

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MabThera®**

Rituximab

1. DESCRIPCIÓN**1.1 Grupo farmacoterapéutico**

Agente antineoplásico

Código ATC: L01XC02

1.2 Forma farmacéutica

Concentrado para solución para infusión.

1.3 Vía de administración

Infusión intravenosa (i.v).

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

Producto estéril.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: rituximab.

MabThera/Rituxan es un líquido incoloro, límpido, estéril, sin conservantes y apirógeno, presentado en viales monodosis.

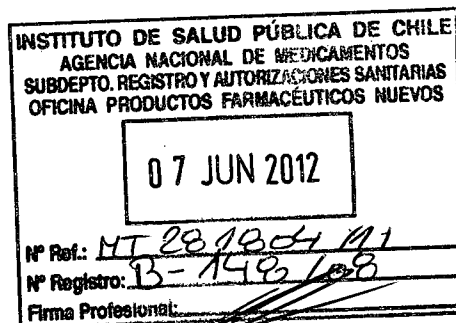
Viales monodosis. Viales con 100 mg/10 ml o 500 mg/50 ml.

Excipientes: citrato sódico, polisorbato 80, cloruro sódico, hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua para inyectables.

2. DATOS CLÍNICOS**2.1 Indicaciones terapéuticas***Linfomas no hodgkinianos*

MabThera/Rituxan está indicado para:

- el tratamiento de pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de células B CD20-positivas, recidivante o quimiorresistente;



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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

Leucemia linfocítica crónica

MabThera/Rituxan 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/Rituxan en asociación con metotrexato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa que no hayan respondido adecuadamente a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) o no los toleren.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

MabThera/Rituxan está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

2.2 Posología y forma de administración**Instrucciones generales**

MabThera/Rituxan debe administrarse en infusión intravenosa (i.v.), por una vía específica, en un entorno hospitalario con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un médico experimentado.

La solución para infusión preparada no debe administrarse en infusión rápida o en bolo i.v.

Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión de MabThera/Rituxan. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si MabThera/Rituxan no se administra con quimioterapia que contenga esteroides (v. Dosis habitual).



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Dosis habitual***Linfomas no hodgkinianos de bajo grado o foliculares******Tratamiento inicial***

La dosis recomendada de MabThera/Rituxan en monoterapia para pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal (SC), administrada en infusión i.v. (v. Primera infusión e Infusiones siguientes), una vez por semana, durante 4 semanas.

La dosis recomendada de MabThera/Rituxan en asociación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de SC por ciclo, durante un total de:

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

MabThera/Rituxan debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, tras la administración i.v. del componente glucocorticoide de la quimioterapia (si procede).

Retratamiento tras una recaída

Se ha vuelto a tratar con MabThera/Rituxan (375 mg/m² de SC en infusión i.v. semanal, durante 4 semanas) a pacientes que habían respondido inicialmente a este medicamento (v. 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/Rituxan en una dosis de 375 mg/m² de SC, una vez cada 2 meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años (12 infusiones).

Los pacientes en recidiva o refractarios que hayan respondido a la terapia de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera/Rituxan en una dosis de 375 mg/m² de SC, una vez cada 3 meses, hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 2 años.



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL*****Linfomas no hodgkinianos difusos de células B grandes***

MabThera/Rituxan debe utilizarse en asociación con el régimen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de MabThera/Rituxan es de 375 mg/m² de SC, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos tras la administración i.v. del componente glucocorticoide de CHOP. Los restantes componentes de la quimioterapia CHOP deben administrarse después de MabThera/Rituxan (v. Primera infusión e Infusiones siguientes).

Leucemia linfocítica crónica

Para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral, en los pacientes con LLC se recomienda la profilaxis con suficiente hidratación y la administración de uricostáticos desde 48 horas antes del comienzo del tratamiento. En los pacientes con LLC con un recuento linfocitario > 25 x 10⁹/l se recomienda administrar i.v. 100 mg de prednisona/prednisolona poco antes de la infusión de MabThera/Rituxan para reducir la tasa y la gravedad de reacciones agudas a la infusión y/o el síndrome de liberación de citocinas.

La dosis recomendada de MabThera/Rituxan en asociación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o en recidiva/refractarios es de 375 mg/m² de SC, administrada el día 1 del primer ciclo, seguida de 500 mg/m² de SC, 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 infusión de MabThera/Rituxan.

Primera infusión

Se recomienda una velocidad inicial de infusión de 50 mg/h, aumentable después a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Infusiones siguientes

Las infusiones siguientes de MabThera/Rituxan pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentándose ésta a continuación a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Ajustes posológicos durante el tratamiento

No se recomienda reducir la dosis de MabThera/Rituxan. Cuando se administre MabThera/Rituxan en asociación con quimioterapia, deben aplicarse las reducciones posológicas habituales para los quimioterápicos.

Artritis reumatoide (AR)

Una tanda de MabThera/Rituxan consiste en dos infusiones i.v. de 1.000 mg. La dosis recomendada de MabThera/Rituxan es de 1.000 mg en infusión i.v., seguida dos semanas después de una segunda infusión i.v. de 1.000 mg.

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

A las 24 semanas de una tanda debe evaluarse la necesidad de una nueva tanda, basándose el retratamiento en el retorno de una actividad residual o de la enfermedad a un nivel superior a 2,6 de la respuesta DAS28-VSG (tratamiento hasta remisión) (v. 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia en la AR). Antes de transcurridas 16 semanas no debe administrarse una nueva tanda.

Los pacientes deben recibir 100 mg de metilprednisolona i.v. 30 minutos antes de cada infusión de MabThera/Rituxan para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Primera infusión de cada tanda

Se recomienda una velocidad inicial de infusión de 50 mg/h, aumentable al cabo de 30 minutos a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Segunda infusión de cada tanda

Las infusiones siguientes de MabThera/Rituxan pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentable a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

La dosis recomendada de MabThera/Rituxan para el tratamiento de la VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión i.v., una vez por semana durante 4 semanas.

Para tratar los síntomas graves de vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día i.v. durante 1-3 días, en combinación con MabThera/Rituxan, seguido de prednisona oral, en una dosis de 1 mg/kg/día (no deben sobrepasarse los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico), durante el tratamiento con MabThera/Rituxan y después de éste.

Primera infusión: Se recomienda una velocidad inicial de infusión de MabThera/Rituxan de 50 mg/h, aumentable después a razón de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Infusiones siguientes: Las infusiones siguientes de MabThera/Rituxan pueden comenzarse a una velocidad de 100 mg/h, aumentándose ésta a continuación a razón de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Se recomienda la prevención de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en los pacientes con VAA durante el tratamiento con MabThera/Rituxan y después de éste.

2.2.1 Pautas posológicas especiales***Niños y adolescentes:***

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de MabThera/Rituxan en niños y adolescentes.

Ancianos:

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

2.3 Contraindicaciones

MabThera/Rituxan está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia al rituximab, a cualquier otro componente del producto o a proteínas murinas.

2.4 Advertencias y precauciones**2.4.1 Advertencias y precauciones generales****Pacientes con linfoma no hodgkiniano o leucemia linfocítica crónica***Reacciones relacionadas con la infusión*

La administración de MabThera/Rituxan en infusión comporta reacciones que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas u otros mediadores químicos. Clínicamente, una reacción grave relacionada con la infusión puede ser indistinguible de una reacción alérgica o del síndrome de liberación de citocinas. En el uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace fatal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión se presentaron habitualmente al cabo de 30 minutos a 2 horas de iniciada la primera infusión de MabThera/Rituxan, 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. 2.4 Advertencias y precauciones y 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 infusión. Los síntomas de una reacción a la infusión suelen ser reversibles una vez suspendida la infusión. Se recomienda tratar con difenhidramina y acetaminofeno los síntomas relacionados con la infusión. El tratamiento complementario con broncodilatadores o suero fisiológico i.v. podría estar indicado asimismo. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior (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 infusión que no comportaban peligro de muerte han terminado todo el tratamiento con MabThera/Rituxan. 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 infusión. Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas o de otro tipo tras la administración intravenosa de proteínas. Ante la eventualidad de una reacción alérgica a MabThera/Rituxan, debe disponerse de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato.

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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 infusión especialmente graves, el tratamiento con MabThera/Rituxan exige una precaución extrema. A estos pacientes se los debe mantener bajo una vigilancia muy estrecha durante toda la primera infusión. Además, se debe evaluar en ellos la conveniencia de una velocidad de infusión reducida en la primera infusión o de fraccionar la dosis en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo siguiente si el recuento leucocitario es aún $> 25 \times 10^9/l$.

Episodios pulmonares

Los episodios pulmonares han consistido en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de ellos estuvieron precedidos de broncospasmo y disnea graves. 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 infusión, 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 infusión. En caso de trastornos pulmonares graves, la infusión ha de retirarse inmediatamente (v. 2.2 Posología y forma de administración) y debe instaurarse un tratamiento agresivo de los síntomas.

Lisis tumoral aguda

MabThera/Rituxan 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 (por ejemplo: hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda o concentraciones altas de LDH) compatibles con el síndrome de lisis tumoral tras la primera infusión de MabThera/Rituxan. Se considerará la conveniencia de profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes en riesgo de lisis tumoral aguda (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 LCM). 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 limitado de casos, tras el tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas se ha administrado MabThera/Rituxan junto con un tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral.

Episodios cardiovasculares

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Dada la posibilidad de hipotensión durante la infusión de MabThera/Rituxan, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la infusión hasta el final de la misma. Se han descrito angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, en pacientes tratados con MabThera/Rituxan. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Vigilancia del hemograma

Aunque MabThera/Rituxan en monoterapia no es mielodepresor, 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/Rituxan se ha administrado a pacientes sometidos a autotrasplante 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 determinar la fórmula sanguínea, incluido el recuento plaquetario, durante la monoterapia con MabThera/Rituxan. Cuando MabThera/Rituxan se administre con el régimen CHOP o CVP, deben realizarse periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones

No debe iniciarse el tratamiento con MabThera/Rituxan en pacientes con infecciones graves activas.

Hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación de una hepatitis B, incluidos informes de hepatitis fulminante, algunos de ellos letales, en sujetos que estaban recibiendo rituximab, aunque la mayoría de ellos también estaban expuestos a quimioterapia citotóxica. Tanto la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores confusores de los informes.

En pacientes de alto riesgo se considerará la idoneidad de un test del virus de la hepatitis B (VHB) antes de comenzar el tratamiento con MabThera/Rituxan. A los portadores de hepatitis B y a los pacientes con antecedentes de hepatitis B se los debe mantener en estrecha vigilancia de signos clínicos y analíticos de infección activa por VHB durante varios meses después del tratamiento con MabThera/Rituxan.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) durante la utilización de MabThera/Rituxan en pacientes con LNH o LLC (v. 2.6 Reacciones adversas y 2.6.2 Experiencia tras la comercialización). La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera/Rituxan en asociación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Immunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con MabThera/Rituxan; no se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos.

Los pacientes tratados con MabThera/Rituxan pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, dado el caso pueden disminuir las tasas de respuesta. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con MabThera/Rituxan en monoterapia presentaron una tasa de respuesta menor que sujetos de control sanos no tratados a la vacunación con antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y neoantígeno KLH (*keyhole limpet haemocyanin*) (4% frente al 69% en la evaluación de un aumento a más del doble del título de anticuerpos).

Los títulos preterapéuticos medios de anticuerpos contra diversos antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvieron durante un mínimo de 6 meses tras el tratamiento con MabThera/Rituxan.

Pacientes con artritis reumatoide (AR) y pacientes con vasculitis asociada a ANCA (VAA)

No se conocen la eficacia y la seguridad de MabThera/Rituxan en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias que no sean la artritis reumatoide y la vasculitis asociada a ANCA.

Reacciones relacionadas con la infusión

La administración de MabThera/Rituxan comporta reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden guardar relación con la liberación de citocinas u otros mediadores químicos. En los pacientes con AR, la premedicación con glucocorticoides por vía i.v. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones (v. 2.6 Reacciones adversas). En los pacientes con VAA, MabThera/Rituxan se administró en combinación con dosis mayor de glucocorticoides i.v. (v. 2.2 Posología y forma de administración), que puede reducir la incidencia y la gravedad de estas reacciones.

