

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

MABTHERA®

Rituximab

La información que se indica en este folleto sólo se aplica a MabThera.

1. DESCRIPCIÓN

1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO

Antineoplásico

Código ATC: L01XC02

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Formulación intravenosa (i.v.): concentrado para solución para perfusión

Formulación subcutánea (s.c.): solución para inyección subcutánea.

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Formulación intravenosa: Perfusión intravenosa.

Formulación subcutánea: inyección subcutánea.

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

Producto estéril.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: rituximab

Formulación intravenosa

MabThera i.v. es un líquido límpido, incoloro, estéril, sin conservantes y apirógeno que se presenta en viales monodosis.

Viales monodosis: Los viales contienen 100 mg/10 mL y 500 mg/50 mL.

Excipientes: **Según lo aprobado en registro sanitario e**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Formulación subcutánea

MabThera s.c. es una solución entre incolora y amarilla clara y entre límpida y opalescente, estéril, sin conservantes y apirógena, que se presenta en viales monodosis.

MabThera s.c. contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), una enzima que se utiliza para aumentar la dispersión y la absorción de fármacos coadministrados cuando se administran por vía s.c. (v. 2.5 *Uso en poblaciones especiales, Embarazo*).

Excipientes: **Según lo aprobado en registro sanitario** ~~Hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, α , α -trehalosa dihidrato, L-metionina, policorbato 80, agua para inyectables.~~

La formulación de MabThera subcutáneo no es apropiada para uso intravenoso y sólo debe ser administrada por vía subcutánea. La dosis de 1400 mg es apropiada para uso subcutáneo y sólo para el Linfoma no-Hodgkin (LNH).

Los viales ||monodosis contienen 1400 mg/11,7 mL (en los viales de 15 mL).

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Linfomas No Hodgkin (LNH)

MabThera SC está indicado como:

- Tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado previamente, en asociación con quimioterapia.
- Tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular que haya respondido al tratamiento de inducción.
- Tratamiento de pacientes con linfoma no hodgkin difuso de células B grandes CD20-positivas, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

MabThera IV está indicado como:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

- Tratamiento de pacientes con linfoma no hodgkin (LHN) de bajo grado o folicular de célula B CD20-positivas, recidivante o quimioresistente.
- Tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado previamente, en asociación con quimioterapia.
- Tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular que haya respondido al tratamiento de inducción.
- Tratamiento de pacientes con linfoma no hodgkin difuso de células B grandes CD20-positivas, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Leucemia linfocítica crónica:

MabThera i.v. en asociación con quimioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente o recidivante/refractaria.

Artritis reumatoide:

MabThera i.v. en asociación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

- Tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada o grave que no haya respondido adecuadamente a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluido el metotrexato.
- Tratamiento de la artritis activa moderada o grave en pacientes que no hayan respondido adecuadamente a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) o no los toleren.

MabThera IV ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular determinado radiológicamente y mejorar la función física e inducir una respuesta clínica importante cuando se administra junto con metotrexato.

Pacientes adultos y pediátricos desde los 6 años de edad con granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM):

MabThera i.v. en combinación con glucocorticoides está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis con poliangitis (GPA, también conocida como granulomatosis de Wegener) y poliangitis microscópica (PAM) sumamente activas (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

MabThera i.v. en combinación con glucocorticoides está indicado para el tratamiento de los pacientes **pediátricos de 6 a 17 años de edad** con GPA o PAM activas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones generales

Formulaciones intravenosa y subcutánea

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación (i.v. o s.c.) y la dosis correcta, tal como se le haya recetado.

MabThera debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Premedicación y medicación profiláctica:

Antes de cada administración de MabThera, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

Se administrará premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión. Los pacientes con AR o GPA/PAM del adulto o pediátricas deben recibir 100 mg de metilprednisolona por vía i.v., cuya administración concluirá 30 minutos antes de cada perfusión de MabThera i.v. (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

En los pacientes con LNH o LLC, también se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si MabThera no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticosteroides (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes adultos o pediátricos con GPA/PAM antes del tratamiento con MabThera i.v. y después del mismo, según proceda, de acuerdo con las guías de práctica clínica locales.

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 horas antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea $>25 \times 10^9/l$, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg i.v., poco antes de la administración de MabThera, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la perfusión y el síndrome de liberación de citocinas.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

No se recomienda reducir la dosis de MabThera. Cuando MabThera se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos.

Formulación intravenosa

MabThera formulación IV no está indicada para administración subcutánea (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

La solución para perfusión preparada no debe administrarse en perfusión rápida o en bolo intravenoso (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Velocidad de perfusión de la formulación intravenosa

Primera perfusión intravenosa:

La velocidad de perfusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los 30 minutos iniciales, la velocidad puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

Perfusiones intravenosas siguientes

Las perfusiones siguientes de MabThera i.v. pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

Formulación subcutánea

MabThera formulación SC no está indicada para administración intravenosa (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

MabThera s.c. 1400 mg debe usarse exclusivamente en el linfoma no hodgkin (LNH).

MabThera s.c. debe inyectarse subcutáneamente en la pared abdominal y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa o dura o en zonas donde haya lunares o cicatrices. No se dispone de datos sobre la aplicación de la inyección en otros lugares del cuerpo, por lo que las inyecciones se limitarán a la pared abdominal.

Si durante el tratamiento con MabThera s.c. es preciso administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en diferentes sitios.

La inyección de MabThera 1400 mg s.c. debe administrarse en un tiempo de aproximadamente 5 minutos.

Si se interrumpe una inyección, esta puede reanudarse o puede usarse otro lugar, si fuera apropiado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Dosis habitual***Linfomas no hodgkin de bajo grado o foliculares*****Formulación intravenosa***Tratamiento inicial*

- *Monoterapia por vía intravenosa*

La dosis recomendada de MabThera monoterapia para pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en perfusión intravenosa (v. el subapartado *Velocidad de perfusión de la formulación intravenosa*, más atrás), una vez por semana, durante 4 semanas.

- *Tratamiento de combinación por vía intravenosa*

La dosis recomendada de MabThera i.v. (R-i.v.) en asociación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, durante un total de:

- 8 ciclos de R- i.v. con CVP (21 días/ciclo);
- 8 ciclos de R-i.v. con MCP (28 días/ciclo);
- 8 ciclos de R-i.v. con CHOP (21 días/ciclo); 6 ciclos si se alcanza la remisión completa después de 4 ciclos;
- 6 ciclos de R i.v. con CHVP-interferón (21 días/ciclo).

MabThera i.v debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración i.v. del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente

Alternativa de perfusión intravenosa de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la perfusión en el ciclo 1 pueden recibir una perfusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La perfusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20 % de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80 % restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de perfusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la perfusión de MabThera i.v. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de MabThera i.v. de 90 minutos durante el resto del esquema terapéutico (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea >5000/mm³ antes del ciclo 2 no deben recibir la perfusión de 90 minutos (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos* y 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Retratamiento después de la recidiva:

Se ha vuelto a tratar con MabThera i.v. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, en perfusión i.v. semanal, durante 4 semanas a pacientes que habían respondido inicialmente a este fármaco (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia, Retratamiento, 4 dosis a intervalos semanales*)

Terapia de mantenimiento:

Los pacientes no tratados previamente que hayan respondido a la terapia de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera IV en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, una vez cada 2 meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años (12 perfusiones en total).

Los pacientes en recidiva o refractarios que hayan respondido a la terapia de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera IV en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años (8 perfusiones en total).

Formulación subcutánea (1400 mg)

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía i.v. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la perfusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la perfusión i.v. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la perfusión o la administración reduciendo la velocidad de perfusión o deteniendo la perfusión (v. 2.4. *Advertencias y precauciones*). La formulación s.c. solo se debe administrar en el segundo ciclo o en ciclos posteriores (v. los subapartados *Primera administración: formulación intravenosa* y *Administraciones posteriores: formulación subcutánea*, más adelante)

Primera administración: formulación intravenosa

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante perfusión i.v. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal (v. el subapartado *Velocidad de perfusión de la formulación intravenosa*, más atrás).

Administraciones posteriores: formulación subcutánea

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en perfusión, seguirán recibiendo MabThera i.v. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis i.v. completa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en perfusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación de MabThera s.c. (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Tratamiento inicial:

- *Monoterapia por vía subcutánea*

La dosis recomendada de MabThera s.c. usado como monoterapia en pacientes adultos es la inyección s.c. en una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, una vez por semana durante 3 semanas, tras haber recibido MabThera i.v. en la semana 1 (1.^a semana con MabThera i.v. y luego 3 semanas con MabThera s.c.: 4 semanas en total).

- *Tratamiento de combinación por vía subcutánea*

MabThera s.c. se administrará el día 0 o el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración del glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente.

La dosis recomendada en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal de MabThera i.v. (R-i.v.) en el primer ciclo, y posteriormente inyección s.c. de MabThera (R s.c.) en una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente.

- Primer ciclo de R-i.v. con CVP + 7 ciclos de R-s.c. con CVP (21 días/ciclo)
- Primer ciclo de R-i.v. con MCP + 7 ciclos de R-s.c. con MCP (28 días/ciclo)
- Primer ciclo de R i.v. con CHOP + 7 ciclos de R s.c. con CHOP (21 días/ciclo); o un total de 6 ciclos (primer ciclo con R i.v. y luego 5 ciclos con R s.c.) si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos
- Primer ciclo de R-i.v. con CHVP-interferón + 5 ciclos de R-s.c. con CHVP-interferón (21 días/ciclo).

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido a MabThera i.v. o s.c. inicialmente pueden ser tratados de nuevo con MabThera s.c. en una dosis fija de 1400 mg, administrada en una inyección s.c. 1 vez por semana, después de una primera administración de MabThera en perfusión i.v. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal (1.^a semana con R-i.v., luego 3 semanas con R-s.c.: 4 semanas en total) (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia, Retratamiento, 4 dosis a intervalos semanales*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Terapia de mantenimiento:

Los pacientes no tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con MabThera s.c. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 administraciones en total).

Linfomas No Hodgkin difusos de células B grandes

Formulación intravenosa

En pacientes con linfoma No Hodgkin difuso de células B grandes, MabThera i.v. debe utilizarse en asociación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de MabThera IV es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos tras las administración IV del componente glucocorticoide de CHOP (v. el subapartado «Velocidad de perfusión de la formulación intravenosa», más atrás).

Alternativa de perfusión intravenosa de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la perfusión en el ciclo 1 pueden recibir una perfusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La perfusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20 % de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80 % restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de perfusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la perfusión de MabThera i.v. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de MabThera i.v. de 90 minutos durante el resto del esquema terapéutico (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea >5000/mm³ antes del ciclo 2 no deben recibir la perfusión de 90 minutos (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos* y 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*)

Formulación subcutánea (1400 mg)

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía i.v. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la perfusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la perfusión i.v. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la perfusión o la administración reduciendo la velocidad de perfusión o deteniendo la perfusión (v. 2.4. *Advertencias y precauciones*). La formulación s.c. solo se administrará en el segundo ciclo o en ciclos posteriores (v. los subapartados *Primera administración: formulación intravenosa* y *Administraciones posteriores: formulación subcutánea*, más adelante).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

En pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes, MabThera s.c. 1400 mg debe usarse en combinación con el esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina).

Primera administración: formulación intravenosa

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante perfusión i.v. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal (v. el subapartado *Velocidad de perfusión de la formulación intravenosa*, más atrás).

Administraciones posteriores: Formulación subcutánea

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en perfusión, seguirán recibiendo MabThera i.v. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis i.v. completa.

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en perfusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación de MabThera s.c. (v. *2.4 Advertencias y precauciones*).

La dosis recomendada de MabThera s.c. es una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos (primer ciclo de R-i.v. con CHOP + 7 ciclos de R s.c. con CHOP; 8 ciclos en total) después de la administración i.v. del componente glucocorticoide de CHOP.

Leucemia linfocítica crónica

Formulación intravenosa

La dosis recomendada de MabThera IV en asociación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o en recidiva/refractarios es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el día 1 del primer ciclo, seguida de 500 mg/m² de superficie corporal administrada el día 1 de cada ciclo siguiente, hasta un total de 6 ciclos (v. 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia). La quimioterapia debe administrarse después de la perfusión de MabThera i.v. (v. el subapartado «Velocidad de perfusión de la formulación intravenosa», más atrás).

Artritis reumatoide:

Formulación intravenosa solamente

Un ciclo de MabThera IV consiste en dos perfusiones IV de 1000 mg. La dosis recomendada de MabThera es de 1000 mg en perfusión IV, seguida dos semanas después de una segunda perfusión IV de 1000 mg (v. el subapartado «Velocidad de perfusión de la formulación intravenosa», más atrás)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

La necesidad de administrar más ciclos se evaluará 24 semanas después del ciclo anterior; el retratamiento se administrará considerando la enfermedad residual o si la actividad de la enfermedad vuelve a un nivel superior a un DAS28-ESR de 2,6 (tratamiento hasta la remisión) (v. 3.1.2 *Estudios clínicos/Eficacia, Artritis reumatoide*). Los pacientes pueden recibir ciclos adicionales, pero no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde el ciclo anterior.

Pacientes adultos con granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM):

Formulación intravenosa solamente

Inducción de la remisión:

La dosis recomendada de MabThera i.v. para el tratamiento de pacientes adultos con GPA y PAM activas graves es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en perfusión IV (v. el subapartado «Velocidad de perfusión de la formulación intravenosa», más atrás) 1 vez por semana durante 4 semanas.

Se recomienda administrar metilprednisolona por vía i.v. durante 1 a 3 días en dosis de 1000 mg al día, en combinación con MabThera i.v., a fin de tratar los síntomas de vasculitis grave; a continuación se administrará prednisona por vía oral, en dosis de 1 mg/kg/día (no se deben superar los 80 mg/día, y se reducirá progresivamente la dosis tan pronto como sea posible desde el punto de vista clínico), durante y después del ciclo de tratamiento de inducción de 4 semanas con MabThera i.v.

Terapia de mantenimiento:

Tras la inducción de la remisión con MabThera i.v., la terapia de mantenimiento se iniciará no antes de transcurridas 16 semanas desde la última perfusión i.v. de MabThera.

Tras la inducción de la remisión con otros inmunodepresores habituales, la terapia de mantenimiento con MabThera i.v. debe iniciarse durante el periodo de 4 semanas siguiente a la remisión de la enfermedad.

Se administrarán dos infusiones i.v. de 500 mg de MabThera i.v. con un intervalo de dos semanas entre ellas, seguidas posteriormente de una perfusión i.v. de 500 mg en los meses 6, 12 y 18 y luego cada 6 meses en función de la evaluación clínica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Pacientes pediátricos con granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM):

Formulación intravenosa solamente

Fase de inducción

La posología recomendada de MabThera i.v. para el tratamiento de los pacientes pediátricos con GPA/PAM activas es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados mediante perfusión i.v. una vez a la semana durante 4 semanas, **en combinación con prednisolona o prednisona oral en dosis de 1 mg/kg/día (máximo, 60 mg/día) que se reducen gradualmente** hasta retirarla, lo más rápidamente posible, según sea clínicamente necesario (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Antes de la primera perfusión i.v. de MabThera, debe administrarse metilprednisolona i.v., con tres dosis de 30 mg/kg una vez al día (sin superar la cantidad de 1 g/día), para tratar los síntomas de vasculitis. ~~Pueden administrarse hasta otras tres dosis adicionales de 30 mg/kg i.v. una vez al día de metilprednisolona antes de la primera perfusión i.v. de MabThera.~~

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría:

No se recomiendan ajustes de la dosis en los pacientes pediátricos (**≥6** a <18 años de edad) con GPA/PAM activas. Los datos actualmente existentes se describen en los apartados 2.5.4 *Uso en poblaciones especiales*, 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de MabThera i.v. en niños y adolescentes (**≥ 6** a <18 años) en indicaciones distintas de la GPA/PAM activas.

MabThera i.v. no debe usarse en pacientes pediátricos con GPA/PAM activas de edad **<6** años (v. 2.5.4 *Uso en poblaciones especiales*, *Uso en pediatría*).

Uso en geriatría:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad **≥ 65** años.

2.3 CONTRAINDICACIONES

Contraindicaciones para el uso en Linfoma no-Hodgkin y Leucemia linfática crónica

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes

Infecciones graves y activas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis, poliangéitis microscópica y pénfigo vulgar.

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes

Infecciones graves, activas

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Pacientes con linfoma no hodgkin o leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la perfusión y administración

MabThera se asocia a reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

- Reacciones relacionadas con la *perfusión* de MabThera *i.v.*:

En el uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la perfusión que tuvieron un desenlace fatal. Las reacciones graves relacionadas con la perfusión se presentaron habitualmente al cabo de 30 minutos a 2 horas de iniciada la primera perfusión de MabThera *i.v.*, se caracterizaban por *episodios pulmonares* e incluían en algunos casos *lisis tumoral aguda* y ciertas *características del síndrome de lisis tumoral*, además de fiebre, escalofríos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (v. 2.6 Reacciones adversas). Los pacientes con una masa tumoral grande o un número alto ($> 25 \times 10^9/l$) de células malignas en circulación, por ejemplo los que padecen LLC o linfoma de las células del manto (LCM), pueden correr un riesgo mayor de sufrir una reacción grave relacionada con la perfusión. Los síntomas de una reacción a la perfusión suelen ser reversibles una vez suspendida la perfusión. Se recomienda tratar con difenhidramina y acetaminofeno los síntomas relacionados con la perfusión. El tratamiento complementario con broncodilatadores o suero fisiológico IV podría estar indicado asimismo. En la mayoría de los casos, la perfusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

(reduciéndola, por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo. La mayor parte de los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión que no comportaban peligro de muerte han terminado todo el tratamiento con MabThera IV. La prosecución del tratamiento tras la plena resolución de los signos y síntomas rara vez ha conducido a una recidiva de reacciones graves relacionadas con la perfusión.

En los pacientes con cifras altas ($> 25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes o con una masa tumoral grande, como los pacientes con LLC o LCM, que pueden correr un riesgo mayor de sufrir reacciones asociadas con la perfusión especialmente graves, el tratamiento con MabThera IV exige una precaución extrema. A estos pacientes se los debe mantener bajo una vigilancia muy estrecha durante toda la primera perfusión. Además, se debe evaluar en ellos la conveniencia de una velocidad de perfusión reducida en la primera perfusión o de fraccionar la dosis en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo siguiente si el recuento leucocitario es aún $> 25 \times 10^9/l$.

- *Reacciones de hipersensibilidad / anafilaxia:*

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración i.v. de proteínas a los pacientes. Se dispondrá de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato si se produjera una reacción de hipersensibilidad a MabThera i.v.

- *Reacciones relacionadas con la administración de MabThera s.c.:*

Se han notificado reacciones cutáneas locales, incluidas reacciones en el lugar de inyección, en pacientes que recibieron MabThera por vía s.c. Entre los síntomas se encontraban los siguientes: dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y exantema (v.2.6 *Reacciones adversas*). Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron más de 24 horas después de la administración s.c. del fármaco. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación s.c. fueron leves o moderadas y se resolvieron sin aplicar ningún tratamiento específico.

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera mediante administración i.v. para evitar la administración irreversible de la dosis completa de MabThera s.c. durante el ciclo 1. En este ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la perfusión, que puede tratarse eficazmente reduciendo la velocidad de perfusión o interrumpiendo la administración. La formulación s.c. solamente se administrará en el segundo ciclo o en los ciclos posteriores. Los pacientes que no puedan recibir la dosis completa de MabThera i.v. en perfusión seguirán recibiendo MabThera i.v. en los ciclos posteriores hasta que se haya administrado satisfactoriamente una dosis i.v. completa. En pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en perfusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación s.c. de MabThera (v. 2.2 *Posología y forma de administración*). Como

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

ocurre con la formulación i.v., MabThera s.c. debe administrarse en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario. La premedicación, que consiste en un analgésico/antipirético y un antihistamínico, se administrará siempre antes de cada dosis de MabThera s.c. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos después de administrar MabThera por vía s.c. Puede ser apropiado un periodo más prolongado en pacientes con riesgo elevado de presentar reacciones de hipersensibilidad.

Se debe indicar a los pacientes que han de ponerse inmediatamente en contacto con el médico que los trata si en cualquier momento después de la administración del fármaco aparecen síntomas que son indicativos de reacciones de hipersensibilidad graves o de un síndrome de liberación de citocinas.

Eventos pulmonares:

Los episodios pulmonares han consistido en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de ellos estuvieron precedidos de broncoespasmo y disnea severa. En ciertos casos, los síntomas empeoraron progresivamente, mientras que en otros hubo una mejoría inicial seguida de un deterioro clínico. Por ello, si un paciente presenta trastornos pulmonares u otros síntomas graves asociados con la perfusión, se lo debe mantener bajo estrecha vigilancia hasta la total resolución de los síntomas. Dado que el riesgo es mayor en los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral de los pulmones, su tratamiento requiere especial precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de infiltración intersticial pulmonar o edema, visibles en una radiografía de tórax. Habitualmente, este síndrome se manifiesta dentro de la primera o segunda hora de haber comenzado la primera perfusión. En caso de trastornos pulmonares graves, la administración de Mabthera IV/SC ha de retirarse inmediatamente (v. 2.2 Posología y forma de administración) y debe instaurarse un tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

MabThera IV/SC interviene en la lisis rápida de células CD20-positivas benignas y malignas. En pacientes con cifras altas de linfocitos malignos circulantes se han descrito signos y síntomas (p. ej: hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda o concentraciones altas de LDH) compatibles con el síndrome de lisis tumoral tras la primera perfusión de MabThera IV. Se considerará la conveniencia de profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes en riesgo de lisis tumoral aguda (p.ej.: pacientes con una masa tumoral grande o un número alto [$> 25 \times 10^9/l$] de células malignas en circulación, por ejemplo los pacientes con LLC o linfoma de células del manto). A tales pacientes se los mantendrá en estrecha vigilancia y se realizarán los análisis de laboratorio pertinentes. Los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral aguda deben recibir el tratamiento médico adecuado. En un número

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

limitado de casos, tras el tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas se ha administrado MabThera IV junto con un tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral.

