65 años de edad) comparados con pacientes jóvenes sin tratamiento previo o con recaída/refractario.

Enfermedad voluminosa:

La incidencia de RAM de grado 3 ó 4 fue mayor en los pacientes con enfermedad voluminosa que en los pacientes sin enfermedad voluminosa (25.6% versus 15.4%). La incidencia de cualquier RAM fue semejante en ambos grupos (92.3% con enfermedad voluminosa versus 89.2% sin enfermedad voluminosa).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

Re-tratamiento con monoterapia:

El porcentaje de los pacientes que presentaron alguna RAM y las RAM grado 3 y 4 tras el re-tratamiento con MabThera® con cursos adicionales de MabThera® fue semejante al porcentaje de pacientes que reportaron alguna RAM y grado 3 y 4 tras la exposición inicial (95.0% versus 89.7% para cualquier RAM y 13.3% versus 14.8% para las RAM grado 3 y 4).

Experiencia de los ensayos clínicos en la artritis reumatoide

El perfil de seguridad de MabThera® en el tratamiento de pacientes con AR moderada a seria se resume en las tablas que se presentan a continuación. En toda la población expuesta, mas a 3000 pacientes han recibido al menos un curso de tratamiento y esta fue seguida por periodos que van desde 6 meses hasta más de 5 años con una exposición global equivalente a 7198 pacientes año. Aproximadamente 2300 pacientes han recibido dos o más cursos de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

Las RAF que se enlistan en la tabla 18 se basan en información de estudios clínicos en AR de cuatro estudios multicéntricos con placebo controlado. La población de pacientes que recibieron MabThera® variaron dentro de los estudios, es decir desde pacientes con AR temprana activa que no habían sido tratados con metotrexato (MTX), pasando por respuestas inadecuadas al MTX (RI-MTX) hasta pacientes quienes tuvieron una respuesta inadecuada a terapias anti-FNT (RI-FNT) (v. Eficacia)

Se administró a los pacientes ya fuera 1000 mg o 500 mg de MabThera® en 2 ocasiones separadas por un intervalo de dos semanas; también recibieron metotrexato (10-25 mg/semana) (v. Dosis y vía de administración en AR). Las RAM, que se enlistan en la tabla 18 son aquellas que ocurrieron a una proporción de al menos 2%, con una diferencia de por lo menos 2% comparados al grupo control y se presentan sin tomar en cuenta la dosis. Las frecuencias en la tabla 18 y que corresponden con el pie de página se definen como muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y no comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 18. Resumen de RAM producidas en pacientes con artritis reumatoide dentro del periodo de control de los estudios clínicos †

Clase de sistema orgánico	Muy común	Común
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior e Infección del tracto urinario	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, <i>Tiña pedis</i>
Trastornos del sistema inmune / Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Reacciones relacionadas con la infusión	*Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náusea, exantema, fiebre, prurito, urticaria, irritación de la garganta, bochornos, hipotensión, rinitis, rigor, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

Clase de sistema orgánico	Muy común	Común
Trastornos del metabolismo y nutricionales		Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, migraña, mareo, ciática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración bucal, dolor superior del abdomen
Trastornos musculoesqueléticos y del sistema conectivo		Artralgia / Dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis

† Esta tabla incluye todos los eventos con una diferencia en la incidencia $\geq 2\%$ de MabThera® comparado con el placebo.

* Además, los reportes de eventos con significancia médica que no fueron comunes y asociados con RRI incluyen: edema generalizado, broncoespasmos, resollos, edema de laringe, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis y reacciones anafilactoides.

En toda la población expuesta, el perfil de seguridad fue consistente con lo observado en el periodo de control de los estudios clínicos sin identificar nuevas RAM.

Cursos múltiples de tratamiento

El perfil de RAF de cursos múltiples de tratamiento es similar al observado tras la primera exposición. El perfil de seguridad mejoró con los cursos subsecuentes por la disminución en las RRI, exacerbación de AR e infecciones, todas fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

Información adicional de reacciones adversas al medicamento selectas:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Durante los estudios clínicos, las reacciones relacionadas con la infusión fueron las RAM más frecuentes tras recibir MabThera®. Entre los 3095 pacientes tratados con MabThera®, 1077 (35%) experimentaron al menos una RRI. La gran mayoría de RRI fueron grado 1 o 2 con base en el CTC. En los estudios clínicos, menos del 1% de los pacientes (14/3095) con AR quienes recibieron MabThera® a cualquier dosis, experimentaron reacciones graves que estuvieron relacionadas con la infusión. No hubo RRI de grado 4 ni muertes a causa de RRI en los estudios clínicos (v. Experiencia postcomercialización en AR). La proporción de eventos grado 3 con base en el CTC y RRI que llevaron al abandono, disminuyeron por el curso y fueron raros a partir del tercer curso en adelante.