En los pacientes con AR, la mayoría de las reacciones a la infusión eran leves o moderadas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación faríngea, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

experimentaron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier tanda que tras la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de MabThera/Rituxan que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas que se notificaron correspondieron a la primera infusión de la primera tanda (v. 2.6 Reacciones adversas). Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras la disminución de la velocidad de infusión o la interrupción de MabThera/Rituxan y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero fisiológico i.v., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior (reduciéndola, por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas o de otro tipo tras la administración i.v. de proteínas a pacientes. Durante la administración de MabThera/Rituxan es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones alérgicas (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos, glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con VAA eran similares a las observadas en los pacientes con AR (v. Vasculitis asociada a ANCA en 2.6 Reacciones adversas).

Episodios cardiovasculares

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

Se han descrito angina de pecho y arritmias cardíacas como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio en pacientes con LNH tratados con MabThera/Rituxan. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente durante las infusiones a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Infecciones

Considerando el mecanismo de acción de MabThera/Rituxan y sabiendo que las células B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria fisiológica, los pacientes pueden correr un riesgo más alto de infección tras el tratamiento con MabThera/Rituxan. MabThera/Rituxan no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de CD4 o CD8). Los médicos deben extremar la precaución ante la administración de MabThera/Rituxan a pacientes con antecedentes de infección recurrente o crónica o con enfermedades subyacentes que puedan incrementar su predisposición a contraer una infección grave (v. 2.6 Reacciones adversas). A los pacientes que sufran una infección tras el tratamiento con

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

MabThera/Rituxan, se los someterá a una pronta evaluación y se les aplicará el tratamiento adecuado.

Entre los pacientes con LNH tratados con rituximab en asociación con quimioterapia antineoplásica han sido muy raros los casos de reactivación de la hepatitis B (v. 2.4 Advertencias y precauciones, Pacientes con linfoma no hodgkiniano).

Entre los pacientes con RA y VAA tratados con MabThera/Rituxan se han descrito casos de reactivación de una hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han descrito casos de LEMP letal tras la utilización de MabThera/Rituxan para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, la AR inclusive. Varios casos, pero no todos los notificados, presentaban factores potenciales de riesgo de LEMP, incluidos enfermedad subyacente, tratamiento inmunodepresor de larga duración o quimioterapia. LEMP se ha descrito también en pacientes con enfermedades autoinmunitarias no tratados con MabThera/Rituxan. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con MabThera/Rituxan. Por consiguiente, no se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos mientras dure el tratamiento con MabThera/Rituxan o la depleción de células B periféricas.

Los pacientes tratados con MabThera/Rituxan pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden ser menores.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado vacunal del paciente antes del tratamiento con MabThera/Rituxan y aplicar las directrices de inmunización actuales. La vacunación debe haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de MabThera/Rituxan.

En un estudio aleatorizado y comparativo con metotrexato en monoterapia, pacientes con AR tratados con MabThera/Rituxan y metotrexato tuvieron tasas comparables de respuesta al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%) y tasas menores de respuesta a la vacuna neumocócica polisacárida (43% frente al 82% a por lo menos 2 serotipos neumocócicos) y al neoantígeno KLH (47% frente al 93%) cuando se administraban al



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

menos 6 meses después de MabThera/Rituxan. Si fueran necesarias vacunaciones con virus no vivos durante el tratamiento con MabThera/Rituxan, deberían estar terminadas al menos 4 semanas antes de empezar la próxima tanda de MabThera/Rituxan.

En la experiencia global del tratamiento repetido con MabThera/Rituxan de pacientes con AR a lo largo de un año, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, virus de la gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico era similar, en general, a las proporciones antes de comenzar el tratamiento.

Pacientes no tratados previamente con metotrexato

No se recomienda administrar MabThera/Rituxan a pacientes no tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido un balance favorable de riesgos y beneficios.

2.4.2 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han efectuado estudios sobre el efecto de MabThera/Rituxan en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria, pero la actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta ahora no indican que sea probable un efecto tal.

2.4.3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hasta el presente son limitados los datos sobre la posibilidad de interacción farmacológica con MabThera/Rituxan.

En los pacientes con LLC, la coadministración con MabThera/Rituxan no parecía tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina y la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni de la ciclofosfamida en la farmacocinética de MabThera/Rituxan.

La coadministración de MTX no tenía ningún efecto en la farmacocinética de MabThera/Rituxan en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o antiquméricos (HACA) pueden experimentar reacciones alérgicas si reciben otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o para diagnóstico.

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

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****2.5 Uso en poblaciones especiales****2.5.1 Embarazo**

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

Los estudios de toxicidad en el desarrollo realizados con macacos de Java (*Macaca fascicularis*) no han revelado ningún indicio de embriotoxicidad en el útero. En las crías recién nacidas de madres expuestas a MabThera/Rituxan se observó depleción de poblaciones de células B durante la fase posnatal.

No se han estudiado en ensayos clínicos las cifras de células B en neonatos humanos tras la exposición materna a MabThera/Rituxan. Aunque no hay datos adecuados y bien controlados de estudios en mujeres embarazadas, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos lactantes de madres expuestas al rituximab durante el embarazo. Por ello, MabThera/Rituxan no debe administrarse a mujeres embarazadas, salvo que los beneficios esperados sean mayores que el riesgo.

Las mujeres en edad fértil deben aplicar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MabThera/Rituxan y los 12 meses siguientes.

2.5.2 Lactancia

No se sabe si el rituximab pasa a la leche materna. Teniendo en cuenta, sin embargo, que las IgG de la madre pasan a la leche materna, no debe administrarse MabThera/Rituxan a madres lactantes.

2.6 Reacciones adversas**2.6.1 Ensayos clínicos****Experiencia obtenida en estudios clínicos de hematología**

En las tablas siguientes se resume la frecuencia de reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos con MabThera/Rituxan en monoterapia o en asociación con quimioterapia. Estas RA se produjeron en estudios con un solo grupo o con una diferencia mínima del 2% frente al grupo de control 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 están enumeradas dentro de cada grupo de frecuencia por orden descendente de gravedad. Las frecuencias se definen como muy frecuente $\geq 1/10$, frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$ o poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$.



MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MabThera/Rituxan en monoterapia / terapia de mantenimiento

Las RA de la tabla 1 se basan en los datos de estudios con un solo grupo en 356 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron semanalmente MabThera/Rituxan en monoterapia como tratamiento o retratamiento de un linfoma no hodgkiniano hasta 4 semanas en la mayoría de los casos, así como en los datos de 25 pacientes tratados con dosis distintas a 375 mg/m² en número de cuatro dosis y hasta 500 mg/m² en una dosis única en el marco de la investigación clínica de fase I (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia). La tabla también contiene las RA basadas en los datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron MabThera/Rituxan como terapia de mantenimiento por espacio de hasta 2 años tras la respuesta a la terapia de inducción con CHOP o R-CHOP (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/Rituxan.

Tabla 1 Resumen de las RA notificadas en pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que habían recibido MabThera/Rituxan en monoterapia (n = 356) o como terapia de mantenimiento (n = 166) en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente (> 10%)	Frecuente (>1% - < 10%)	Poco frecuente (>0.1% - < 1%)
Infecciones e infestaciones	infección bacteriana, infección vírica	septicemia, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección respiratoria, infección fúngica, infección de etiología desconocida	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia, leucocitopenia	anemia, trombocitopenia	trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunitario	angioedema	hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		hiperglucemia, adelgazamiento, edema periférico, edema facial, aumento de la LDH, hipocalcemia	
Trastornos psiquiátricos			depresión, nerviosismo

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Trastornos del sistema nervioso		parestesias, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	disgeusia
Trastornos oculares		trastorno de la secreción lacrimal, conjuntivitis	
Trastornos auditivos y laberínticos		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, hipotensión ortostática, hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		broncospasmo, 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 faríngea	agrandamiento abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, exantema	urticaria, + alopecia, sudoración, sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor cervical, dolor	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome seudogripal	dolor en el sitio de infusión
Exploraciones complementarias	disminución de la IgG		

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La frecuencia de cada entrada se basó en las reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo de las entradas marcadas con "+", en las que el recuento se basó sólo en las reacciones graves (grado ≥ 3 de los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer [NCI]). Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

MabThera/Rituxan en asociación con quimioterapia en los LNH y la LLC

Las RA enumeradas en la tabla 2 se basan en los datos del grupo de MabThera/Rituxan en estudios clínicos controlados que se produjeron además de los observados en la monoterapia y la terapia de mantenimiento o con una frecuencia mayor: 202 pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) tratados con R-CHOP, así como 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP o R-CVP, respectivamente, y 397 pacientes con LLC no tratados previamente y 274 con LLC recidivante/refractaria tratados con MabThera/Rituxan en asociación 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 LDCBG (n = 202), R-CHOP contra linfomas foliculares (n = 234), R-CVP contra linfomas foliculares (n = 162) o R-FC contra leucemia linfocítica crónica en pacientes no tratados (n = 397) previamente o en recidiva/refractarios (n = 274)

Clasificación por órganos y sistemas	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 febril, trombocitopenia	pancitopenia, granulocitopenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	alopecia	trastornos de la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fatiga, escalofríos

*incluye reactivación e infecciones primarias; frecuentemente sobre la base de un régimen R-FC en la LLC recidivante/refractaria



MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El recuento se basó con frecuencia únicamente en las reacciones graves, definidas en los estudios clínicos como grado ≥ 3 de los Criterios Comunes de Toxicidad del NCI.
Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

Los términos siguientes se han notificado como acontecimientos adversos; ahora bien, se notificaron con una incidencia similar ($< 2\%$ de diferencia entre los grupos) o menor en los grupos de MabThera/Rituxan que en los de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección urinaria, choque séptico, superinfección pulmonar, infección de un implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinitis, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastorno sensorial, trombosis venosa, mucositis (sin especificar), síndrome seudogripal, edema de las extremidades inferiores, fracción de eyección anormal, pirexia, deterioro del estado físico general, caída, fallo multiorgánico, trombosis venosa profunda, hemocultivo positivo, control inadecuado de diabetes mellitus.

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

Más información sobre reacciones adversas graves seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

Monoterapia *durante* *4* *semanas*

En asociación con la infusión de MabThera/Rituxan se han producido hipotensión, fiebre, escalofríos, urticaria, broncospasma, angioedema, náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubefacción y dolor en el sitio de la enfermedad como parte de un complejo sintomático relacionado con la infusión. La mayoría de los pacientes experimentaron tales síntomas relacionados con la infusión con la primera infusión de MabThera/Rituxan (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales). La incidencia de síntomas relacionados con la infusión descendió del 77% (7% de grado 3 o 4) con la primera infusión a aproximadamente un 30% (2% de grado 3 o 4) con la cuarta infusión y al 14% (ninguno de grado 3 o 4) con la octava.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

En el 41% de los pacientes se notificaron signos y síntomas no graves evocadores de una reacción relacionada con la infusión como trastornos generales (principalmente astenia, pirexia, enfermedad de tipo gripal y dolor) y en el 7% como trastornos del sistema inmunitario (hipersensibilidad). Reacciones graves relacionadas con la infusión se produjeron en $< 1\%$ de los pacientes.