Trastornos cardiovasculares:

Dada la posibilidad de hipotensión durante la administración de MabThera, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la administración de MabThera i.v./s.c y mientras dure la misma. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera i.v./s.c. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque MabThera en monoterapia no es mielosupresor, el tratamiento de pacientes con cifras de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ o de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$ exige especial precaución, ya que es limitada la experiencia clínica en tales pacientes. MabThera IV se ha administrado a pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea, así como a otros grupos de riesgo con probable hipofunción medular, sin que indujera mielotoxicidad.

Se evaluará en qué medida pueda ser necesario realizar hemograma completo, incluido el recuento plaquetario, durante la monoterapia con MabThera. Cuando MabThera se administre con el régimen quimioterápico CHOP o CVP, deben realizarse periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con MabThera en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con MabThera i.v., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia. Tanto el grado de actividad de la enfermedad subyacente como la quimioterapia constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con MabThera, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con MabThera a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de MabThera i.v. en pacientes con LNH y LLC (v. 2.6 *Reacciones adversas, Poscomercialización*). La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera i.v. en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal (v. 2.6 *Reacciones adversas, Poscomercialización*). Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con MabThera, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Inmunización:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con MabThera i.v./s.c.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con MabThera i.v. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16 % frente al 81 %) y con el neoantígeno KLH (hemocianina de lapa californiana) (4 % frente al 76 % en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con MabThera i.v.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Pacientes con artritis reumatoide (AR), granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM):

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de MabThera i.v. en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias aparte de la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangitis (de Wegener) y la poliangitis microscópica.

Reacciones relacionadas con la perfusión:

MabThera i.v. se asocia a reacciones relacionadas con la perfusión (RRI), que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos.

En los pacientes con AR, la mayoría de los eventos relacionados con la perfusión que se notificaron en ensayos clínicos fueron de leves a moderados. Se han reportado reacciones graves con desenlace fatal en la experiencia tras la comercialización (v. 2.6 *Reacciones adversas, Poscomercialización*). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad reacciones adversas cardiopulmonares. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión arterial y pirexia. En general, la proporción de pacientes que sufrieron alguna reacción a la perfusión fue mayor tras la primera perfusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda perfusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de MabThera i.v. que la perfusión inicial. Menos del 1 % de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de estas se notificaron durante la primera perfusión del primer ciclo (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras reducir la velocidad de perfusión o interrumpir la perfusión de MabThera i.v. y administrar un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina isotónica i.v., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión y las medidas requeridas, se suspenderá MabThera i.v. temporal o definitivamente. En la mayoría de los casos, la perfusión puede reanudarse a una velocidad un 50 % menor (por ejemplo: de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las reacciones relacionadas con la perfusión en los pacientes con GPA/PAM fueron coherentes con las observadas en pacientes con AR en los ensayos clínicos (v. 2.6 *Reacciones adversas*)

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración i.v. de proteínas a los pacientes. Durante la administración de MabThera i.v. es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Trastornos cardiovasculares:

Durante la perfusión de MabThera i.v. se puede producir hipotensión arterial, por lo que debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva 12 horas antes de la perfusión i.v. de MabThera.

Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como **Flutter** (aleteo) y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera i.v. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía (v. el subapartado *Reacciones relacionadas con la perfusión*, más atrás).

Infecciones:

Considerando el mecanismo de acción de MabThera y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con MabThera i.v. (v. 3.1.1 *Mecanismo de acción*). MabThera i.v. no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar MabThera i.v. a pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades preexistentes que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves (v. 2.6 *Reacciones adversas*). A los pacientes que sufran una infección después del tratamiento con MabThera i.v. se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B:

En pacientes con artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que recibían MabThera i.v. se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos algunos con desenlace mortal.

Antes de iniciar el tratamiento con MabThera i.v. se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb).

A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con MabThera i.v. a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal (*v. 2.6 Reacciones adversas, Poscomercialización*). En el caso de que se produjera uno de estos eventos con una presunta relación con MabThera i.v., se suspenderá definitivamente el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras utilizar MabThera i.v. para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR. Varios de los casos notificados, pero no todos, presentaban posibles factores de riesgo de la LMP, como el de enfermedad preexistente, el tratamiento inmunodepresor de larga duración o la quimioterapia. La LMP también se ha registrado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias que no recibían tratamiento con MabThera i.v. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Inmunización:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con MabThera i.v., por lo que no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas mientras dure el tratamiento con MabThera i.v. o la depleción de linfocitos B periféricos. Los pacientes tratados con MabThera i.v. pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas.

En los pacientes tratados con MabThera i.v., los médicos deben evaluar el estado de vacunación y, si es posible, deben ponerse al día todas las inmunizaciones según lo establecido en las pautas de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con MabThera i.v. Las vacunaciones tienen que haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de MabThera i.v.

En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con MabThera i.v. y metotrexato tuvieron, en comparación con los pacientes que solo recibieron metotrexato, tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39 % frente al 42 %), menores tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43 % frente al 82 % a 2 serotipos neumocócicos por lo menos) y al neoantígeno KLH (34 % frente al 80 %) cuando se administraron al menos 6 meses después de MabThera i.v. Si fuera preciso utilizar vacunas elaboradas con virus no vivos durante el tratamiento con MabThera i.v., su aplicación debería finalizar al menos 4 semanas antes de empezar el siguiente ciclo de MabThera i.v.

En la experiencia global del tratamiento repetido con MabThera i.v. a lo largo de un año en pacientes con AR, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, los virus de la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato

No se recomienda administrar MabThera i.v. a pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con metotrexato, ya que no se ha establecido que exista un balance favorable de beneficios y riesgos.

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No hay datos al respecto.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha sugieren que MabThera tiene un efecto nulo o insignificante den la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Formulaciones intravenosa y subcutánea

- **Fecundidad**

No se han llevado a cabo estudios preclínicos de la fecundidad.

- **Datos en animales**

Los estudios de toxicidad en el desarrollo realizados en el macaco cangrejero no han revelado ningún indicio de embriotoxicidad intrauterina. En crías recién nacidas cuyas progenitoras fueron expuestas a MabThera, se observó una depleción de poblaciones de linfocitos B durante la fase posnatal.

Formulación subcutánea

Estudios farmacocinéticos y de toxicología realizados en animales evidencian una reducción del peso fetal y un aumento del número de resorciones después de la inyección de rHuPH20 cuando la exposición sistémica materna es comparable a la que se alcanzaría después de la administración accidental de una inyección i.v. rápida de un único vial de la formulación s.c. de MabThera en el ser humano, basándose en los supuestos más

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

conservadores posibles (v. 3.3 *Datos preclínicos sobre seguridad, Formulación subcutánea*).

Anticoncepción

Las mujeres con posibilidad de concebir deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MabThera y durante 12 meses después de su conclusión.

2.5.2 Embarazo

Formulaciones intravenosa y subcutánea

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

No se han estudiado en ensayos clínicos las cifras de linfocitos B en neonatos humanos tras la exposición materna a MabThera. Aunque no hay datos adecuados y bien controlados de estudios en embarazadas, se han notificado casos de depleción transitoria de linfocitos B y linfocitopenia en algunos lactantes cuyas madres estuvieron expuestas al rituximab durante el embarazo. Por ello, MabThera no debe administrarse a mujeres embarazadas, salvo que los posibles beneficios superen a los riesgos.

Formulación subcutánea

La formulación s.c. contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) (v. 1.5 *Composición cualitativa y cuantitativa*).

2.5.3 Lactancia

No se sabe si el rituximab se excreta en la leche humana. No obstante, teniendo en cuenta que la IgG materna pasa a la leche, MabThera no debe administrarse a mujeres lactantes.

2.5.4 Uso en pediatría

Pacientes pediátricos con granulomatosis con poliangeitis (de Wegener) (GPA) y poliangeitis microscópica (PAM):

En un estudio, a 25 pacientes pediátricos (6 niños de edad ≥ 2 a < 12 años y 19 adolescentes de edad ≥ 12 a < 18 años) con GPA/PAM activas se les administró MabThera i.v. (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

En general, las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos con GPA/PAM activas tratados con MabThera i.v. durante la totalidad del período de estudio fueron coherentes con las observadas en los pacientes adultos por lo que respecta a su tipo, naturaleza e intensidad (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

La eficacia de MabThera i.v. en los pacientes pediátricos con GPA/PAM activas se basa en la exposición FC observada en el estudio WA25615 (PePRS) y en la extrapolación derivada de la eficacia establecida de MabThera i.v. en pacientes adultos con GPA/PAM (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de MabThera en pacientes pediátricos en enfermedades distintas de la GPA/PAM.

MabThera i.v. no debe usarse en pacientes pediátricos con GPA/PAM de edad < 6 años ya que existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria insuficiente a las vacunaciones infantiles contra enfermedades de la infancia frecuentes y prevenibles con vacunación (por ejemplo, sarampión, parotiditis, rubéola y poliomielitis).

Se han observado casos de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con MabThera i.v., algunos de los cuales fueron graves y requirieron tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas a largo plazo (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de linfocitos B en pacientes pediátricos.

2.5.5 Uso en geriatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de MabThera en pacientes geriátricos.

2.5.6 Insuficiencia renal

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de MabThera en pacientes con insuficiencia renal.

2.5.7 Insuficiencia hepática

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de MabThera en pacientes con insuficiencia hepática.

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 Ensayos clínicos

Experiencia obtenida en ensayos clínicos de hematooncología

Formulación intravenosa

En las tablas siguientes se resume la frecuencia de reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos con MabThera i.v. en monoterapia o en asociación con quimioterapia. Estas RA se produjeron en estudios con un solo grupo o con una diferencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

≥2 % en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. Las RA se han categorizado en las tablas de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Las RA se enumeran, dentro de cada grupo de frecuencia, por orden decreciente de gravedad. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10) y poco frecuente (≥1/1000 a <1/100).

MabThera i.v. en monoterapia y en la terapia de mantenimiento

Las RA de la tabla 1 se basan en los datos de estudios con un solo grupo que incluyeron a 356 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron semanalmente MabThera i.v. en monoterapia como tratamiento o retratamiento del LNH (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*). La tabla también contiene RA basadas en datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron MabThera i.v. como terapia de mantenimiento durante un periodo de hasta 2 años tras la respuesta al tratamiento de inducción inicial con CHOP, R-CHOP, R-CVP o R-FCM (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*). Las RA se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después de la terapia de mantenimiento con MabThera i.v.

Tabla 1 Resumen de las RA notificadas en pacientes con linfoma de bajo grado o linfoma folicular que habían recibido MabThera i.v. en monoterapia (n = 356) o como terapia de mantenimiento (n = 671) en estudios clínicos

Clase de órgano o sistema	Muy frecuente (≥10 %)	Frecuente (≥1 % - <10 %)	Poco frecuente (≥0,1 % - <1 %)
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones víricas	Septicemia, neumonía ⁺ , infección febril ⁺ , herpes zóster ⁺ , infección respiratoria ⁺ , infecciones micóticas, infecciones de causa desconocida	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, leucopenia	Anemia, trombocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunitario	Angioedema	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiper glucemia, disminución del peso, edema periférico, edema facial, LDH elevada, hipocalcemia	
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Clase de órgano o sistema	Muy frecuente (≥10 %)	Frecuente (≥1 % - <10 %)	Poco frecuente (≥0,1 % - <1 %)
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	Disgeusia
Trastornos oculares		Trastorno de la lagrimación, conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos, otalgia	
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio ⁺ , arritmia, fibrilación auricular ⁺ , taquicardia, trastorno cardíaco ⁺	Insuficiencia ventricular izquierda ⁺ , taquicardia supraventricular ⁺ , taquicardia ventricular ⁺ , angina de pecho ⁺ , isquemia miocárdica ⁺ , bradicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial, hipotensión ortostática, hipotensión arterial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	Distensión abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema	Urticaria, alopecia ⁺ , sudación, sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, trastornos óseos		Hipertonía, mialgias, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	Dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome seudogripal	Dolor en el lugar de la perfusión
Exploraciones complementarias	Disminución de la concentración de IgG		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

La frecuencia de cada término se basó en reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo los términos marcados con «+», en los que el recuento se basó únicamente en las reacciones graves (grado ≥ 3 según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer [NCI]). Solo se indica la frecuencia más alta observada en cualquiera de los estudios.

MabThera i.v. en combinación con quimioterapia en el LNH y la LLC

Las RA enumeradas en la tabla 2 se basan en los datos del grupo de MabThera i.v. obtenidos en ensayos clínicos comparativos, y se produjeron además de las observadas en la monoterapia o la terapia de mantenimiento o con una frecuencia mayor. Incluye datos de 202 pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) tratados con R-CHOP, así como 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 con LLC recidivante o resistente al tratamiento que recibieron MabThera i.v. en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC) (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Tabla 2 Resumen de las RA graves notificadas en pacientes tratados con R-CHOP contra el LDLBG ($n = 202$), R-CHOP contra el linfoma folicular ($n = 234$), R-CVP contra el linfoma folicular ($n = 162$) o R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo ($n = 397$) o LLC recidivante o resistente al tratamiento ($n = 274$)

Clase de órgano o sistema	Muy frecuente ($\geq 10\%$)	Frecuente ($\geq 1\% - < 10\%$)
Infecciones e infestaciones	Bronquitis	Bronquitis aguda, sinusitis hepatitis B*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia [#] , neutropenia febril, trombocitopenia	Pancitopenia, granulocitopenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Trastorno cutáneo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, tiritona

* Incluye la reactivación y las infecciones primarias; la frecuencia se basa en un esquema de R-FC en la LLC recidivante o resistente al tratamiento.

El cálculo de la frecuencia se basó únicamente en las reacciones graves, definidas en ensayos clínicos como de grado ≥ 3 según los criterios comunes de toxicidad del NCI.

Solo se indica la frecuencia más alta observada en cualquiera de los ensayos.

[#] Instauración prolongada o retardada de la neutropenia después de concluir un ciclo de R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo o con LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Los términos siguientes se han notificado como eventos adversos, aunque con una incidencia similar (diferencia entre los grupos $< 2\%$) o menor en los grupos de MabThera i.v. en comparación con los grupos de referencia: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección urinaria, choque séptico, sobreinfección pulmonar, infección de un implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastorno sensitivo, trombosis venosa, mucositis (sin especificar), síndrome pseudogripal, edema de las extremidades inferiores, fracción de eyección anormal, pirexia,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

deterioro de la salud física general, caída, insuficiencia multiorgánica, trombosis venosa profunda de las extremidades, hemocultivo positivo, control inadecuado de la diabetes mellitus.

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

Formulación subcutánea

Las reacciones cutáneas locales, incluidas las reacciones en el lugar de la inyección, fueron muy frecuentes ($\geq 1/10$) en pacientes que recibieron MabThera s.c. En el estudio de fase III SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones cutáneas locales hasta en el 23 % de los pacientes que recibieron MabThera s.c. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes en el grupo de MabThera s.c. fueron el eritema en el lugar de la inyección (13 %), el dolor en el lugar de la inyección (8 %) y el edema en el lugar de la inyección (4 %).

Los eventos que se observaron tras la administración s.c. fueron leves o moderados, salvo un paciente del estudio SABRINA que notificó una reacción cutánea local con una intensidad de grado 3 (exantema en el lugar de la inyección). La mayor frecuencia de reacciones cutáneas locales de cualquier grado en el grupo de MabThera s.c. se registró en el primer ciclo s.c. (ciclo 2), seguida en frecuencia por el segundo ciclo s.c.; la incidencia disminuyó en las inyecciones posteriores.

Por lo demás, el perfil de seguridad de MabThera s.c. fue comparable al de la formulación i.v.

No se observaron casos de anafilaxia o de reacciones de hipersensibilidad graves, síndrome de liberación de citocinas o síndrome de lisis tumoral después de la administración s.c. durante el programa de desarrollo de MabThera s.c.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Formulación intravenosa

Reacciones relacionadas con la administración

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

En más del 50 % de los pacientes de los ensayos clínicos se notificaron signos y síntomas indicativos de reacciones relacionadas con la perfusión, que se observaron predominantemente durante la primera perfusión. En asociación con la perfusión de MabThera i.v. se han dado casos de hipotensión arterial, fiebre, escalofríos moderados e

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

intensos, urticaria, broncoespasmo, sensación de hinchazón de la lengua o la garganta (angioedema), náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubefacción y dolor en la localización de la enfermedad, como parte de un complejo sintomático relacionado con la perfusión. También se han observado algunos rasgos de síndrome de lisis tumoral.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

Se han observado reacciones graves relacionadas con la perfusión hasta en el 12 % de todos los pacientes en el primer ciclo de tratamiento con MabThera i.v. en combinación con quimioterapia. La incidencia de síntomas relacionados con la perfusión disminuyó sustancialmente en las infusiones ulteriores, y en el octavo ciclo fue <1 %. Se han descrito otras reacciones como dispepsia, exantema, hipertensión arterial, taquicardia y ciertos rasgos del síndrome de lisis tumoral. También se han notificado casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Formulación subcutánea

El riesgo de reacciones agudas relacionadas con la administración asociadas a la formulación s.c. de MabThera se evaluó en dos estudios clínicos.

En el estudio SparkThera (BP22333) no se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración.

En el estudio SABRINA (BO22334) se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) en 2 pacientes (1 %) después de administrar MabThera s.c. Estos eventos consistieron en exantema en el lugar de la inyección y sequedad bucal de grado 3.

Formulación intravenosa

Tratamiento de combinación con una perfusión de 90 minutos (R-CVP en el LNH folicular; R-CHOP en el DLBCL)

En un estudio en 363 pacientes evaluables para caracterizar el perfil de seguridad de perfusiones de Mabthera IV de 90 minutos en pacientes que toleran bien la primera perfusión estándar de Mabthera IV (estudio U4391g), la incidencia de RRI de grado 3 y 4 en el día y/o día siguiente luego de la perfusión de Mabthera IV de 90 minutos en el ciclo 2 fue del 1,1% en los 363 pacientes evaluables (IC 95% [0.3%, 2.8%]). La tasa de incidencia de las RRI de grado 3 y 4 en cualquier ciclo (ciclos 2 – 8) en las perfusiones de 90 minutos fue de 2.8% (IC 95% [1.3%, 5.0%]). No se observaron reacciones agudas fatales relacionadas con la perfusión (v. 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia).

Infecciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

MabThera i.v. indujo la depleción de los linfocitos B en el 70-80 % de los pacientes, pero se asoció a una disminución de las inmunoglobulinas séricas solo en una minoría de pacientes. El 30,3 % de 356 pacientes presentaron infecciones bacterianas, víricas, micóticas y de causa desconocida, independientemente de la evaluación causal. En el 3,9 % de los pacientes se registraron eventos infecciosos graves (de grado 3 o 4).

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Durante el tratamiento con MabThera i.v. se observó una mayor frecuencia de infecciones en general, incluidas las infecciones de grado 3 y 4. No se observó toxicidad acumulada en lo que respecta a las infecciones notificadas durante el periodo de mantenimiento de 2 años.

Los datos de los ensayos clínicos incluyeron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva mortal en pacientes con LNH, que tuvieron lugar después de la progresión de la enfermedad y el retratamiento (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

No se ha observado un aumento de la frecuencia de infecciones o infestaciones. Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, que se registraron en el 12,3 % de los pacientes tratados con R-CVP y en el 16,4 % de los que recibieron CVP. Se notificaron infecciones graves en el 4,3 % de los pacientes tratados con R-CVP y en el 4,4 % de los que recibieron CVP. No se notificó ninguna infección potencialmente mortal en este estudio.

En el estudio de R-CHOP, la incidencia global de infecciones de grado 2-4 fue del 45,5 % en el grupo de R-CHOP y del 42,3 % en el grupo de CHOP. Las infecciones micóticas de grado 2-4 fueron más frecuentes en el grupo de R-CHOP (4,5 % frente al 2,6 % en el grupo de CHOP); esta diferencia se debió a una mayor incidencia de candidiasis localizadas durante el periodo de tratamiento. La incidencia de herpes zóster de grado 2-4 fue también mayor en el grupo de R-CHOP (4,5 %) que en el grupo de CHOP (1,5 %). La proporción de pacientes con infecciones o neutropenia febril de grado 2-4 fue del 55,4 % en el grupo de R-CHOP y del 51,5 % en el grupo de CHOP.

En los pacientes con LLC, la incidencia de hepatitis B de grado 3 y 4 (reactivación e infección primaria) fue del 2 % en el grupo de R-FC y del 0 % en el grupo de FC.

Eventos hemáticos

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se notificaron casos de neutropenia grave (grado 3 y 4) en el 4,2 % de los pacientes; de anemia grave, en el 1,1 %, y de trombocitopenia grave, en el 1,7 %.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

En comparación con el grupo de observación, en el grupo de MabThera i.v. se encontró una mayor incidencia de leucopenia de grado 3 y 4 (2 % y 5 %, respectivamente) y de neutropenia de grado 3 y 4 (4 % y 10 %, respectivamente). La incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 fue baja (1 % en el grupo de observación y <1 % en el grupo de MabThera i.v.). En aproximadamente la mitad de los pacientes con datos sobre la recuperación de los linfocitos B después del tratamiento de inducción con MabThera i.v. transcurrieron 12 o más meses hasta que se normalizaron las cifras de linfocitos B.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

Durante el tratamiento en los estudios de MabThera i.v. en asociación con quimioterapia, se registró generalmente mayor incidencia de leucopenia de grado 3 y 4 (R-CHOP 88 % frente a CHOP 79 %; R-FC 23 % frente a FC 12 %) y de neutropenia de grado 3 y 4 (R-CVP 24 % frente a CVP 14 %; R-CHOP 97 % frente a CHOP 88 %; R-FC 30 % frente a FC 19 % en pacientes con LLC no tratada previamente) que con la quimioterapia sola. Ahora bien, la mayor incidencia de neutropenia en los pacientes tratados con MabThera i.v. y quimioterapia no se asoció a una incidencia más alta de infecciones e infestaciones en comparación con los que recibieron solo quimioterapia. En estudios de la LLC no tratada previamente y la LLC recidivante o resistente al tratamiento se ha observado que en algunos casos la neutropenia fue prolongada o se manifestó tardíamente después del tratamiento en el grupo de MabThera i.v. más FC.