En 720 de 3095 (23%) pacientes se observaron signos y síntomas indicativos de reacciones relacionadas con la infusión (náusea, prurito, fiebre, urticaria/erupción, escalofríos, estornudos, edema angioneurótico, irritación faríngea, tos y broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) tras la primera

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

infusión de la primera exposición a MabThera®. La premedicación con glucocorticoides por vía IV redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones (v. Precauciones generales).

En un estudio diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de 120 minutos de MabThera® en pacientes con artritis reumatoide, a los pacientes con AR activa de moderada a grave que no experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión (RRI) durante o dentro de 24 horas de su primera infusión estudiada se les permitió recibir una infusión de 120 minutos de MabThera®. Los pacientes con antecedentes de una reacción grave a la infusión por una terapia biológica para la AR fueron excluidos del estudio. La incidencia, los tipos y la gravedad de las RRI fueron consistentes con lo observado históricamente. No se observaron RRI graves (v. Eficacia).

Infecciones:

La tasa global de infección fue de aproximadamente 97 por cada 100 años-paciente en el grupo de tratamiento con MabThera®. La mayor parte de las infecciones de las vías respiratorias altas y del aparato urinario fueron predominantemente leves a moderadas. La tasa de infecciones graves fue aproximadamente de 4 por 100 años paciente, algunas de las cuales fueron fatales. Además de las RAF en la tabla 18 se han reportado eventos médicos graves que incluyen neumonía a una frecuencia de 1.9%.

Neoplasias malignas

La incidencia de neoplasias malignas tras la exposición a MabThera® en los estudios clínicos (0.8 por 100 años-paciente) se encuentra dentro del intervalo esperado para una población comparable en edad y género.

Experiencia en estudios clínicos

Granulomatosis con poliangéitis (Wegener) (GPA) y poliangéitis microscópica (PAM)

En el estudio clínico a 6 meses de GPA y PAM, 99 pacientes fueron tratados con MabThera® (375 mg/m², una vez a la semana por 4 semanas) y glucocorticoides (v. eficacia).

Las RAM enlistadas en la Tabla 19 fueron todos los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo tratado con MabThera®. Las frecuencias en la Tabla 19 se definieron como muy común ($\geq 1/10$).

Tabla 19 Incidencia de RAM muy común ($\geq 10\%$) para pacientes con GPA y PAM tratados con MabThera® en estudio clínico hasta el mes 6*

Reacciones adversas	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
Infecciones e infestaciones		
Infecciones ^a	61 (61.6%)	46 (46.9%)

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
MabThera® (F.F. Solución)

Reacciones adversas	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
Alteraciones gastrointestinales		
Náusea	18 (18.2%)	20 (20.4%)
Diarrea	17 (17.2%)	12 (12.2%)
Alteraciones del sistema nervioso		
Cefalea	17 (17.2%)	19 (19.4%)
Alteraciones musculo-esqueléticas y de tejido conectivo		
Espasmo muscular	17 (17.2%)	15 (15.3%)
Artralgia	13 (13.1%)	9 (9.2%)
Alteraciones del sistema hematológico y linfático		
Anemia	16 (16.2%)	20 (20.4%)
Leucopenia	10 (10.1%)	26 (26.5%)
Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración		
Edema periférico	16 (16.2%)	6 (6.1%)
Fatiga	13 (13.1%)	21 (21.4%)
Alteraciones psiquiátricas		
Insomnio	14 (14.1%)	12 (12.2%)
Investigaciones		
Aumento ALT	13 (13.1%)	15 (15.3%)

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

Reacciones adversas	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastinales		
Tos,	13 (13.1%)	11 (11.2%)
Epistaxis,	11 (11.1%)	6 (6.1%)
Disnea	10 (10.1%)	11 (11.2%)
Alteraciones vasculares		
Hipertensión	12 (12.1%)	5 (5.1%)
Alteraciones del sistema inmune		
Reacciones relacionadas a la infusión ^b	12 (12.1%)	11 (11.2%)
Alteraciones cutáneas y de tejido subcutáneo		
Rash	10 (10.1%)	17 (17.3%)

*El diseño del estudio permitía el cruzamiento del tratamiento según mejor opción del médico y 13 pacientes en cada grupo de tratamiento recibieron una terapia secundaria durante los 6 meses del estudio.^a Las infecciones más comunes en el grupo rituximab incluyeron infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.