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL***Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los LDCBG, R-FC en la LLC)*

Reacciones graves relacionadas con la infusión se produjeron en hasta un 12 % de todos los pacientes en el primer ciclo de rituximab en asociación con quimioterapia. La incidencia de reacciones graves relacionadas con la infusión había descendido a menos del 1% en el octavo ciclo. Los signos y síntomas coincidían con los observados durante la monoterapia (v. 2.4 Advertencias y precauciones y 2.6 Reacciones adversas, MabThera/Rituxan en monoterapia), pero también comprendían dispepsia, exantema, hipertensión, taquicardia y rasgos del síndrome de lisis tumoral. Otras reacciones adversas notificadas con R-quimioterapia en casos aislados fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Infecciones*Monoterapia durante 4 semanas*

MabThera/Rituxan provocó la depleción de células B en un 70-80% de los pacientes, pero sólo en una minoría de los ellos se acompañó de una reducción de las inmunoglobulinas séricas. Se describieron episodios infecciosos, independientemente de la valoración causal, en el 30,3% de 356 pacientes: el 18,8% de ellos presentaban infecciones bacterianas; el 10,4%, infecciones víricas; el 1,4%, micosis, y el 5,9% restante, infecciones de etiología desconocida. En un 3,9% de los pacientes se describieron infecciones graves (grado 3 o 4), sepsis inclusive: el 1,4% durante el periodo de tratamiento, y el 2,5% restante, durante el periodo de seguimiento.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

La proporción de pacientes con infecciones de grado 1 a 4 fue del 25% en el grupo de observación y del 45% en el grupo de MabThera/Rituxan, siendo la infección grave (grado 3 o 4) en el 3% de los pacientes del grupo de observación y en el 11% de los que recibieron terapia de mantenimiento con MabThera/Rituxan. Las infecciones graves notificadas en \geq 1% de los pacientes del grupo de MabThera/Rituxan fueron neumonía (2%), infección respiratoria (2%), infección febril (1%) y herpes zoster (1%). En una gran proporción de las infecciones (de todos los grados), el agente infeccioso no se especificó o aisló; ahora bien, cuando se especificó, los agentes infecciosos notificados con más frecuencia fueron bacterias (grupo de observación: 2%; grupo de MabThera/Rituxan: 10%), virus (grupo de observación: 7%; grupo de MabThera/Rituxan: 11%) y hongos (grupo de observación: 2%; grupo de MabThera/Rituxan: 4%). No se observó toxicidad acumulativa por lo que respecta a las infecciones notificadas en el periodo de mantenimiento de 2 años.

Los datos de un estudio clínico de fase III incluían dos casos de LEMP en pacientes con LNH ocurridos tras la progresión de la enfermedad y el retratamiento (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los LDCBG, R-FC en la LLC)

En el estudio con R-CVP, la proporción total de pacientes con infecciones o infestaciones

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

durante el tratamiento y los primeros 28 días siguientes a su terminación era comparable en los grupos de tratamiento (R-CVP: 33%; CVP: 32%). Las infecciones más frecuentes eran de las vías respiratorias superiores y se notificaron en el 12,3% de los pacientes tratados con R-CVP y el 16,4% de los que recibieron CVP; en la mayoría de los casos, las infecciones consistieron en nasofaringitis. Infecciones graves se notificaron en el 4,3% de los pacientes tratados con R-CVP y el 4,4% de los que recibieron CVP. En este estudio no se notificó ninguna infección que comportara peligro de muerte.

En el estudio con R-CHOP, la incidencia global de infecciones de grado 2 a 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 a 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 candidosis localizadas durante el periodo de tratamiento. La incidencia de herpes zoster de grado 2 a 4, incluido el herpes zoster oftálmico, fue también mayor en el grupo de R-CHOP (4,5%) que en el grupo de CHOP (1,5%); de los 9 casos registrados en el grupo de R-CHOP, 7 ocurrieron durante la fase de tratamiento. La proporción de pacientes con infecciones de grado 2 a 4 o neutropenia febril fue del 55,4% en el grupo de R-CHOP y del 51,5% en el grupo de CHOP. Neutropenia febril (sin infección simultánea documentada) se notificó únicamente durante el periodo de tratamiento, en el 20,8% de los pacientes tratados con R-CHOP y el 15,3% de los que habían recibido CHOP.

En los pacientes con LLC, la incidencia global de infecciones de grado 3 o 4 durante el tratamiento y los primeros 28 días siguientes a su terminación era comparable en los dos grupos de tratamiento (R-FC: 18%; FC: 17%) y en los pacientes con recidiva/refractarios (R-FC: 19%; FC: 18%). La incidencia de hepatitis B de grado 3 o 4 (reactivación e infección primaria) fue del 2% en el grupo de R-FC frente al 0% en el grupo de FC.

Manifestaciones hematológicas

Monoterapia durante 4 semanas
Neutropenia grave (grado 3 o 4) se notificó en el 4,2% de los pacientes; anemia grave, en el 1,1%, y trombocitopenia grave, en el 1,7%. También se han notificado un caso único de anemia aplásica transitoria (aplasia pura de la serie roja) y dos casos de anemia hemolítica tras la administración de MabThera/Rituxan.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Leucocitopenia (todos los grados) se produjo en el 21% de los pacientes del grupo de observación frente al 29% en el grupo de MabThera/Rituxan, y neutropenia se notificó en el 12% de los pacientes del grupo de observación y el 23% de los del grupo de MabThera/Rituxan. La incidencia de leucocitopenia (grupo de observación: 2%; grupo de MabThera/Rituxan: 5%) y neutropenia (grupo de observación: 4%; grupo de MabThera/Rituxan: 10%) de grado 3 o 4 fue mayor en el grupo de MabThera/Rituxan que en



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

el de observación. La incidencia de trombocitopenia de grado 3 o 4 (grupo de observación: 1%; grupo de MabThera/Rituxan: < 1%) fue baja.

Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los LDCBG, R-FC en la LLC)

Neutropenia grave (grado 3 o 4): La incidencia de neutropenia de grado 3 o 4 en los grupos de MabThera/Rituxan fue mayor que en los grupos de quimioterapia: en el estudio con R-CVP, la incidencia de neutropenia fue del 24% en el grupo de R-CVP frente al 14% en el grupo de CVP. Estos resultados analíticos se notificaron como acontecimientos adversos y dieron lugar a la intervención médica en el 3,1% de los pacientes tratados con R-CVP y el 0,6% de los que recibieron CVP. La incidencia mayor de neutropenia en el grupo de R-CVP no se acompañó de una incidencia mayor de infecciones e infestaciones. En el estudio con R-CHOP, la incidencia de neutropenia grave fue del 97% en el grupo de R-CHOP frente al 88% en el grupo de CHOP. En los pacientes con LLC no tratados previamente, neutropenia de grado 3 o 4 se notificó como acontecimiento adverso en el 30% del grupo de R-FC y el 19% del grupo de FC. En los pacientes con LLC recidivante/refractaria, la incidencia de neutropenia grave de grado 3 o 4 fue ligeramente mayor en el grupo de R-FC (42%) que en el de FC (40%).

Leucocitopenia grave (grado 3 o 4): En el estudio con R-CHOP, la incidencia de leucocitopenia grave fue del 88% en el grupo de R-CHOP frente al 79% en el grupo de CHOP. En el tratamiento de primera línea de la LLC, leucocitopenia de grado 3 o 4 se registró en más pacientes tratados con R-FC (23%) que con FC (12%). En los pacientes con LLC recidivante/refractaria, la incidencia global de leucocitopenia de grado 3 o 4 fue comparable en los grupos de tratamiento (R-FC: 4%; FC: 3%).

Anemia y trombocitopenia graves (grado 3 o 4): No se observaron diferencias relevantes entre los grupos por lo que respecta a anemia y trombocitopenia de grado 3 o 4. En el estudio con R-CVP, la incidencia de anemia fue del 0,6% en el grupo de R-CVP frente al 1,9% en el grupo de CVP. La incidencia de trombocitopenia fue del 1,2% en el grupo de R-CVP frente al 0% en el grupo de CVP. En el estudio con R-CHOP, la incidencia de anemia fue del 14% en el grupo de R-CHOP frente al 19% en el grupo de CHOP. La incidencia de trombocitopenia fue del 15% en el grupo de R-CHOP frente al 16% en el grupo de CHOP. El tiempo transcurrido hasta la recuperación de todas las alteraciones hematológicas fue similar en ambos grupos. En el estudio sobre tratamiento de primera línea de la LLC se notificó anemia de grado 3 o 4 en el 4% de los pacientes tratados con R-FC frente al 7% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 o 4 en el 7% del grupo de R-FC frente al 10% en el grupo de FC. En el estudio de la LLC recidivante/refractaria se notificó anemia de grado 3 o 4 en el 12% de los pacientes tratados con R-FC frente al 13% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 o 4 en el 11% del grupo de R-FC frente al 9% del grupo de FC.

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**Episodios cardiovasculares*Monoterapia durante 4 semanas*

En el 18,8% de los pacientes se describieron acontecimientos adversos de tipo cardiovascular durante el periodo de tratamiento. Los más frecuentes fueron hipotensión e hipertensión. Dos pacientes (0,6%) presentaron arritmia de grado 3 o 4 (incluidas taquicardia ventricular y supraventricular) durante una infusión i.v. de MabThera/Rituxan, y un paciente con antecedentes de infarto de miocardio sufrió angina de pecho, que evolucionó a infarto al cabo de 4 días.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

La incidencia de trastornos cardíacos de grado 3 o 4 fue comparable en los dos grupos (observación: 4%; MabThera/Rituxan: 5%). Episodios cardíacos graves se notificaron en < 1% de los pacientes del grupo de observación y el 3% de los del grupo de MabThera/Rituxan y consistieron en fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), insuficiencia ventricular izquierda (< 1%) e isquemia miocárdica (< 1%).

Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los LDCBG, R-FC en la LLC)

En el estudio con R-CVP, la incidencia global de trastornos cardíacos en la población de estudio de la seguridad fue baja (R-CVP: 4%; CVP: 5%), y no hubo diferencias relevantes entre los grupos de tratamiento.

En el estudio con R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 o 4 –sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de taquicardia supraventricular, aleteo auricular o fibrilación auricular– fue superior en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9%) que en el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5%). Todas estas arritmias se presentaron en relación con la infusión de MabThera/Rituxan o estaban asociadas 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 otras reacciones adversas cardíacas de grado 3 o 4, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o signos de cardiopatía isquémica.

En la LLC, la incidencia global de trastornos cardíacos de grado 3 o 4 fue baja tanto en el estudio como tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 3%) como en el estudio de pacientes en recidiva/refractarios (R-FC: 4%; FC: 4%).

Concentraciones de IgG*Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años*

Tras la terapia de inducción, la mediana de las cifras de IgG estaba por debajo del límite inferior de normalidad (LIN) (< 7 g/l) en ambos grupos: observación y MabThera/Rituxan.



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

En el grupo de observación, la mediana de las cifras de IgG aumentó después por encima del LIN; en cambio, durante el tratamiento con MabThera/Rituxan 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/Rituxan a lo largo de todo el periodo de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36% al cabo de 2 años).

Manifestaciones neurológicas*Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los LDCBG, R-FC en la LLC)*

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) del grupo de R-CHOP –todos ellos con factores de riesgo cardiovascular– presentaron accidentes cerebrovasculares de tipo tromboembólico durante el primer ciclo de tratamiento. No se apreciaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a incidencia de otros episodios tromboembólicos. En cambio, tres pacientes (1,5%) del grupo de CHOP sufrieron episodios cerebrovasculares, todos ellos durante el periodo de seguimiento.

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

Subpoblaciones*Monoterapia durante 4 semanas**Ancianos (≥ 65 años)*

La incidencia de RA de cualquier tipo y de RA de grado 3 o 4 fue similar en los ancianos (n = 94) y los pacientes más jóvenes (n = 237) (88,3% frente al 92,0% para cualquier RA y 16,0% frente al 18,1% para RA de grado 3 o 4).

Politerapia*Ancianos (≥ 65 años)*

La incidencia de acontecimientos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes ancianos (≥ 65 años) que en los más jóvenes entre los pacientes con LLC no tratada previamente o recidivante/refractaria.

Enfermedad voluminosa (bulky)

La incidencia de RA de grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes con enfermedad voluminosa (n = 39) que en los pacientes sin afección voluminosa (n = 195, 25,6% frente al 15,4%). En

MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

cambio, la incidencia de RA de cualquier tipo fue similar en ambos grupos (92,3% en el de enfermedad voluminosa frente al 89,2% en el de enfermedad no voluminosa).

Retratamiento con monoterapia

El porcentaje de pacientes que notificaron RA de cualquier tipo o RA de grado 3 o 4 tras el retratamiento con nuevas tandas de MabThera/Rituxan (n = 60) fue similar al descrito tras la exposición inicial (n = 203; 95,0% frente al 89,7% para cualquier RA y 13,3% frente al 14,8% para RA de grado 3 o 4).