No se observaron diferencias importantes entre los grupos por lo que respecta a la anemia o la trombocitopenia de grado 3 y 4. En el estudio sobre el tratamiento de primera línea de la LLC, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 4 % de los pacientes tratados con R-FC frente al 7 % de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 7 % de los pacientes del grupo de R-FC frente al 10 % en el grupo de FC. En el estudio de la LLC recidivante o resistente al tratamiento, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 12 % de los pacientes tratados con R-FC frente al 13 % de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 11 % de los pacientes del grupo de R-FC frente al 9 % en el grupo de FC.

Eventos cardiovasculares

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se registraron eventos cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes durante el periodo de tratamiento. Los más frecuentes fueron la hipotensión y la hipertensión arterial. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 y 4 (incluidas la taquicardia ventricular y la supraventricular) y angina de pecho de grado 3 y 4 durante una perfusión de MabThera i.v.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

La incidencia de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue comparable en los dos grupos de tratamiento. Se registraron eventos cardíacos como eventos adversos graves en <1 % de los pacientes del grupo de observación y en el 3 % de los pacientes tratados con MabThera i.v.: fibrilación auricular (1 %), infarto de miocardio (1 %), insuficiencia ventricular izquierda (<1 %), isquemia miocárdica (<1 %).

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

En el estudio de R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4, sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de la taquicardia y el aleteo auricular o la fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (6,9 % de los pacientes) que en el grupo de CHOP (1,5 % de los pacientes). Todas estas arritmias se presentaron en el contexto de una perfusión de MabThera i.v. o se asociaron a factores predisponentes, como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*). No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos de grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o manifestaciones de arteriopatía coronaria.

En la LLC, la incidencia global de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4 %; FC: 3 %) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 4 %; FC: 4 %).

Concentraciones de IgG

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Después del tratamiento de inducción, la mediana de las cifras de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) (<7 g/l) tanto en el grupo de observación como en el grupo de MabThera i.v. En el grupo de observación, la mediana de las cifras de IgG aumentó después hasta valores por encima del LIN; en cambio, durante el tratamiento con MabThera i.v. se mantuvo constante. La proporción de pacientes con concentraciones de IgG por debajo del LIN fue de aproximadamente el 60 % en el grupo de MabThera i.v. durante todo el periodo de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36 % al cabo de 2 años).

Eventos neurológicos

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Durante el periodo de tratamiento, el 2 % de los pacientes del grupo de R-CHOP, todos ellos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos en el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de otros eventos tromboembólicos. En cambio, el 1,5 % de los pacientes del grupo de CHOP sufrieron eventos cerebrovasculares, todos ellos durante el periodo de seguimiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

En la LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4 %; FC: 4 %) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 3 %; FC: 3 %).

Subpoblaciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Pacientes ancianos (≥65 años):

La incidencia de RA de cualquier grado y de RA de grado 3 y 4 fue similar en los ancianos (≥65 años) y en pacientes más jóvenes (88,3 % frente al 92,0 % para las RA de cualquier grado y 16,0 % frente al 18,1 % para las RA de grado 3 y 4).

Tratamiento de combinación

Pacientes ancianos (≥65 años):

En los pacientes con LLC no tratada anteriormente o con LLC recidivante o resistente al tratamiento, la incidencia de eventos adversos del sistema hemolinfático de grado 3 y 4 fue mayor en los ancianos (≥65 años) que en pacientes más jóvenes.

Pacientes con gran masa tumoral:

La incidencia de RA de grado 3 y 4 fue mayor en los pacientes con gran masa tumoral que en los pacientes sin una gran masa tumoral (25,6 % frente al 15,4 %). En cambio, la incidencia de RA de cualquier tipo fue similar en ambos grupos (92,3 % en los pacientes con gran masa tumoral y 89,2 % en los pacientes sin una gran masa tumoral).

Retratamiento con monoterapia:

El porcentaje de pacientes que notificaron RA de cualquier grado o RA de grado 3 y 4 después del retratamiento con más ciclos de MabThera i.v. fue similar al descrito tras la exposición inicial (95,0 % frente al 89,7 % para las RA de cualquier grado y 13,3 % frente al 14,8 % para las RA de grado 3 y 4).

Experiencia obtenida en ensayos clínicos en la artritis reumatoide

Formulación intravenosa

A continuación, se resume el perfil de seguridad de MabThera i.v. en el tratamiento de pacientes con AR de moderada a grave. En la población total expuesta, más de 3000 pacientes recibieron como mínimo un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que oscilaron entre 6 meses y más de 5 años, lo que equivale a una

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

exposición global de 7198 años-paciente; aproximadamente 2300 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

Las RA enumeradas en la tabla 3 se basan en los datos de los periodos comparativos con placebo de cuatro ensayos clínicos multicéntricos de la AR. Las poblaciones de pacientes que recibieron MabThera i.v. difirieron entre los diversos estudios: desde pacientes con AR activa incipiente que no habían recibido tratamiento con metotrexato (MTX), pasando por pacientes con una respuesta inadecuada al MTX (MTX-RI), hasta pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores del TNF (TNF-RI) (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Loa pacientes recibieron 2 dosis de 1000 mg o 2 dosis de 500 mg de MabThera i.v. con una diferencia de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana) (v. 2.2 *Posología y forma de administración, Artritis reumatoide*).

En la tabla 3 se enumeran las RA con una incidencia $\geq 2\%$ y con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia, y se presentan independientemente de la dosis. Las frecuencias de la tabla 3 y la nota al pie correspondiente se definen del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Tabla 3 Resumen de las RA notificadas en pacientes con artritis reumatoide en el periodo de control de los ensayos clínicos †

Clase de órgano o sistema	Muy frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas, infección urinaria	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña de los pies
Trastornos del sistema inmunitario/ Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la perfusión	Reacciones relacionadas con la perfusión*: hipertensión arterial, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofocos, hipotensión arterial, rinitis, escalofríos intensos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaringeo, edema periférico, eritema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesias, migraña, mareos, ciática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlcera bucal, dolor en la zona superior del abdomen
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia y dolor musculoesquelético, artrosis, bursitis

† Esta tabla incluye todos los eventos con una diferencia de incidencia $\geq 2\%$ en el grupo de MabThera i.v. en comparación con el placebo.

* Además, entre los eventos clínicamente significativos notificados como infrecuentemente asociados a RRI se encuentran los siguientes: edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide.

En la población total expuesta, el perfil de seguridad estaba en consonancia con el observado en el periodo comparativo de los ensayos clínicos, sin que se identificaran nuevas RA.

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamiento se asociaron a un perfil de RA similar al observado después de la primera exposición. El perfil de seguridad mejoró en los ciclos posteriores debido al

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

descenso de las RRI, las reagudizaciones de la AR y las infecciones, todas ellas más frecuentes en los 6 primeros meses de tratamiento.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas:

Reacciones relacionadas con la perfusión:

En los estudios clínicos en la AR, las RA más frecuentes tras la administración de MabThera i.v. fueron las RRI. De los 3095 pacientes tratados con MabThera i.v., 1077 (35 %) presentaron al menos una RRI. La inmensa mayoría de las RRI fueron de grado 1 o 2 según los criterios NCI-CTCAE. En los estudios clínicos, <1 % (14 de 3095) de los pacientes con AR que habían recibido una perfusión de MabThera i.v., en cualquier dosis, sufrieron una RRI grave. No hubo ninguna RRI de grado 4 según los criterios NCI-CTCAE ni ningún fallecimiento por RRI en los estudios clínicos (v. 2.6 *Reacciones adversas, Poscomercialización*). La proporción de eventos de grado 3 según los criterios NCI-CTCAE y de RRI que implicaron la retirada disminuyó en cada ciclo, y fue raro que se produjeran del ciclo 3 en adelante.

En 720 de 3095 (23 %) pacientes se observaron signos o síntomas indicativos de RRI (es decir, *náuseas, prurito, fiebre, urticaria o exantema, escalofríos moderados e intensos, pirexia, estornudos, edema angioneurótico, irritación de garganta, tos y broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas*) tras la primera perfusión de la primera exposición a MabThera i.v. La premedicación con glucocorticoides por vía i.v. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estos eventos (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

En un estudio diseñado para evaluar la seguridad de una perfusión de MabThera i.v. de 120 minutos de duración en pacientes con AR, los pacientes con AR activa, moderada o grave que no sufrieron ninguna RRI grave durante la primera perfusión del estudio o en las 24 horas siguientes a la misma podían recibir una perfusión de MabThera i.v. de 120 minutos de duración. Se excluyó de la participación en el estudio a los pacientes que anteriormente hubieran padecido alguna RRI grave relacionada con la perfusión de un tratamiento biológico para la AR. La incidencia, los tipos y la gravedad de las RRI estaban en consonancia con los observados históricamente. No se observaron RRI graves (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Infecciones:

La tasa global de infección fue de aproximadamente 97 por 100 años-paciente en los pacientes tratados con MabThera i.v. Las infecciones fueron de leves a moderadas predominantemente, y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 4 por 100 años-paciente; algunas de ellas fueron mortales. Además de las RA que se presentan en la tabla 3, entre los eventos clínicamente graves también se encuentra la neumonía, con una frecuencia del 1,9 %.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Neoplasias malignas:

La incidencia de tumores malignos tras la exposición a MabThera i.v. en los estudios clínicos en la AR (0,8 por 100 años-paciente) está dentro del intervalo esperado para una población comparable en edad y sexo.

Experiencia obtenida en ensayos clínicos en pacientes adultos y pediátricos con granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM)

Formulación intravenosa***Inducción de la remisión en adultos:***

Un total de 99 pacientes adultos con GPA/PAM recibieron un tratamiento de inducción de la remisión de la GPA y la PAM en un ensayo clínico realizado con MabThera i.v. (375 mg/m², 1 vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Todas las RA enumeradas en la tabla 4 fueron eventos adversos con una incidencia $\geq 10\%$ en el grupo tratado con MabThera i.v. Las RA de la tabla 4 fueron muy frecuentes (frecuencia $\geq 1/10$).

Tabla 4 Incidencia de RA muy frecuentes ($\geq 10\%$) en pacientes adultos tratados con MabThera i.v. en el ensayo clínico de inducción de la remisión en la GPA y la PAM hasta el mes 6*

Reacciones adversas	Rituximab <i>n</i> = 99	Ciclofosfamida <i>n</i> = 98
Infecciones e infestaciones		
Infecciones ^a	61 (61,6 %)	46 (46,9 %)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	18 (18,2 %)	20 (20,4 %)
Diarrea	17 (17,2 %)	12 (12,2 %)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17 (17,2 %)	19 (19,4 %)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Espasmos musculares	17 (17,2 %)	15 (15,3 %)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Reacciones adversas	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
Artralgias	13 (13,1 %)	9 (9,2 %)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	16 (16,2 %)	20 (20,4 %)
Leucopenia	10 (10,1 %)	26 (26,5 %)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Edema periférico	16 (16,2 %)	6 (6,1 %)
Fatiga	13 (13,1 %)	21 (21,4 %)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	14 (14,1 %)	12 (12,2 %)
Exploraciones complementarias		
ALT elevada	13 (13,1 %)	15 (15,3 %)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13 (13,1 %)	11 (11,2 %)
Epistaxis	11 (11,1 %)	6 (6,1 %)
Disnea	10 (10,1 %)	11 (11,2 %)
Trastornos vasculares		
Hipertensión arterial	12 (12,1 %)	5 (5,1 %)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Reacciones relacionadas con la perfusión ^b	12 (12,1 %)	11 (11,2 %)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Reacciones adversas	Rituximab <i>n</i> = 99	Ciclofosfamida <i>n</i> = 98
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema	10 (10,1 %)	17 (17,3 %)

* El diseño del estudio permitía el cambio de tratamiento o el tratamiento según el criterio del médico, y 13 pacientes de cada grupo recibieron un segundo tratamiento durante el periodo de estudio de 6 meses.

^a Las infecciones más frecuentes en el grupo del rituximab del ensayo clínico de inducción de la remisión fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, las infecciones urinarias y el herpes zóster.

^b Los términos notificados más frecuentemente en el grupo del rituximab del ensayo clínico de inducción de la remisión fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor.

Terapia de mantenimiento en adultos:

En otro estudio clínico, un total de 57 pacientes adultos con GPA y PAM activas graves recibieron tratamiento para el mantenimiento de la remisión (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

No se identificaron nuevos motivos de preocupación en cuanto a la seguridad, y el perfil de seguridad fue coherente con el ya establecido para MabThera i.v. en las indicaciones en enfermedades autoinmunitarias autorizadas, incluida la GPA/PAM. En total, un 4 % de los pacientes del grupo de tratamiento con MabThera i.v. presentaron eventos adversos que obligaron a su retirada. La mayor parte de los eventos adversos observados en el grupo de MabThera i.v. fueron de intensidad leve o moderada. Ningún paciente experimentó un evento adverso mortal en el grupo de MabThera i.v.

Las RA fueron todos los eventos adversos que se produjeron con una incidencia ≥ 10 % en el grupo tratado con MabThera i.v. Los eventos adversos muy frecuentes (≥ 10 %) que se consideraron RA fueron las reacciones relacionadas con la perfusión y las infecciones.

Seguimiento a largo plazo de pacientes adultos:

En un estudio de observación de la seguridad a largo plazo, 97 pacientes adultos con GPA/PAM recibieron tratamiento con MabThera (media de 8 infusiones [intervalo: 1-28]) durante un periodo de hasta 4 años, según la práctica clínica habitual y el criterio de su médico. El perfil de seguridad global fue coherente con el perfil de seguridad bien establecido en la AR y en la GPA/PAM y no se observó ninguna reacción adversa.

Población pediátrica

Se llevó a cabo un estudio de un solo grupo de tratamiento, sin enmascaramiento, en 25 pacientes pediátricos con GPA/PAM activas. El período total de estudio constó de una fase de inducción de la remisión de 6 meses de duración y una fase de seguimiento de un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

mínimo de 18 meses, hasta un máximo de 4,5 años. Durante la fase de seguimiento, se administró MabThera a criterio del investigador (17 de los 25 pacientes recibieron un tratamiento adicional de MabThera). Se autorizó un tratamiento concomitante con otros fármacos inmunosupresores (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Todas las RA identificadas se consideraron eventos adversos aparecidos con una incidencia de $\geq 10\%$. Fueron las siguientes: infecciones (17 pacientes [68%] en la fase de inducción de la remisión; 23 pacientes [92%] en el período de estudio total), RRI (15 pacientes [60%] en la fase de inducción de la remisión; 17 pacientes [68%] en el período de estudio total) y náuseas (4 pacientes [16%] en la fase de inducción de la remisión; 5 pacientes [20%] en el período de estudio total).

Durante el período de estudio total, el perfil de seguridad de MabThera i.v. fue coherente con el observado durante la fase de inducción de la remisión. El perfil de seguridad de MabThera i.v. en los pacientes pediátricos con GPA/PAM fue coherente, en cuanto a tipo, naturaleza e intensidad, con el perfil de seguridad conocido en los pacientes adultos para las enfermedades autoinmunitarias, incluida la GPA/PAM del adulto.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la perfusión:

En el ensayo clínico en el que se estudió la inducción de la remisión en pacientes adultos con GPA y PAM activas graves, las reacciones relacionadas con la perfusión (RRI) se definieron como cualquier evento adverso que tuviera lugar en la población de análisis de la seguridad en un plazo de 24 horas desde el inicio de una perfusión y que los investigadores consideraran relacionado con la perfusión. De los 99 pacientes tratados con MabThera i.v., 12/99 pacientes (12 %) sufrieron al menos una RRI. Todas las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTCAE. Las RRI más frecuentes fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor. MabThera i.v. se administró en combinación con glucocorticoides i.v., que quizá hayan reducido la incidencia y la gravedad de estos eventos.

En el ensayo clínico de la terapia de mantenimiento en pacientes adultos, 7/57 pacientes (12 %) del grupo de MabThera i.v. presentaron reacciones relacionadas con la perfusión. La incidencia de síntomas de RRI fue máxima durante o después de la primera perfusión (9 %) y disminuyó en las infusiones posteriores (<4 %). Todos los síntomas de RRI fueron de carácter leve o moderado, y la mayoría de ellos estaban clasificados en las clases de órgano o sistema de *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos* y *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*.

En el ensayo clínico realizado en pacientes pediátricos con GPA/PAM, las RRI notificadas se observaron predominantemente con la primera perfusión (8 pacientes [32%]), y luego disminuyeron a lo largo del tiempo con el mayor número de infusiones de MabThera i.v. (20% con la segunda perfusión, 12% con la tercera perfusión y 8% con la cuarta perfusión).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Los síntomas de RRI más frecuentes notificados durante la fase de inducción de la remisión fueron los siguientes: cefalea, erupción, rinorrea y pirexia (fiebre) (8% cada uno de los síntomas). Los síntomas de RRI observados fueron similares a los conocidos en los pacientes adultos con GPA/PAM tratados con MabThera i.v. La mayoría de las RRI fueron de grado 1 o grado 2, y hubo dos RRI de grado 3 no graves y ninguna de grado 4-5. Se registró una RRI de grado 2 grave (edema generalizado que se resolvió con tratamiento) en un paciente (v. 2.4 *Advertencias y precauciones generales*).

Infecciones:

En el ensayo clínico en el que se estudió la inducción de la remisión y que incluyó a 99 pacientes adultos con GPA/PAM graves, la tasa global de infección fue aproximadamente de 210 por 100 años-paciente (IC 95 %: 173-256). Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas, herpes zóster e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue aproximadamente de 25 por 100 años-paciente. La infección grave notificada con mayor frecuencia en el grupo de MabThera i.v. fue la neumonía, con una frecuencia del 4 %.

En el ensayo clínico de la terapia de mantenimiento en pacientes adultos, 30/57 pacientes (53 %) del grupo de MabThera i.v. y 33/58 pacientes (57 %) del grupo de azatioprina presentaron infecciones. La incidencia de las infecciones de cualquier grado fue similar en los dos grupos de tratamiento. Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas. Las infecciones más frecuentes en el grupo de MabThera i.v. fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, la gastroenteritis, las infecciones urinarias y el herpes zóster. La incidencia de infecciones graves fue similar en los dos grupos de tratamiento (12 %). La infección grave registrada con más frecuencia en el grupo de MabThera i.v. fue la bronquitis leve o moderada.

En el ensayo clínico en el que se estudió la GPA/PAM pediátricas, la mayoría de las infecciones notificadas fueron de carácter no grave y predominaron las de intensidad leve a moderada. Las infecciones más frecuentes en el período de estudio total fueron las siguientes: infecciones de vías respiratorias altas (48%), gripe (24%), conjuntivitis (20%), rinofaringitis (20%), infecciones de vías respiratorias bajas (16%), sinusitis (16%), infecciones de vías respiratorias altas víricas (16%), infección ótica (12%), gastroenteritis (12%), faringitis (12%), infección urinaria (12%). Se notificaron infecciones graves en 7 pacientes (28%), que incluyeron, como trastornos más frecuentes, la gripe (2 pacientes [8%]) y la infección de vías respiratorias bajas (2 pacientes [8%]).

Neoplasias malignas:

En el ensayo clínico en el que se estudió la inducción de la remisión, la incidencia de neoplasias malignas en los pacientes tratados con MabThera i.v. fue de 2,05 por 100 años-paciente. Considerando los índices de incidencia estandarizados, esta tasa de neoplasias malignas parece ser similar a las notificadas anteriormente en poblaciones con GPA y PAM.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

En el ensayo clínico en pacientes pediátricos no se observaron cánceres a lo largo de un período de seguimiento de hasta 54 meses.

Alteraciones analíticas

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con AR, adultos y pediátricos con GPA/PAM tratados con MabThera i.v.

Durante el período de estudio total, 3/25 (12%) pacientes presentaron un episodio de hipogammaglobulinemia, en 18 pacientes (72%) hubo concentraciones de IgG bajas de forma prolongada (y en 15 de ellos también una IgM baja de forma prolongada). Tres pacientes recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

No hubo asociación alguna entre la IgG y la IgM bajas de forma prolongada y un aumento del riesgo de infección grave.

Pacientes con artritis reumatoide

Los eventos de neutropenia asociados al tratamiento con MabThera i.v., la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada, se observaron en ensayos clínicos en pacientes con AR después del primer ciclo de tratamiento. La neutropenia puede presentarse varios meses después de la administración de MabThera i.v.

En los periodos comparativos con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94 % (13/1382) de los pacientes tratados con MabThera i.v. y el 0,27 % (2/731) de los que recibieron el placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron, respectivamente, de 1,06 y 0,53 por 100 años-paciente después del primer ciclo de tratamiento, y de 0,97 y 0,88 por 100 años-paciente respectivamente después de múltiples ciclos. Así pues, la neutropenia puede considerarse una RA del primer ciclo exclusivamente. El momento de instauración de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció a un aumento observado de las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes siguieron recibiendo nuevos ciclos de MabThera i.v. después de los eventos de neutropenia.