^bLos términos más comúnmente reportados en el grupo rituximab incluyeron síndrome de liberación de citosinas, enrojecimiento, irritación de garganta y temblor.

Más información sobre reacciones medicamentosas adversas selectas:

Reacciones relacionadas a la infusión:

Las reacciones relacionadas a la infusión (RRI) en el estudio clínico de GPA y PAM fueron definidas como cualquier evento adverso que ocurriera en las primeras 24 horas de una infusión y considerada como relacionada con la infusión por los investigadores en la población de seguridad. Noventa y nueve pacientes fueron tratados con MabThera® y 12% experimentó por lo menos un RRI. Todas las RRI fueron CCT grado 1 o 2. Las RRI más comunes incluyeron síndrome de liberación de citocinas, enrojecimiento, irritación de garganta y temblor. MabThera® se administró en combinación con glucocorticoides intravenosos lo cual puede reducir la incidencia y gravedad de estos eventos.

Infecciones:

En los 99 tratados con MabThera®, la tasa global de infección fue aproximadamente de 210 por 100 años-paciente (IC 95% 173-256). Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y consistieron en su mayoría en infecciones del tracto respiratorio superior, herpes zoster e infecciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

del tracto urinario. La tasa de infección grave fue aproximadamente de 25 por 100 años-paciente. La infección grave más comúnmente reportada en el grupo MabThera® fue neumonía con frecuencia de 4%.

Malignidades:

La incidencia de malignidad en los pacientes tratados con MabThera® en estudio clínico 2.05 por 100 años-paciente. Sobre la base de tasas de incidencia estandarizadas, la tasa de malignidad parece ser similar a las tasas reportadas en población con GPA y PAM.

Experiencia post-comercialización

Linfoma No Hodgkin y Leucemia Linfocítica Crónica

Las frecuencias reportadas en esta sección (rara, muy rara) se basan en las exposiciones estimadas de comercialización y en su mayoría, datos derivados de reportes voluntarios.

Durante el uso de MabThera®, en el período de post-comercialización, se han reportado casos adicionales de reacciones graves relacionadas con la infusión (v. Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas).

Como parte de la continua farmacovigilancia en el período de post-comercialización, sobre la seguridad de MabThera®, se han observado las siguientes reacciones adversas graves:

Sistema cardiovascular:

Se han observado eventos cardíacos graves, incluyendo insuficiencia cardíaca e infarto del miocardio, principalmente en los pacientes con condición cardíaca previa y/o quimioterapia cardiotóxica y principalmente asociada con reacciones relacionadas con la infusión. Rara vez se reportaron casos de vasculitis, predominantemente cutánea, como vasculitis leucocitoclástica.

Sistema respiratorio:

Falla / Insuficiencia respiratoria e infiltrados pulmonares en el contexto de reacciones relacionadas con la infusión (v. Precauciones generales). En adición a eventos pulmonares asociados con infusiones, se han reportado casos de neumonitis intersticial, algunos con resultado fatal.

Sistema sanguíneo y linfático:

Se han reportado casos de trombocitopenia aguda reversible como relacionados a la infusión.

Piel y Anexos:

Rara vez se han reportado reacciones cutáneas vesiculares graves, incluyendo algunos casos fatales de necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson.

Sistema nervioso:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera[®] (F.F. Solución)

Se han reportado casos de síndrome encefalopático posterior reversible (SEPR) / síndrome leucoencefalopático posterior reversible (SUPR.). Los signos y síntomas incluyen distorsión visual, cefalea, convulsiones, y estados mentales alterados, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SUPR requiere confirmación mediante estudios de imagenología del cerebro. Los casos reportados han reconocido factores de riesgo para SEPR/SUPR, incluyendo los pacientes con enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Rara vez se han reportado casos de neuropatía central con o sin neuropatía periférica. Los signos y síntomas de neuropatía central, tales como pérdida grave de la visión, pérdida auditiva, pérdida de otros sentidos y parálisis del nervio facial, se presentaron en varias ocasiones hasta varios meses después de completar la terapia con MabThera[®].