Experiencia de los ensayos clínicos en la artritis reumatoide

A continuación se resume el perfil de seguridad de MabThera/Rituxan en el tratamiento de pacientes con AR moderada o grave. En la población expuesta, más de 3.000 pacientes recibieron como mínimo una tanda de tratamiento y se los mantuvo en seguimiento entre 6 meses y más de 5 años, equivaliendo la exposición global a 7.198 años-paciente; aproximadamente 2.300 pacientes recibieron dos o más tandas de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

Las RA enumeradas en la tabla 3 se basan en los datos de los periodos controlados con placebo de cuatro estudios clínicos multicéntricos de la AR. Los pacientes que recibieron MabThera/Rituxan diferían entre los diferentes estudios: desde pacientes con AR activa en fase precoz no tratados previamente con MTX hasta pacientes con una respuesta inadecuada al MTX (MTX-RI), pasando por pacientes con una respuesta inadecuada a los tratamientos anti-TNF (TNF-RI) (v. 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia).

Se administraron 2 veces 1.000 mg o 2 veces 500 mg de MabThera/Rituxan, separadas por un intervalo de dos semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana) (v. 2.2 Posología y forma de administración en la AR). Las RA enumeradas en la tabla 3 son las observadas con una frecuencia de al menos el 2%, con una diferencia de al menos el 2% frente al grupo de control, y se presentan independientemente de la dosis. Las frecuencias de la tabla 3 y la nota correspondiente se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3 Resumen de RA notificadas en pacientes con artritis reumatoide dentro del periodo de control de ensayos clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
--------------------------------------	---------------	-----------



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección respiratoria alta, infección urinaria	Bronquitis. Sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis (pie de atleta)
Trastornos del sistema inmunitario Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la infusión	*Reacciones relacionadas con la infusión: (hipertensión, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación faríngea, sofocos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesias, migraña, mareos, ciática
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia
Trastornos psíquicos		Depresión, ansiedad
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras bucales, dolor epigástrico
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis

† En esta tabla están incluidos todos los acontecimientos adversos con una diferencia de incidencia en los pacientes tratados con MabThera/Rituxan $\geq 2\%$ en comparación con placebo.

* Acontecimientos clínicamente importantes notificados en pocas ocasiones y asociados a RRI han sido: edema generalizado, broncospasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia y reacción anafilactoide.

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

En toda la población expuesta, el perfil de seguridad coincidía con el observado en el periodo controlado de los estudios clínicos, y no se identificó ninguna nueva RA.

Múltiples tandas de tratamiento:

El perfil de RA de múltiples tandas de tratamiento es similar al observado tras la primera exposición. El perfil de seguridad mejoró en las tandas siguientes a causa de un descenso de las RRI, las agudizaciones de RA y las infecciones, todas ellas más frecuentes en los 6 primeros meses de tratamiento.

Más información sobre reacciones adversas medicamentosas seleccionadas:*Reacciones relacionadas con la infusión:*

En los estudios clínicos, las RA más frecuentes tras la administración de MabThera/Rituxan fueron las reacciones relacionadas con la infusión. De los 3.095 pacientes tratados con MabThera/Rituxan, 1.077 (35%) experimentaron al menos una RRI. La inmensa mayoría de las RRI eran de grado 1 o 2 según los criterios NCI-CTC. En los estudios clínicos, menos del 1% de los pacientes (14 de 3.095) con AR que habían recibido una infusión de MabThera/Rituxan, en cualquier dosis, experimentaron una RRI grave. No hubo ninguna RRI de grado 4 según los criterios NCI-CTC y ninguna muerte por RRI. La proporción de acontecimientos de grado 3 según los criterios NCI-CTC y de RRI que condujeron al abandono disminuyó progresivamente y fueron raros a partir de la tanda 3.

En 720/3.095 (23%) pacientes se observaron signos o síntomas indicativos de RRI (náuseas, prurito, fiebre, urticaria/exantema, escalofríos, pirexia, estornudos, edema angioneurótico, irritación faríngea, tos y broncospasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) tras la primera infusión de la primera exposición a MabThera/Rituxan. La premedicación con glucocorticoides por vía i.v. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones (v. 2.4 Advertencias y precauciones en la AR).

Infecciones:

La tasa global de infección fue de aproximadamente 97 por 100 años-paciente entre los pacientes tratados con MabThera/Rituxan. Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias superiores y del aparato urinario. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 4 por 100 años-paciente; algunas de ellas fueron letales. Además de las AR recogidas en la tabla 3, entre los acontecimientos clínicamente graves también se halla la neumonía, con una frecuencia del 1,9%.

Neoplasias malignas:

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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

Experiencia adquirida en estudios clínicos en las vasculitis asociadas a ANCA (VAA)

En el estudio clínico de la VAA, 99 pacientes recibieron tratamiento con MabThera/Rituxan (375 mg/m², una vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia)

Las reacciones adversas enumeradas en la tabla 4 fueron todos los acontecimientos adversos registrados con un incidencia $\geq 10\%$ en el grupo de MabThera/Rituxan. Las frecuencias de la tabla 4 corresponden a la categoría muy frecuente ($\geq 1/10$).

Tabla 4 Incidencia de reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 10\%$) hasta el mes 6 en el estudio clínico de pacientes con VAA tratados con MabThera/Rituxan*

Reacción adversa	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 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%)
Artralgia	13 (13,1%)	9 (9,2%)

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Reacción adversa	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)
Leucocitopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio 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		
Aumento de ALT	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	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunitario		
Reacciones relacionadas con la infusión ^b	12 (12,1%)	11 (11,2%)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Reacción adversa	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	10 (10,1%)	17 (17,3%)

*El diseño del estudio permitía el tratamiento cruzado o según el mejor juicio médico. Trece pacientes de cada grupo recibieron una segunda terapia en los 6 meses del periodo de estudio.

*Las infecciones más frecuentes en el grupo de rituximab consistieron en infecciones de las vías respiratorias superiores, de las vías urinarias y herpes zoster

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

Más información sobre reacciones adversas medicamentosas seleccionadas:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en el estudio de las VAA se definieron como cualquier acontecimiento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a una infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión en la población de estudio de la seguridad. Noventa y nueve pacientes recibieron MabThera/Rituxan y el 12% experimentaron al menos una RRI. Todas la RRI fueron de grado 1 o 2 según los criterios CTC. Las RRI más frecuentes consistieron en síndrome de liberación de citocinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. MabThera/Rituxan se administró en combinación con glucocorticoides i.v., que pueden reducir la incidencia y la gravedad de estas reacciones.

Infecciones:

En los 99 pacientes tratados con MabThera/Rituxan, la tasa global de infecciones fue de aproximadamente 210 por 100 años-paciente (IC del 95%: 173-256). Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias superiores, de las vías urinarias y herpes zoster. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 25 por 100 años-paciente. Neumonía, con una frecuencia del 4%, fue la infección grave más notificada en el grupo de MabThera/Rituxan.

Neoplasias malignas:

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

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

De acuerdo con los índices de incidencia estandarizados, esta tasa de neoplasias malignas parece similar a las descritas previamente en poblaciones con VAA.

2.6.2 Experiencia tras la comercialización***Pacientes con linfoma no hodgkiniano o leucemia linfocítica crónica***

Las frecuencias notificadas en este apartado (rara vez, muy rara vez) 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/Rituxan se han descrito nuevos casos de reacciones intensas relacionadas con la infusión (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

En el marco del programa de farmacovigilancia continua de MabThera/Rituxan, se han observado las siguientes RA importantes:

Aparato cardiovascular:

Se han registrado episodios cardíacos graves, consistentes en insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio, sobre todo en pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o en tratamiento con quimioterápicos cardiotoxicos y, por lo general, relacionados con la infusión. Muy rara vez se ha notificado vasculitis de predominio cutáneo, como la vasculitis leucocitoclástica.

Aparato respiratorio:

Insuficiencia respiratoria e infiltrados pulmonares asociados a reacciones relacionadas con la infusión (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Además de trastornos pulmonares asociados con la infusión, se ha descrito enfermedad pulmonar intersticial, en algunos casos letal.

Sistemas sanguíneo y linfático:

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

Piel y faneras:

En raras ocasiones se han notificado reacciones ampollares graves, incluidos algunos casos letales de necrólisis epidérmica tóxica.

Sistema nervioso:

Se han descrito casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Entre los signos y síntomas se hallan deterioro visual, cefalea, convulsiones y estado mental alterado, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR requiere la confirmación por imagenología cerebral. Los casos notificados presentaban factores conocidos de riesgo de SEPR/SLPR, incluidos enfermedad subyacente, hipertensión, tratamiento inmunodepresor y/o quimioterapia.



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

En raras ocasiones se ha descrito neuropatía craneal con o sin neuropatía periférica. Se han observado signos y síntomas de neuropatía craneal (por ejemplo: pérdida importante de la vista, el oído u otros sentidos, parálisis facial) en diversos momentos hasta varios meses después de concluido el tratamiento con MabThera/Rituxan.

Reacciones generales:

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

Infecciones e infestaciones:

En muy raros casos se ha notificado reactivación de una hepatitis B, la mayoría de las veces en pacientes que recibían rituximab en asociación con quimioterapia antineoplásica (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Durante el tratamiento con rituximab se han descrito otras infecciones víricas graves –unas veces nuevas, otras consistentes en una reactivación o una agudización–, algunas de las cuales tuvieron un desenlace letal. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Ejemplos de estas graves infecciones víricas son las causadas por virus del herpes (citomegalovirus, CMV), el virus de la varicela-zoster y el virus del herpes simple, el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva, PML) y el virus de la hepatitis C.

Progresión del sarcoma de Kaposi se ha observado en pacientes expuestos a MabThera/Rituxan con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos se produjeron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran positivos para el VIH.

Tubo digestivo:

Se ha observado perforación gastrointestinal, letal en algunos casos, en pacientes con linfoma no hodgkiniano tratados con MabThera/Rituxan en asociación con quimioterapia.

Artritis reumatoide

Además de las RA observadas en los estudios clínicos de la AR con rituximab (v. 2.6.1 Ensayos clínicos, Experiencia de los ensayos clínicos en la artritis reumatoide), se han descrito leucoencefalopatía multifocal progresiva y reacciones del tipo de enfermedad del suero tras la comercialización.

2.6.2.1 Alteraciones analíticas***Linfomas no hodgkinianos******Sistemas sanguíneo y linfático:***

Neutropenia: En raras ocasiones se ha instaurado neutropenia más de cuatro semanas después de la última infusión de MabThera/Rituxan.

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Tras la comercialización: En estudios de rituximab en pacientes con enfermedad de Waldenström se han observado aumentos transitorios de las concentraciones séricas de IgM tras el inicio del tratamiento, lo que puede estar asociado a hiperviscosidad y síntomas relacionados. Por lo general, el incremento transitorio de IgM disminuyó al menos a las cifras basales en el espacio de 4 meses.

2.7 Sobredosis

No se ha descrito ningún caso de sobredosis en los estudios clínicos. No se han ensayado dosis únicas superiores a 1.000 mg en estudios clínicos controlados. La dosis más alta ensayada hasta la fecha ha sido de 5 g en pacientes con leucemia linfocítica crónica. No se conoce ninguna otra señal de posible riesgo. En caso de sobredosis, debe suspenderse o reducirse inmediatamente la infusión y vigilar estrechamente al paciente. Se debe considerar la idoneidad de controlar regularmente el hemograma completo y tener en cuenta el mayor riesgo de infección mientras dura la depleción de células B.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**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/Rituxan. 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 al cabo de 9-12 meses de concluido éste. En los pacientes con artritis reumatoide, la duración de la depleción de células B varió de unos a otros. La

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

mayoría de ellos continuaron recibiendo tratamiento antes de la recuperación plena de las células B.