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

En el ensayo clínico de inducción de la remisión, al cabo de 6 meses, el 27 %, 58 % y 51 % de los pacientes del grupo de MabThera i.v. con valores iniciales normales de inmunoglobulinas presentaban cifras bajas de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con el 25 %, 50 % y 46 % respectivamente en el grupo de la ciclofosfamida.

En el ensayo clínico de la terapia de mantenimiento, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre los dos grupos de tratamiento ni una disminución en las concentraciones de inmunoglobulinas totales, IgG, IgM o IgA en ningún momento del ensayo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

En el ensayo clínico de inducción de la remisión, el 24 % de los pacientes del grupo de MabThera i.v. (ciclo único) y el 23 % de los pacientes del grupo de la ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTCAE. En los pacientes tratados con MabThera i.v., la neutropenia no se asoció a un incremento observado de las infecciones graves

En el ensayo clínico de la terapia de mantenimiento, la incidencia de la neutropenia de cualquier grado fue del 0 % en los pacientes tratados con MabThera i.v. frente al 5 % en los pacientes tratados con azatioprina.

2.6.2 Experiencia poscomercialización

Formulación intravenosa

Pacientes con linfoma no hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Las frecuencias notificadas en este apartado (reacciones raras y muy raras) se basan en estimaciones de la exposición tras la comercialización y en gran medida en datos derivados de notificaciones espontáneas.

Tras la comercialización de MabThera i.v. se han descrito nuevos casos de RRI graves (v. *2.4 Advertencias y precauciones*).

En el marco del programa de farmacovigilancia continua de MabThera i.v., se han observado las siguientes RA graves:

Aparato cardiovascular:

Se han registrado eventos cardíacos graves, incluidos la insuficiencia cardíaca y el infarto de miocardio, sobre todo en pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o sometidos a tratamiento con quimioterápicos cardiopélicos y, la mayoría de las veces, asociados a RRI. Muy rara vez se han notificado casos de vasculitis, predominantemente cutánea, como la vasculitis leucocitoclástica.

Aparato respiratorio:

Se han observado casos de fallo o insuficiencia respiratoria e infiltración pulmonar en el contexto de RRI (v. *2.4 Advertencias y precauciones*). Además de eventos pulmonares asociados a la perfusión, se han descrito casos de neumopatía intersticial, algunos con desenlace mortal.

Sistema hemolinfático:

Se han notificado casos de trombocitopenia aguda reversible relacionada con la perfusión.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Piel y faneras:

En raras ocasiones se han notificado casos de reacciones cutáneas ampollosas graves, incluidos algunos casos mortales de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson.

Sistema nervioso:

Se han descrito casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLEPR). Entre los signos y síntomas se encuentran los siguientes: trastorno visual, cefalea, convulsiones y estado mental alterado, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLEPR debe confirmarse mediante pruebas de diagnóstico por imágenes cerebrales. Los casos notificados presentaban factores de riesgo conocidos de padecer SEPR/SLEPR, como el de enfermedad preexistente, la hipertensión arterial, el tratamiento inmunodepresor y la quimioterapia.

En raras ocasiones se han descrito casos de neuropatía craneal con o sin neuropatía periférica. Se han observado signos y síntomas de neuropatía craneal (como pérdida visual importante, pérdida auditiva, pérdida de otros sentidos y parálisis facial) en diversos momentos, hasta varios meses después de concluido el tratamiento con MabThera i.v.

Trastornos generales:

En raras ocasiones se han notificado reacciones del tipo de la enfermedad del suero.

Infecciones e infestaciones:

Se han descrito casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de las veces en pacientes que recibían MabThera i.v. en combinación con quimioterapia (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*). Durante el tratamiento con MabThera i.v. se han descrito otras infecciones víricas graves, ya fueran nuevas, reactivaciones o agudizaciones, algunas con desenlace mortal. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera i.v. en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Ejemplos de estas infecciones víricas graves son las causadas por virus del herpes —citomegalovirus (CMV), virus de la varicela-zóster y virus del herpes simple—, el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva) (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*) y el virus de la hepatitis C.

En pacientes con sarcoma de Kaposi preexistente expuestos a MabThera i.v. se ha observado la progresión del sarcoma de Kaposi. Estos casos se produjeron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH-positivos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Aparato digestivo:

Se han observado casos de perforación gastrointestinal, en ocasiones mortales, en pacientes con LNH tratados con MabThera i.v. en combinación con quimioterapia.

Pacientes con artritis reumatoide (AR), granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM)

En el marco del programa de farmacovigilancia continua de MabThera i.v., se han observado los siguientes eventos en el tratamiento de la AR; también son previsibles, si es que no se han observado ya, en los pacientes con GPA o PAM:

Infecciones e infestaciones:

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y reactivación de la hepatitis B.

Trastornos generales:

Se han notificado casos de reacciones similares a la enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

En muy raras ocasiones se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

En raras ocasiones se han notificado eventos de neutropenia, incluida la neutropenia grave de inicio tardío y persistente, algunos de los cuales se asociaron a infecciones mortales.

Sistema nervioso:

Se han descrito casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLEPR). Entre los signos y síntomas se encuentran los siguientes: trastorno visual, cefalea, convulsiones y estado mental alterado, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLEPR debe confirmarse mediante pruebas de diagnóstico por imágenes cerebrales. Los casos notificados presentaban factores de riesgo conocidos de padecer SEPR/SLEPR como hipertensión, tratamiento inmunodepresor u otros tratamientos concomitantes.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Se han registrado casos de RRI graves, algunos con desenlace mortal (v. 2.6 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Alteraciones analíticas**Formulación intravenosa*****Linfoma no hodgkin*****Sistema hemolinfático:**

En raras ocasiones la neutropenia comenzó más de 4 semanas después de la última perfusión de MabThera i.v.

Poscomercialización:

En estudios de MabThera i.v. en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström se ha observado, después de iniciar el tratamiento, un aumento transitorio de la IgM que puede asociarse a hiperviscosidad y síntomas relacionados. La IgM normalmente recupera al menos su valor inicial al cabo de 4 meses.

2.7 SOBREDOSIS**Formulaciones intravenosa y subcutánea**

La limitada experiencia con dosis superiores a las dosis i.v. aprobadas de MabThera i.v. procede de ensayos clínicos en el ser humano. La mayor dosis i.v. examinada en el ser humano hasta la fecha es de 5000 mg (2250 mg/m²), que se administró en un estudio de aumento de la dosis en pacientes con LLC. No se identificó ningún problema de seguridad adicional. En caso de sobredosis, se interrumpirá de inmediato la perfusión y se vigilará estrechamente al paciente.

A 3 pacientes del estudio de MabThera s.c. SABRINA (BO22334) se les administró por error la formulación s.c. por vía i.v. hasta una dosis máxima de rituximab de 2780 mg, sin observarse efectos secundarios. En caso de sobredosis o de error de medicación con MabThera s.c., se debe someter al paciente a estrecha vigilancia.

Se tendrá en cuenta la necesidad de realizar regularmente hemogramas y el riesgo elevado de infecciones cuando el paciente presenta una depleción de los linfocitos B.

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con MabThera de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con MabThera i.v. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

observó ningún efecto de la fludarabina ni de la ciclofosfamida en la farmacocinética de MabThera.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de MabThera i.v. en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con MabThera i.v. recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con MabThera i.v. (antes de recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 Mecanismo de acción

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, que se une específicamente al antígeno transmembranario CD20. Este antígeno se halla en los linfocitos pre-B y B maduros, pero no en las células madre hematopoyéticas, las células pro-B, las células plasmáticas fisiológicas ni en otros tejidos fisiológicos. El antígeno CD20 se expresa en más del 95% de todos los LNH de células B. Este antígeno no se internaliza tras la unión al anticuerpo ni se excreta de la superficie celular al medio circundante. El CD20 no circula en el plasma como antígeno libre, de modo que no compite por la unión a los anticuerpos.

Rituximab se une al antígeno CD20 en los linfocitos B y desencadena reacciones inmunológicas mediadoras de la lisis de las células B. Mecanismos posibles de la lisis celular son la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC) y la inducción de apoptosis. Estudios in vitro han demostrado que el rituximab sensibiliza líneas de linfomas de células B humanas farmacorresistentes a los efectos citotóxicos de determinados quimioterápicos.

El recuento de células B periféricas descendió hasta valores inferiores a la normalidad tras la primera dosis de MabThera IV. En los pacientes tratados de neoplasias hematológicas, la recuperación de la cifra de células B comenzó dentro de los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento, normalizándose por lo general en el plazo de 12 meses de concluido éste, aunque en algunos pacientes puede tardar más (v. 2.6 Reacciones adversas, Ensayos clínicos, Experiencia obtenida en estudios clínicos de hematología).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

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. La depleción de las células B periféricas se prolongó durante 2 años o más, después de la última dosis de MabThera IV, en una pequeña proporción de pacientes.

En los pacientes con GPA/MPA, la cifra de células B CD19 en sangre periférica disminuyó a menos de 10 células/ μ l después de las dos primeras perfusiones de rituximab y en la mayoría de los pacientes se mantuvieron en ese nivel a lo largo de los 6 meses.

El resultado de la determinación de HAMA (anticuerpos humanos antimurinos) no fue positivo en ninguno de los 67 pacientes evaluados. De los 356 pacientes con LNH en los que se evaluaron los anticuerpos humanos antiquméricos (HACA), el 1,1% (4 pacientes) arrojó un resultado positivo.

3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia

Formulación intravenosa

Linfoma no hodgkin de bajo grado o folicular

Monoterapia con MabThera i.v.

Tratamiento inicial, 4 dosis a intervalos semanales

En el estudio clínico fundamental, 166 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de linfocitos B recidivante o quimiorresistente recibieron 375 mg/m² de MabThera en perfusión i.v. semanal hasta completar 4 dosis. La tasa de respuesta global (TRG) en la población por intención de tratar (IDT) fue del 48 % (IC 95 %: 41-56 %), con un 6 % de respuestas completas (RC) y un 42 % de respuestas parciales (RP). La mediana proyectada del tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP) en los pacientes que respondieron al tratamiento fue de 13,0 meses.

En un análisis de subgrupos, la TRG fue mayor en los pacientes con los subtipos histológicos B, C y D de la International Working Formulation (IWF) que en los que presentaban el subtipo A (58 % y 12 %, respectivamente); mayor en los pacientes con lesiones cuyo diámetro mayor era <5 cm en comparación con los pacientes con lesiones cuyo diámetro mayor era >7 cm (53 % y 38 %, respectivamente), y mayor en los pacientes con LNH recidivante sensible a la quimioterapia que en los pacientes con LNH recidivante y resistente a la quimioterapia (definido como una duración de la respuesta <3 meses) (50 % y 22 %, respectivamente). La TRG fue del 78 % en los pacientes que habían recibido previamente un autotrasplante de médula ósea y del 43 % en aquellos que no se sometieron a autotrasplante. No se apreció que la edad, el sexo, el grado de malignidad del linfoma, el diagnóstico inicial, la presencia o ausencia de una gran masa tumoral, el valor normal o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

elevado de la LDH o la presencia de afectación ganglionar tuvieron un efecto estadísticamente significativo (prueba exacta de Fisher) en la respuesta a MabThera i.v.

Se observó una correlación estadísticamente significativa entre las tasas de respuesta y la afectación de la médula ósea. Respondieron al tratamiento el 40 % de los pacientes con afectación de la médula ósea, frente al 59 % de los pacientes sin afectación de la misma ($p = 0,0186$). Este dato no se vio confirmado por un análisis de regresión logística por etapas, en el que se identificaron los siguientes factores predictivos: tipo histológico, positividad para bcl-2 al inicio, resistencia a la última quimioterapia recibida y gran masa tumoral.

Tratamiento inicial, 8 dosis a intervalos semanales

En un estudio clínico multicéntrico con un solo grupo, 37 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de linfocitos B recidivante o quimiorresistente recibieron 375 mg/m² de MabThera en perfusión i.v. semanal hasta completar 8 dosis. La TRG fue del 57 % (IC 95 %: 41-73 %; RC: 14 %; RP: 43 %), con una mediana proyectada del TTP en los pacientes con respuesta de 19,4 meses (intervalo: 5,3-38,9 meses).

Tratamiento inicial, pacientes con gran masa tumoral, 4 dosis a intervalos semanales

En los datos combinados de tres estudios, 39 pacientes con LNH de linfocitos B de bajo grado o folicular recidivante o quimiorresistente, con una gran masa tumoral (lesión única ≥ 10 cm de diámetro), recibieron 375 mg/m² de MabThera en perfusión i.v. semanal hasta completar 4 dosis. La TRG fue del 36 % (IC 95 %: 21-51 %; RC: 3 %; RP: 33 %), con una mediana del TTP en los pacientes con respuesta de 9,6 meses (intervalo: 4,5-26,8 meses).

Retratamiento, 4 dosis a intervalos semanales

En un estudio multicéntrico con un solo grupo, 58 pacientes con LNH de linfocitos B de bajo grado o folicular recidivante o quimiorresistente que habían tenido una respuesta clínica objetiva a un ciclo anterior de MabThera i.v. recibieron retratamiento con 375 mg/m² de MabThera en perfusión i.v. semanal hasta completar 4 dosis. Tres de ellos habían recibido dos ciclos de MabThera i.v. antes del reclutamiento, por lo que recibieron un tercer ciclo en el estudio. Dos pacientes recibieron dos veces retratamiento en el estudio. La TRG de los 60 retratamientos del estudio fue del 38 % (IC 95 %: 26-51 %; RC: 10 %; RP: 28 %), con una mediana proyectada del TTP de 17,8 meses (intervalo: 5,4-26,6 meses) en los pacientes con respuesta. Este resultado aventaja al TTP obtenido tras el ciclo anterior de MabThera i.v. (12,4 meses).

MabThera i.v. en combinación con quimioterapia

Tratamiento inicial

En un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados anteriormente recibieron o bien CVP (750 mg/m² de ciclofosfamida,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

1,4 mg/m² de vincristina hasta un máximo de 2 mg en el día 1, y 40 mg/m²/día de prednisolona los días 1-5) cada 3 semanas durante 8 ciclos, o bien 375 mg/m² de MabThera i.v. en combinación con CVP (R-CVP). MabThera i.v. se administró el primer día de cada ciclo de tratamiento. Un total de 321 pacientes (R-CVP: 162; CVP: 159) recibieron tratamiento y fueron evaluados para determinar la eficacia.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. En lo que respecta a la variable de valoración principal, el tiempo transcurrido hasta el fracaso terapéutico, R-CVP proporcionó un beneficio significativo en comparación con CVP (27 meses frente a 6,6 meses; $p < 0,0001$, prueba del orden logarítmico). La proporción de pacientes con respuesta tumoral (RC, RC no confirmada, RP) fue significativamente mayor ($p < 0,0001$, prueba de la χ^2) en el grupo de R-CVP (80,9 %) que en el grupo de CVP (57,2 %). El tratamiento con R-CVP prolongó significativamente el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad o la muerte en comparación con CVP (33,6 y 14,7 meses, respectivamente; $p < 0,0001$, prueba del orden logarítmico). La mediana de la duración de la respuesta fue de 37,7 meses en el grupo de R-CVP y de 13,5 meses en el grupo de CVP ($p < 0,0001$, prueba del orden logarítmico). La diferencia entre los grupos de tratamiento en cuanto a la supervivencia global reveló un notable beneficio clínico ($p = 0,029$, prueba del orden logarítmico con estratificación por centros): la tasa de supervivencia a los 53 meses fue del 80,9 % en el grupo de R-CVP y del 71,1 % en el grupo de CVP.

Los resultados de otros tres ensayos aleatorizados con MabThera i.v. en asociación con un esquema de quimioterapia distinto a CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferón α) también evidenciaron una mejora significativa de la tasa de respuesta, los parámetros dependientes del tiempo y la supervivencia global. En la tabla 5 siguiente se resumen los resultados principales de los cuatro estudios.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Tabla 5 Resumen de los resultados fundamentales de cuatro estudios de fase III aleatorizados en los que se evaluaron los beneficios de MabThera i.v. con diferentes esquemas de quimioterapia en el linfoma folicular

Estudio	Tratamiento, n	Mediana del seguimiento, TRG, % meses	RC, %	Mediana del TTF/SSP/SSE, meses	Tasas de SG, %
M39021	CVP, 159	53	57	10	Mediana del TTP: 53 meses
	R-CVP, 162		81	41	14,7
<i>p</i> < 0,0001 <i>p</i> = 0,029					
GLSG'00	CHOP, 205	18	90	17	Mediana del TTF: 2,618 meses
	R-CHOP, 223		96	20	años
<i>p</i> < 0,001 <i>p</i> = 0,016					
OSHO-39	MCP, 96	47	75	25	Mediana de la SSP: 48 meses
	R-MCP, 105		92	50	28,8
<i>p</i> < 0,0001 <i>p</i> = 0,0096					
FL2000	CHVP-IFN, 183	42	85	49	Mediana de la SSE: 42 meses
	R-CHVP-IFN, 175		94	76	36
<i>p</i> < 0,0001 <i>p</i> = 0,029					

SSE: supervivencia sin eventos; SSP: supervivencia sin progresión; tasas de SG: tasas de supervivencia en el momento de los análisis; TTF: tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento; TTP: tiempo transcurrido hasta la progresión o la muerte.

Terapia de mantenimiento con MabThera i.v.

LNH folicular no tratado previamente

En un ensayo de fase III multicéntrico, internacional, prospectivo y sin enmascaramiento, 1193 pacientes con linfoma folicular avanzado no tratado previamente recibieron tratamiento de inducción con R-CHOP ($n = 881$), R-CVP ($n = 268$) o R-FCM ($n = 44$), según el criterio del investigador. Respondieron al tratamiento de inducción un total de 1078 pacientes, 1018 de los cuales habían sido asignados aleatoriamente a la terapia de mantenimiento con MabThera i.v. ($n = 505$) o a la observación ($n = 513$). Los dos grupos de tratamiento estaban adecuadamente equilibrados en lo que respecta a las características iniciales y al estado clínico. La terapia de mantenimiento con MabThera i.v. consistió en una perfusión única de MabThera i.v. de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años.

Tras una mediana del periodo de observación de 25 meses desde la aleatorización, la terapia de mantenimiento con MabThera i.v. dio lugar a una mejoría clínica importante y estadísticamente significativa de la variable de valoración principal, la SSP evaluada por el investigador, en comparación con la ausencia de terapia de mantenimiento en pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

con LNH folicular que no habían sido tratados previamente. Esta mejoría de la SSP fue confirmada por un comité de revisión independiente (CRI) (v. tabla 6 siguiente).

También se observó una ventaja significativa de la terapia de mantenimiento con MabThera i.v. en lo que respecta a las variables de valoración secundarias: la supervivencia sin eventos (SSE), el tiempo transcurrido hasta el siguiente tratamiento contra el linfoma y la tasa de respuesta global (TRG) (v. tabla 6 siguiente).

El análisis actualizado correspondiente a una mediana del periodo de observación de 73 meses desde la aleatorización confirma los resultados del análisis principal (v. tabla 6 siguiente).

Tabla 6 Cuadro general de los resultados relativos a la eficacia de la terapia de mantenimiento con MabThera i.v. en comparación con el grupo de observación (mediana del periodo de observación de 25 y 73 meses)

Parámetro de valoración de la eficacia	Análisis principal ^a		Análisis actualizado ^b	
	Observación N = 513	Mantenimiento con rituximab N = 505	Observación N = 513	Mantenimiento con rituximab N = 505
Variable de valoración principal				
Supervivencia sin progresión^c				
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	NA	NA	49	NA
Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada)	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$	
HR [IC 95 %] (estratificada)	0,50 [0,39-0,64]		0,58 [0,48-0,69]	
Variables de valoración secundarias				
Supervivencia global				
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	NA	NA	NA	NA
Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada)	$p = 0,7246$		$p = 0,8959$	
HR [IC 95 %] (estratificada)	0,89 [0,45-1,74]		1,02 [0,71-1,47]	
Tasa de respuesta global al final del periodo de terapia de mantenimiento o del periodo de observación				

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Parámetro de valoración de la eficacia	Análisis principal ^a		Análisis actualizado ^b	
	Observación N = 513	Mantenimiento con rituximab N = 505	Observación N = 513	Mantenimiento con rituximab N = 505
Pacientes evaluados al final del tratamiento	398	389	509	500
Pacientes con respuesta (RC, RC no confirmada, RP)	219/398 (55 %)	288/389 (74 %)	309/509 (61 %)	395/500 (79 %)
Valor de p (prueba de la χ^2)	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$	
Pacientes sin respuesta	179/398 (45 %)	101/389 (26 %)	200/509 (40 %)	105/500 (21 %)
Pacientes con respuesta completa (RC/RC no confirmada)	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 %)
Enfermedad progresiva (EP)	162 (41 %)	79 (20 %)	181 (36 %)	86 (17 %)
Supervivencia sin eventos				
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	38	NA	48	NA
Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada)	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$	
HR [IC 95 %] (estratificada)	0,54 [0,43-0,69]		0,61 [0,51-0,72]	
Tiempo transcurrido hasta la administración del siguiente tratamiento contra el linfoma				
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	NA	NA	71	NA
Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada)	$p = 0,0003$		$p < 0,0001$	
HR [IC 95 %] (estratificada)	0,61 [0,46-0,80]		0,63 [0,52-0,76]	
Tiempo transcurrido hasta la administración del siguiente tratamiento quimioterápico				

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Parámetro de valoración de la eficacia	Análisis principal ^a		Análisis actualizado ^b	
	Observación N = 513	Mantenimiento con rituximab N = 505	Observación N = 513	Mantenimiento con rituximab N = 505
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	NA	NA	85	NA
Valor de <i>p</i> (prueba del orden logarítmico estratificada)	<i>p</i> = 0,0011		<i>p</i> = 0,0006	
HR [IC 95 %] (estratificada)	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 %)

HR: cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*); NA: no se alcanzó. 1 mes = 30,4375 días (es decir, 365,25 días/12 meses). Los valores de *p* y las HR de las variables de valoración del tipo del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento se calcularon usando la prueba del orden logarítmico estratificada y la 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* de las tasas de respuesta se calcularon usando la prueba de la χ^2 , y las *odds ratios* (razones de posibilidades) se calcularon usando la regresión logística (los análisis de la tasa de respuesta no se ajustaron).