Reacciones adversas en general:

Rara vez se han reportado reacciones similares a la enfermedad del suero.

Infecciones e infestaciones:

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B en sujetos que recibían MabThera[®] en asociación con quimioterapia citotóxica (v. Precauciones generales). Otras infecciones virales serias, ya sea nuevas o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron fatales, han sido reportadas con el tratamiento con MabThera[®]. La mayoría de los pacientes había recibido MabThera[®] en combinación con quimioterapia o como parte del trasplante de células hematopoyéticas madre. Algunos ejemplos de dichas infecciones son las causadas por los herpes virus citomegalovirus (CMV), Varicela zóster y Herpes simple, virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), ver precauciones generales) y virus de la hepatitis C. La progresión del sarcoma de Kaposi ha sido observado en pacientes expuestos a MabThera[®] (rituximab) con pre-existencia del sarcoma de Kaposi. Estos casos han ocurrido en indicaciones no aprobadas y en la mayoría de pacientes que presentaron VIH positivo.

Sistema gastrointestinal:

La perforación gastrointestinal, en algunos casos fatal, ha sido observada en pacientes recibiendo rituximab en combinación con quimioterapia para Linfoma No Hodgkin.

Artritis reumatoide (AR), Granulomatosis con poliangitis (Wegener) (GPA) y Poliangitis microscópica (PAM):

Como parte de la continua farmacovigilancia en el período de post-comercialización, sobre la seguridad de MabThera[®], se ha observado lo siguiente en el arreglo para AR y también se espera, si no ha sido ya observado, en los pacientes con GPA/PAM:

Infecciones e infestaciones

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (PML) así como la reactivación de la infección por hepatitis B.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera® (F.F. Solución)

Reacciones adversas en general

Se ha reportado reacción similar a la enfermedad sérica.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Rara vez se ha reportado necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace fatal.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Se han reportado rara vez los eventos neutropénicos, incluyendo inicio tardío grave y persistente de neutropenia, algunos de los cuales se han asociado con infecciones fatales.

Sistema nervioso:

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen distorsión visual, cefalea, convulsiones, y estados mentales alterados, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR requiere confirmación mediante estudios de imagenología del cerebro. Los casos reportados han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo los pacientes con enfermedad subyacente, incluyendo hipertensión, terapia inmunosupresora y/u otras terapias concomitantes.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Se han reportado reacciones severas relacionadas con la infusión con desenlace fatal (*v. Estudios Clínicos*).

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Hasta el presente, son limitados los datos sobre la posibilidad de interacciones farmacológicas con MabThera®.

En pacientes con LLC la co-administración con rituximab, no parece tener un efecto en la farmacocinética de la fludarabina y la ciclofosfamida. Adicionalmente, no hubo un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida en la farmacocinética de rituximab.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de MabThera® en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con anticuerpos antimurino-humano (HAMA) o títulos de anticuerpo antiqumérico humano (HACA) pueden desarrollar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, cuando se tratan con otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de pacientes con AR, 373 pacientes tratados con MabThera® que recibieron terapia subsiguiente con otros FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), de los cuales 240 recibieron un FARME biológico. En estos pacientes el índice de infección sería mientras que con MabThera® (antes de recibir un FARME biológico) solamente fue de 6.1 por 100

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera® (F.F. Solución)

pacientes anuales comparado con 4.9 por 100 pacientes anuales después del tratamiento subsiguiente con el FARME biológico.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Linfoma No Hodgkin

Sistema sanguíneo y linfático: Neutropenia: raramente el inicio de la neutropenia ha ocurrido más de cuatro semanas después de la última infusión de MabThera®.

En post-comercialización: se han observado incrementos transitorios del nivel sérico de IgM posterior al inicio de tratamiento en estudios con rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, lo que puede estar asociado con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El incremento transitorio de *IgM* usualmente retornó al menos a nivel basal antes de 4 meses.