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

El 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***Linfomas no hodgkinianos de bajo grado o foliculares*****Monoterapia*****Tratamiento inicial, 4 dosis a intervalos semanales***

En el estudio clínico fundamental, 166 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B recidivante o quimiorresistente recibieron 375 mg/m² de MabThera/Rituxan en infusión i.v. semanal hasta completar cuatro dosis. La tasa global de respuesta (TGR) en la población con intención de tratar (ITT) fue del 48% (IC del 95%: 41-56%), con un 6% de respuestas completas (RC) y un 42% de respuestas parciales (RP). La mediana proyectada del tiempo hasta la progresión (TTP) en los pacientes respondedores fue de 13,0 meses.

En un análisis de subgrupos, la TGR 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), en los pacientes cuya lesión más grande era < 5 cm frente a aquellos con un diámetro máximo de las lesiones > 7 cm (53% y 38%, respectivamente) y, asimismo, mayor en los recidivantes con enfermedad quimiosensible que en los recidivantes con enfermedad quimiorresistente (definida como duración de la respuesta < 3 meses) (50% y 22%, respectivamente). La TGR fue del 78% en los pacientes que habían recibido previamente un autotrasplante de médula ósea (ATMO) frente al 43% en los pacientes sin ATMO. No se apreciaron efectos estadísticamente significativos (prueba exacta de Fisher) sobre la respuesta a MabThera/Rituxan para las siguientes variables: edad, sexo, grado del linfoma, diagnóstico inicial, presencia o ausencia de afección voluminosa, LDH normal o elevada, presencia de enfermedad extraganglionar.

Se apreció una correlación estadísticamente significativa entre las tasas de respuesta y la afectación medular. Respondieron al tratamiento el 40% de los pacientes con afectación de la médula ósea frente a un 59% de los pacientes sin afectación de la misma ($p = 0,0186$). Este dato no se vio confirmado por un análisis de regresión logística escalonada, en el que se



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

identificaron los siguientes factores pronóstico: tipo histológico, positividad bcl-2 en situación basal, resistencia a la última quimioterapia recibida y enfermedad voluminosa.

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 células B recidivante o quimiorresistente recibieron 375 mg/m² de MabThera/Rituxan en infusión i.v. semanal hasta completar ocho dosis. La TGR fue del 57% (IC del 95%: 41-73%; RC: 14%; RP: 43%), con una mediana proyectada del tiempo hasta la progresión de 19,4 meses (intervalo: 5,3-38,9 meses) en los pacientes respondedores.

Tratamiento inicial, enfermedad voluminosa, 4 dosis a intervalos semanales

En los datos combinados de tres estudios, 39 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B recidivante o quimiorresistente, con afección voluminosa (lesión \geq 10 cm de diámetro), recibieron 375 mg/m² de MabThera/Rituxan en infusión i.v. semanal hasta completar cuatro dosis. La TGR fue del 36% (IC del 95%: 21-51%; RC: 3%; RP: 33%), con una mediana del TTP de 9,6 meses (intervalo: 4,5-26,8 meses) en los pacientes respondedores.

Retratamiento, 4 dosis a intervalos semanales

En un estudio multicéntrico con un solo grupo, 58 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B recidivante o quimiorresistente que habían tenido una respuesta clínica objetiva a una tanda anterior de MabThera/Rituxan recibieron retratamiento con 375 mg/m² de MabThera/Rituxan en infusión i.v. semanal hasta completar cuatro dosis. Tres de ellos habían recibido dos tandas de MabThera/Rituxan antes del reclutamiento, por lo que recibieron una tercera tanda en el estudio. Dos pacientes recibieron dos veces retratamiento en el estudio. La TGR de los 60 retratamientos del estudio fue del 38% (IC del 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 respondedores. Este resultado aventaja al TTP obtenido tras la tanda anterior de MabThera/Rituxan (12,4 meses).

En asociación con quimioterapia*Tratamiento inicial*

En un estudio abierto y aleatorizado, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratado previamente recibieron, bien quimioterapia CVP (750 mg/m² de ciclofosfamida, 1,4 mg/m² de vincristina hasta un máximo de 2 mg el día 1 y 40 mg/m²/día de prednisolona los días 1 a 5) cada 3 semanas durante 8 ciclos, bien 375 mg/m² de MabThera/Rituxan con CVP (R-CVP). MabThera/Rituxan se administró en 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.



MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. En la variable principal de valoración, el tiempo hasta el fracaso terapéutico, R-CVP proporcionó un beneficio significativo sobre CVP (27 frente a 6.6 meses, $p < 0,0001$, prueba de rangos logarítmicos). La proporción de pacientes con respuesta tumoral (RC, RC no confirmada, RP) fue significativamente más alta ($p < 0,0001$, prueba de χ cuadrado) 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 hasta la progresión de la enfermedad o la muerte en comparación con CVP (33,6 y 14,7 meses, respectivamente; $p < 0,0001$, prueba de rangos logarítmicos). 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 de rangos logarítmicos). La diferencia de supervivencia global entre los grupos de tratamiento revelaba un fuerte beneficio clínico ($p = 0,029$, prueba de rangos logarítmicos 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 estudios aleatorizados con MabThera/Rituxan en asociación con una quimioterapia distinta a CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferón alfa) también han demostrado mejoras significativas de la tasa de respuesta, los parámetros dependientes del tiempo y la supervivencia global. En la tabla 4 se resumen los resultados principales de los cuatro estudios.

Tabla 4 Resumen de los resultados principales de cuatro estudios de fase III aleatorizados en los que se evaluaron los beneficios de MabThera/Rituxan en asociación con diferentes regímenes quimioterápicos en linfomas foliculares

Estudio	Tratamiento, n	Mediana de seguimiento, meses	TRG, %	RC, %	Mediana de THF/SSP/ SSA, meses	Tasa de SG, %
M39021	CVP, 159	53	57	10	14,7	71,1
	R-CVP, 162		81	41	33,6	80,9
					$p < 0,0001$	$p = 0,029$
GLSG'00	CHOP, 205	18	90	17	Mediana de THF: 18 meses 2,6 años	90
	R-CHOP, 223		96	20	No se alcanzó	95
					$p < 0,001$	$p = 0,016$
OSHO-39	MCP, 96	47	75	25	Mediana de SSP: 48 meses 28,8	74
	R-MCP, 105		92	50	No se alcanzó	87
					$p < 0,0001$	$p = 0,0096$

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

FL2000	CHVP-IFN, 183	42	85	49	Mediana de SSA: 42 meses	
	R-CHVP-IFN, 175				36	84
					No se alcanzó	91
					p < 0,0001	p = 0,029

THP: tiempo hasta la progresión o la muerte

SSP: supervivencia sin progresión

THF: tiempo hasta el fracaso del tratamiento

Tasa de SG: tasa de supervivencia en el momento de los análisis

Terapia de mantenimiento

LNH foliculares no tratados previamente

En un estudio de fase III prospectivo, abierto, multicéntrico e internacional, 1.193 pacientes con linfoma folicular avanzado no tratado previamente recibieron terapia de inducción con CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) o R-FCM (n = 44) según la elección del investigador. Un total de 1.078 pacientes respondieron a la terapia de inducción; de ellos, 1.018 se aleatorizaron a un grupo de terapia de mantenimiento con MabThera/Rituxan (n = 505) o un grupo de observación (n = 513). Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a características basales y estado clínico. La terapia de mantenimiento con MabThera/Rituxan consistió en una infusión única de MabThera/Rituxan de 375 mg/m² de SC cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de dos años.

Al cabo de una mediana de observación de 25 meses desde la aleatorización, la terapia de mantenimiento con MabThera/Rituxan se había traducido en una mejora clínicamente importante y estadísticamente significativa de la variable principal de valoración, la SSP evaluada por el investigador, en comparación con la ausencia de terapia de mantenimiento en pacientes con LNH folicular no tratado previamente. Un comité institucional de revisión confirmó la mejora de la SSP (tabla 5).

Una ventaja significativa de la terapia de mantenimiento con MabThera/Rituxan se observó también en las variables secundarias de valoración: supervivencia sin acontecimientos (SSA), tiempo hasta el próximo tratamiento del linfoma (TPTL), tiempo hasta la próxima quimioterapia (TPQ) y tasa global de respuesta (TGR) (tabla 5).

Tabla 5 Sinopsis de los resultados sobre la eficacia de MabThera/Rituxan frente a sólo observación (mediana de observación: 25 meses)



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Variables de la eficacia	Observación (n = 513)	Rituximab (n = 505)	Rangos logarít. valor de p	Disminución del riesgo
Variables principales de la eficacia				
SSP (mediana)	NE	NE	<0,0001	50%
Variables secundarias de la eficacia				
SSP (mediana)*	30.9 meses	37.1 meses	<0,0001	46%
SSA (mediana)	37.8 meses	NE	< 0,0001	46%
SG (mediana)	NE	NE	0,7246	11%
TPTL (mediana)	NE	NE	0,0003	39%
TPQ (mediana)	NE	NE	0,0011	40%
TRG**	55.0%	74.0%	< 0,0001	[odds ratio = 2.33]
Tasa de respuesta completa (RC/CRn) **	47.7%	66.8%	< 0,0001	[odds ratio = 2.21]

* Evaluación de un comité institucional de revisión.

**Al final del mantenimiento: la observación; SSP: supervivencia sin progresión; SSA: supervivencia sin acontecimientos; SG: supervivencia global; TPTL: tiempo hasta el próximo tratamiento del linfoma; TPQ: tiempo hasta la próxima quimioterapia
NE: no estimable en la fecha de corte clínico

La terapia de mantenimiento con MabThera/Rituxan proporcionó un beneficio clínico sistemático en todos los subgrupos ensayados (sexo [masculino, femenino], edad [< 60 años, >= 60 años], índice FLIPI [1, 2 o 3], terapia de inducción [R-CHOP, R-CVP o R-FCM]) e independientemente de la calidad de la respuesta a la terapia de inducción (RC o RP).

LNH folicular recidivante/refractario

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

MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En el análisis final de la eficacia se incluyó a todos los paciente aleatorizados a ambas partes del estudio. Después de una mediana de observación de 31 meses de los pacientes aleatorizados en la fase de inducción, los resultados de los pacientes con LNH recidivante o refractario del grupo de R-CHOP mejoraron significativamente en comparación con el grupo de quimioterapia CHOP (v. tabla 6).

Tabla 6 Fase de inducción: sinopsis de los resultados sobre la eficacia de CHOP frente a R- CHOP (mediana de observación: 31 meses)

	CHOP	R-CHOP	Valor de p	Reducción del riesgo ¹⁾
Variables principales de la eficacia				
TRG ²⁾	74%	87%	0,0003	n.d.
RC ²⁾	16%	29%	0,0005	n.d.
RP ²⁾	58%	58%	0,9449	n.d.
Variables 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 *hazard ratios* (razón de riesgos instantáneos).

²⁾ Última respuesta tumoral según evaluación del investigador. La prueba estadística "principal" de la "respuesta" fue la prueba de tendencia de RC frente a RP frente a ninguna respuesta ($p < 0,0001$).

Abreviaturas: n.d.: no disponible; NA: no alcanzado; TGR: tasa global de respuesta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SG : supervivencia global ; SSP: supervivencia sin progresión.

Para los pacientes aleatorizados a la fase de mantenimiento del estudio, la mediana de observación fue de 28 meses desde la aleatorización para el mantenimiento. La terapia de mantenimiento con MabThera/Rituxan se tradujo en una mejora clínicamente importante y estadísticamente significativa de la variable de valoración principal, SSP (tiempo entre la aleatorización para el mantenimiento y la recaída, la progresión de la enfermedad o la muerte), en comparación con el grupo de sólo observación ($p < 0,0001$, prueba de rangos logarítmicos). La mediana de la SSP fue de 42,2 meses en el grupo de mantenimiento con MabThera/Rituxan frente a 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/Rituxan en comparación con el grupo de observación (IC del 95 %, 45-72%). La tasa estimada de supervivencia sin progresión a los 12 meses según el método de Kaplan-Meier era del 78% en el grupo de mantenimiento con MabThera/Rituxan frente al 57% en el de observación. Un análisis de la supervivencia global confirmó los beneficios significativos del mantenimiento con MabThera/Rituxan sobre la observación ($p = 0,0039$, prueba de rangos logarítmicos). La

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

La mediana de la duración hasta un nuevo tratamiento del linfoma fue significativamente más larga en el grupo de terapia de mantenimiento con MabThera/Rituxan que en el de observación (38,8 frente a 20,1 meses; $p < 0,0001$, prueba de rangos logarítmicos). El riesgo de empezar un nuevo tratamiento disminuyó en un 50% (IC del 95%: 30-64%). En los pacientes con una RC/RCn (respuesta completa no confirmada) como mejor respuesta durante la terapia de inducción, la terapia de mantenimiento con MabThera/Rituxan prolongó significativamente la mediana de la supervivencia sin enfermedad (SSE) en comparación con el grupo de observación (53,7 frente a 16,5 meses; $p = 0,0003$, prueba de rangos logarítmicos) (tabla 7). El riesgo de recaída de los pacientes con respuesta completa fue del 67% (IC del 95%: 39-82%).