- a Fecha límite de obtención de datos clínicos: 14 de enero de 2009. Mediana del periodo de observación: 25,5 meses.
 b Fecha límite de obtención de datos clínicos: 31 de enero de 2013. Mediana del periodo de observación: 73 meses.
 c Basada en las evaluaciones de los investigadores.

El tratamiento de mantenimiento con MabThera i.v. aportó un beneficio constante en todos los subgrupos analizados —sexo (masculino, femenino), edad (<60 años, ≥60 años), puntuación del índice FLIPI (1, 2 o 3), terapia de inducción (R-CHOP, R-CVP o R-FCM)— e independientemente de la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RC o RP).

LNH folicular recidivante o refractario

En un ensayo de fase III multicéntrico, internacional, prospectivo y sin enmascaramiento, 465 pacientes con LNH folicular recidivante o resistente al tratamiento fueron asignados aleatoriamente en una primera etapa a la terapia de inducción con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona; *n* = 231) o a MabThera i.v. más CHOP (R-CHOP; *n* = 234). Los dos grupos de tratamiento estaban adecuadamente equilibrados en lo que respecta a las características iniciales y al estado clínico. En una segunda etapa, un total de 334 pacientes con remisión completa o parcial después de la terapia de inducción fueron asignados aleatoriamente a la terapia de mantenimiento con MabThera i.v. (*n* = 167) o a permanecer en observación (*n* = 167). La terapia de mantenimiento con MabThera i.v. consistió en una perfusión única de MabThera i.v. de 375 mg/m² de superficie corporal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

administrada cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años.

En el análisis final de la eficacia se incluyó a todos los pacientes aleatorizados en ambas partes del estudio. Después de una mediana del periodo de observación de 31 meses en los pacientes aleatorizados en la fase de inducción, los resultados de los pacientes con LNH folicular recidivante o resistente al tratamiento del grupo de R-CHOP mejoraron significativamente en comparación con el grupo de CHOP (v. tabla 7 siguiente).

Tabla 7 Fase de inducción: cuadro general de los resultados de la eficacia de CHOP y R-CHOP (mediana del periodo de observación de 31 meses)

	CHOP	R-CHOP	p	Reducción del riesgo ¹
Variables de valoración principales de la eficacia				
TRG ²	74 %	87 %	0,0003	ND
RC ²	16 %	29 %	0,0005	ND
RP ²	58 %	58 %	0,9449	ND
Variables de valoración secundarias de la eficacia				
SG (mediana)	NA	NA	0,0508	32 %
SSP (mediana)	19,4 meses	33,2 meses	0,0001	38 %

¹ Las estimaciones se efectuaron por cocientes de riesgos instantáneos.

² Última respuesta tumoral según la evaluación del investigador. La prueba estadística «principal» de la «respuesta» fue la prueba de tendencias de la RC en comparación con la RP y en comparación con la ausencia de respuesta ($p < 0,0001$)
 Abreviaturas: ND: no disponible; NA: no alcanzado; TRG: tasa de respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SG: supervivencia global; SSP: supervivencia sin progresión.

En los pacientes asignados aleatoriamente a la fase de mantenimiento del ensayo, la mediana del periodo de observación fue de 28 meses a partir de la asignación aleatoria a la terapia de mantenimiento. La terapia de mantenimiento con MabThera i.v. se tradujo en una mejoría clínicamente importante y estadísticamente significativa de la variable de valoración principal, la SSP (tiempo transcurrido desde la asignación aleatoria a la terapia de mantenimiento hasta la recaída, la progresión de la enfermedad o la muerte), en comparación con el grupo sometido exclusivamente a observación ($p < 0,0001$, prueba del orden logarítmico). La mediana de la SSP fue de 42,2 meses en el grupo de mantenimiento con MabThera i.v. y de 14,3 meses en el grupo de observación. Aplicando un análisis de regresión de Cox, el riesgo de enfermedad progresiva o fallecimiento disminuyó en un 61 % en el grupo de terapia de mantenimiento con MabThera i.v. en comparación con el grupo de observación (IC 95 %, 45-72 %). La estimación de la tasa de supervivencia sin progresión a los 12 meses, realizada según el método de Kaplan-Meier, fue del 78 % en el grupo de mantenimiento con MabThera i.v. y del 57 % en el grupo de observación. Un análisis de la supervivencia global confirmó los beneficios significativos del mantenimiento con MabThera i.v. respecto a la observación ($p = 0,0039$; prueba del orden logarítmico). La

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

terapia de mantenimiento con MabThera i.v. redujo el riesgo de muerte en un 56 % (IC 95 %: 22-75 %).

La mediana del tiempo transcurrido hasta la administración de un nuevo tratamiento contra el linfoma fue significativamente mayor en el grupo de la terapia de mantenimiento con MabThera i.v. que en el grupo de observación (38,8 meses frente a 20,1 meses; $p < 0,0001$, prueba del orden logarítmico). El riesgo de empezar un nuevo tratamiento disminuyó en un 50 % (IC del 95 %: 30-64 %). En los pacientes con una RC o una RC no confirmada como mejor respuesta durante el tratamiento de inducción, la terapia de mantenimiento con MabThera i.v. prolongó significativamente la mediana de la supervivencia sin cáncer (SSC) en comparación con el grupo de observación (53,7 frente a 16,5 meses; $p = 0,0003$, prueba del orden logarítmico) (v. tabla 8 siguiente). El riesgo de recidiva en los pacientes con una respuesta completa disminuyó en un 67 % (IC 95 %: 39-82 %).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Tabla 8 Fase de mantenimiento: cuadro general de los resultados de la eficacia de MabThera i.v. en comparación con la observación (mediana del periodo de observación de 28 meses)

Parámetro de valoración de la eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)			Reducción del riesgo
	Observación n (n = 167)	MabThera (n = 167)	p, prueba del orden logarítmico	
Supervivencia progresión (SSP) sin	14,3	42,2	<0,0001	61 %
Supervivencia global	NA	NA	0,0039	56 %
Tiempo transcurrido hasta iniciar un nuevo tratamiento del linfoma	20,1	38,8	<0,0001	50 %
Supervivencia sin cáncer ^a	16,5	53,7	0,0003	67 %
Análisis de subgrupos				
<u>SSP:</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 alcanzado; ^a: solo aplicable a los pacientes que presentaron una RC.

Los beneficios de la terapia de mantenimiento con MabThera i.v. se confirmaron en todos los subgrupos analizados, con independencia del esquema de inducción (CHOP o R-CHOP) o la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RC o RP) (v. tabla 9). La terapia de mantenimiento con MabThera i.v. prolongó significativamente la mediana de la SSP tanto en los pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con CHOP (mediana de la SSP: 37,5 frente a 11,6 meses, $p < 0,0001$) como en los que respondieron al tratamiento de inducción con R-CHOP (mediana de la SSP: 51,9 frente a 22,1 meses; $p = 0,0071$). La terapia de mantenimiento con MabThera i.v. también proporcionó un beneficio clínicamente significativo en cuanto a la supervivencia global de los pacientes que respondieron a CHOP y los que respondieron a R-CHOP en la fase de inducción del estudio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

La terapia de mantenimiento con MabThera i.v. se tradujo en beneficios constantes en todos los subgrupos analizados sexo, edad (≤ 60 años, >60 años), estadio (III, IV), estado general según la escala de la OMS (0 frente a >0), síntomas B (ausentes, presentes), afectación de la médula ósea («no» frente a «sí»), IPI (0-2 frente a 3-5), puntuación del índice FLIPI (0-1 frente a 2 y frente a 3-5), número de localizaciones extraganglionares (0-1 frente a >1), número de localizaciones ganglionares (<5 frente a ≥ 5), número de esquemas anteriores (1 frente a 2), mejor respuesta al tratamiento anterior (RC/RP frente a ausencia de cambios/EP), hemoglobina (<12 g/dl frente a ≥ 12 g/dl), microglobulina κ_2 (<3 mg/l frente a ≥ 3 mg/l), LDH (elevada, no elevada), salvo en el pequeño subgrupo de pacientes con una gran masa tumoral.

Linfoma no hodgkin difuso de linfocitos B grandes

En un ensayo aleatorizado y sin enmascaramiento, un total de 399 pacientes ancianos (edad: 60-80 años) no tratados previamente que padecían linfomas difusos de linfocitos B grandes recibieron quimioterapia CHOP convencional (ciclofosfamida: 750 mg/m²; doxorubicina: 50 mg/m²; vincristina: 1,4 mg/m² hasta un máximo de 2 mg el día 1 y prednisolona: 40 mg/m²/día los días 1-5) cada 3 semanas, durante 8 ciclos, o bien MabThera i.v. 375 mg/m² + CHOP (R-CHOP). MabThera i.v. se administró el primer día de cada ciclo de tratamiento.

En el análisis final de la eficacia se incluyó a todos los pacientes aleatorizados (CHOP: 197; R-CHOP: 202) y la mediana de la duración del seguimiento fue de 31 meses aproximadamente. Los dos grupos de tratamiento estaban adecuadamente equilibrados en cuanto a las características iniciales y el estado clínico. En el análisis final se confirmó que en el grupo de R-CHOP había aumentado significativamente la duración de la supervivencia sin eventos (la variable de valoración principal de la eficacia, siendo los eventos la muerte, la recidiva o la progresión del linfoma, o la instauración de un nuevo tratamiento del linfoma) ($p = 0,0001$). Las estimaciones de Kaplan-Meier de la mediana de la supervivencia sin eventos fueron de 35 meses en el grupo de R-CHOP y de 13 meses en el grupo de CHOP, lo que representa una reducción del riesgo del 41 %. A los 24 meses, las estimaciones de la supervivencia global fueron del 68,2 % en el grupo de R-CHOP y del 57,4 % en el grupo de CHOP. Un análisis ulterior de la duración de la supervivencia global, realizado con una mediana del seguimiento de 60 meses, confirmó la ventaja de R-CHOP respecto a CHOP ($p = 0,0071$), lo que representa una reducción del riesgo del 32 %.

El análisis de todas las variables de valoración secundarias (tasas de respuesta, supervivencia sin progresión, supervivencia sin cáncer, duración de la respuesta) corroboró el efecto del tratamiento con R-CHOP en comparación con CHOP. La tasa de respuesta completa después del ciclo 8 fue del 76,2 % en el grupo de R-CHOP y del 62,4 % en el grupo de CHOP ($p = 0,0028$). El riesgo de progresión de la enfermedad disminuyó en un 46 %, y el riesgo de recaída, en un 51 %.

Los cocientes de riesgos de la supervivencia sin eventos y la supervivencia global (R-CHOP en comparación con CHOP) fueron $<0,83$ y $<0,95$, respectivamente, en todos los subgrupos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

de pacientes (sexo, edad, IPI ajustado en función de la edad, estadio según la clasificación de Ann Arbor, estado general según la escala del ECOG, microglobulina β_2 , LDH, albúmina, síntomas B, gran masa tumoral, localizaciones extraganglionares, afectación de la médula ósea). Según el IPI ajustado en función de la edad, el esquema R-CHOP se acompañó de mejoras en los resultados en los pacientes de alto riesgo y en los de bajo riesgo.

Leucemia linfocítica crónica sin tratamiento previo y recidivante o refractaria

En dos ensayos aleatorizados y sin enmascaramiento, un total de 817 pacientes sin tratamiento previo y 552 pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento fueron asignados aleatoriamente a recibir FC (fludarabina, 25 mg/m², y ciclofosfamida, 250 mg/m²; días 1-3) cada 4 semanas durante 6 ciclos o MabThera i.v. en combinación con FC (R-FC). MabThera i.v. se administró en una dosis de 375 mg/m² durante el primer ciclo un día antes de la quimioterapia, y en una dosis de 500 mg/m² el día 1 de cada ciclo de tratamiento ulterior. Se analizó la eficacia en un total de 810 pacientes (R-FC: 403, FC: 407) del estudio del tratamiento de primera línea (v. tabla 9 y tabla 10 siguientes) y 552 pacientes (R-FC: 276; FC: 276) del estudio de la LLC recidivante o resistente al tratamiento (v. tabla 11).

En el estudio del tratamiento de primera línea, después de un periodo de observación con una mediana de 20,7 meses, la mediana de la supervivencia sin progresión (variable de valoración principal) fue de 40 meses en el grupo de R-FC y de 32 meses en el grupo de FC ($p < 0,0001$, prueba del orden logarítmico) (v. tabla 9). El análisis de la supervivencia global mostró una mejoría de la supervivencia a favor del grupo de R-FC ($p = 0,0427$, prueba del orden logarítmico). Estos resultados se confirmaron con un seguimiento más prolongado: tras una mediana del periodo de observación de 48,1 meses, la mediana de la SSP fue de 55 meses en el grupo de R-FC y 33 meses en el grupo de FC ($p < 0,0001$, prueba del orden logarítmico) y los análisis de la supervivencia global seguían mostrando un beneficio significativo del tratamiento con R-FC respecto a FC solo ($p = 0,0319$, prueba del orden logarítmico). Se observó un beneficio constante en lo que respecta a la SSP en la mayoría de los subgrupos de pacientes analizados según el riesgo de enfermedad al inicio del estudio (es decir, estadios A-C según la clasificación de Binet) y se confirmó con un seguimiento más prolongado (v. tabla 10).

Tabla 9 Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica: cuadro general de los resultados de la eficacia de MabThera i.v. más FC en comparación con FC solo (mediana del periodo de observación de 20,7 meses)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Parámetro de valoración de la eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)			Cociente de riesgos instantáneos
	FC (n = 407)	R-FC (n = 403)	p, prueba del orden logarítmico	
Supervivencia sin progresión (SSP)	32,2 (32,8)***	39,8 (55,3)***	<0,0001 (<0,0001)***	0,56 (0,55)***
Supervivencia global	NA (NA)***	NA (NA)***	0,0427 (0,0319)***	0,64 (0,73)***
Supervivencia sin eventos	31,1 (31,3)***	39,8 (51,8)***	<0,0001 (<0,0001)***	0,55 (0,56)***
Tasa de respuesta (RC, RP no confirmada, RP)	72,7 %	86,1 %	<0,0001	NP
Tasas de RC	17,2 %	36,0 %	<0,0001	NP
Duración de la respuesta*	34,7 (36,2)***	40,2 (57,3)***	0,0040 (<0,0001)***	0,61 (0,56)***
Supervivencia sin cáncer (SSC)**	NA (48,9)***	NA (60,3)***	0,7882 (0,0520)***	0,93 (0,69)***
Tiempo transcurrido hasta iniciar un nuevo tratamiento de la LLC	NA (47,2)***	NA (69,7)***	0,0052 (<0,0001)***	0,65 (0,58)***

Tasa de respuesta y tasas de RC analizadas usando la prueba de la χ^2 .

*** Los valores entre paréntesis corresponden a la mediana del periodo de observación de 48,1 meses (población IDT: FC: 409; R-FC: 408).

NA: no alcanzado; NP: No procede.

*: Solo aplicable a pacientes con RC, RP no confirmada o RP como respuesta al final del tratamiento.

** : Solo aplicable a pacientes con RC como respuesta al final del tratamiento.

Tabla 10 Cocientes de riesgos instantáneos de la supervivencia sin progresión según el estadio de Binet (IDT) (mediana del periodo de observación de 20,7 meses)

Supervivencia sin progresión (SSP)	Número de pacientes		Cociente de riesgos instantáneos (IC 95 %)	p, prueba del orden logarítmico
	FC	R-FC		
Estadio A de Binet	22 (22)*	18 (18)*	0,13 (0,03-0,61) (0,39 (0,15-0,98))*	0,0025 (0,0370)*
Estadio B de Binet	257 (259)*	259 (263)*	0,45 (0,32-0,63) (0,52 (0,41-0,66))*	<0,0001 (<0,0001)*
Estadio C de Binet	126 (126)*	125 (126)*	0,88 (0,58-1,33) (0,68 (0,49-0,95))*	0,5341 (0,0215)*

IC: intervalo de confianza.

* Los valores entre paréntesis corresponden a la mediana del periodo de observación de 48,1 meses (población IDT: FC: 409; R-FC: 408).

En el estudio de la LLC recidivante o resistente al tratamiento, la mediana de la SSP (variable de valoración principal) fue de 30,6 meses en el grupo de R-FC y de 20,6 meses en el grupo de FC ($p = 0,0002$, prueba del orden logarítmico). El beneficio en lo que se refiere a la SSP se observó prácticamente en todos los subgrupos de pacientes analizados

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

según el riesgo de enfermedad al inicio del estudio. Se registró un aumento leve, pero no significativo, de la supervivencia global en el grupo de R-FC en comparación con el grupo de FC.

Tabla 11 Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica recidivante o resistente al tratamiento: cuadro general de los resultados de la eficacia de MabThera i.v. más FC en comparación con FC solo (mediana del periodo de observación de 25,3 meses)

Parámetro de valoración de la eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)			Reducción del riesgo
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	p, prueba del orden logarítmico	
Supervivencia sin progresión (SSP)	20,6	30,6	0,0002	35 %
Supervivencia global	51,9	NA	0,2874	17 %
Supervivencia sin eventos	19,3	28,7	0,0002	36 %
Tasa de respuesta (RC, RP no confirmada, RP)	58,0 %	69,9 %	0,0034	NP
Tasas de RC	13,0 %	24,3 %	0,0007	NP
Duración de la respuesta*	27,6	39,6	0,0252	31 %
Supervivencia sin cáncer (SSC)**	42,2	39,6	0,8842	-6 %
Tiempo transcurrido hasta iniciar un nuevo tratamiento de la LLC	34,2	NA	0,0024	35 %

Tasa de respuesta y tasas de RC analizadas usando la prueba de la χ^2 .

NA: no alcanzado; NP: no procede.

* Solo aplicable a pacientes con RC, RP no confirmada o RP como mejor respuesta global.

** : Solo aplicable a los pacientes con RC como mejor respuesta global.

Los resultados de otros estudios de apoyo en los que se usó MabThera i.v. en combinación con otros esquemas de quimioterapia (como CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustina y cladribina) para el tratamiento de pacientes con LLC también han evidenciado elevadas tasas de respuesta global y prometedoras tasas de SSP sin añadir toxicidad importante al tratamiento.

Estudio de la perfusión de 90 minutos de MabThera i.v. (U4391g)

Pacientes con linfoma no hodgkin folicular sin tratamiento previo y linfoma no hodgkin difuso de linfocitos B grandes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

En un ensayo de fase III multicéntrico, prospectivo, sin enmascaramiento y con un solo grupo, 363 pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes sin tratamiento previo que recibieron 375 mg/m² de MabThera i.v. más CHOP, o con LNH folicular no tratados previamente que recibieron 375 mg/m² de MabThera i.v. más CVP, fueron tratados con una perfusión de 90 minutos de MabThera i.v. para evaluar la seguridad de la perfusión de 90 minutos. Se excluyó del estudio a los pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas.

Los pacientes podían continuar en el estudio si no habían sufrido ninguna reacción adversa relacionada con la perfusión de grado 3 y 4 en el ciclo 1 (a la velocidad de perfusión habitual de MabThera i.v.) y tenían una cifra de linfocitos circulantes ≤5000/mm³ antes del ciclo 2. Los pacientes que continuaron en el estudio recibieron la perfusión de MabThera i.v. del ciclo 2 del siguiente modo: el 20 % de la dosis total se administró en los 30 primeros minutos, y el 80 % restante en los 60 minutos siguientes. Los pacientes que toleraron la primera perfusión de MabThera i.v. de 90 minutos (ciclo 2) siguieron recibiendo las infusiones posteriores de MabThera i.v. de 90 minutos durante el resto del esquema terapéutico (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8).

La variable de valoración principal del estudio fue la aparición de reacciones adversas relacionadas con la perfusión de grado 3 o 4 (evento adverso de interés) en pacientes que recibieron MabThera i.v. en una perfusión de 90 minutos en el ciclo 2.

La tasa de RRI de grado 3 y 4 en el día de la perfusión de 90 minutos de MabThera i.v. en el ciclo 2 o al día siguiente fue del 1,1 % (IC 95 %: 0,3-2,8 %). La tasa de RRI de grado 3 y 4 en cualquier ciclo (ciclos 2-8) con la perfusión de 90 minutos fue del 2,8 % (IC 95 %: 1,3-5,0 %) (v. tabla 12). No se observó ninguna RRI aguda mortal (v. 2.6 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

Tabla 12: Cuadro general de la tasa de reacciones relacionadas con la perfusión de grado 3 y 4 en el ciclo 2 y en cualquier ciclo (ciclos 2-8)*

N.º (%) de pacientes que presentaron:	R-CHOP n = 250	R-CVP n = 113	Total n = 363
<u>RRI que comenzaron el día de la perfusión más rápida de MabThera i.v. en el ciclo 2 o al día siguiente</u>			
- RRI de grado 3 y 4 (variable de valoración principal)	0 (0,0 %)	4 (3,5 %)	4 (1,1 %)
<u>RRI que comenzaron el día de las infusiones de MabThera i.v. en los ciclos 2-8 o al día siguiente</u>			
- RRI de grado 3 y 4	4 (1,6 %)	6 (5,3 %)	10 (2,8 %)

* No se resumen las reacciones adversas que tuvieron lugar antes del ciclo 2. Las RRI son las reacciones adversas relacionadas con la perfusión enumeradas en el plan de análisis estadístico que tuvieron lugar el día de la perfusión de MabThera i.v. o al día siguiente.