Artritis Reumatoide

Se ha observado hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite normal inferior) en pacientes tratados con MabThera®. No hubo incremento en infecciones en general o infecciones serias después de la disminución de la IgG o IgM.

Durante los estudios clínicos con pacientes en AR, después del primer curso del tratamiento se observaron eventos de neutropenia asociada con el tratamiento MabThera®, la mayoría de las cuales fueron transitorias y de severidad leve a moderada. Puede presentarse neutropenia muchos meses después de la administración de MabThera®.

En los periodos controlados con placebo de los estudios clínicos el 0.94% (13/1382) de pacientes tratados con rituximab y el 0.27% (2/731) de pacientes del grupo placebo desarrollaron neutropenia severa (Grado 3 ó 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia severa fueron 1.06 y 0.53/100 años-paciente después del primer curso de tratamiento, respectivamente, y 0.97 y 0.88/100 años-paciente después de múltiples cursos, respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada como un evento adverso sólo en el primer curso de tratamiento. El tiempo de inicio de la neutropenia fue variable. En estudios clínicos, la neutropenia no estuvo asociada con un incremento en las infecciones serias, y la mayoría de los pacientes continuó recibiendo ciclos adicionales de rituximab después de los episodios de neutropenia.

Pacientes con granulomatosis con poliangitis (Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM)

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite normal) en pacientes con GPA y PAM tratados con MabThera®. A los 6 meses en el grupo de RTX, el 27%, 58% y 51% de los pacientes con niveles normales de inmunoglobulina en el periodo basal, tuvieron niveles bajos de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con el 25%, 50% y 46% de los pacientes en el grupo de CYC. No se observó un incremento en la tasa de infecciones o infecciones serias en pacientes con niveles bajos de IgA, IgG o IgM.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

En el estudio doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, controlado con tratamiento activo, de no inferioridad de rituximab en el tratamiento de GPA y PAM, el 24% de los pacientes en el grupo de rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo tratado con ciclofosfamida desarrolló CTC de grado 3 o neutropenia de mayor grado. El incremento observado de infecciones serias en los pacientes tratados con rituximab no se asoció con neutropenia. En los estudios clínicos no se ha estudiado el efecto de los múltiples ciclos con rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con GPA y PAM.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios de toxicología en reproducción animal con rituximab. Ni tampoco se sabe si MabThera® puede producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si afecta la capacidad reproductora. Sin embargo, se sabe que las inmunoglobulinas IgG cruzan la barrera placentaria, por lo que rituximab puede ocasionar depleción de linfocitos B en el feto. Debido a estas razones, MabThera® no debe administrarse a las mujeres embarazadas a menos que el posible beneficio sobrepase el riesgo potencial.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Intravenosa (Por infusión).

Generalidades

La sustitución por algún otro producto medicinal biológico requiere del consentimiento del médico que prescribe.

Es importante revisar la etiqueta del producto para asegurar que está aplicando la formulación apropiada (intravenosa o subcutánea) al paciente, tal como se prescribió.

MabThera® intravenoso no está indicado para la administración subcutánea.

MabThera® debe administrarse como infusión IV a través de un catéter de uso exclusivo para este medicamento; en un lugar donde se encuentren disponibles las instalaciones para una resucitación completa y la estrecha supervisión de un oncólogo/hematólogo o reumatólogo experimentado.

La solución para infusión preparada no debe administrarse en inyección IV ni en bolo (v. recomendaciones sobre almacenamiento).

Dosis estándar

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera® (F.F. Solución)

Linfoma No Hodgkin folicular o de bajo grado

Como premedicación, deben administrarse siempre un analgésico/antipirético (p. ej.: paracetamol) y un antihistamínico (p. ej.: Difenhidramina) antes de cada infusión de MabThera®.

También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, especialmente si MabThera® no se administra en combinación con quimioterapia que contenga esteroides.

Tratamiento inicial.

Monoterapia intravenosa

La dosis recomendada de MabThera® en monoterapia para los pacientes adultos es 375 mg/m² de superficie corporal, administrada como infusión IV una vez a la semana durante 4 semanas.