Tabla 7 Fase de mantenimiento: sinopsis de los resultados sobre la eficacia de MabThera/Rituxan frente a sólo observación (mediana de observación: 28 meses)

Variables de la eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta la aparición de un acontecimiento (meses)			Disminución del riesgo
	Observación (n = 167)	MabThera/Rituxan (n = 167)	Rangos logarít. valor de p	
<i>Supervivencia sin progresión (SSP)</i>	14,3	42,2	< 0,0001	61%
<i>Supervivencia global</i>	NA	NA	0,0039	56%
<i>Tiempo hasta nuevo tratamiento del linfoma</i>	20,1	38,8	< 0,0001	50%
<i>Supervivencia sin enfermedad^a</i>	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 se alcanzó; ^a: sólo aplicable a los pacientes con RC.

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Los beneficios de la terapia de mantenimiento con MabThera/Rituxan se confirmaron en todos los subgrupos analizados, con independencia del régimen de inducción (CHOP o R-CHOP) o la calidad de la respuesta a la terapia de inducción (RC o RP) (tabla 7). La terapia de mantenimiento con MabThera/Rituxan prolongó significativamente la mediana de la SSP tanto en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con CHOP (mediana de SSP: 37,5 frente a 11,6 meses, $p < 0,0001$) como en los respondedores a la terapia de inducción con R-CHOP (mediana de SSP: 51,9 frente a 22,1 meses, $p < 0,0071$). La terapia de mantenimiento con MabThera/Rituxan también proporcionó un beneficio clínico significativo en la supervivencia global de los pacientes respondedores tanto a CHOP como a R-CHOP en la fase de inducción del estudio.

La terapia de mantenimiento con MabThera/Rituxan se tradujo en beneficios sistemáticos para todos los subgrupos de estudio [sexo (masculino, femenino), edad (≤ 60 años, > 60 años), estadio (III, IV), estado general según 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), FLIPI (0-1, frente a 2 frente a 3-5), número de localizaciones extranodales (0-1 frente a > 1), número de localizaciones nodales (< 5 frente a ≥ 5), número de regímenes anteriores (1 frente a 2), mejor respuesta a tratamiento anterior (RC/RP frente a sin cambios/EP), hemoglobina (< 12 g/dl frente a ≥ 12 g/dl), β_2 -microglobulina (< 3 mg/l frente a ≥ 3 mg/l), LDH (elevada, no elevada), salvo en el pequeño subgrupo de pacientes con afección voluminosa.

Linfomas no hodgkinianos difusos de células B grandes

En un ensayo abierto y aleatorizado, un total de 399 pacientes ancianos no tratados previamente (edad: 60-80 años) que padecían linfomas difusos de células B grandes recibieron quimioterapia CHOP estándar (ciclofosfamida: 750 mg/m^2 ; doxorubicina: 50 mg/m^2 ; vincristina $1,4 \text{ mg/m}^2$ hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona: $40 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ los días 1-5) cada 3 semanas, durante 8 ciclos, o bien MabThera/Rituxan 375 mg/m^2 + CHOP (R-CHOP). MabThera/Rituxan se administró en 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 aproximadamente 31 meses. Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a características basales y estado clínico de los pacientes. En el análisis final se confirmó que en el grupo de R-CHOP había aumentado significativamente la duración de la supervivencia sin acontecimientos (la variable principal de la eficacia, siendo los acontecimientos la muerte, la recaída 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 supervivencia sin acontecimientos eran de 35 meses en el grupo de R-CHOP frente a 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 eran del 68,2% en el grupo de R-CHOP frente al 57,4% en el grupo de CHOP. Un análisis ulterior de la duración de la supervivencia global, realizado con

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

una mediana del seguimiento de 60 meses, confirmó la ventaja de R-CHOP sobre CHOP ($p = 0,0071$), lo que representan una reducción del riesgo del 32%.

El análisis de todos los parámetros secundarios (tasas de respuesta, supervivencia sin progresión, supervivencia sin enfermedad, duración de la respuesta) corroboró el efecto del tratamiento con R-CHOP comparado con el régimen 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%.

El índice de riesgo para la supervivencia sin acontecimientos y la supervivencia global (R-CHOP en relación con CHOP) era menor de 0,83 y 0,95, respectivamente, en todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, IPI ajustado por la edad, estadio de Ann Arbor, ECOG, beta₂-microglobulina, LDH, albúmina, síntomas B, enfermedad voluminosa, enfermedad extranodal, afectación medular). Según el IPI ajustado por la edad, el régimen R-CHOP se acompañó de mejoras en los resultados tanto en los pacientes de algo riesgo como en los de bajo riesgo.

Leucemia linfocítica crónica no tratada previamente y recidivante/refractaria

En dos ensayos abiertos y aleatorizados, un total de 817 pacientes con LLC no tratados previamente y 552 con LLC recidivante/refractaria recibieron quimioterapia FC (fludarabina: 25 mg/m²; ciclofosfamida: 250 mg/m²; días 1-3) cada 4 semanas, durante 6 ciclos, o MabThera/Rituxan + FC (R-FC). MabThera/Rituxan se administró en una dosis de 375 mg/m² durante el primer ciclo un día antes de la quimioterapia y de 500 mg/m² el día 1 de cada ciclo siguiente. Se analizó la eficacia en un total de 810 pacientes (R-FC: 403; FC: 407) del estudio del tratamiento de primera línea (tabla 8) y 552 pacientes (R-FC: 276; FC: 276) del estudio de LLC recidivante/refractaria (tabla 9).

La supervivencia sin progresión, variable de valoración principal, fue de 40 meses (mediana) en el grupo de R-FC y de 32 meses en el grupo de FC ($p < 0,0001$, prueba de rangos logarítmicos). El análisis de la supervivencia global reveló una supervivencia mejorada en el grupo de R-FC ($p = 0,0427$, prueba de rangos logarítmicos); ahora bien, se requiere un seguimiento más largo para confirmar esta observación. Considerando el riesgo basal de enfermedad, en casi todos los subgrupos analizados se observaron sistemáticamente beneficios en la supervivencia sin progresión.

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Tabla 8 Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica: sinopsis de los resultados sobre la eficacia de MabThera/Rituxan + FC frente a FC sola (mediana de observación: 20,7 meses)

Variables de la eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta la aparición de un acontecimiento (meses)			Disminución del riesgo
	FC (n = 407)	R-FC (n = 403)	Rangos logarít. valor de p	
<i>Supervivencia sin progresión (SSP)</i>	32,2	39,8	< 0,0001	44%
<i>Supervivencia global</i>	NA	NA	0,0427	36%
<i>Supervivencia sin acontecimientos</i>	31,1	39,8	< 0,0001	45%
<i>Tasa de respuesta (RC, RPn o RP)</i>	72,7%	86,1%	< 0,0001	n.p.
<i>Tasas de RC</i>	17,2%	36,0%	< 0,0001	n.p.
<i>Duración de la respuesta *</i>	34,7	40,2	0,0040	39%
<i>Supervivencia sin enfermedad (SSE)**</i>	NA	NA	0,7882	7%
<i>Tiempo hasta nuevo tratamiento de la LLC</i>	NA	NA	0,0052	35%

Tasa de respuesta y tasas de RC analizadas mediante la prueba de χ cuadrado.

*: sólo aplicable a los pacientes con RC, RPn o RP como respuesta al final del tratamiento

NA: no se alcanzó n.p.: no procede

** : sólo aplicable a los pacientes con RC como respuesta al final del tratamiento

En el estudio de la LLC recidivante/refractaria, la mediana de la supervivencia sin progresión, variable principal de valoración, fue de 30,6 meses en el grupo de R-FC y de 20,6 meses en el de FC ($p < 0,0002$, prueba de rangos logarítmicos). Considerando el riesgo basal de enfermedad, en casi todos los subgrupos analizados se observaron beneficios en la supervivencia sin progresión. Se describió una mejora ligera, pero no significativa, de la supervivencia global en el grupo de R-FC comparado con el de FC.



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Tabla 9 Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica recidivante/refractaria: sinopsis de los resultados sobre la eficacia de MabThera/Rituxan + FC frente a FC sola (mediana de observación: 25,3 meses)

Variables de la eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta la aparición de un acontecimiento (meses)			Disminución del riesgo
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Rangos logarít. valor de p	
<i>Supervivencia sin progresión (SSP)</i>	20,6	30,6	0,0002	35%
<i>Supervivencia global</i>	51,9	NA	0,2874	17%
<i>Supervivencia sin acontecimientos</i>	19,3	28,7	0,0002	36%
<i>Tasa de respuesta (RC, RPn o RP)</i>	58,0%	69,9%	0,0034	n.p.
<i>Tasas de RC</i>	13,0%	24,3%	0,0007	n.p.
<i>Duración de la respuesta *</i>	27,6	39,6	0,0252	31%
<i>Supervivencia sin enfermedad (SSE)**</i>	42,2	39,6	0,8842	-6%
<i>Tiempo hasta nuevo tratamiento de la LLC</i>	34,2	NA	0,0024	35%

Tasa de respuesta y tasas de RC analizadas mediante la prueba de χ cuadrado.

NA: no se alcanzó n.p.: no procede

* sólo aplicable a los pacientes con RC, RPn o RP como mejor respuesta global

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

Los resultados de otros estudios de apoyo con MabThera/Rituxan en asociación con otros regímenes quimioterápicos (incluidos CHOP, FCM, PC y PCM, bendamustina y cladribina) para el tratamiento de la LLC también han demostrado altas tasas globales de respuesta y tasas prometedoras de SSP sin un aumento relevante de la toxicidad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL*****Artritis reumatoide***

La eficacia y la seguridad de MabThera/Rituxan para aliviar los signos y síntomas de la artritis reumatoide quedó demostrada en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, de doble ciego y controlados.

El estudio 1 fue un ensayo clínico comparativo de doble ciego, en el que participaron 517 pacientes que no habían respondido adecuadamente a uno o más inhibidores del TNF o no los toleraban. Los pacientes seleccionables presentaban artritis reumatoide activa grave, diagnosticada con arreglo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR). La variable principal de valoración era el porcentaje de pacientes con una respuesta ACR20 en la semana 24. Los pacientes recibieron dos infusiones i.v. de 1.000 mg de MabThera/Rituxan, cada una de ellas tras una infusión i.v. de 100 mg de metilprednisolona y separadas por un intervalo de 15 días. Todos los pacientes recibieron concomitantemente metotrexato oral (10-25 mg/semana), así como 60 mg de prednisolona oral los días 2-7 y 30 mg los días 8-14 tras la primera infusión. El seguimiento de los pacientes se prolongó más allá de la semana 24 para evaluar las variables de valoración a largo plazo, incluida una evaluación radiográfica a las 56 semanas. Durante este periodo, los pacientes podían recibir nuevas tandas de rituximab según el protocolo de un estudio de extensión abierto.

El estudio 2 fue un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego, con doble placebo, controlado y multifactorial, en el que se compararon dos dosis diferentes de rituximab administrado con o sin uno de dos regímenes de corticosteroides en infusión, en asociación con metotrexato semanalmente, en pacientes con artritis reumatoide activa que no habían respondido al tratamiento con al menos otros 5 FAME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad).