Formulación subcutánea

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Pacientes con linfoma no hodgkin folicular sin tratamiento previo - Estudio BO22334 (SABRINA)

Se llevó a cabo un ensayo de fase III de 2 etapas, internacional, multicéntrico, aleatorizado, comparativo y sin enmascaramiento, en pacientes con linfoma folicular que no habían sido tratados previamente, a fin de investigar la ausencia de inferioridad del perfil farmacocinético, junto con la eficacia y la seguridad, de MabThera s.c. en combinación con CHOP o CVP en comparación con MabThera i.v. en combinación con CHOP o CVP y seguido de tratamiento de mantenimiento con MabThera.

El objetivo de la primera etapa era establecer la dosis de MabThera s.c. que daba lugar a C_{\min} séricas de rituximab comparables a las obtenidas con MabThera i.v. cuando se administró como parte del tratamiento de inducción cada 3 semanas durante 8 ciclos (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas, Distribución*). En la etapa 1 participaron pacientes con linfoma folicular (LF) CD20-positivo de grado 1, 2 o 3a ($n = 127$) sin tratamiento previo. Los pacientes con respuesta al final de la terapia de inducción recibieron terapia de mantenimiento con la formulación correspondiente (i.v. o s.c.) utilizada en el tratamiento de inducción, cada 8 semanas durante 24 meses.

El objetivo de la etapa 2 era proporcionar datos adicionales sobre la eficacia y la seguridad de MabThera s.c. en comparación con MabThera i.v. usando la dosis s.c. de 1400 mg que se estableció en la etapa 1. En la etapa 2 participaron pacientes con linfoma folicular CD20-positivo de grado 1, 2 o 3a no tratados previamente ($n = 238$).

El diseño general del estudio fue idéntico en la etapa 1 y la etapa 2. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente entre estos dos grupos de tratamiento:

- Grupo de MabThera s.c. ($n = 205$): primer ciclo de MabThera i.v. más 7 ciclos de MabThera s.c. en combinación con hasta 8 ciclos de quimioterapia CHOP o CVP administrada cada 3 semanas. Se usó MabThera i.v. en la dosis habitual de 375 mg/m^2 . MabThera s.c. se administró en una dosis fija de 1400 mg. Los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta parcial al final del tratamiento de inducción pasaron a la terapia de mantenimiento con MabThera s.c. administrado una vez cada 8 semanas durante 24 meses.
- Grupo de MabThera i.v. ($n = 205$): 8 ciclos de MabThera i.v. en combinación con hasta 8 ciclos de quimioterapia CHOP o CVP administrada cada 3 semanas. Se administró MabThera i.v. en la dosis habitual de 375 mg/m^2 . Los pacientes que lograron al menos una respuesta parcial al final de la inducción pasaron a la terapia de mantenimiento con MabThera i.v. administrado una vez cada 8 semanas durante 24 meses.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

La tasa de respuesta global (TRG, que abarca la respuesta completa [RC], la RC no confirmada y la respuesta parcial [RP]) al final del tratamiento de inducción se calculó usando la evaluación de los investigadores de la respuesta en la población IDT, que se basó en el conjunto combinado de datos de las etapas 1 y 2. Además se analizaron la TRG y la tasa de respuesta completa (TRC, que abarca la RC y la RC no confirmada) al final del tratamiento de mantenimiento y variables de valoración del tipo del tiempo transcurrido hasta el evento (la supervivencia sin progresión [SSP] y la supervivencia global [SG]). Los resultados relativos a la eficacia se presentan en la tabla 13 y se basan en una mediana del periodo de observación de aproximadamente 37 meses.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Tabla 2 Resultados de eficacia para SABRINA (BO22334) (Población con intención de tratar)

		Etapas 1 y 2 agrupadas N = 410	
		Formulación de Rituximab intravenoso (n=205)	Formulación de Rituximab Subcutáneo (n=205)
TRG ^a	Respuesta estimada	84,9% (n=174)	84,4% (n=173)
	95% IC	[79,2%,89,5%]	[78,7%,89,1%]
TRC ^a	Respuesta estimada	31,7% (n=65)	32,2% (n=66)
	95% IC	[25,4%,38,6%]	[25,9%,39,1%]
SLP ^b	Proporción de SLP con evento	34,6% (n=71)	31,7% (n=65)
	Hazard ratio (95% IC)	0,90 [0,64%, 1,26%]	

TRG – Tasa de Respuesta Global

TRC – Tasa de Respuesta Completa

SLP – Supervivencia Libre de Progresión (proporción libre de evento, progresión /recada de la enfermedad o muerte por cualquier causa)

^a Al final de la Inducción

^b - en el momento del análisis final (58 meses de mediana de seguimiento)

Los análisis exploratorios mostraron que las tasas de respuesta entre los subgrupos de área de superficie corporal, quimioterapia y género, no fueron notablemente diferentes de las de la población ITT.

~~Tabla 13 – Resultados relativos a la eficacia en el estudio SABRINA/BO22334~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

	MabThera c.v. n=205	MabThera i.v. n=205
Tasa de respuesta global al final de la inducción^a		
N.º de pacientes con respuesta (RC, RC no confirmada, RP)	473	474
Tasa de respuesta global (RC/RC no confirmada, RP) (%; [IC 95 %])	84,4 % [78,7; 89,1]	84,0 % [79,2; 89,5]
N.º de pacientes con respuesta completa (RC/RC no confirmada)	66	66
Tasa de respuesta completa (RC/RC no confirmada) (%; [IC 95 %])	32,2 % [25,9; 39,1]	32,2 % [25,9; 39,1]
Tasa de respuesta global al final del mantenimiento		
Número de pacientes tratados en el mantenimiento (n)	472	478
N.º de pacientes con respuesta (RC, RC no confirmada, RP)	434	439
Tasa de respuesta global (RC/RC no confirmada, RP) (%; [IC 95 %])	77,9 % [71,0; 83,9]	78,1 % [71,3; 83,9]
N.º de pacientes con respuesta completa (RC/RC no confirmada)	87	400
Tasa de respuesta completa (RC/RC no confirmada) (%; [IC 95 %])	50,6 % [42,9; 58,3]	56,2 % [48,6; 63,6]
Supervivencia sin progresión		
Número de pacientes con el evento	50 (24,4%)	57 (27,8%)
Cociente de riesgos instantáneos [IC 95%] (modelo de Cox no estratificado)	0,84 [0,57; 1,23]	
Supervivencia global		
Número de pacientes con el evento	46 (7,8%)	20 (9,8%)
Cociente de riesgos instantáneos [IC 95%] (modelo de Cox no estratificado)	0,81 [0,42; 1,57]	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

~~* La variable de valoración principal de la eficacia en la etapa 2 fue la TRG al final de la inducción, aunque los resultados combinados que se planificaron se presentan en esta tabla. Las tasas de respuesta se basan en la evaluación del investigador. Las tasas de respuesta al final del mantenimiento se basan en los pacientes que recibieron al menos un ciclo de tratamiento de mantenimiento (n).~~

Los análisis exploratorios mostraron que las tasas de respuesta en los subgrupos de superficie corporal, quimioterapia recibida y sexo no difirieron notablemente de los valores de la población IDT global.

Formulación intravenosa

Artritis reumatoide

La eficacia de MabThera i.v. en la artritis reumatoide (AR) quedó demostrada en tres estudios fundamentales de fase III multicéntricos, aleatorizados, comparativos con placebo y con doble enmascaramiento. Los pacientes aptos para participar en los estudios tenían una AR activa grave, diagnosticada conforme a los criterios del American College of Rheumatology (ACR). MabThera i.v. se administró en dos infusiones i.v. con un intervalo de 15 días entre ambas. Antes de cada ciclo se administró una perfusión i.v. de 100 mg de metilprednisolona. Todos los pacientes recibieron concomitantemente metotrexato por vía oral. Además, todos los pacientes del estudio WA17042 recibieron concomitantemente glucocorticoides por vía oral los días 2-7 y los días 8-14 después de la primera perfusión.

Los criterios para el retratamiento diferían entre los estudios, aplicándose una de las dos estrategias siguientes: «tratamiento hasta la remisión», en la que los pacientes recibían tratamiento con una frecuencia no superior a la frecuencia semestral si no se encontraban en remisión DAS28 (es decir, DAS28-VSG $\geq 2,6$), y «tratamiento en caso necesario», basada en la actividad de la enfermedad o la reaparición de los síntomas clínicos (número de articulaciones inflamadas y doloridas ≥ 8) y con tratamiento no más frecuente que cada 16 semanas.

En el estudio WA17042 (REFLEX) participaron 517 pacientes que no habían respondido adecuadamente o no toleraron uno o más inhibidores del TNF (TNF-RI). La variable de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 24. Los pacientes recibieron 2 dosis de 1000 mg de MabThera i.v. o placebo. Se realizó el seguimiento de los pacientes más allá de la semana 24 en lo que respecta a las variables de valoración a largo plazo, incluida la evaluación radiográfica realizada a las 56 semanas. Durante este periodo, los pacientes podían recibir ciclos adicionales de MabThera i.v. según el protocolo de un estudio de ampliación sin enmascaramiento. De acuerdo con el protocolo de estudio sin enmascaramiento, los pacientes recibieron ciclos adicionales basados en el criterio de «tratamiento en caso necesario».

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

El estudio WA17045 (SERENE) incluyó a 511 pacientes con una respuesta inadecuada al metotrexato (MTX-RI) y que no habían recibido antes tratamiento biológico. La variable de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 24. Los pacientes recibieron placebo o 2 dosis de 500 mg o 2 dosis de 1000 mg de MabThera i.v. en perfusión. El seguimiento de los pacientes se prolongó más allá de la semana 24 para evaluar las variables de valoración a largo plazo, y podían recibir más ciclos de MabThera i.v. conforme al criterio de «tratamiento hasta la remisión». En la semana 48 se realizó una comparación de las dosis de tratamiento activo.

Variables de valoración de la actividad de la enfermedad

En estos estudios, la administración de 2 dosis de 1000 mg de MabThera i.v. incrementó significativamente la proporción de pacientes con una mejora del índice ACR de un 20 % como mínimo en comparación con los pacientes tratados con metotrexato solo (v. tabla 14). En todos los estudios del desarrollo, el beneficio terapéutico fue similar independientemente de la edad, el sexo, la superficie corporal, la raza, el número de tratamientos anteriores o el estado clínico de los pacientes. En todos los estudios, la eficacia fue sistemáticamente alta en los pacientes seropositivos para los autoanticuerpos relacionados con la enfermedad (FR, anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados o ambos) en comparación con los tratados con metotrexato solo. La eficacia en los pacientes seropositivos fue mayor que la observada en los seronegativos, en los cuales fue modesta.

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

Tabla 14 Comparación entre estudios de la respuesta ACR (población IDT)

	Momento de valoración	Respuesta ACR	Placebo + MTX	RTX + MTX (2 dosis de 1000 mg)
Estudio WA17042 (TNF-RI)	Semana 24	ACR20 ACR50 ACR70	<i>n</i> = 201 36 (18 %) 11 (5 %) 3 (1 %)	<i>n</i> = 298 153 (51 %)*** 80 (27 %)*** 37 (12 %)***
Estudio WA17045 (MTX-RI)	Semana 24	ACR20 ACR50 ACR70	<i>n</i> = 172 40 (23 %) 16 (9 %) 9 (5 %)	<i>n</i> = 170 86 (51 %)*** 44 (26 %)*** 17 (10 %)

Diferencia significativa respecto al placebo en el momento de valoración principal: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$ *** $p \leq 0,0001$.

El descenso del índice de actividad de la enfermedad (DAS28) fue significativamente mayor en los pacientes tratados con MabThera i.v. que en los que recibieron metotrexato solo. El

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

número de pacientes que alcanzaron una respuesta EULAR de buena a moderada fue significativamente mayor con MabThera i.v. que con el metotrexato solo (v. tabla 15).

Tabla 15 Comparación entre estudios de las respuestas DAS28-VSG y EULAR (población IDT)

	Placebo + MTX	RTX + MTX (2 dosis de 1000 mg)
Estudio WA17042 (TNF-RI)		
Cambio del DAS28 en la semana 24		
<i>n</i>	<i>n</i> = 201	<i>n</i> = 298
<i>Media del cambio</i>	-0,4	-1,9***
Respuesta EULAR (semana 24)		<i>n</i> = 298
<i>n</i>	<i>n</i> = 201	
<i>Moderada</i>	20 %	50 %***
<i>Buena</i>	2 %	15 %***
Estudio WA17045 (MTX-RI)		
Cambio del DAS28 en la semana 24		
<i>N</i>	<i>n</i> = 171	<i>n</i> = 168
<i>Media del cambio</i>	-0,8	-1,7***
Respuesta EULAR (semana 24)		
<i>n</i>	<i>n</i> = 172	<i>n</i> = 170
<i>Moderada</i>	29 %	51 %***
<i>Buena</i>	5 %	12 %***

Diferencia significativa respecto al placebo en el momento de valoración principal: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$ *** $p \leq 0,0001$.

Inhibición del daño articular

En los estudios WA17042 y WA17047 se evaluó radiográficamente el daño estructural articular y se expresó como variación del índice total de Sharp modificado y sus componentes, la puntuación de la erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular.

En el estudio WA17042, realizado en pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores del TNF (TNF-RI) tratados con MabThera i.v. en combinación con metotrexato, se demostró una progresión radiográfica significativamente menor a las 56 semanas en comparación con los pacientes tratados con metotrexato solo. También fue mayor la proporción de pacientes tratados con MabThera i.v. sin progresión de la erosión a las 56 semanas.

En el estudio WA17047, efectuado en pacientes que no habían recibido previamente metotrexato (755 pacientes con AR incipiente de 8 semanas a 4 años de evolución), se evaluó la prevención del daño estructural articular como variable de valoración principal (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*). Los pacientes recibieron placebo, 2 dosis de 500 mg o 2 dosis de 1000 mg de MabThera i.v. en perfusión. A partir de la semana 24, los pacientes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

podían recibir nuevos ciclos de MabThera i.v. (o placebo hasta la semana 104) según los criterios de «tratamiento hasta la remisión». La variable de valoración principal, la variación del índice total de Sharp modificado, demostró que solo el tratamiento con MabThera i.v. en 2 dosis de 1000 mg en combinación con metotrexato reducía significativamente la tasa de progresión del daño articular a las 52 semanas en comparación con el placebo más metotrexato (v. tabla 16). La reducción de la progresión del daño articular obedeció sobre todo a una disminución significativa en el cambio de la puntuación de la erosión.

Así mismo se observó una reducción de la tasa de daño articular progresivo a largo plazo. En el estudio WA17042, los análisis radiográficos a los 2 años demostraron una disminución significativa de la progresión del daño estructural articular en los pacientes tratados con MabThera i.v. (2 dosis de 1000 mg) más metotrexato en comparación con los que recibieron el metotrexato solo, así como una proporción significativamente mayor de pacientes sin ninguna progresión del daño articular en el periodo de 2 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Tabla 16 Resultados radiográficos al cabo de 1 año en los estudios WA17042 y WA17047 (población IDTm)

	Placebo + MTX	RTX + MTX (2 dosis de 1000 mg)
<u>Estudio WA17042 (TNF-RI)</u>	<i>n</i> = 184	<i>n</i> = 273
Media del cambio respecto a los valores iniciales:		
<i>Índice total de Sharp modificado</i>	2,30	1,01*
<i>Puntuación de la erosión</i>	1,32	0,60*
<i>Puntuación del estrechamiento del espacio articular</i>	0,98	0,41**
Proporción de pacientes sin cambios radiográficos	46 %	53 % NS
Proporción de pacientes sin cambios erosivos	52 %	60 % NS
<u>Estudio WA17047 (pacientes no tratados previamente con MTX)</u>	<i>n</i> = 232	<i>n</i> = 244
Media del cambio respecto a los valores iniciales:		
<i>Índice total de Sharp modificado</i>	1,079	0,359**
<i>Puntuación de la erosión</i>	0,738	0,233***
<i>Puntuación del estrechamiento del espacio articular</i>	0,341	0,126
Proporción de pacientes sin cambios radiográficos	53 %	64 %*
Proporción de pacientes sin cambios erosivos	55 %	67 %*

Los resultados radiográficos se evaluaron en la semana 52 en el estudio WA17047 y en la semana 56 en el estudio WA17042.

150 pacientes en principio asignados aleatoriamente al grupo de placebo + MTX en el estudio WA17042 recibieron al menos un ciclo de RTX + MTX en un año.

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

Variables de valoración de la calidad de vida

Los pacientes tratados con MabThera i.v. refirieron una mejoría de todas las variables de valoración evaluadas por ellos (cuestionarios HAQ-DI, FACIT-Fatiga y SF-36). Se observaron reducciones significativas en los índices de discapacidad (HAQ-DI) y fatiga (FACIT-Fatiga), así como una mejoría en los aspectos relativos a la salud física del

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

cuestionario SF-36 en los pacientes tratados con MabThera i.v. en comparación con los que recibieron metotrexato solo.

Tabla 17 Comparación entre estudios de las respuestas a los cuestionarios HAQ-DI y FACIT-Fatiga

	Placebo + MTX ¹	RTX + MTX ¹ (2 dosis de 1000 mg)
Estudio WA17042 (TNF-RI)	n = 201	n = 298
- Media del cambio en el HAQ ^a en la semana 24	-0,1	-0,4***
- % de pacientes con una DMCI en el HAQ en la semana 24	20 %	51 %
- Media del cambio en el FACIT-Fatiga ^b en la semana 24	-0,5	-9,1***
Estudio WA17045 (MTX-RI)	n = 172^a (170)^b	n = 170^a (168)^b
- Media del cambio en el HAQ ^a en la semana 24	-0,21	-0,42***
- % de pacientes con una DMCI en el HAQ en la semana 24	48 %	58 %*
- Media del cambio en el FACIT-Fatiga ^b en la semana 24	2,7	6,4***

^a Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ); ^b Evaluación funcional del tratamiento de las enfermedades crónicas (FACIT-Fatiga)

Diferencia significativa respecto al placebo en el momento de valoración principal: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p \leq 0,0001$. (Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel del cambio cualitativo, ANOVA para la media del cambio; nótese que se muestran los cambios medios no ajustados).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Tabla 18 Comparación entre estudios del cuestionario breve de salud SF-36

	Placebo + MTX	RTX + MTX (2 dosis de 1000 mg)
Estudio WA17042 (TNF-RI)	n = 197	n = 294
Salud física		
<i>Media del cambio en la semana 24</i>	0,9	5,8***
<i>% de pacientes con una DMCI en la semana 24</i>	13 %	48 %***
Salud mental		
<i>Media del cambio en la semana 24</i>	1,3	4,7**
<i>% de pacientes con una DMCI en la semana 24</i>	20 %	38 %**
Estudio WA17045 (MTX-RI)	n = 147	n = 155
Salud física		
<i>Media del cambio en la semana 24</i>	2,7	5,9***
<i>% de pacientes con una DMCI en la semana 24</i>	31 %	48 %
Salud mental		
<i>Media del cambio en la semana 24</i>	2,1	4,4**
<i>% de pacientes con una DMCI en la semana 24</i>	24 %	35 %*

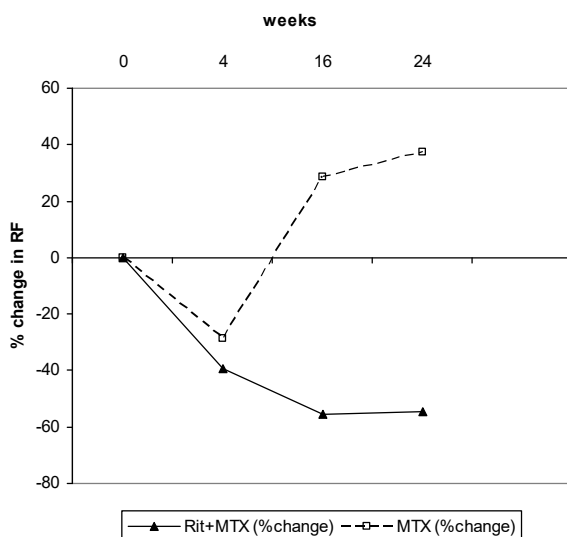
DMCI = diferencia mínima clínicamente importante, definida como un aumento >6,33 en el índice de salud mental y >5,42 en el índice de salud física; % de pacientes basado en el número de pacientes evaluables (N)
Diferencia significativa respecto al placebo en el momento de valoración principal: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$; *** $p \leq 0,0001$ (prueba de Cochran-Mantel-Haenszel para el cambio cualitativo, ANOVA para la media del cambio; nótese que se muestran los cambios medios no ajustados).

Evaluaciones analíticas

En los pacientes con un resultado positivo en el análisis del factor reumatoide (FR), se observó en los tres estudios un descenso pronunciado de la concentración de FR después del tratamiento con MabThera i.v. (intervalo: 45-64 %, figura 1).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL



De arriba abajo: weeks = semanas; % change in RF = % de cambio de la concentración de FR; (%change) = (% de cambio).

La concentración total de inmunoglobulinas en el plasma, así como la cifra total de linfocitos y de leucocitos, se mantuvieron generalmente dentro de los límites normales tras administrar MabThera i.v., salvo una disminución temporal del número de leucocitos en las 4 primeras semanas después del tratamiento. Los títulos de anticuerpos IgG específicos de antígenos contra el virus de las paperas, la rubéola, la varicela, el toxoide tetánico, el virus de la gripe y *Streptococcus pneumoniae* permanecieron estables durante 24 semanas tras la exposición a MabThera i.v. en pacientes con artritis reumatoide.

En los pacientes participantes en un estudio clínico se evaluaron los efectos del rituximab en diversos biomarcadores. En este subestudio se evaluó la repercusión de un solo ciclo de tratamiento con rituximab en las concentraciones de marcadores bioquímicos, como marcadores de la inflamación (interleucina 6, proteína C reactiva, proteína amiloide A sérica e isotipos A8 y A9 de la proteína S100), autoanticuerpos (FR y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados) y marcadores de la producción y el recambio óseo (osteocalcina y péptido aminoterminal del procolágeno 1 [P1NP]). El tratamiento con MabThera i.v., tanto en monoterapia como en combinación con metotrexato o ciclofosfamida, redujo significativamente las concentraciones de marcadores inflamatorios en comparación con el metotrexato solo, durante las primeras 24 semanas de seguimiento. Las concentraciones de marcadores del recambio óseo —osteocalcina y P1NP— aumentaron significativamente con el rituximab en comparación con el metotrexato solo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Eficacia a largo plazo con un tratamiento de múltiples ciclos

Pacientes de estudios clínicos recibieron retratamiento según una estrategia de «tratamiento hasta la remisión» o de «tratamiento en caso necesario». Ciclos repetidos de MabThera i.v. mantuvieron o mejoraron el beneficio terapéutico, independientemente de la estrategia de tratamiento («tratamiento hasta la remisión» o «tratamiento en caso necesario») (figura 2). Ahora bien, la estrategia de «tratamiento hasta la remisión» se tradujo generalmente en mejores respuestas y en un control más estrecho de la actividad de la enfermedad, tal como indicaron las puntuaciones ACRn, DAS28-VSG y HAQ-DI a lo largo del tiempo. En los pacientes que recibieron «tratamiento en caso necesario», también reaparecieron los síntomas de la enfermedad entre los ciclos, tal como evidenciaron las puntuaciones DAS28-VSG, que se aproximaban a los valores previos al tratamiento antes de cada ciclo (v. tabla 19).

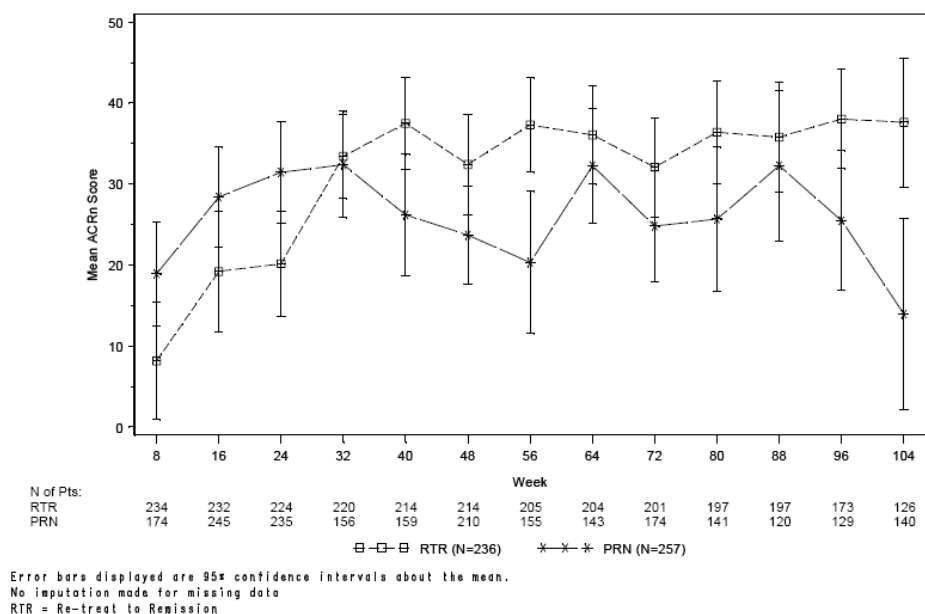
Tabla 19 Valores iniciales de los parámetros de actividad de la enfermedad antes de cada ciclo

Población	Parámetro	C1	C2	C3	C4	C5
Tratamiento hasta la remisión		n = 236	n = 218	n = 198	n = 156	n = 83
	<i>Media del valor inicial de DAS</i>	6,6	4,9	4,6	4,6	4,7
	<i>Mediana del valor inicial de ACRn</i>	-	22,7	25,5	26,5	26,3
Tratamiento en caso necesario		n = 257	n = 182	n = 139	n = 85	n = 39
	<i>Media del valor inicial de DAS</i>	6,7	6,2	6,2	5,9	6,0
	<i>Mediana del valor inicial de ACRn</i>	-	-5,3	-11,1	-10,9	-4,2

Cambio positivo de ACRn = mejoría.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Figura 2 Diagrama de la media de ACRn a lo largo del tiempo según los criterios de tratamiento (población MTX-RI)



De arriba abajo: mean ACRn score: puntuación media de ACRn; Week: semana; N of Pts: N.º de pacientes; RTR: tratamiento hasta la remisión; PRN: tratamiento en caso necesario. Error bars displayed are 95% confidence intervals about the mean: Las barras de error mostradas corresponden a los intervalos de confianza del 95 % respecto a la media. No imputation made for missing data: No se realizó ninguna imputación de los datos no disponibles. Re-treat to Remission: tratamiento hasta la remisión.

Estudio con una velocidad de perfusión de 120 minutos (ML25641)

En un ensayo multicéntrico, sin enmascaramiento, con un solo grupo, 351 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que habían tenido una respuesta inadecuada al menos a un inhibidor del TNF y habían recibido metotrexato debían recibir 2 ciclos de tratamiento con MabThera i.v. Se consideró que podían participar en el estudio los pacientes que no hubieran recibido previamente tratamiento con MabThera i.v. ($n = 306$) y los que hubieran recibido 1-2 ciclos previos de MabThera i.v. 6-9 meses antes del inicio del estudio ($n = 45$).

Los pacientes recibieron 2 ciclos de MabThera i.v. (2 dosis de 1000 mg) más tratamiento con metotrexato, administrándose el primer ciclo los días 1 y 15 y el segundo ciclo 6 meses después, los días 168 y 182. La primera perfusión del primer ciclo (perfusión del día 1) se administró en un periodo de 4,25 horas (255 minutos). La segunda perfusión del primer ciclo (perfusión del día 15) y ambas infusiones del segundo ciclo (infusiones de los días 168 y 182) tuvieron una duración de 2 horas (120 minutos). Se retiró del estudio a todos los

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

pacientes que sufrieron con cualquier perfusión una reacción grave relacionada con la misma.

El objetivo principal de este estudio era evaluar la seguridad de la administración de la segunda perfusión del primer ciclo de MabThera i.v. del estudio con una duración de 2 horas (120 minutos).

La incidencia de RRI el día 15 fue del 6,5 % (IC 95 %: 4,1-9,7 %), cifra que concuerda con la tasa observada históricamente. No se observó ninguna RRI grave. Los datos correspondientes a las infusiones de los días 168 y 182 (perfusión de 120 minutos) demuestran una baja incidencia de RRI, similar a la tasa observada históricamente, sin que se produjeran RRI graves (v. 2.6 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Pacientes adultos con granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM):

Inducción de la remisión en adultos:

Se incluyó a un total de 197 pacientes con granulomatosis con poliangitis de Wegener (GPA) y poliangitis microscópica (PAM) activas graves y se los trató en un estudio de ausencia de inferioridad multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo y con doble enmascaramiento. Los pacientes tenían ≥ 15 años y un diagnóstico de GPA (75 % de los pacientes) o de PAM (24 % de los pacientes) activas graves según los criterios de la conferencia de consenso de Chapel Hill (1 % de los pacientes tenían un tipo desconocido de GPA y PAM).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una relación 1:1, a recibir ciclofosfamida por vía oral (2 mg/kg/día) durante 3-6 meses, y a continuación azatioprina o MabThera i.v. (375 mg/m²) una vez por semana durante 4 semanas. Los pacientes de ambos grupos recibieron dosis altas de metilprednisolona i.v., de 1000 mg (o la dosis equivalente de otro glucocorticoide) al día, durante 1-3 días, y a continuación prednisona por vía oral (1 mg/kg/día, sin superar la dosis de 80 mg/día). La disminución progresiva de la dosis de prednisona debía concluir 6 meses después de iniciar el tratamiento del estudio.

La variable de valoración principal fue el logro de una remisión completa a los 6 meses, definida como una puntuación de actividad de la vasculitis de Birmingham para la granulomatosis de Wegener (BVAS/WG) de 0 y la suspensión del tratamiento glucocorticoide. El margen de ausencia de inferioridad preespecificado para la diferencia entre tratamientos fue del 20 %. Este estudio demostró la ausencia de inferioridad de MabThera i.v. en comparación con la ciclofosfamida en lo que se refiere a la remisión completa a los 6 meses (v. tabla 20). Además, la tasa de remisión completa en el grupo de MabThera i.v. fue significativamente mayor que la tasa estimada de remisión completa en pacientes con GPA y PAM graves no tratados o tratados solamente con glucocorticoides, según los datos de referencia histórico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Se observó la eficacia del tratamiento tanto en pacientes con GPA y PAM de reciente diagnóstico como en los pacientes con enfermedad recidivante

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Tabla 20 Porcentaje de pacientes que lograron una remisión completa a los 6 meses (población IDT)

	MabThera (n = 99)	Ciclofosfamida (n = 98)	Diferencia entre tratamientos (MabThera Ciclofosfamida)
Tasa	63,6 %	53,1 %	10,6 %
IC 95,1 % ^b	(54,1 %, 73,2 %)	(43,1 %, 63,0 %)	(-3,2 %, 24,3 %) ^a

IC = intervalo de confianza.

^a La ausencia de inferioridad quedó demostrada, dado que el límite inferior (-3,2 %) fue mayor que el margen de ausencia de inferioridad predeterminado (-20 %).

^b El nivel de confianza del 95,1 % refleja un α adicional de 0,001 para tener en cuenta un análisis provisional de la eficacia.

Terapia de mantenimiento en adultos:

En este estudio prospectivo, multicéntrico, comparativo y sin enmascaramiento, se incluyó a un total de 117 pacientes en remisión (88 con GPA, 24 con PAM y 5 con vasculitis asociada a ANCA limitada al riñón) que se asignaron aleatoriamente al tratamiento con azatioprina (59 pacientes) o con MabThera i.v. (58 pacientes). Se consideró aptos para el estudio a los pacientes de entre 21 y 75 años de edad con una enfermedad de diagnóstico reciente o recidivante que estuviera en remisión completa después de un tratamiento combinado con glucocorticoides y ciclofosfamida administrada en dosis altas cada vez. Los pacientes habían presentado ANCA positivos en el momento del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad y tenían una vasculitis de vasos pequeños necrosante confirmada histológicamente, con un fenotipo clínico de GPA/PAM, de vasculitis asociada a ANCA limitada al riñón o ambos tipos de vasculitis.

El tratamiento de inducción de la remisión incluyó la administración de prednisona i.v. según el criterio del investigador, precedida en algunos pacientes de metilprednisolona a dosis altas y ciclofosfamida a dosis altas hasta alcanzar la remisión después de 4 a 6 meses. En ese momento, y en el plazo máximo de 1 mes tras la última administración a dosis altas de ciclofosfamida, los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con MabThera i.v. (dos infusiones i.v. de 500 mg con dos semanas de separación entre ellas (los días 1 y 15) seguidas de 500 mg i.v. cada 6 meses durante 18 meses) o bien con azatioprina (administrada por vía oral a una dosis de 2 mg/kg/día durante 12 meses, seguida de 1,5mg/kg/día durante 6 meses y finalmente 1 mg/kg/día durante 4 meses, con retirada del tratamiento tras estos 22 meses). El tratamiento con prednisona se redujo progresivamente y luego se mantuvo a una dosis baja (aproximadamente 5 mg al día) durante un mínimo de 18 meses después de la asignación aleatoria. La reducción progresiva de la dosis de prednisona y la suspensión de la misma después del mes 18 se dejaron al criterio del investigador.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Todos los pacientes fueron objeto de un seguimiento hasta el mes 28 (10 o 6 meses, respectivamente, después de la última perfusión de MabThera i.v. o la última dosis de azatioprina). Fue necesaria una profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en todos los pacientes con una cifra de linfocitos T CD4+ inferior a 250 por milímetro cúbico.

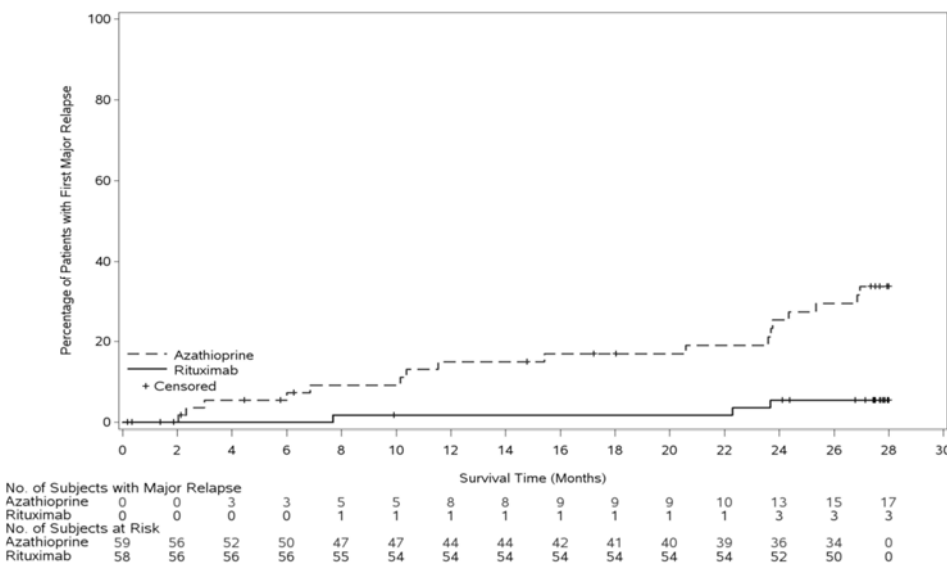
La variable de valoración principal fue la tasa de recidivas importantes en el mes 28.

Resultados

En el mes 28, se produjo una recidiva importante (definida por la reaparición de signos clínicos o analíticos de una actividad de la vasculitis ([BVAS] > 0) capaz de causar una lesión o insuficiencia de un órgano o potencialmente mortal) en tres pacientes (5 %) del grupo de MabThera i.v. y 17 pacientes (29 %) del grupo de azatioprina (p = 0,0007). Aplicando un ajuste respecto al factor de estratificación mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox, MabThera i.v. redujo el riesgo de recidiva importante en aproximadamente un 86 % en comparación con azatioprina (cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio* [HR]: 0,14, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,04, 0,47). Se produjeron recidivas de menor importancia (que no fueron potencialmente mortales ni causaron lesiones importantes de órganos) en siete pacientes del grupo de MabThera i.v. (12 %) y ocho pacientes del grupo de azatioprina (14 %).

Las curvas de las tasas de incidencia acumulada mostraron que el tiempo transcurrido hasta la primera recidiva importante fue mayor en los pacientes en los que se inició un tratamiento con MabThera i.v. en el mes 2 y se mantuvo hasta el mes 28 (figura 3).

Figura 3 *Incidencia acumulada de una primera recidiva importante a lo largo del tiempo.*



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Obsérvese que se censuró a los pacientes para el análisis estadístico en el mes 28 si no habían sufrido ningún evento.

Pacientes pediátricos con granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM):

El estudio WA25615 (PePRS) fue un estudio multicéntrico, de un solo grupo, no comparativo y sin enmascaramiento, realizado en 25 pacientes pediátricos (edad ≥ 2 a < 18 años) con GPA/PAM activas. La mediana de edad de los pacientes de ese estudio fue de 14 años (intervalo: 6-17 años) y hubo un predominio del sexo femenino (20/25 [80%]). Un total de 19 pacientes (76%) tenían una GPA y 6 pacientes (24%) tenían una PAM en la situación inicial. Dieciocho pacientes (72%) tenían una enfermedad recién diagnosticada en el momento de la inclusión en el estudio (13 pacientes con GPA y 5 pacientes con PAM) y 7 pacientes presentaban una recaída (6 pacientes con GPA y 1 paciente con PAM).

El diseño del estudio incluyó una fase inicial de inducción de la remisión de 6 meses y una fase de seguimiento de un mínimo de 18 meses hasta un máximo de 54 meses (4,5 años). El esquema posológico de la fase de inducción de la remisión fue de cuatro infusiones i.v. de MabThera en dosis de 375 mg/m² de superficie corporal administradas a intervalos de una semana, en los días de estudio 1, 8, 15 y 22, en combinación con prednisolona o prednisona oral en dosis de 1 mg/kg/día (máximo, 60 mg/día) que se redujeron gradualmente hasta un mínimo de 0,2 mg/kg/día (máximo, 10 mg/día) al llegar al mes 6. Después de la fase de inducción de la remisión, los pacientes podían ser tratados con infusiones i.v. de MabThera posteriores en el mes 6 o más tarde, para mantener la remisión o para controlar la actividad de la enfermedad. Los pacientes debían recibir un mínimo de 3 dosis de metilprednisolona i.v. (30 mg/kg/día, sin superar 1 g/día) antes de la primera perfusión de MabThera i.v. Si estaba indicado clínicamente, podían administrarse dosis adicionales una vez al día (hasta un máximo de tres) de metilprednisolona i.v..

Los 25 pacientes recibieron las cuatro infusiones i.v. a intervalos semanales en la fase de inducción de la remisión de 6 meses. En un total de 24 de los 25 pacientes se realizó un seguimiento durante un mínimo de 18 meses.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar la seguridad, los parámetros de FC y la eficacia de MabThera i.v. en pacientes pediátricos (≥ 2 a < 18 años de edad) con GPA/PAM. Los objetivos de eficacia del estudio fueron de carácter exploratorio y se evaluaron principalmente con el empleo de la puntuación de actividad de la vasculitis pediátrica (PVAS).

~~Tabla 21: Estudio WA25615 (PePRS) Remisión en la escala PVAS en los meses 6, 12 y 18~~

Tiempo de seguimiento	Número de pacientes con respuesta de remisión en la escala PVAS* (tasa de respuesta [%])	IC95%^a
----------------------------------	---	------------------------------

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

	n=25	
6 meses	14 (56,0%)	34,9%, 75,6%
12 meses	23 (92,0%)	74,0%, 99,0%
18 meses	25 (100,0%)	86,3%, 100,0%

*La remisión en la escala PVAS se define por una puntuación de la PVAS de 0 y una reducción gradual de los glucocorticoides hasta 0,2 mg/kg/día (o 10 mg/día, lo que corresponda a un valor más bajo) o bien por una puntuación de la PVAS de 0 en dos evaluaciones consecutivas con ≥ 4 semanas de separación entre ellas con independencia de la dosis de glucocorticoides

*Los resultados de eficacia son de carácter exploratorio y no se realizaron pruebas estadísticas formales para esas variables de valoración

Dosis acumulada de glucocorticoides (i.v. y orales) al llegar al mes 6:

Se observó una reducción clínicamente relevante de la mediana global de glucocorticoides orales de la semana 1 (mediana = 45 mg de dosis equivalente de prednisona [intervalo intercuartílico: 35 – 60]) al mes 6 (mediana = 7,5 mg [intervalo intercuartílico: 4-10]), que se mantuvo luego en el mes 12 (mediana = 5 mg [intervalo intercuartílico: 2-10]) y en el mes 18 (mediana =5 mg [intervalo intercuartílico: 1-5]) [195, 201].

Tratamiento durante el seguimiento

Después de la fase de inducción de la remisión de 6 meses, los pacientes en los que no se había alcanzado una remisión o que habían presentado una progresión o una exacerbación de la enfermedad que no se había podido controlar con glucocorticoides solos recibieron un tratamiento adicional para la GPA/PAM, que podía incluir MabThera i.v. u otros tratamientos, a criterio del investigador.

Catorce de los 25 pacientes (56%) recibieron un tratamiento adicional con MabThera i.v. en el mes 6 o posteriormente, hasta el mes 18. Cinco pacientes recibieron cuatro dosis (375 mg/m²) de MabThera i.v. a intervalos semanales, aproximadamente cada 6 meses; 5 pacientes recibieron una única dosis (375 mg/m²) de MabThera i.v. cada 6 meses, y otros 4 pacientes recibieron otras dosis/esquemas posológicos diversos de MabThera a criterio del médico encargado de su tratamiento. De los 14 pacientes, 9 alcanzaron una remisión en la escala PVAS al llegar al mes 6 y presentaron una remisión sostenida hasta el mes 18; 4 pacientes alcanzaron una remisión entre los meses 6 y 12 y presentaron una remisión sostenida hasta el mes 18. En un paciente se alcanzó la primera remisión entre los meses 12 y 18.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

3.1.3 INMUNOGENICIDAD

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, en los pacientes tratados con MabThera existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria. Los datos indican el número de pacientes en los que los resultados de los análisis fueron considerados positivos para anticuerpos contra el rituximab con el empleo de un enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA). Los resultados de los análisis de la inmunogenicidad pueden verse afectados por diversos factores, como la sensibilidad y especificidad del método de análisis, la manipulación de la muestra, el momento de obtención de la muestra, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente.

Formulación intravenosa

Artritis reumatoide:

Aproximadamente el 10 % de los pacientes con artritis reumatoide mostraron resultados positivos en el análisis de anticuerpos antiterapéuticos (AcAT) en los estudios clínicos de la AR. La aparición de AcAT no se asoció a un deterioro clínico o a un mayor riesgo de reacciones a las infusiones posteriores en la mayoría de los pacientes. La presencia de AcAT puede asociarse a un empeoramiento de las reacciones a la perfusión o las reacciones alérgicas después de la segunda perfusión de ciclos posteriores; en muy raras ocasiones se ha observado el fracaso de la depleción de los linfocitos B después de administrar ciclos de tratamiento adicionales.

Pacientes adultos y pediátricos con granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM):

El 23 % (23/99) de los pacientes adultos con GPA y PAM tratados con MabThera i.v. en el ensayo de inducción de la remisión y el 18 % (6/34) de los pacientes tratados con MabThera i.v. en el ensayo clínico de la terapia de mantenimiento presentaron AcAT.

En el ensayo clínico pediátrico, un total de 4/25 pacientes (16%) presentaron AcAT durante el período total del estudio. Los datos limitados existentes indican que no se observó ninguna tendencia en las reacciones adversas notificadas en los pacientes positivos para AcAT.

La presencia de AcAT no se asoció a ninguna tendencia ni efecto negativo apreciable en la seguridad o la eficacia en los ensayos clínicos realizados en pacientes adultos y pediátricos con GPA y PAM.

Formulación subcutánea

Los datos del programa de desarrollo de la formulación subcutánea indican que la formación de anticuerpos anti-rituximab (anticuerpos humanos antiquméricos HACA) después de la administración SC es comparable con la observada después de la administración IV.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

500 mg/50 mL

En el estudio SABRINA (BO22334), la incidencia de anticuerpos anti-rituximab inducida o potenciada por el tratamiento en el grupo de administración s.c. fue baja, y similar a la observada en el grupo de administración i.v. (i.v.: 1,5 %; s.c.: 2 %). La incidencia de la presencia de anticuerpos anti-rHuPH20 inducida o potenciada por el tratamiento fue del 8 % en el grupo de administración i.v. y del 13 % en el grupo de administración s.c.; ninguno de los pacientes que presentaban anticuerpos anti-rHuPH20 tenía anticuerpos neutralizantes. La proporción general de pacientes que tenían anticuerpos anti-rHuPH20 se mantuvo generalmente constante durante el periodo de seguimiento en ambas cohortes.

No se sabe qué importancia clínica puede tener la aparición de anticuerpos anti-rituximab o anti-rHuPH20 después del tratamiento con MabThera s.c. La presencia de anticuerpos anti-rituximab o anti-rHuPH20 no repercutió en la seguridad o en la eficacia en ninguno de estos estudios.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

3.2.1 Absorción

Formulación intravenosa

No procede.

Formulación subcutánea (1400 mg)

Estudio SparkThera (BP22333):

Se administró MabThera por vía s.c. en una dosis fija de 1400 mg durante el mantenimiento, después de al menos un ciclo de MabThera i.v. en dosis de 375 mg/m², en pacientes con linfoma folicular que habían respondido previamente a MabThera i.v. en la inducción. La mediana prevista de la C_{máx} para el esquema posológico de MabThera s.c. cada 2 meses (c2m) y el de MabThera i.v. c2m fue comparable: 201 µg/mL y 209 µg/mL, respectivamente. De igual modo, con el esquema posológico de MabThera s.c. c3m y el de MabThera i.v. c3m, la mediana prevista de la C_{máx} fue comparable: 189 µg/mL y 184 µg/mL, respectivamente. La mediana del t_{máx} en el grupo de MabThera s.c. fue aproximadamente de 3 días, en comparación con el t_{máx} en el grupo de MabThera i.v., que tuvo lugar al final o cerca del final de la perfusión.

Estudio SABRINA (BO22334):

Se administró MabThera por vía s.c. en una dosis fija de 1400 mg durante 6 ciclos en la inducción, a intervalos de 3 semanas, después de un primer ciclo de MabThera i.v. en dosis de 375 mg/m², en pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo, en combinación con quimioterapia [167]. La C_{máx} en suero del rituximab en el ciclo 7 fue similar en los dos grupos de tratamiento, con una media geométrica (CV %) de 250,63 (19,01) µg/mL y de 236,82

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

(29,41) $\mu\text{g/mL}$ con MabThera i.v. y MabThera s.c., respectivamente, y un índice de medias geométricas resultante ($C_{\text{máx, s.c.}}/C_{\text{máx, i.v.}}$) de 0,941 (IC 90 %: 0,872-1,015).

Basándose en un análisis farmacocinético poblacional, se calculó que la biodisponibilidad absoluta era del 71 % (IC 95 %: 70,0-72,1).

3.2.2 Distribución

Linfoma no hodgkin

Formulación intravenosa

De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional en 298 pacientes con LNH que habían recibido una perfusión o múltiples infusiones de MabThera i.v. en monoterapia o en combinación con CHOP, las estimaciones poblacionales típicas del aclaramiento inespecífico (CL_1), el aclaramiento específico (CL_2) probablemente influido por los linfocitos B o la masa tumoral, y el volumen de distribución del compartimento central (V_1) fueron de 0,14 l/día, 0,59 l/día y 2,7 l, respectivamente. La mediana estimada de la semivida de eliminación terminal del rituximab fue de 22 días (intervalo: 6,1-52 días). La cifra inicial de linfocitos CD19+ y el tamaño de las lesiones tumorales mensurables contribuyeron en cierta medida a la variabilidad de los datos del CL_2 del rituximab en los 161 pacientes que recibieron en perfusión i.v. 4 dosis de 375 mg/m² a intervalos semanales. Los pacientes con cifras más altas de linfocitos CD19+ o con lesiones tumorales mayores presentaron un CL_2 más alto. Ahora bien, gran parte de la variabilidad interindividual del CL_2 se mantuvo después de la corrección en función del número de linfocitos CD19+ y del tamaño de las lesiones tumorales. V_1 varió según la superficie corporal y la quimioterapia CHOP. Esta variabilidad de V_1 (27,1 % y 19,0 %), a la que contribuían el intervalo de la superficie corporal (1,53-2,32 m²) y el esquema CHOP concomitante, respectivamente, fue relativamente pequeña. En la farmacocinética del rituximab no influyeron la edad, el sexo, la raza ni el estado general según la clasificación de la OMS. Este análisis indica que no es previsible que un ajuste de la dosis de rituximab con cualquiera de las covariables analizadas dé lugar a una reducción significativa de su variabilidad farmacocinética.

A 203 pacientes con LNH que no habían recibido previamente rituximab se les administraron 4 dosis de MabThera i.v. de 375 mg/m² en perfusión i.v. a intervalos semanales [15, 101]. La media de la $C_{\text{máx}}$ después de la cuarta perfusión fue de 486 $\mu\text{g/mL}$ (intervalo: 77,5-996,6 $\mu\text{g/mL}$). Las concentraciones séricas máxima y mínima de rituximab mostraron una correlación inversa con los valores iniciales del número de linfocitos B CD19+ circulantes y la masa tumoral. La mediana de las concentraciones séricas en estado de equilibrio fue mayor en los pacientes que respondieron al tratamiento que en los pacientes sin respuesta. Las concentraciones séricas fueron más altas en los pacientes con tumores de los subtipos histológicos B, C y D de la IWF (International Working Formulation) que en los pacientes con el subtipo A. El rituximab era detectable en el suero de los pacientes 3-6 meses después de concluido el último tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

A 37 pacientes con LNH se les administraron 8 dosis de MabThera i.v. de 375 mg/m² en perfusión i.v. a intervalos semanales. La media de la C_{máx} aumentó con cada nueva perfusión, desde una media de 243 µg/mL (intervalo: 16-582 µg/mL) tras la primera perfusión hasta 550 µg/mL (intervalo: 171-1177 µg/mL) después de la octava.

El perfil farmacocinético del MabThera i.v. administrado en 6 infusiones de 375 mg/m² en asociación con 6 ciclos de quimioterapia CHOP fue similar al registrado tras la administración de MabThera i.v. solo.

Formulación subcutánea (1400 mg)

Estudio SparkThera (BP22333):

Se administró por vía s.c. MabThera en una dosis fija de 1400 mg durante el mantenimiento, después de al menos un ciclo de MabThera i.v. en dosis de 375 mg/m², en pacientes con linfoma folicular que habían respondido previamente a MabThera i.v. en la inducción. Los valores previstos de la media y la media geométrica de la C_{mín} en el ciclo 2 fueron mayores en el grupo de MabThera s.c. que en el grupo de MabThera i.v. Las medias geométricas con el esquema posológico de MabThera s.c. c2m y el esquema de MabThera i.v. c2m fueron, respectivamente, de 32,2 µg/mL y 25,9 µg/mL; con los esquemas de MabThera s.c. c3m y de MabThera i.v. c3m fueron, respectivamente, de 12,1 µg/mL y 10,9 µg/mL. De igual modo, la media y la media geométrica previstas del ABC_T en el ciclo 2 fueron mayores en el grupo de MabThera s.c. que en el grupo de MabThera i.v. Las medias geométricas con el esquema de MabThera s.c. c2m y el esquema de MabThera i.v. c2m fueron respectivamente de 5430 µg·día/mL y 4012 µg·día/mL; con el esquema de MabThera s.c. c3m y el esquema de MabThera i.v. c3m fueron, respectivamente, de 5320 µg·día/mL y 3947 µg·día/mL.

Estudio SABRINA (BO22334):

Se administró MabThera en una dosis fija de 1400 mg en inyección s.c., en el abdomen, a intervalos de 3 semanas. Pacientes con linfoma folicular CD20+ de grado 1, 2 o 3a que no habían recibido previamente tratamiento fueron asignados aleatoriamente, en una relación 1:1, a recibir MabThera s.c. (primer ciclo de MabThera i.v. en dosis de 375 mg/m², seguido por 7 ciclos de MabThera s.c.) o MabThera i.v. en dosis de 375 mg/m² (8 ciclos en total) en combinación con hasta 8 ciclos de quimioterapia CHOP o CVP administrada cada 3 semanas como parte del tratamiento de inducción. La media y la media geométrica de la C_{mín} en el ciclo 7 de la inducción (antes de administrar la dosis del ciclo 8) fueron mayores en el grupo de MabThera s.c. que en el grupo de MabThera i.v. La media geométrica fue de 134,6 µg/mL en el grupo de MabThera s.c. y de 83,1 µg/mL en el grupo de MabThera i.v.

De igual modo, la media y la media geométrica del ABC en el ciclo 7 de la inducción (antes de administrar la dosis del ciclo 8) fueron mayores en el grupo de MabThera s.c. que en el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

grupo de MabThera i.v. La media geométrica del ABC fue de 3778,9 $\mu\text{g}\cdot\text{día}/\text{mL}$ en el grupo de MabThera s.c. y de 2734,2 $\mu\text{g}\cdot\text{día}/\text{mL}$ en el grupo de MabThera i.v.

En un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con linfoma folicular que recibieron una perfusión o múltiples infusiones de MabThera i.v. en monoterapia o en combinación con quimioterapia, las estimaciones poblacionales del aclaramiento inespecífico (CL_1), el aclaramiento específico inicial (CL_2) (probablemente influido por la cifra de linfocitos B o la masa tumoral) y el volumen de distribución del compartimento central (V_1) fueron de 0,194 l/día, 0,535 l/día, y 4,37 l, respectivamente. La mediana estimada de la semivida de eliminación terminal de MabThera s.c. fue de 29,7 días (intervalo: 9,9-91,2 días).

En el conjunto de datos del análisis final de 403 pacientes que recibieron MabThera s.c. o i.v. en los estudios BP22333 (277 pacientes) y BO22334 (126 pacientes), la media del peso y la superficie corporal fue de 74,4 kg (intervalo: 43,9-130 kg) y 1,83 m² (intervalo: 1,34-2,48 m²), respectivamente. La media de la edad fue de 57,4 años (intervalo: 23-87 años). No hubo diferencias entre los parámetros demográficos y analíticos de los dos estudios. No obstante, las cifras iniciales de linfocitos B fueron notablemente inferiores en el estudio BP22333 que en el estudio BO22334, dado que los pacientes de BP22333 que participaron en el estudio habían recibido un mínimo de 4 ciclos de MabThera i.v. como inducción y al menos un ciclo de MabThera i.v. como mantenimiento, mientras que los pacientes del estudio BO22334 no habían recibido MabThera antes de entrar en el estudio. Solo se dispone de los datos sobre la masa tumoral inicial de los pacientes del estudio BO22334.

Se identificó la superficie corporal como la covariable principal. Todos los parámetros del aclaramiento y el volumen aumentaron con el tamaño corporal. Entre otras dependencias de covariables, el volumen central aumentó con la edad y la constante de absorción disminuyó con la edad (para los pacientes >60 años), pero se demostró que estas dependencias se traducían en cambios insignificantes de la exposición al rituximab. Se detectaron anticuerpos contra el fármaco solamente en 13 pacientes, sin que ello diera lugar a un aumento clínicamente importante del aclaramiento.

Leucemia linfocítica crónica

Formulación intravenosa

MabThera se administró en perfusión i.v. en una dosis de 375 mg/m² en el primer ciclo, que aumentó hasta 500 mg/m² en cada ciclo posterior, durante 5 dosis, en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en pacientes con LLC. La media de la $C_{\text{máx}}$ ($n = 15$) fue de 408 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (intervalo: 97-764 $\mu\text{g}/\text{mL}$) después de la quinta perfusión de 500 mg/m².

Artritis reumatoide

Tras la administración de dos infusiones i.v. de rituximab de 1000 mg cada una, con un intervalo de 2 semanas entre ambas, la media de la semivida terminal fue de 20,8 días (intervalo: 8,58-35,9 días), la media del aclaramiento sistémico fue de 0,23 l/día (intervalo:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

0,091-0,67 l/día) y la media del volumen de distribución en equilibrio fue de 4,6 l (intervalo: 1,7-7,51 l). El análisis farmacocinético poblacional de los mismos datos arrojó valores medios similares para el aclaramiento sistémico y la semivida: 0,26 l/día y 20,4 días, respectivamente. Un análisis farmacocinético poblacional reveló que la superficie corporal y el sexo eran las covariables más importantes para explicar la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Tras el ajuste en función de la superficie corporal, el volumen de distribución fue mayor y el aclaramiento más rápido en los hombres que en las mujeres. Las diferencias farmacocinéticas asociadas al sexo no se consideraron clínicamente importantes, por lo que no es necesario ajustar la dosis.

La farmacocinética del rituximab se evaluó en cuatro estudios tras administrar 2 dosis i.v. de 500 mg y de 1000 mg los días 1 y 15. En todos estos estudios, la farmacocinética del rituximab fue proporcional a la dosis en el intervalo limitado de las dosis evaluadas. La media de la $C_{m\acute{a}x}$ sérica del rituximab después de la primera perfusión fue de 157-171 $\mu\text{g/mL}$ al administrar 2 dosis de 500 mg y de 298-341 $\mu\text{g/mL}$ al administrar 2 dosis de 1000 mg. Tras la segunda perfusión, la media de la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 183-198 $\mu\text{g/mL}$ al administrar 2 dosis de 500 mg y de 355-404 $\mu\text{g/mL}$ al administrar 2 dosis de 1000 mg. La media de la semivida de eliminación terminal fue de 15-16,5 días al administrar 2 dosis de 500 mg y de 17-21 días al administrar 2 dosis de 1000 mg. La media de la $C_{m\acute{a}x}$ fue un 16-19 % más alta después de la segunda perfusión en comparación con la primera perfusión con ambas dosis.

La farmacocinética del rituximab se evaluó tras administrar 2 dosis i.v. de 500 mg y de 1000 mg como retratamiento en el segundo ciclo. La media de la $C_{m\acute{a}x}$ sérica de rituximab después de la primera perfusión fue de 170-175 $\mu\text{g/mL}$ al administrar 2 dosis de 500 mg y de 317-370 $\mu\text{g/mL}$ al administrar 2 dosis de 1000 mg. La $C_{m\acute{a}x}$ después de la segunda perfusión fue de 207 $\mu\text{g/mL}$ al administrar 2 dosis de 500 mg y de 377-386 $\mu\text{g/mL}$ al administrar 2 dosis de 1000 mg. La media de la semivida de eliminación terminal tras la segunda perfusión, después del segundo ciclo, fue de 19 días al administrar 2 dosis de 500 mg y de 21-22 días al administrar 2 dosis de 1000 mg. Los parámetros farmacocinéticos del rituximab fueron comparables en los dos ciclos de tratamiento.

Después de utilizar el mismo esquema posológico (2 dosis de 1000 mg i.v., con 2 semanas de diferencia), los parámetros farmacocinéticos en los pacientes con una respuesta inadecuada al tratamiento con inhibidores del TNF fueron similares, siendo la media de la concentración sérica máxima de 369 $\mu\text{g/mL}$ y la media de la semivida terminal de 19,2 días.

Pacientes adultos y pediátricos con granulomatosis con poliangeítis (de Wegener) (GPA) y poliangeítis microscópica (PAM)

Los parámetros de FC de los pacientes adultos y pediátricos con GPA/PAM que fueron tratados con cuatro dosis de 375 mg/m^2 de MabThera i.v. una vez por semana se resumen en la Tabla 22.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

Tabla 22. Farmacocinética poblacional en pacientes pediátricos (WA25615) y pacientes adultos (U2639s/ITN021AI) con GPA/PAM

Parámetro	Estadística	Estudio	
		GPA/PAM pediátricas (WA25615)	GPA/PAM del adulto (U2639s/ITN021AI)
N	Número de pacientes	25	97
Semivida terminal (días)	Mediana (Intervalo)	22 (11 a 42)	23 (9 a 49)
Aclaramiento (l/día)	Media (Intervalo)	0,221 (0,0996 a 0,381)	0,313 (0,116 a 0,726)
Volumen de distribución (l)	Media (Intervalo)	2,27 (1,43 a 3,17)	4,50 (2,25 a 7,39)

Los parámetros farmacocinéticos del rituximab en los pacientes con GPA y PAM parecen ser similares a los registrados en los pacientes con AR (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas, Distribución*).

Según lo indicado por un análisis de farmacocinética poblacional en pacientes pediátricos con GPA/PAM, los parámetros de FC del rituximab fueron similares en los pacientes adultos con GPA/PAM una vez tenido en cuenta el efecto de la superficie corporal en los parámetros de aclaramiento y de volumen.

3.2.3 Metabolismo

Sin texto.

3.2.4 Eliminación

V. 3.2.2 *Distribución*.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática

Pacientes pediátricos

Se evaluó el efecto de la superficie corporal en la farmacocinética del rituximab i.v. en un análisis de farmacocinética poblacional en el que se incluyó a 9 niños (≥ 6 a < 12 años) y 16 adolescentes (12 a < 18 años) con GPA/PAM. La superficie corporal fue una covariable significativa en cuanto a la farmacocinética del rituximab (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

3.3 DATOS NO CLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**3.3.1 Carcinogenicidad**

Sin texto.

3.3.2 Genotoxicidad

Sin texto.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

Sin texto.

3.3.4 Toxicidad en la reproducción

Sin texto.

3.3.5 Otros efectos**Formulación subcutánea**

La formulación s.c. contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), una enzima que se utiliza para aumentar la dispersión y la absorción de fármacos coadministrados cuando se administran por vía s.c. Es improbable que se produzca una absorción sistémica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL

de rHuPH20 tras la administración s.c. No obstante, en estudios farmacocinéticos y de toxicología realizados en animales se ha evidenciado una reducción del peso fetal y un aumento del número de resorciones después de la inyección de rHuPH20 cuando la exposición sistémica materna es comparable a la que se alcanzaría tras la administración accidental de una inyección i.v. rápida de un único vial de la formulación s.c. de MabThera en el ser humano, basándose en los supuestos más conservadores posibles. No hay datos indicativos de dismorfogénesis (es decir, teratogénesis) debida a la exposición sistémica a rHuPH20.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

Formulaciones intravenosa y subcutánea

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

Formulación intravenosa

Los viales se conservarán a 2-8 °C (en un refrigerador). No deben congelarse. El envase debe mantenerse en el acondicionamiento externo para protegerlo de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión preparada debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los periodos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario; normalmente no debería conservarse durante más de 24 horas a 2-8°C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Formulación subcutánea

Debe conservarse en un refrigerador (2-8 °C). No debe congelarse. El envase debe mantenerse en el acondicionamiento externo para protegerlo de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. En el caso de que no se use de inmediato, la preparación debe realizarse en condiciones asépticas controladas y validadas. Los periodos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario; normalmente no debería conservarse durante más de 48 horas a 2-8°C y 8 horas más a 30 °C expuesto a luz diurna difusa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Formulación intravenosa

Extraíga-se la cantidad necesaria de MabThera en condiciones asépticas y dilúyase hasta una concentración calculada de rituximab de 1-4 mg/mL en una bolsa de perfusión con solución salina al 0,9 %, estéril y apirógena, o una solución de glucosa al 5 %. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar que se forme espuma. Debe tenerse cuidado de asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Dado que el medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni producto bacteriostático, debe observarse una técnica aséptica. Los medicamentos parenterales han de examinarse visualmente antes de su administración por si presentaran partículas o cambios de color.

Las soluciones de MabThera i.v. preparadas para la perfusión permanecen física y químicamente estables durante 24 horas a 2-8 °C más otras 12 horas a temperatura ambiente.

Incompatibilidades

No se han descrito incompatibilidades entre MabThera i.v. y las bolsas o los equipos de perfusión de cloruro de polivinilo o polietileno.

Formulación subcutánea

La solución de MabThera s.c. (una vez transferida del vial a la jeringa) es física y químicamente estable durante 48 horas a 2-8 °C y 8 horas más a 30 °C expuesta a la luz diurna difusa.

MabThera s.c. se presenta en viales monodosis con solución estéril, sin conservantes y apirógena.

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre MabThera s.c. y el material de las jeringas de polipropileno o policarbonato o las agujas de acero inoxidable para la transferencia e inyección.

Formulaciones intravenosa y subcutánea

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícen-se los sistemas de recogida disponibles localmente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MABTHERA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
500 mg/50 mL**

En lo que respecta al uso y la eliminación de las jeringas y otros objetos punzocortantes medicinales, se seguirán estrictamente las siguientes indicaciones:

- Nunca se deben reutilizar las agujas ni las jeringas.
- Todas las agujas y las jeringas deben colocarse en un recipiente desechable para objetos punzocortantes.

Los productos medicinales o el material de desecho que no se haya utilizado se eliminarán de acuerdo con las normas locales.

4.3 PRESENTACIÓN

Viales de 10 mL (10 mg/mL)	X
Viales de 50 mL (10 mg/mL)	X
Viales de 11,7 mL (1400 mg/11,7mL)	X

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de Diciembre de 2018.