Terapia intravenosa de combinación

El esquema recomendado de MabThera® en asociación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclos haciendo un total de:

- 8 ciclos con R-CVP (21 días/ciclo)
- 8 ciclos con R-MCP (28 días/ciclo)
- 8 ciclos con R-CHOP (21 días/ciclo); 6 ciclos si se logra una remisión completa después de 4 ciclos
- 6 ciclos con R-CHVP-Interferón (21 días/ciclo)

MabThera® debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo tras la administración IV del componente glucocorticoide de quimioterapia, si es aplicable.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomienda la reducción de dosis de MabThera®. Cuando MabThera® es administrado en combinación con quimioterapia, deben aplicarse las reducciones de dosis estándar para los fármacos quimioterapéuticos.

Velocidad de Infusión y duración del tratamiento

Primera infusión intravenosa:

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h. Subsecuentemente, la velocidad puede incrementarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Infusiones intravenosas subsecuentes:

Las infusiones subsecuentes de MabThera® pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h e incrementarse a razón de 100 mg/h, cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Alternativa de 90 minutos posteriores a las infusiones intravenosas:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

Pacientes que no experimenten un evento adverso grado 3 ó 4 relacionado con la infusión en ciclo 1 son elegibles para una posterior infusión alterna de 90 minutos en ciclo 2. La velocidad de la infusión alterna se puede iniciar a una velocidad del 20% de la dosis total administrada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los siguientes 60 minutos para un tiempo de infusión de 90 minutos. Los pacientes que toleren la primer infusión de 90 minutos de MabThera® (ciclo 2) podrán continuar recibiendo infusiones subsecuentes de MabThera®. Los pacientes que toleren la primer infusión de MabThera® 90 minutos (ciclo 2) pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de MabThera® a la velocidad de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o ciclo 8). Los pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas o un recuento de linfocitos circulantes $>5000/\text{mm}^3$ antes de ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos (v. Reacciones secundarias y adversas y Eficacia).

Retratamiento subsiguiente a la recaída.

Los pacientes que han respondido a MabThera® inicialmente, han sido tratados nuevamente a una dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, administrada como infusión IV una vez a la semana durante 4 semanas (v. Retratamiento semanal con 4 dosis).

Terapia de Mantenimiento

Los pacientes no tratados previamente después de responder al tratamiento de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera® a una dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal una vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o por un periodo máximo de dos años (12 infusiones)

Los pacientes con recaída/refractarios después de responder al tratamiento de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera® a dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, una dosis cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o por un periodo máximo de 2 años.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

Como premedicación, deben administrarse siempre un analgésico/antipirético (p. ej.: paracetamol) y un antihistamínico (p. ej.: Difenhidramina) antes de cada infusión de MabThera®.

También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, especialmente si MabThera® no se administra en combinación con quimioterapia que contenga esteroides.

MabThera® debe utilizarse en combinación con la quimioterapia con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de MabThera® es de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ del área de superficie corporal, administrada en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos; posterior a la administración IV del componente glucocorticoide de CHOP.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera® (F.F. Solución)

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomienda la reducción de dosis de MabThera®. Cuando MabThera® es administrado en combinación con quimioterapia, deben aplicarse las reducciones de dosis estándar para los fármacos quimioterapéuticos.

Primera infusión intravenosa:

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h. Subsecuentemente, la velocidad puede incrementarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Infusiones intravenosas subsecuentes:

Las infusiones subsecuentes de MabThera® pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h e incrementarse a razón de 100 mg/h, cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Infusiones alternas de 90 minutos posteriores a las infusiones intravenosas:

Pacientes que no experimenten un evento adverso grado 3 ó 4 relacionado con la infusión en ciclo 1 son elegibles para una posterior infusión alterna de 90 minutos en ciclo 2. La velocidad de la infusión alterna se puede iniciar a una velocidad del 20% de la dosis total administrada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los próximos 60 minutos para un tiempo de infusión de 90 minutos. Los pacientes que toleren la primer infusión de 90 minutos de MabThera® (ciclo 2) podrán continuar recibiendo infusiones subsecuentes de MabThera®. Los pacientes que toleren la primer infusión de MabThera® 90 minutos (ciclo 2) pueden continuar recibiendo infusiones posteriores de MabThera® a la velocidad de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o ciclo 8). Los pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas o un recuento de linfocitos circulantes $>5000/\text{mm}^3$ antes de ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos (v. Reacciones secundarias y adversas y Eficacia).

Leucemia Linfocítica Crónica

Como premedicación, deben administrarse siempre un analgésico/antipirético (p. ej.: paracetamol) y un antihistamínico (p. ej.: difenhidramina) antes de cada infusión de MabThera®.

También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, especialmente si MabThera® no se administra en combinación con quimioterapia que contenga esteroides.

En pacientes con LLC se recomienda profilaxis con adecuada hidratación y administración de uricostáticos iniciando 48 horas antes del inicio de la terapia para reducir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para pacientes con LLC con cuenta de linfocitos de $>25 \times 10^9/\text{L}$ se recomienda administrar 100 mg IV de prednisona/prednisolona inmediatamente antes de la infusión con MabThera® para disminuir la tasa y grado de las reacciones agudas a la infusión y/o el síndrome de liberación de citocinas.

La dosis recomendada de MabThera® en combinación con quimioterapia para pacientes sin tratamiento previo y en recaída/refractarios es de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal administrada en el día 1 del primer ciclo de tratamiento seguido por $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal administrada en el día 1 de

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MabThera[®] (F.F. Solución)

cada ciclo subsecuente por 6 ciclos en total (v. Eficacia). La quimioterapia se debe administrar después de la infusión de MabThera[®].

Ajustes en la dosis durante el tratamiento

No se recomiendan reducciones en la dosis de MabThera[®]. Cuando MabThera[®] se administra en combinación con la quimioterapia, deben realizarse reducciones en la dosis estándar de los fármacos quimioterapéuticos.

Primera infusión

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h. Subsecuentemente, la velocidad puede incrementarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Infusiones subsecuentes

Las infusiones subsecuentes de MabThera[®] pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h e incrementarse a razón de 100 mg/h, cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Artritis reumatoide

Como premedicación, deben administrarse siempre un analgésico/antipirético (p. ej.: paracetamol) y un antihistamínico (p. ej.: difenhidramina) antes de cada infusión de MabThera[®].

También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides con la finalidad de reducir la frecuencia y gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes deben recibir vía IV 100mg de metilprednisolona y completarse 30 minutos antes de cada infusión con MabThera[®] (v. Precauciones generales).

Un curso de MabThera[®] consiste en dos infusiones IV de 1000 mg. La dosis recomendada de MabThera[®] es de una infusión IV de 1000 mg, y dos semanas después la segunda infusión IV de 1000 mg.

La necesidad de administrar cursos adicionales debe evaluarse 24 semanas después del curso previo con base en la enfermedad residual o la actividad de la enfermedad para regresar a un nivel inferior a 2.6 en la DAS28-ESR (tratamiento para la remisión) (v. Eficacia). Los pacientes pueden recibir cursos adicionales en no menos de 16 semanas tras el curso previo.

Ajuste de dosis durante el tratamiento:

Primera infusión

Se recomienda una velocidad inicial de infusión de 50 mg/h; después de pasada media hora, puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un tiempo de administración de 4.25 horas.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera® (F.F. Solución)

Segunda infusión

Las infusiones siguientes de MabThera® pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentándolas a continuación a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un tiempo de administración de 3.25 horas.

Infusiones alternas de 120 minutos posteriores con la concentración de 4 mg/mL en un volumen de 250 mL:

Si los pacientes no experimentaron un evento adverso grave relacionado con la infusión anterior administrada durante el programa de administración original, se puede administrar una infusión de 120 minutos para las infusiones posteriores. Iniciar a una velocidad de 250 mg/h durante los primeros 30 minutos y luego 600 mg/h durante los siguientes 90 minutos. Si la infusión de 120 minutos es tolerada, se puede utilizar la misma velocidad de infusión alternativa de 120 minutos cuando se administren infusiones y ciclos posteriores.

Pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, incluyendo arritmias o reacciones graves a las infusiones de cualquier terapia biológica previa o ante el rituximab, no debe administrarse la infusión de 120 minutos.

Granulomatosis con poliangéitis (Wegener) (GPA) y poliangéitis microscópica (PAM)

Como premedicación, deben administrarse siempre un analgésico/antipirético (p. ej.: paracetamol) y un antihistamínico (p. ej.: difenhidramina) antes de cada infusión de MabThera®.

La dosis recomendada de MabThera® para el tratamiento de GPA y PAM es 375mg/m² de superficie corporal como infusión IV una vez a la semana durante 4 semanas.

Se recomienda metilprednisolona 1000 mg IV por día para los días 1 a 3 en combinación con MabThera® para tratar los síntomas de vasculitis con actividad grave, seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día (no exceder de 80 mg/día, y disminuir la dosis de manera escalonada tan rápidamente como sea posible según la necesidad clínica) durante y después del tratamiento con MabThera®.

Primera infusión: La velocidad de la infusión inicial recomendada de MabThera® es 50mg/h; subsecuentemente, la velocidad se puede escalar en incrementos de 50mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/h.

Infusiones subsecuentes: Las infusiones subsecuentes de MabThera® se pueden iniciar con una velocidad de 100mg/h y escalar con incrementos de 100mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/h.

Se recomienda profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPP) para pacientes con GPA y PAM durante y después del tratamiento con MabThera®, si es apropiado.

Instrucciones para dosificaciones especiales

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y efectividad de rituximab en los pacientes pediátricos.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera® (F.F. Solución)

Ancianos

No se requieren ajustes de dosis en los ancianos (edad: > 65 años).

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En los estudios clínicos en humanos se cuenta con experiencia limitada de dosis superiores a la dosis intravenosa de MabThera® aprobada. La dosis intravenosa más alta probada a la fecha es de 5000 mg (2250mg/m²), probado en un estudio de dosis escalada en pacientes con leucemia linfocítica crónica. No se han identificado señales de seguridad adicionales. Los pacientes que experimentan sobredosis deben interrumpir inmediatamente la infusión y ser monitoreados cuidadosamente.

Debe considerarse la necesidad del monitoreo regular de la cuenta de células sanguíneas y del incremento del riesgo de infecciones mientras los pacientes tienen una reducción de células B.

15. PRESENTACIONES

Caja con dos frascos ampula con 100 mg en 10 ml (10 mg/mL)

Caja con un frasco ampula con 500 mg en 50 ml (10 mg/mL)

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Este medicamento no debe ser usado después de la fecha de caducidad mostrada en el empaque.

Almacenar en refrigeración los frascos ampula entre 2 °C y 8 °C. Mantenga el frasco ampula en su empaque original para protegerlo de la luz. No se congele.

Las soluciones para infusión preparadas de MabThera® se mantienen estables durante 24 horas a 2 °C y 8 °C y 12 horas a temperatura ambiente a no más de 25 °C.

Debido a que MabThera® no contiene conservadores antimicrobianos, es esencial el asegurar que las soluciones preparadas se mantengan estériles.

Disposición de medicamento no utilizado o caduco

Se debe minimizar el desecho de productos farmacéuticos en el medio ambiente. Los medicamentos no se deben tirar al drenaje, así como evitar tirarlos en la basura de la casa. Si están disponibles utilice los “sistemas de recolección” establecidos en su localidad.

Los siguientes puntos deben cumplirse estrictamente en relación con el uso y la eliminación de jeringas y otros objetos punzantes medicinales:

- Las agujas y jeringas nunca deben ser reutilizados
- Colocar todas las agujas y las jeringas usadas en un contenedor de objetos punzantes (contenedor desechable a prueba de pinchazos).

Cualquier medicamento o material de desecho no utilizado debe desecharse de acuerdo con las normativas locales.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA MabThera® (F.F. Solución)

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Este medicamento deberá ser prescrito y administrado únicamente por médicos especialistas en Hematología, Oncología o Reumatología, con experiencia en quimioterapia antineoplásica y/o anticuerpos monoclonales.

Su venta requiere receta médica.

No se use durante el embarazo y la lactancia.

No se recomienda su uso en población pediátrica.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

También reporte las sospechas de reacciones adversas a través del centro de información médica y la unidad de farmacovigilancia de Roche:

Tels: [55] 52585225, 52585099, 018008218887

Fax: [55] 52585475

Correo: mexico.info@roche.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular de Registro:

F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Grenzacherstrasse 124,
4070 Basilea,
Suiza.

Representante legal en México:

Productos Roche, S.A. de C.V.

Cerrada de Bezares No.9,
Col. Lomas de Bezares, C.P. 11910,
Deleg. Miguel Hidalgo,
Ciudad de México,
México.

(Logo ROCHE)

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 248M98 SSA IV

® Marca Registrada