El estudio 3 fue un ensayo clínico de doble ciego, con doble placebo y controlado, en el que se evaluó rituximab en monoterapia y en asociación con ciclofosfamida o metotrexato en pacientes con artritis reumatoide activa que no habían respondido antes a uno o más FAME. El grupo de comparación en los tres estudios recibió metotrexato semanalmente (10-25 mg/semana).

Parámetros de actividad de la enfermedad

En los tres estudios, la administración de 2 dosis de 1.000 mg de rituximab incrementó la proporción de pacientes con una mejora del índice ACR de un 20% como mínimo en comparación con los pacientes tratados con metotrexato solo (tabla 7). El efecto terapéutico



MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

fue similar independientemente de variables como factor reumatoide, edad, sexo, superficie corporal, raza, número de tratamientos anteriores o estado clínico de los pacientes.

También se observó una mejoría clínica 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 incapacidad funcional], evaluación del dolor y proteína C-reactiva [mg/dl]).

Tabla 10 Comparación entre estudios de la respuesta ACR en la semana 24 (población ITT)

	Respuesta ACR	Placebo + MTX	Rituximab + MTX
Estudio 1		n = 201	n = 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%) ¹
	ACR50	11 (5%)	80 (27%) ¹
	ACR70	3 (1%)	37 (12%) ¹
Estudio 2		n = 143	n = 185
	ACR20	45 (31%)	96 (52%) ²
	ACR50	19 (13%)	61 (33%) ²
	ACR70	6 (4%)	28 (15%) ²
Estudio 3		n = 40	n = 40
	ACR20	15 (38%)	28 (70%) ³
	ACR50	5 (13%)	17 (43%) ³
	ACR70	2 (5%)	9 (23%) ³

¹ p ≤ 0,0001; ² p ≤ 0,001; ³ p = 0,05

En el estudio 3, la respuesta ACR20 en los pacientes tratados con rituximab en monoterapia fue del 65%, frente al 38% en los que recibieron metotrexato solo (p = 0,025).

En los pacientes tratados con rituximab fue significativamente mayor el descenso del índice de actividad de la enfermedad (DAS28) que en los que recibieron metotrexato solo. Una respuesta EULAR buena o moderada la alcanzó un número significativamente mayor de pacientes tratados con rituximab que con metotrexato solo (tabla 8).

Tabla 11 Comparación entre estudios de las respuestas DAS y EULAR en la semana 24 (población ITT)

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX 2 × 1 g

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Estudio 1	(n = 201)	(n = 298)
Variación del DAS28 (media [DE])	-0,4 (1,2)	-1,9 (1,6)*
Respuesta EULAR (%)		
Ninguna	78%	35%
Moderada	20%	50%*
Buena	2%	15%
Estudio 2	(n = 143)	(n = 185)
Variación media del DAS28 (DE)	-0,8 (1,4)	-2,0 (1,6)
Respuesta EULAR		
Ninguna	61%	37%
Moderada	35%	40%
Buena	4%	23%
Estudio 3	n = 40	n = 40
Variación del DAS (media [DE])	-1,3 (1,2)	-2,6 (1,3)
Respuesta EULAR		
Ninguna	50%	18%
Moderada	45%	63%
Buena	5%	20%

*valor de p <0,0001; los valores de p no se calcularon en los estudios 2 y 3.

Respuesta radiográfica

En el estudio 1, realizado en pacientes que no habían respondido adecuadamente a uno o más a uno o más inhibidores del TNF o no los toleraban, el daño estructural articular se evaluó radiográficamente y se expresó como cambio del índice total de Sharp modificado y sus componentes, la puntuación de la erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular. Al cabo de 56 semanas, en los pacientes del grupo rituximab + MTX era demostrable una progresión radiográfica significativamente menor que en los del grupo con metotrexato solo. La proporción de pacientes tratados con rituximab sin progresión de la erosión a las 56 semanas era también mayor (tabla 9).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Tabla 11 Valores medios de los cambios radiográficos durante 56 semanas en el estudio 1

	Placebo + MTX	Rituximab + MTX 2 × 1 g
Estudio 1	(n = 184)	(n = 273)
Índice total de Sharp	2,31	1,00 p = 0,0046
Puntuación de la erosión	1,32	0,59 p = 0,0114
Puntuación del estrechamiento del espacio articular	0,99	0,41 p = 0,0006
Proporción de pacientes sin progresión de la erosión al cabo de 56 semanas	52%	61% p = 0,0494

Parámetros de la calidad de vida

Los pacientes tratados con rituximab refirieron una mejora de todos los parámetros autoevaluados (cuestionarios HAQ-DI, FACIT-F y SF-36, tablas 9 y 10). Se alcanzaron reducciones significativas en los índices de incapacidad (HAQ-DI) y fatiga (FACIT-F), así como una mejoría de los aspectos de salud física y mental del cuestionario SF-36 en los pacientes tratados con rituximab en comparación con los que recibieron metotrexato solo.

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Tabla 10 Cuestionario de salud SF-36: cambio medio y de categoría de los valores basales hasta la semana 24

	Estudio 1		Estudio 2	
	Placebo + MTX n = 197	Rituximab + MTX n = 294	Placebo + MTX n = 141	Rituximab + MTX n = 178
Salud mental				
Cambio medio (DE)	1,3 (9,4)	4,7 (11,8)	1,8 (8,0)	3.2 (11.2)
Valor de p*	0,0002			
Mejorada	40 (20%)	111 (38%)	29 (21%)	60 (34%)
Sin cambios	128 (65%)	144 (49%)	99 (70%)	90 (51%)
Empeorada	29 (15%)	39 (13%)	13 (9%)	28 (16%)
Valor de p*	0,0015			
Salud física				
Cambio medio (DE)	0,9 (5,7)	5,8 (8,5)	1,96 (6,3)	6.1 (8.2)
Valor de p*	<0,0001			
Mejorada	25 (13%)	141 (48%)	37 (26%)	88 (49%)
Sin cambios	158 (80%)	136 (46%)	92 (65%)	81 (46%)
Empeorada	14 (7%)	17 (6%)	12 (9%)	9 (5%)
Valor de p*	<0,0001			

*No se realizó ningún test con los datos del estudio 2

Salud mental, cambio de la categoría: cambio > 6,33 = mejorada, -6,33<= cambio < 6,33 = sin cambios, cambio < -6,33 = empeorada.

Salud física, cambio de la categoría: cambio > 5,42 = mejorada, -5,42<= cambio < 5,42 = sin cambios, cambio < -5,42 = empeorada.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Tabla 11 Respuestas HAQ y FACIT-F en la semana 24 del estudio 1

Respuesta sem. 24: cambio del valor basal	Placebo + MTX ¹ n = 201 media (DE)	Rituximab + MTX ¹ n = 298 media (DE)	Valor de p
HAQ ²	-0,1 (0,5)	-0,4 (0,6)	<0,0001
FACIT-F ³	-0,5 (9,8)	-9,1 (11,3)	<0,0001

¹ MTX; ² Health assessment questionnaire (HAQ); ³ Functional assessment of chronic illness therapy (FACIT-F)

En la semana 24 y en los tres estudios, la proporción de pacientes tratados con rituximab con una mejoría clínicamente relevante en el HAQ-DI (definida como descenso de la puntuación total individual > 0.25) fue mayor que entre los pacientes tratados con metotrexato solo.

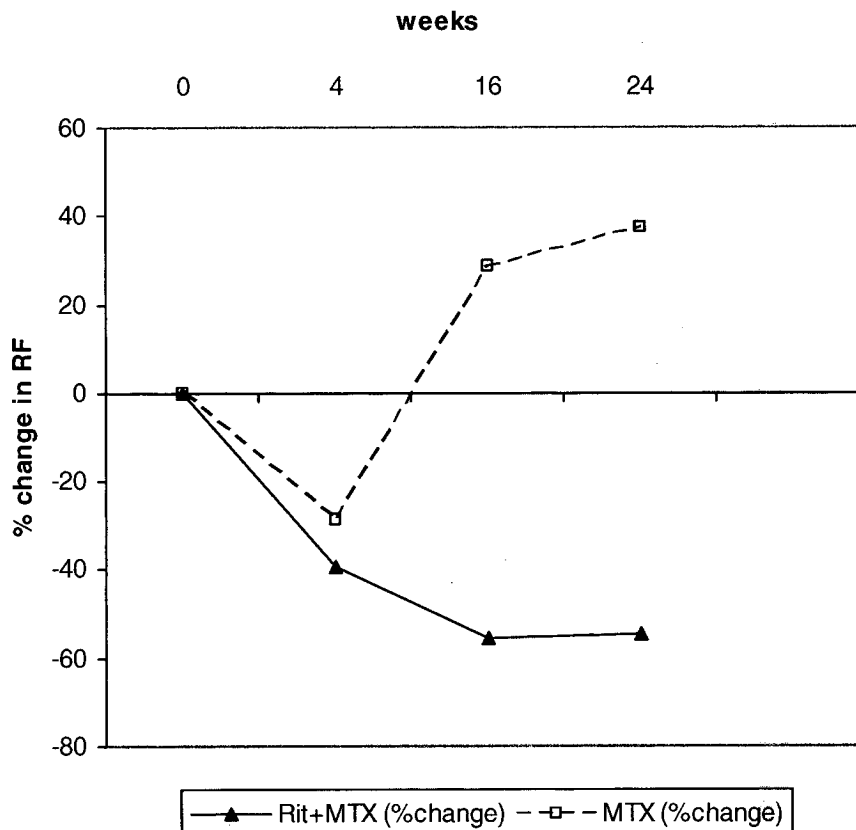
Evaluaciones de laboratorio

En los estudios clínicos, aproximadamente el 10% de los pacientes con artritis reumatoide presentaban HACA. En la mayoría de los pacientes, la detección de HACA no se asoció a deterioro clínico o un mayor riesgo de reacciones a las infusiones siguientes. La presencia de HACA puede estar relacionada con un empeoramiento de las reacciones a la infusión o de reacciones alérgicas tras la segunda infusión de nuevas tandas; en raras ocasiones se ha observado fallo en la depleción de células B después de nuevas tandas de tratamiento.

Entre los pacientes con un resultado positivo en el análisis del factor reumatoide (FR), en los tres estudios se produjeron descensos pronunciados de las concentraciones de FR tras el tratamiento con rituximab (intervalo: 45-64%, figura 1).

MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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



weeks = semanas

% change in RF = cambio porcentual de FR

Rit+MTX (% change) = Rit + MTX (cambio porcentual)

MTX (% change) = MTX (cambio porcentual)

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

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

~~aumentaron significativamente con rituximab en comparación con metotrexato solo.~~

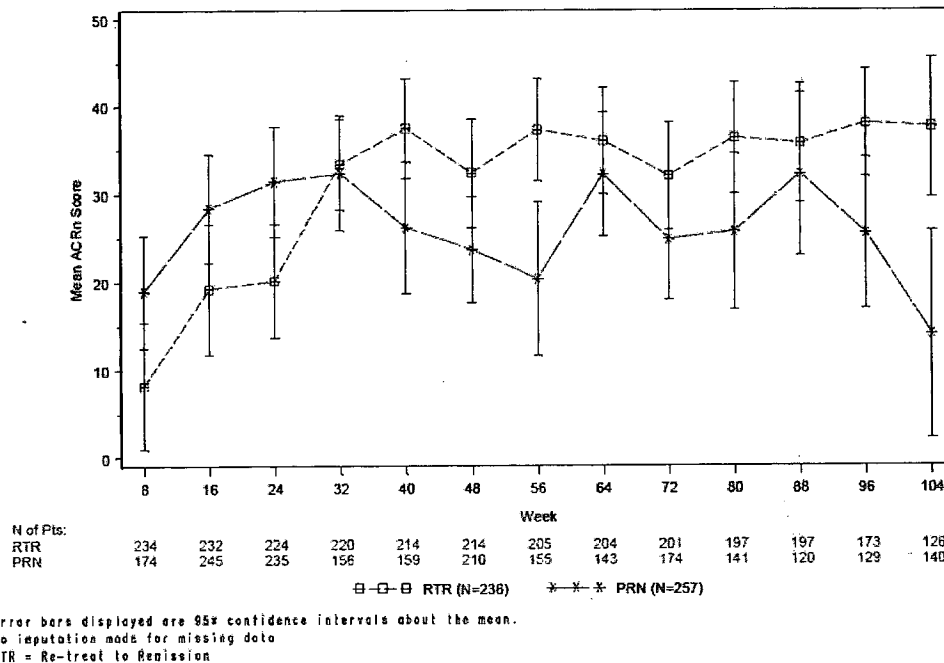
Múltiples tandas de tratamiento

Terminado el periodo de estudio comparativo a doble ciego de 24 semanas, los pacientes podían participar en un estudio abierto de seguimiento a largo plazo. Los pacientes recibieron nuevas tandas de MabThera/Rituxan según las necesidades de acuerdo con la evaluación por el médico de la actividad de la enfermedad y sin tener en cuenta la cifra de linfocitos B periféricos. El lapso de tiempo entre dos tandas variaba, pero la mayoría de los pacientes fueron tratados de nuevo a los 6-12 meses de finalizada la tanda anterior. La necesidad de retratamiento fue incluso menos frecuente en algunos pacientes. Cuando se continuó el tratamiento, la respuesta fue al menos de igual magnitud que tras la tanda inicial, como mostraba la variación del DAS28 (figura 2).



MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Figura 2 Representación gráfica del valor medio de ACRn en el tiempo según criterios de tratamiento (población MTX-RI)



Mean ACRn Score = Índice ACRn medio

N of Pts = N° de ptes.

Week = Semana

RTR = RTR

PRN = p.r.n

Error bars displayed are 95% confidence interval about the mean = Las barras de error mostradas constituyen intervalos de confianza del 95% para la media.

No imputation made for missing data = Sin imputación por datos faltantes.

RTR = Retratamiento hasta la remisión

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

Se reclutó y trató a un total de 197 pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa en un estudio de no inferioridad controlado con tratamiento activo, aleatorizado, de doble ciego y multicéntrico. Los pacientes tenían 15 o más años de edad y se les había diagnosticado granulomatosis de Wegener activa (75% de los pacientes) o poliangeítis microscópica (PAM) (24%) según los

MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

criterios de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (el 1% de los pacientes presentaban una VAA de tipo desconocido).

Se aleatorizó a los pacientes en la proporción 1:1 para recibir, bien ciclofosfamida oral diariamente (2 mg/kg/día) durante 3-6 meses, seguida de azatioprina, bien MabThera/Rituxan (375 mg/m²) una vez por semana durante 4 semanas. Los pacientes de ambos grupos recibieron 1.000 mg/día de metilprednisolona i.v. (u otro glucocorticoide en una dosis equivalente) durante 1-3 días, seguido de prednisona oral (1 mg/kg/día, sin sobrepasar los 80 mg/día). La retirada escalonada de la prednisona debía estar completada a los 6 meses de iniciado el tratamiento en estudio.

La variable principal de valoración de los resultados era la remisión completa al cabo de 6 meses, definida como una puntuación de 0 en el índice BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis), y haberse retirado los glucocorticoides. El margen preestablecido de no inferioridad para la diferencia en los tratamientos era del 20%. El estudio demostró que MabThera/Rituxan no era inferior a la ciclofosfamida para una remisión completa a los 6 meses (tabla 5). Además, de acuerdo con datos de control históricos, la tasa de remisión completa en el grupo de MabThera/Rituxan fue significativamente más alta que la tasa estimada de remisión completa en los pacientes con VAA grave no tratados o tratados sólo con glucocorticoides.

La eficacia se observó tanto en los pacientes con VAA recién diagnosticada como en los que había sufrido un recaída.

Tabla 5 **Porcentaje de pacientes con remisión completa a los 6 meses (población con intención de tratar)**

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

IC = intervalo de confianza.

^a La no inferioridad quedó demostrada, puesto que el límite inferior (-3,2%) era más alto que el margen de no inferioridad preestablecido (-20%).

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

MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

3.2 Propiedades farmacocinéticas

3.2.1 Distribución

Linfomas no hodgkinianos

De acuerdo con un análisis de farmacocinética poblacional en 298 pacientes con LNH que habían recibido una única o múltiples infusiones de rituximab en monoterapia o en asociación con CHOP, las estimaciones poblacionales típicas de aclaramiento no específico (CL_1), aclaramiento específico (CL_2) probablemente influido por las células B o la masa tumoral y volumen de distribución del compartimento central (V_1) eran 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 era de 22 días (intervalo: de 6,1 a 52 días). El recuento basal de células CD19-positivas y el tamaño de las lesiones tumorales contribuyeron en cierto grado a la variabilidad de los datos de CL_2 del rituximab en los 161 pacientes que recibieron en infusión i.v. 4 dosis de 375 mg/m² a intervalos semanales. Los pacientes con cifras más altas de células CD19-positivas o con lesiones tumorales presentaban un CL_2 más alto. Ahora bien, una gran parte de la variabilidad interindividual de CL_2 se mantuvo tras la corrección realizada por el recuento de células CD19-positivas y el tamaño de lesión tumoral. V_1 variaba en función de la superficie corporal y la quimioterapia CHOP. Esta variabilidad de V_1 (27,1% y 19,0%), a la que contribuía la superficie corporal (de 1,53 a 2,32 m²) y el régimen CHOP concomitante, era relativamente pequeña. Edad, sexo, raza y estado general según la OMS no ejercían ningún efecto en la farmacocinética del rituximab. Este análisis sugiere que de un ajuste posológico de rituximab con cualquiera de las covariables no es de esperar una reducción significativa de su variabilidad farmacocinética.

A 203 pacientes con LNH no tratados previamente con rituximab se les administraron 4 dosis de rituximab de 375 mg/m² en infusión i.v. a intervalos semanales. La $C_{m\acute{a}x}$ media tras la cuarta infusión era de 486 µg/ml (intervalo: de 77,5 a 996,6 µg/ml). Las concentraciones séricas máxima y mínima de rituximab estaban en relación inversa con los valores basales de células B CD19-positivas circulantes y masa tumoral. La mediana de las concentraciones séricas en estado de equilibrio era mayor en los pacientes que respondían que en los no respondedores. Las concentraciones séricas eran más altas en 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.

A 37 pacientes con LNH se les administraron 8 dosis de rituximab de 375 mg/m² en infusión i.v. a intervalos semanales. La $C_{m\acute{a}x}$ aumentaba con cada nueva infusión, desde una media de



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

243 µg/ml (intervalo: 16-582 µg/ml) tras la primera infusión hasta 550 µg/ml (intervalo: 171-1.177 µg/ml) después de la octava.

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

Leucemia linfocítica crónica

Rituximab se administró a pacientes con LLC en infusión i.v., en una dosis de 375 mg/m² en el primer ciclo, elevada en las 5 dosis siguientes a 500 mg/m² cada ciclo, en asociación con fludarabina y ciclofosfamida. La C_{máx} media (n = 15) fue de 408 µg/ml (intervalo de 97 a 764 µg/ml) tras la quinta infusión de 500 mg/m².

Artritis reumatoide

Tras la administración de dos infusiones i.v. de rituximab de 1.000 g cada una, separadas por dos semanas, la semivida media terminal fue de 20,8 días (intervalo: 8,58-35,9 días); el aclaramiento sistémico medio, de 0,23 l/día (intervalo: 0,091-0,67 l/día), y el volumen medio de distribución en equilibrio, de 4,6 l (intervalo: 1,7-7,51 l). Un análisis de farmacocinética poblacional de los mismos datos arrojó unos 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 significativas para explicar la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Tras el ajuste por la superficie corporal, el volumen de distribución era mayor y el aclaramiento más rápido en los sujetos masculinos que en los femeninos. Las diferencias farmacocinéticas asociadas al sexo no se consideraron clínicamente importantes y, por tanto, no es necesario ajustar la dosis.

La farmacocinética del rituximab se evaluó en cuatro estudios tras dos dosis i.v. de 500 mg y 1.000 mg los días 1 y 15. En todos estos estudios, la farmacocinética del rituximab fue proporcional a la dosis en el intervalo limitado de dosis evaluadas. La C_{máx} sérica media de rituximab tras la primera infusión se situó entre 157 y 171 µg/ml con 2 veces 500 mg y entre 298 y 341 µg/ml con 2 veces 1.000 mg. Tras la segunda infusión, la C_{máx} media se situó entre 183 y 198 µg/ml con 2 veces 500 mg y entre 355 y 404 µg/ml con 2 veces 1.000 mg. La media de la semivida de eliminación terminal osciló entre 15 y 16,5 días con la dosis de 2 veces 500 mg y entre 17 y 21 días con la de 2 veces 1.000 mg. La C_{máx} media fue un 16-19% más alta tras la segunda infusión con ambas dosis.

La farmacocinética del rituximab se evaluó tras dos dosis i.v. de 500 mg y 1.000 mg los días 1 y 15 después del retratamiento en la segunda tanda. La C_{máx} sérica media de rituximab tras la primera infusión se situó entre 170 y 175 µg/ml con 2 veces 500 mg y entre 317 y 370

**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

µg/ml con 2 veces 1.000 mg. Tras la segunda infusión, la $C_{\text{máx}}$ fue de 207 µg/ml con 2 veces 500 mg y de 377-386 µg/ml con 2 veces 1.000 mg. Tras la segunda infusión, la media de la semivida de eliminación terminal después de la segunda tanda fue de 19 días con la dosis de 2 veces 500 mg y de 21-22 días con la dosis de 2 veces 1.000 mg. Los parámetros farmacocinéticos del rituximab eran comparables con las dos tandas de tratamiento.

Después de recibir la misma pauta de administración (2 dosis de 1.000 mg i.v., dos semanas aparte), los parámetros farmacocinéticos en los pacientes con una respuesta inadecuada al tratamiento con anti-TNF fue similar, con una concentración sérica media máxima de 369 µg/ml y una semivida terminal de 19,2 días.

Vasculitis asociada a ANCA

De acuerdo con los resultados de un análisis poblacional de farmacocinética de 97 pacientes con VAA tratados con 375 mg/m² de rituximab una vez por semana durante 4 semanas, la mediana estimada de la semivida de eliminación terminal fue de 23 días (extremos: 9 y 49 días). Los valores medios de aclaramiento y volumen de distribución del rituximab fueron de 0,313 l/día (extremos: 0,116 y 0,726 l/día) y 4,50 l (extremos: 2,25 y 7,39 l), respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos del rituximab en los pacientes con VAA parecen similares a los registrados en los pacientes con AR (v. apartados anteriores).

3.2.2 Eliminación

Véase 3.2.1 Distribución.

3.2.3 Farmacocinética en poblaciones especiales

No existen datos farmacocinéticos de pacientes con menoscabo hepático o renal.

4. DATOS FARMACÉUTICOS**4.1 Conservación**

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de caducidad, indicada con EXP en el envase.

Consérvense los viales a 2-8°C (en un refrigerador). Manténgase el envase en el embalaje externo para protegerlo de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para infusión preparada debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la duración y las condiciones de conservación del producto antes de su utilización son de la responsabilidad del usuario.



**MABTHERA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Habitualmente, no debería sobrepasar las 24 horas a 2-8°C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Extráigase la cantidad necesaria de MabThera/Rituxan en condiciones asépticas y dilúyase hasta una concentración calculada de rituximab de 1-4 mg/ml en una bolsa de infusión con suero fisiológico al 0,9%, estéril y apirógeno, o una solución acuosa de glucosa al 5%. Para mezclar la solución, inviértase lentamente la bolsa con objeto de evitar la formación de espuma. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración para detectar eventuales partículas en suspensión o descoloración.

Las soluciones de MabThera/Rituxan preparadas para la infusión 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/Rituxan y las bolsas o equipos de infusión de cloruro de polivinilo o polietileno.

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilice los sistemas de recogida establecidos si los hay en su localidad.

4.3 Presentación

Viales de 10 ml (10 mg/ml)	2
Viales de 50 ml (10 mg/ml)	1

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de octubre de 2010

Fabricado en Suiza por F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea