

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MabThera 100 mg concentrado para solución para perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada mL contiene 10 mg de rituximab

Cada vial contiene 100 mg de rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, incluyendo procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral.

### Excipientes con efectos conocidos:

Este medicamento contiene 2,3 mmol (52,6 mg) de sodio por vial de 10 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión.

Líquido transparente e incoloro.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

MabThera está indicado en pacientes adultos para las siguientes indicaciones:

#### Linfoma no-Hodgkin (LNH)

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

MabThera está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

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

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

#### Leucemia linfática crónica (LLC)

MabThera está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LLC, que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo.

Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido MabThera o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con MabThera y quimioterapia.

Para más información ver sección 5.1.

### Artritis reumatoide

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

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

### Granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica

MabThera, en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangéitis (Wegener) (GPA) y con poliangéitis microscópica (PAM), activa y grave.

## **4.2 Posología y forma de administración**

MabThera se debe administrar bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación (ver sección 4.4).

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

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

En pacientes con artritis reumatoide se debe administrar premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la perfusión de MabThera para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).

En pacientes con granulomatosis con poliangéitis (Wegener) o con poliangéitis microscópica antes de la primera perfusión de MabThera, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días, a una dosis de 1000 mg al día (la última dosis de metilprednisolona puede administrarse el mismo día que la primera perfusión de MabThera). Esto se debe continuar con prednisona por vía oral a una dosis de 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, y reducir la dosis tan rápido como sea posible, basándose en la necesidad clínica) durante y después del tratamiento con MabThera.

### Posología

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

## Linfoma no-Hodgkin

### *Linfoma no-Hodgkin folicular*

#### Terapia combinada

Para el tratamiento de inducción en pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario o que no hayan sido previamente tratados, la posología recomendada de MabThera en combinación con quimioterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por ciclo, hasta 8 ciclos.

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

#### Terapia de mantenimiento

- *Linfoma folicular previamente no tratado*

La posología recomendada de MabThera, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no previamente tratados que han respondido a la terapia de inducción es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 2 meses (empezando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años (12 infusiones en total).

- *Linfoma folicular en recaída o refractario*

La posología recomendada de MabThera, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que están en recaída o son refractarios, que han respondido a la terapia de inducción es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 3 meses (empezando 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años (8 infusiones en total).

## Monoterapia

- *Linfoma folicular en recaída o refractario*

La posología recomendada de MabThera en monoterapia usado como tratamiento de inducción en pacientes adultos con linfoma folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

La posología recomendada para repetir el tratamiento con MabThera en monoterapia en pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que ya habían respondido a un tratamiento previo con MabThera en monoterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas (ver sección 5.1).

### *Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes*

MabThera debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, tras la perfusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de MabThera con otras quimioterapias en el linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes.

## Ajustes de dosis durante el tratamiento

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

### Leucemia linfática crónica

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea  $> 25 \times 10^9/L$  se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la perfusión con MabThera para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la perfusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de MabThera en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es  $375 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de  $500 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la perfusión de MabThera.

### Artritis reumatoide

Los pacientes tratados con MabThera deben recibir la tarjeta de alerta a pacientes con cada perfusión.

Cada ciclo de MabThera se compone de dos perfusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada de MabThera es de 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg.

La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. Repetir el tratamiento si queda actividad residual de la enfermedad si no se debe retrasar el retratamiento hasta que se reactive la enfermedad.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se alcanza entre las semanas 16-24 después del ciclo de tratamiento inicial. La terapia continua debe evaluarse cuidadosamente en pacientes que no han mostrado evidencia de los beneficios terapéuticos durante este periodo de tiempo.

### Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

Los pacientes tratados con MabThera deben recibir la tarjeta de alerta para paciente con cada perfusión.

La dosis recomendada de MabThera para el tratamiento para la inducción de la remisión de granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica es de  $375 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal, administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro perfusiones en total).

Se recomienda profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con granulomatosis con poliangeítis o con poliangeítis microscópica durante y tras el tratamiento con MabThera, según sea apropiado.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de MabThera en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

### Forma de Administración:

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

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (ver sección 4.4). Se debe interrumpir inmediatamente la perfusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente se debe reiniciar la perfusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento, la perfusión se puede reiniciar inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la perfusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de interrumpir el tratamiento.

Las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) de grado leve o moderado (sección 4.8) se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión se puede incrementar cuando mejoren los síntomas.

### Primera perfusión

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

### Perfusiones posteriores

#### *Todas las indicaciones*

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

#### *Sólo en Artritis Reumatoide*

#### *Posología en perfusiones posteriores alternativas más rápidas:*

Si los pacientes no experimentan una reacción adversa grave a la perfusión con la primera o posteriores perfusiones de una dosis de MabThera de 1000 mg administrada durante los tiempos estándar de perfusión, se puede administrar una perfusión más rápida en la segunda o posteriores perfusiones usando la misma concentración que en perfusiones anteriores (4 mg/mL en un volumen de 250 mL). Iniciar a una velocidad de 250 mg/hora durante los primeros 30 minutos y después 600 mg/hora durante los siguientes 90 minutos. Si se tolera la perfusión más rápida, este mismo régimen se puede utilizar cuando se administren perfusiones posteriores.

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

## **4.3 Contraindicaciones**

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

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves y activas (ver sección 4.4).

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica.

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves, activas (ver sección 4.4).

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardiacas graves no controladas (ver sección 4.4 sobre otros trastornos cardiovasculares).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse (o indicarse) claramente el nombre y número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

Excipientes: Este medicamento contiene 2,3 mmol (o 52,6 mg) de sodio por vial de 10 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

#### Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Todos los pacientes tratados con MabThera para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica deben recibir la tarjeta de alerta al paciente con cada perfusión. La tarjeta de alerta contiene importante información de seguridad para el paciente sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

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

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

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

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

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

## Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica

### *Reacciones relacionadas con la perfusión*

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

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

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión graves, con resultado de muerte, durante el uso post-comercialización de la formulación de MabThera intravenoso, con un inicio entre los 30 minutos y 2 horas después del comienzo de la primera perfusión de MabThera intravenoso. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (ver sección 4.8).

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del **síndrome de lisis tumoral**, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, fallo renal agudo, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con fallo respiratorio agudo y muerte. El fallo respiratorio agudo puede estar acompañado de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave (ver sección 4.2) se debe interrumpir la perfusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ( $^3 25 \times 10^9/L$ ) como los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), que pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, se deben tratar, extremando las precauciones. Estos pacientes se deben monitorizar muy estrechamente durante la primera perfusión. En estos pacientes se debe considerar reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días durante el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún  $>25 \times 10^9/L$ .

En el 77% de los pacientes tratados con MabThera se han observado todo tipo de reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes) ver sección 4.8. Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la perfusión de MabThera y la administración de un antipirético, un antihistamínico, y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves, ver síndrome de liberación de citoquinas.

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



ocurriera una reacción alérgica durante la administración de MabThera. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas (anteriormente descrito). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

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

Dado que se puede producir hipotensión durante la administración de MabThera, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

#### *Trastornos cardiacos*

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas tales como *flutter* y fibrilación auricular, fallo cardiaco y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con historial de enfermedad cardiaca y/o cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia.

#### *Toxicidad hematológica*

Aunque MabThera en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/l$  y/o plaquetas  $< 75 \times 10^9/l$ , puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. MabThera se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

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

#### *Infecciones*

Durante el tratamiento con MabThera pueden producirse infecciones graves e incluso mortales (ver sección 4.8) MabThera no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas, (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, ver sección 4.3).

El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de MabThera en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones ver sección 4.8)

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

Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), durante el uso post-comercialización de MabThera en LNH y LLC (ver sección 4.8). La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

#### *Inmunizaciones*

En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con MabThera, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo,

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

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

#### *Reacciones de la piel:*

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal (ver sección 4.8). En caso de que aparezcan tales reacciones con una sospecha de relación con MabThera, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

#### Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

##### *Población con artritis reumatoide Metotrexato (MTX) naïve*

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

##### *Reacciones relacionadas con la perfusión*

El uso de MabThera se asocia con reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. Siempre antes de cada perfusión de MabThera se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En artritis reumatoide, también se debe administrar premedicación con glucocorticoides antes de cada perfusión de MabThera para reducir la frecuencia y gravedad de las RRP. (ver sección 4.2 y sección 4.8).

Se han notificado durante la comercialización de MabThera RRP graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide. La mayoría de los eventos relacionados con la perfusión notificados en los ensayos clínicos fueron de leves a moderados en cuanto a gravedad, en artritis reumatoide. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. En general, el porcentaje de pacientes que experimenta alguna reacción a la perfusión es más alto después de la primera perfusión que tras la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de RRP disminuye con las sucesivas perfusiones (ver sección 4.8). Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de perfusión de MabThera o suspender la perfusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Los pacientes con afecciones cardíacas pre-existentes o que han tenido una reacción cardiopulmonar adversa previa se deben vigilar estrechamente. Dependiendo de la gravedad de la RRP y de las intervenciones necesarias se suspenderá el tratamiento con MabThera de forma temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la perfusión se pudo reanudar al 50 % de la velocidad anterior (p. ej., de 100 mg/h a 50 mg/h), una vez resueltos completamente todos los síntomas.

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

No existen datos sobre la seguridad de MabThera en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (clase III de la NYHA) o enfermedad cardiovascular grave no controlada. En pacientes con isquemia miocárdica preexistente se ha notificado con MabThera su exacerbación sintomática, resultando en angina de pecho, así como fibrilación auricular y *flutter*. Por lo tanto, si el paciente refiere

antecedentes de cardiopatía, y en los que han experimentado previamente reacciones adversas cardiopulmonares, se sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la perfusión antes de administrar MabThera y se monitorizará rigurosamente a los pacientes durante el tratamiento. Dado que se puede producir hipotensión durante la perfusión de MabThera, se evaluará la necesidad de interrumpir temporalmente cualquier medicación antihipertensiva 12 horas antes de la perfusión de MabThera.

Las RRP en pacientes con granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica fueron similares a las observadas en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide (ver sección 4.8).

#### *Trastornos cardiacos*

En pacientes tratados con MabThera han ocurrido casos de angina de pecho, arritmias cardiacas, así como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardiaca y/o infarto de miocardio. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca deben ser estrechamente vigilados (ver más arriba reacciones relacionadas con la perfusión).

#### *Infecciones*

Basado en el mecanismo de acción de MabThera y en el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune, los pacientes tratados con MabThera pueden tener un mayor riesgo de infección (ver sección 5.1). Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales (ver sección 4.8), durante el tratamiento con MabThera. No debe administrarse MabThera a pacientes con una infección activa grave (es decir tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, ver sección 4.3) ni a aquéllos con inmunodeficiencia grave (p. ej., a los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos). Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar MabThera a pacientes que refieran antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con patologías subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves p.ej., hipogammaglobulinemia (ver sección 4.8). Se recomienda que los niveles de inmunoglobulina se determinen antes de iniciar el tratamiento con MabThera.

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

Se han notificado casos muy poco frecuentes de muerte por leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) tras el uso de MabThera para el tratamiento de artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes incluyendo Lupus Eritematosos Sistémico (LES) y vasculitis.

#### *Infecciones Hepatitis B*

En pacientes en tratamiento con MabThera para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, con resultado mortal.

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

#### *Neutropenia tardía*

Se deben medir los neutrófilos en sangre antes de cada ciclo con MabThera y regularmente hasta 6 meses tras la finalización del tratamiento, y si hay signos o síntomas de infección (ver sección 4.8).

#### *Reacciones de la piel:*

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrolisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal (ver sección 4.8).

En caso de que aparezcan tales reacciones, con una sospecha de relación con MabThera el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

#### *Inmunizaciones*

Los médicos deben examinar el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con MabThera. La vacunación debe haberse completado al menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento con MabThera.

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

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

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

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

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

Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos tras la terapia con MabThera (ver sección 4.5) Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con MabThera, sin embargo los pacientes deben de ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con MabThera.

#### *Neoplasias malignas*

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con MabThera en pacientes con artritis reumatoide (ver sección 4.8) los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

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

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

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de MabThera. Durante el tratamiento con MabThera, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Anticoncepción en hombres y mujeres

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

##### Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a MabThera en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas, sin embargo se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a MabThera durante el embarazo. Se han observado efectos similares en los estudios realizados en animales (ver sección 5.3). Por estos motivos MabThera/ no debe administrarse a una mujer embarazada a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

##### Lactancia

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

##### Fertilidad

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Experiencia en linfoma no –Hodgking y leucemia linfática crónica

##### Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

- RRP (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral), ver sección 4.4
- Infecciones, ver sección 4.4
- Acontecimientos cardiovasculares, ver sección 4.4

Otras RAFs graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP (ver sección 4.4)

#### Tabla de reacciones adversas

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

Las RAFs identificadas solo durante los estudios de post comercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como “frecuencia no conocidas”.

**Tabla 1 Resumen de las RAFs notificadas en pacientes con LNH y CLL tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de post comercialización**

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	infecciones bacterianas, infecciones virales, <sup>+</sup> bronquitis	sepsis, <sup>+</sup> neumonía, <sup>+</sup> infección febril, <sup>+</sup> herpes zoster, <sup>+</sup> infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida <sup>+</sup> bronquitis aguda, <sup>+</sup> sinusitis, hepatitis B <sup>1</sup>		infecciones virales graves <sup>2</sup> Pneumocystis jiroveci	LMP	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	neutropenia, leucopenia, <sup>+</sup> neutropenia febril, trombocitopenia	anemia, <sup>+</sup> pancitopenia, granulocitopenia	trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio en los niveles séricos de IgM <sup>3</sup>	neutropenia tardía <sup>3</sup> ,

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema	hipersensibilidad		anafilaxis,	síndrome de lisis tumoral <sup>4</sup> , síndrome de liberación de citoquinas <sup>4</sup> , enfermedad del suero	trombocitopenia grave reversible relacionada con la perfusión <sup>4</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			depresión, nerviosismo,			
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad	disgusia (alteración del gusto)		neuropatía periférica con parálisis del nervio facial <sup>5</sup>	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos <sup>5</sup>
Trastornos oculares		trastornos del lagrimeo, conjuntivitis			pérdida grave de visión <sup>5</sup>	
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oído				pérdida de audición <sup>5</sup>
Trastornos cardiacos		+infarto de miocardio <sup>4 y 6</sup> , arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardiacos	fallo ventrículo izquierdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia,	trastornos cardiacos graves <sup>4 y 6</sup>	insuficiencia cardíaca <sup>4 y 6</sup>	,
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		broncoespasmo <sup>4</sup> , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	afección pulmonar intersticial <sup>7</sup>	insuficiencia respiratoria <sup>4</sup>	infiltración pulmonar,
Trastornos gastrointestinales	nausea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	aumento abdominal		perforación gastrointestinal <sup>7</sup>	

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, erupción, +alopecia	urticaria, sudación, sudores nocturnos, +trastornos de la piel			reacciones graves de la piel bullosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) <sup>7</sup>	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal <sup>4</sup>	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofrío, astenia, cefalea	dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, +fatiga, +temblores, +insuficiencia multiorgánica <sup>4</sup>	dolor en el lugar de perfusión			
Exploraciones complementarias	niveles de IgG bajos					

Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción se tuvo en cuenta todos los grados de la reacción (de leve a grave), exceptuando las reacciones marcadas con "+" donde el cálculo de la frecuencia se realizó teniendo en cuenta sólo las reacciones graves (≥ del grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Solo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos.

<sup>1</sup> incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recidiva o refractaria.

<sup>2</sup> ver también más abajo la sección infección

<sup>3</sup> ver también más abajo la sección reacciones adversas hematológicas

<sup>4</sup> ver también más abajo la sección reacciones relacionadas con la perfusión. Raramente se han notificado casos mortales

<sup>5</sup> Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridos en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con MabThera

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

<sup>7</sup> Incluye casos mortales

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

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la perfusión, que en su mayoría se observaron durante la primera perfusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de



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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Infecciones*

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

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

##### *Reacciones adversas de tipo hematológico*

En los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2 %, anemia en un 1,1 % y trombocitopenias en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5 % vs 2 %) y neutropenia grado 3/4, (10 % vs 4 %) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con MabThera en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %) neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente) y pancitopenia (R-FC 3 % vs FC 1 % en LLC no tratada previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Estudios en pacientes con LLC no tratados previamente que están en recaída o refractarios, han mostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de  $1 \times 10^9/l$  entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/l$  tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en

el grupo de MabThera y FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última perfusión de MabThera. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11 % de los pacientes en el grupo R-FC comparado con el 9 % de los pacientes en el grupo FC.

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

#### *Reacciones adversas cardiovasculares*

Durante los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con MabThera y el brazo de observación. Los acontecimientos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventriculo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con MabThera en comparación con <1 % de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan MabThera en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la perfusión de MabThera o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad pre-existente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardiacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardiaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos cardiacos de grado 3 o 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 3 % FC) como para los estudios en recidiva o refractarios (4 % R-FC vs 4 % FC)

#### *Sistema respiratorio*

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

#### *Trastornos neurológicos*

Durante el periodo de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R-CHOP para un máximo de 8 ciclos) cuatro pacientes (2 %) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3 o 4 fue menor, tanto en estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 4 % FC) como en estudios en recidiva o refractarios (3 % R-FC, 3 % FC)

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

### *Trastornos gastrointestinales*

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

### *Niveles de IgG*

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

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

### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Se han notificado muy raramente casos de Necrolisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

### *Subpoblaciones de pacientes-MabThera en monoterapia*

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años):

La incidencia de RAFs de todos los grados y las RAFs grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

### *Enfermedad voluminosa o Bulky*

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

### *Retratamiento*

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

### *Subpoblación de pacientes – MabThera como terapia de combinación*

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años)

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

### Experiencia en artritis reumatoide

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de MabThera en artritis reumatoide se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización

El perfil de seguridad de MabThera en pacientes con artritis reumatoide (AR) grave se resume en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, con un periodo de seguimiento de 6 meses hasta más de 5 años; aproximadamente 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento de los que más de 1000 recibieron 5 o más ciclos.

La información de seguridad recogida durante la experiencia postcomercialización refleja el perfil esperado de reacciones adversas de los ensayos clínicos de MabThera (ver sección 4.4)

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1000 mg de MabThera, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana). Las perfusiones de MabThera se administraron después de la perfusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes recibieron también tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $>1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ), y muy raras ( $\leq 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

La reacción adversa más frecuente y que se consideraron atribuibles a la administración de MabThera consistieron en RRP. El total de las incidencias de RRP en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera perfusión y disminuyó en las sucesivas perfusiones. Las RRP graves fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se ha notificado, durante la comercialización de MabThera, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (ver sección 4.4) y reacciones tipo enfermedad del suero.

**Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes con artritis reumatoide que habían recibido MabThera en ensayos clínicos o durante los estudios de post comercialización**

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy Frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña del pie			LMP, reactivación de la Hepatitis B
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		neutropenia <sup>1</sup>		neutropenia tardía <sup>2</sup>	reacciones tipo enfermedad del suero
<b>Trastornos cardiacos</b>				angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	aleteo auricular
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<sup>3</sup> reacciones relacionadas con la perfusión (hipertensión, nauseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, con sensación de sofoco , hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		<sup>3</sup> reacciones relacionadas con la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoides)		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el Lugar de administración</b>					
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		hipercolesterolemia			

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy Frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	cefalea	parestesia, migraña, mareos, ciática			
<b>Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo</b>		alopecia			necrolisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup>
<b>Trastorno psiquiátrico</b>		depresión, ansiedad			
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen			
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>		artralgia / dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
<b>Exploraciones complementarias</b>	disminución de los niveles de IgM <sup>4</sup>	disminución de los niveles de IgG <sup>4</sup>			

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

<sup>2</sup> Categoría de frecuencia derivada de datos post-comercialización.

<sup>3</sup> Reacciones ocurridas durante la perfusión o en las 24 horas siguientes. Ver más abajo RRP, estas reacciones pueden ser causadas por hipersensibilidad y/o por el mecanismo de acción.

<sup>4</sup> Incluye las observaciones recogidas como parte de la monitorización rutinaria de laboratorio.

<sup>5</sup> Incluye casos mortales

### *Ciclos múltiples*

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

### *Reacciones relacionadas con la perfusión*

En los ensayos clínicos, tras la administración de MabThera, las RAF más frecuentes fueron las RRP (ver Tabla 2). Entre los 3189 pacientes tratados con MabThera, 1135 (36 %) experimentaron al menos una RRP y 733/3189 (23%) de los pacientes experimentaron una RRP después de la primera perfusión de MabThera. La incidencia de RRP disminuye en las sucesivas perfusiones. En los ensayos clínicos menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron una RRP grave. No hubo CTC Grado 4 de RRP ni muertes debido a RRP en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC Grado 3, y de RRP que condujeron a retirar el fármaco, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las RRP (ver sección 4.2 y 4.4) Durante la comercialización han sido notificadas RRP graves con resultado de muerte.

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

### *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

#### *Infecciones*

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

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

En pacientes con linfomas no-Hodgkin que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (ver Linfoma no-Hodgkin). La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificado de forma muy rara en pacientes con AR que recibían MabThera (ver sección 4.4).

#### *Reacciones adversas cardiovasculares*

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

#### *Acontecimientos neurológicos*

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

### *Neutropenia*

Se han observado acontecimientos de neutropenia al tratamiento con MabThera, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de una gravedad leve o moderada. Neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de MabThera (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos en las fases controladas con placebo, el 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con MabThera el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

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

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Se han notificado muy raramente casos de Necrolisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

### *Valores de laboratorio fuera de los parámetros normales*

En pacientes con AR que han sido tratados con MabThera se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior normal). No ha aumentado la tasa de infecciones global o de infecciones graves después de desarrollar un descenso en IgG o IgM (ver sección 4.4)

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

### Experiencia en granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica

En el ensayo clínico en granulomatosis con poliangéitis y en poliangéitis microscópica, 99 pacientes fueron tratados con MabThera (375 mg/m<sup>2</sup>, una vez a la semana durante 4 semanas) y glucocorticoides (ver sección 5.1).

### Tabla de reacciones adversas

Las RAMs enumeradas en la Tabla 3 fueron todas las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 5\%$  en el grupo tratado con MabThera.

**Tabla 3. Reacciones Adversas al Medicamento que ocurren en  $\geq 5\%$  de los pacientes que habían recibido MabThera, y con mayor frecuencia que con el grupo comparador, en el ensayo clínico pivotal a 6 meses**

<b>Sistemas Reacciones adversas</b>	<b>Rituximab (n=99)</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Trombocitopenia	7%
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarrea	18%
Dispepsia	6%
Estreñimiento	5%



<b>Sistemas Reacciones adversas</b>	<b>Rituximab (n=99)</b>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Edema periférico	16%
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Síndrome de liberación de citoquinas	5%
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infección del tracto urinario	7%
Bronquitis	5%
Herpes zoster	5%
Nasofaringitis	5%
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Disminución de la hemoglobina	6%
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Hiperpotasemia	5%
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Espasmos musculares	18%
Artralgia	15%
Dolor de espalda	10%
Debilidad muscular	5%
Dolor musculoesquelético	5%
Dolor en extremidades	5%
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Mareos	10%
Temblor	10%
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Insomnio	14%
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Tos	12%
Disnea	11%
Epistaxis	11%
Congestión nasal	6%
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Acne	7%
<b>Trastornos vasculares</b>	
Hipertensión	12%
Enrojecimiento	5%

*Reacciones adversas seleccionadas*

*Reacciones relacionadas con la perfusión*

Las RRP en el ensayo clínico de GPA y PAM se definieron como cualquier evento adverso que ocurra dentro de las 24 horas tras la perfusión y que los investigadores las considerasen relacionadas con la perfusión en la población de seguridad. Se trataron noventa y nueve pacientes con MabThera y

el 12% experimentaron al menos una RRP. Todas las RRP fueron Grado 1 ó 2. Las RRP más frecuentes incluyeron el síndrome de liberación de citoquinas, enrojecimiento, irritación de garganta y temblor. MabThera se administró en combinación con glucocorticoides por vía intravenosa los cuales reducen la incidencia y gravedad de estos eventos.

#### *Infecciones*

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

#### *Tumores*

La incidencia de tumores en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica tratados con MabThera en el ensayo clínico fue 2,00 por 100 pacientes-años en la fecha de cierre común del ensayo (cuando el último paciente ha terminado el periodo de seguimiento). Basándose en las tasas de incidencia estandarizadas, la incidencia de tumores parece ser similar a la que ya se ha notificado en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

#### *Reacciones adversas cardiovasculares*

Los eventos cardíacos ocurrieron con una incidencia de aproximadamente el 273 por 100 pacientes-años (IC del 95%: 149-470) a los 6 meses en los que se evaluó la variable principal. La tasa de eventos cardíacos graves fue 2,1 por 100 pacientes-años (IC del 95%: 3-15). Los eventos notificados más frecuentemente fueron taquicardia (4%) y fibrilación auricular (3%) (ver sección 4.4).

#### *Acontecimientos neurológicos*

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

#### *Reactivación de Hepatitis B*

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

#### *Hipogammaglobulinemia*

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica tratados con MabThera. A los 6 meses, en el ensayo de no inferioridad, con comparador activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo, en el grupo de MabThera el 27%, 58% y 51% de los pacientes con niveles de inmunoglobulinas normales al inicio del ensayo, tuvieron bajos niveles de IgA, IgG e IgM respectivamente en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de ciclofosfamida. No hubo un incremento en la incidencia de las infecciones generales o infecciones graves en pacientes con bajos niveles de IgA, IgG e IgM.

#### *Neutropenia*

En el ensayo de MabThera de no inferioridad, con comparador activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo, en granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de MabThera (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior. La neutropenia no se asoció a un incremento observado en la infección grave en los pacientes tratados con MabThera. El efecto de múltiples ciclos de MabThera en el desarrollo de neutropenia en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica no se ha estudiado en ensayos clínicos.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Se han notificado muy raramente casos de Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

Existe una experiencia limitada, disponible en ensayos clínicos en humanos, con dosis mayores a la aprobada para la formulación de MabThera intravenoso. La dosis intravenosa más alta de MabThera evaluada hasta la fecha en humanos es 5000 mg (2250 mg/m<sup>2</sup>), probada en un estudio de escalado de dosis en leucemia linfática crónica. No se identificaron señales adicionales de seguridad.

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

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC02

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

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

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

Tras completarse la administración de la primera dosis de MabThera, los recuentos de células B periféricas disminuyeron por debajo de lo normal. En los pacientes tratados de neoplasias hematológicas, la recuperación de células B comenzó a los 6 meses de tratamiento y en general se recuperaron los niveles normales en 12 meses después de finalizado el tratamiento, aunque en algunos pacientes puede tardar más (hasta un tiempo medio de recuperación de 23 meses después de la terapia de inducción). En pacientes con artritis reumatoide se observa una depleción inmediata de células B en sangre periférica después de las dos perfusiones de 1000 mg de MabThera separadas por un intervalo de 14 días. El recuento de células B en sangre periférica empieza a aumentar desde la semana 24 y la evidencia de repoblación se observa, en la mayoría de los pacientes, en la semana 40, independientemente de que MabThera se administre en monoterapia o en combinación con metotrexato. En una pequeña proporción de pacientes la depleción de células B periféricas se ha prolongado durante 2 años o más tras la última dosis con MabThera. En pacientes con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica el número de células B en sangre periférica disminuyó a <10 células/ $\mu$ L después de 2 perfusiones semanales de rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, y ese nivel se mantuvo en muchos pacientes a los 6 meses. La mayoría de los pacientes (81%) mostraron signos de recuperación de células B, con recuentos de >10 células/ $\mu$ L a los 12 meses, aumentando al 87% de los pacientes a los 18 meses.

### Experiencia clínica en linfoma no-Hodgkin y en leucemia linfática crónica

#### Linfoma folicular

##### *Monoterapia*

Tratamiento inicial, semanal, 4 dosis

En el ensayo pivotal, 166 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B quimiorresistente o en recidiva recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera como perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. La tasa de respuesta global (TRG/ORR) en la población por intención de tratar (ITT) fue del 48 % (IC<sub>95</sub> %: 41 % - 56 %) con un 6 % de respuestas completas (RC) y un 42 % de respuestas parciales (RP). La mediana proyectada del tiempo hasta progresión (TTP) en los pacientes respondedores fue de 13,0 meses. En un análisis de subgrupos, la TRG fue mayor en pacientes con subtipos histológicos de la IWF (*International Working Formulation*) B, C y D si se compara con el subtipo IWF A (58 % vs. 12 %), la TRG fue mayor en pacientes cuyo diámetro mayor de la lesión más grande era < 5 cm vs > 7 cm (53 % vs 38 %) y la TRG también fue mayor en pacientes con recidiva quimiosensible si se compara con las recidivas quimioresistentes (definidas como duración de la respuesta < 3 meses) (50 % vs 22 %). La TRG en pacientes sometidos previamente a un trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) fue del 78 % vs. 43 % en pacientes sin TAMO. Ni los factores como la edad, sexo, grado del linfoma, diagnóstico inicial, presencia o ausencia de enfermedad *bulky*, LDH normal o elevada ni la presencia de enfermedad extranodal tuvieron un efecto estadísticamente significativo (test de exactitud de Fisher) sobre la respuesta de MabThera. Se ha determinado una correlación estadísticamente significativa entre la tasa de respuesta y la afectación de la médula ósea. El 40 % de los pacientes con afectación de la médula ósea respondieron al tratamiento frente al 59 % de los pacientes sin afectación de la médula ósea (p=0,0186). Este hallazgo no fue apoyado por un análisis de regresión logística por etapas en el cual se identificaron los siguientes factores pronósticos: tipo histológico, positividad basal para bcl-2, resistencia a la última quimioterapia administrada y enfermedad *bulky*.

Tratamiento inicial, semanal, 8 dosis

En un ensayo multicéntrico, no controlado, 37 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B en recidiva o quimiorresistente recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera como perfusión intravenosa semanal durante 8 semanas. La TRG fue del 57 % (Intervalo de confianza (CI) del 95 %; 41 % - 73 %; RC 14 %, RP 43 %) con una mediana proyectada del TTP de 19,4 meses (rango 5,3 a 38,9 meses) para los pacientes que respondieron a la terapia.

Tratamiento inicial, enfermedad *bulky*, semanal, 4 dosis

Con datos agrupados de tres ensayos clínicos, 39 pacientes con LNH de tipo *bulky* de bajo grado o folicular de células B (lesión única <sup>3</sup> 10 cm de diámetro), en recidiva o quimiorresistente, recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera como perfusión intravenosa semanal durante 4 semanas. La TRG fue del

36 % (IC<sub>95</sub> % 21 % - 51 %; RC 3 %, RP 33 %) con una mediana del TTP de 9,6 meses (rango 4,5 a 26,8 meses) para los pacientes que respondieron a la terapia.

Retratamiento, semanal, 4 semanas

En un ensayo multicéntrico, no controlado, 58 pacientes con LNH folicular de bajo grado o folicular de células B en recidiva o quimiorresistente, que habían alcanzado una respuesta clínica objetiva en un tratamiento previo con MabThera, fueron retratados con 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera en perfusión intravenosa semanal durante cuatro semanas. Tres de estos pacientes habían recibido dos ciclos de tratamiento antes de ser incluidos en el ensayo, lo que significa que recibieron su tercer ciclo de tratamiento en el ensayo. Dos pacientes fueron retratados dos veces en el ensayo. En los 60 retratamientos del ensayo, la TRG fue del 38 % (IC<sub>95</sub> % 26 % - 51 %; RC 10 %, RP 28 %) con una mediana proyectada de TTP de 17,8 meses (rango 5,4 a 26,6 meses) para los pacientes que respondieron a la terapia. Estos datos son más favorables que el TTP alcanzado tras el tratamiento previo con MabThera (12,4 meses).

*Tratamiento inicial, en combinación con quimioterapia*

En un ensayo abierto aleatorizado, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados previamente recibieron quimioterapia CVP (ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona 40 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1-5) cada 3 semanas durante 8 ciclos o bien MabThera 375 mg/m<sup>2</sup> en combinación con CVP (R-CVP). MabThera se administró el primer día de cada ciclo de tratamiento. La eficacia se evaluó en un total de 321 pacientes tratados (162 R-CVP, 159 CVP). La mediana de la duración del seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. El grupo tratado con R-CVP obtuvo un beneficio significativo sobre el tratado con CVP en lo que respecta a la variable principal de eficacia, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) (27 meses vs. 6,6 meses;  $p < 0,0001$ , *log-rank test*). La proporción de pacientes con respuesta antitumoral (RC, respuesta completa no confirmada RCnc, RP) fue significativamente superior ( $p < 0,0001$  test Chi-cuadrado) en el grupo R-CVP (80,9 %) que en el grupo CVP (57,2 %). El tratamiento R-CVP prolongó significativamente el tiempo hasta progresión de la enfermedad o fallecimiento en comparación con CVP; 33,6 meses y 14,7 meses, respectivamente ( $p < 0,0001$ , *log-rank test*). La mediana de la duración de la respuesta fue de 37,7 meses en el grupo R-CVP y de 13,5 meses en el grupo CVP ( $p < 0,0001$ , *log-rank test*).

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

Los resultados de otros tres ensayos aleatorizados en los que se utilizó MabThera/ en combinación con un régimen de quimioterapia distinto de CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferón- $\alpha$ ) han demostrado también mejorías significativas en las tasas de respuesta, en parámetros dependientes del tiempo, así como en supervivencia global. La tabla 4 resume los resultados clave de los cuatro ensayos.

**Tabla 4 Resumen de los resultados clave de cuatro ensayos aleatorizados de fase III para evaluar el beneficio de MabThera con diferentes regímenes de quimioterapia en linfoma folicular**

Ensayo	Tratamiento, N	Mediana de la duración del seguimiento, meses	Tasa de respuesta global (TRG), %	Respuesta completa (RC), %	Mediana de TFT/SLP/SLE, meses	TSG, %
<b>M39021</b>	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana TP: 14,7 33,6 p<0,0001	53-meses 71,1 80,9 p=0,029
<b>GLSG'00</b>	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediana TFT: 2,6años No alcanzada p<0,001	18-meses 90 95 p= 0,016
<b>OSHO-39</b>	MCP- 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana SLP: 28,8 No alcanzada p<0,0001	48-meses 74 87 p=0,0096
<b>FL2000</b>	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Mediana SLE: 36 No alcanzada p<0,0001	42-meses 84 91 p=0,029

TP – Tiempo hasta Progresión o fallecimiento  
SLP – Supervivencia Libre de Progresión  
SLE – Supervivencia Libre de Evento  
TFT – Tiempo hasta Fracaso del Tratamiento  
TSG – Tasa de Supervivencia Global en el momento de los análisis

### *Terapia de mantenimiento*

#### Linfoma folicular previamente no tratado

En un ensayo de fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, a 1193 pacientes con linfoma folicular avanzado no tratados previamente se les administró terapia de inducción con R-CHOP (n= 881); R-CVP (n= 268) o R-FCM (n=44) a criterio del investigador. Un total de 1078 respondieron a la terapia de inducción, de los cuales 1018 fueron aleatorizados a terapia de mantenimiento con MabThera (n=505) u observación (n=513). Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. El tratamiento de MabThera consistió en una perfusión de MabThera 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada cada 2 meses hasta progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años.

Después de una mediana de tiempo de observación de 25 meses desde la aleatorización, la terapia de mantenimiento con MabThera arrojó resultados clínicamente relevantes y estadísticamente significativos en la variable principal Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (SLP), comparado con los pacientes en observación con linfoma folicular previamente no tratado (tabla 5).

También se observó beneficio significativo del mantenimiento con MabThera en las variables secundarias supervivencia libre de evento (SLE), tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma (TNLT), tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia (TNCT) y tasa de respuesta global (TRG/) (tabla 5). Los resultados del análisis primario se confirmaron con más tiempo de seguimiento ((mediana de tiempo de observación: 48 meses y 73 meses) y se han añadido a la Tabla 5 para mostrar una comparación de los periodos de seguimiento entre 25, 48 y 73 meses.

**Tabla 5 Fase de mantenimiento resumen de los resultados de eficacia de MabThera vs. observación tras una mediana de tiempo de observación de 73 meses (comparado con los resultados del análisis primario basado en una mediana de tiempo de observación de 25 meses y un análisis actualizado basado en una mediana de tiempo de observación de 48 meses)**

	<b>Observacion N=513</b>	<b>MabThera N=505</b>	<b>Log-rank P value</b>	<b>Reducción del riesgo</b>
<b>Eficacia Primaria</b>				
SLP (mediana)	48,5 meses [48,4 meses] (NE)	NE [NE] (NE)	<0,0001 [<0,0001] (<0,0001)	42% [45%] (50%)
<b>Eficacia Secundaria</b>				
SLE (mediana)	48,4 meses [47,6 meses] (37,8 meses)	NE [NE] (NE)	<0.0001 [<0,0001] (< 0,0001)	39% [42%] (46%)
OS (mediana)	NE [NE] (NE)	NE [NE] (NE)	0,8959 [0,9298] (0,7246)	-2% [-2%] (11%)
TNLT (mediana)	71,0 meses [60,2 meses] (NE)	NE [NE] (NE)	<0,0001 [<0,0001] (0,0003)	37% [39%] (39%)
TNCT (mediana)	85,1 meses [NE] (NE)	NE [NE] (NE)	0,0006 [0,0006] (0,0011)	30% [34%] (40%)
TRG*	60,7% [60,7%] (55,0%)	79,0% [79,0%] (74,0%)	<0,0001 <sup>#</sup> [<0,0001 <sup>#</sup> ] (< 0,0001)	OR=2,43 [OR=2,43] (OR= 2,33)
Respuesta completa (CR/CRu) rate*	52,7 % [52,7%] (47,7%)	66,8 % [72,2%] (66,8%)	<0.0001 [<0,0001] (< 0,0001)	OR=2,34 [OR=2,34] (OR= 2,21)

\*Al final del mantenimiento o de la observación<sup>#</sup> Valores de p de la prueba chi-cuadrado.

Los valores principales corresponden a una mediana de observación de 73 meses, los valores entre corchetes y cursiva corresponden a una mediana de observación de 48 meses y los valores entre paréntesis corresponden a una mediana de tiempo de observación de 25 meses (análisis primario).

SLP; Supervivencia libre de progresión; SLE – Supervivencia Libre de Evento; OS Supervivencia global; TNLT tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma; TNCT tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia. NE no establecido en la fecha de corte del ensayo clínico; OR: odds ratio.

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

#### *Linfoma folicular en recaída o refractario*

En un ensayo de fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, en la primera fase se distribuyeron aleatoriamente, 465 pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario para recibir una terapia de inducción con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; n=231) o con MabThera más CHOP (R-CHOP, n=234). Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. En la segunda fase los 334 pacientes que consiguieron una remisión completa o parcial tras la terapia de inducción fueron distribuidos aleatoriamente, para recibir terapia de mantenimiento con MabThera (n=167) u observación (n=167). El tratamiento de mantenimiento con MabThera consistió en una perfusión única

de MabThera a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrado cada 3 meses durante un periodo máximo de 2 años o hasta progresión de la enfermedad.

El análisis de eficacia final incluyó a todos los pacientes aleatorizados en ambas fases del ensayo. Tras una mediana de tiempo de observación de 31 meses, el resultado de los pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario incluidos en la fase de inducción, con R-CHOP mejoró significativamente comparado con CHOP (ver Tabla 6).

**Tabla 6 Fase de inducción: resumen de los resultados de eficacia de CHOP vs. R-CHOP (tiempo de observación 31 meses de mediana)**

	CHOP	R-CHOP	valor de p	Reducción del riesgo <sup>1)</sup>
<b>Eficacia primaria</b>				
TRG <sup>2)</sup>	74%	87%	0.0003	Nd
RC <sup>2)</sup>	16%	29%	0.0005	Nd
RP <sup>2)</sup>	58%	58%	0.9449	Nd

<sup>1)</sup> Las estimaciones fueron calculadas por hazard ratio

<sup>2)</sup> La última respuesta tumoral evaluada por el investigador. La evaluación estadística primaria de la respuesta fue un test de tendencia de la respuesta completa vs respuesta parcial vs no respuesta (p< 0,0001)

Abreviaturas: Nd: no disponible; TRG: tasa de respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

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



**Tabla 7 Fase de mantenimiento: resumen de los resultados de eficacia de MabThera vs. Observación (tiempo de observación 28 meses de mediana)**

Variable de eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	Observación (N = 167)	MabThera (N=167)	Valor de p logarítmico-ordinal	
<i>Supervivencia libre de progresión (SLP)</i>	14.3	42.2	<0.0001	61%
<i>Supervivencia global (SG)</i>	NA	NA	0.0039	56%
<i>Tiempo hasta un nuevo tratamiento del linfoma</i>	20.1	38.8	<0.0001	50%
<i>Supervivencia libre de enfermedad<sup>a</sup></i>	16.5	53.7	0.0003	67%
<i>Análisis de subgrupos</i>				
<i>SLP</i>				
<i>CHOP</i>	11.6	37.5	<0.0001	71%
<i>R-CHOP</i>	22.1	51.9	0.0071	46%
<i>RC</i>	14.3	52.8	0.0008	64%
<i>RP</i>	14.3	37.8	<0.0001	54%
<i>SG</i>				
<i>CHOP</i>	NA	NA	0.0348	55%
<i>R-CHOP</i>	NA	NA	0.0482	56%

NA: no alcanzado; <sup>a</sup>: sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR

El beneficio del tratamiento de mantenimiento con MabThera se confirmó en todos los análisis de subgrupos, independientemente del régimen de inducción (CHOP o R-CHOP) o la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RC o RP) (tabla 7). El tratamiento de mantenimiento con MabThera prolongó significativamente la mediana de la SLP en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con CHOP (mediana de SLP 37,5 meses vs 11,6 meses,  $p < 0,0001$ ) y también en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con R-CHOP (mediana de SLP 51,9 meses vs 22,1 meses,  $p=0,0071$ ). Aunque los subgrupos fueron pequeños, el tratamiento de mantenimiento con MabThera proporcionó un beneficio significativo en términos de supervivencia global tanto para los pacientes respondedores a CHOP como para los pacientes respondedores a R-CHOP, aunque se necesita un seguimiento más largo para confirmar esta observación.

#### *Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes*

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

El análisis final de eficacia incluyó todos los pacientes aleatorizados (197 CHOP, 202 R-CHOP), y obtuvo una mediana de tiempo de seguimiento de aproximadamente 31 meses. Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estatus de la enfermedad. El análisis final confirmó que el tratamiento con R-CHOP estaba asociado con una

mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la duración de la supervivencia libre de eventos (variable principal de eficacia, donde los eventos fueron fallecimiento, recidiva o progresión del linfoma o instauración de un nuevo tratamiento anti-linfoma) ( $p=0,0001$ ). La estimación de la duración media de la supervivencia libre de eventos fue de 35 meses según las curvas de Kaplan Meier en el brazo tratado con R-CHOP frente a 13 meses en el brazo con CHOP, lo cual representa una reducción del riesgo del 41 %. A 24 meses, la estimación de la supervivencia global fue del 68,2 % en el brazo con R-CHOP frente al 57,4 % en el brazo con CHOP. Un análisis posterior de la duración de la supervivencia global, durante un periodo de seguimiento de 60 meses de mediana, confirmó el beneficio del tratamiento de R-CHOP sobre el CHOP ( $p=0,0071$ ), lo cual representa una reducción del riesgo del 32 %.

El análisis de todas las variables secundarias (índices de respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, duración de la respuesta) confirma el efecto del tratamiento con R-CHOP cuando se compara con CHOP. El índice de respuestas completas tras el ciclo 8 fue de 76,2 % en el grupo con R-CHOP y de 62,4 % en el grupo con CHOP ( $p=0,0028$ ). El riesgo de progresión de la enfermedad se redujo en un 46 % y el riesgo de recidiva en un 51 %. En todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, IPI ajustado por edad, estadio Ann Arbor, ECOG,  $\beta_2$  microglobulina, LDH, albúmina, síntomas- B, enfermedad bulky, localizaciones extranodulares, afectación de médula ósea), las relaciones de riesgo para la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global (R-CHOP comparado con CHOP) fueron menos de 0,83 y 0,95, respectivamente. El R-CHOP se asoció con mejoría en el resultado del tratamiento tanto de pacientes de alto como de bajo riesgo, de acuerdo al IPI ajustado por edad.

#### Datos de laboratorio

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

#### Leucemia linfática crónica

En dos ensayos randomizados y abiertos, un total de 817 pacientes con leucemia linfática crónica no tratados previamente y 552 pacientes con LLC en recidiva o refractaria se aleatorizaron para recibir cada uno quimioterapia FC (fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup>, los días 1-3) cada 4 semanas durante los 6 ciclos o MabThera en combinación con FC (R-FC). MabThera se administró a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> un día antes de la quimioterapia durante el primer ciclo y a una dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 de cada ciclo de tratamiento posterior. Los pacientes fueron excluidos del estudio de LLC en recidiva o refractaria si previamente habían sido tratados con un anticuerpo monoclonal o si eran refractarios (definido como fracaso para alcanzar una remisión parcial durante al menos 6 meses) a fludarabina o a algún otro análogo de nucleósido. Se analizaron para la eficacia un total de 810 pacientes (403 R-FC, 407 FC) para estudios de primera línea (Tabla 8a y Tabla 8b) y 552 pacientes (276 R-FC, 276 FC) para el estudio de recidiva o refractaria (Tabla 9).

En los estudios en primera línea, después de un tiempo de observación de 48,1 meses de mediana, la mediana de SLP fue de 55 meses en el grupo R-FC y 33 meses en el grupo FC ( $p < 0,0001$ , log-rank test). El análisis de supervivencia global mostró un beneficio significativo del tratamiento con R-FC frente a FC, quimioterapia sola, ( $p = 0.0319$ , log-rank test) (Tabla 8a). El beneficio en términos de SLP se observó consistentemente en muchos de los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo a las condiciones de inicio de la enfermedad (es decir, clasificación de Binet A-C), y fue confirmado con un largo seguimiento (Tabla 8b).

**Tabla 8a Tratamiento de primera línea de leucemia linfática crónica. Resumen de los resultados de eficacia de MabThera más FC vs. FC sola-tiempo de observación 48,1 meses de mediana**

Variable de eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Valor de p logarítmico-ordinal	
<i>Supervivencia libre de progresión (SLP)</i>	32,8	55,3	<0.0001	45%
<i>Supervivencia global (SG)</i>	NR	NR	0,0319	27%
<i>Supervivencia libre de evento</i>	31,3	51,8	<0.0001	44%
<i>Tasa de respuesta(CR, nPR o PR)</i>	72,6%	85,8%	<0.0001	n.a
<i>Tasa CR</i>	16,9%	36.0%	<0.0001	n.a
<i>Duración de la respuesta*</i>	36,2	57,3	<0,0001	44%
<i>Supervivencia libre de enfermedad (SLE) **</i>	48,9	60,3	0,0520	31%
<i>Tiempo hasta un nuevo tratamiento</i>	47,2	69,7	<0,0001	42%

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

\*sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR, nPR, PR

\*\*sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR

**Tabla 8b Tratamiento de primera línea en leucemia linfática crónica Hazard Ratio de supervivencia libre de progresión de acuerdo a la clasificación de Binet tiempo de observación 48,1 meses de mediana**

Supervivencia libre de progresión	Número de pacientes		Hazard Ratio (95% CI)	Valor de p (Wald test, no ajustado)
	FC	R-FC		
<i>Estadio A de Binet</i>	22	18	0,39(0,15;0,98)	0,0442
<i>Estadio B de Binet</i>	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0.0001
<i>Estadio C de Binet</i>	126	126	0.68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Intervalo de confianza

En los estudios de LLC en recidiva o refractaria, la mediana de supervivencia libre de progresión (variable principal) fue 30.6 meses en el grupo R-FC y 20.6 meses en el grupo FC (p=0.0002, log-rank test). El beneficio en términos de Supervivencia Libre de Progresión se observó en casi todos los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo con el riesgo de enfermedad de base. Un ligero, pero no significativo aumento en la supervivencia global fue notificado en la comparación del R-FC con el brazo FC.

**Tabla 9 Tratamiento de leucemia linfática crónica en recidiva o refractaria. Resumen de los resultados de eficacia de MabThera más FC vs FC solo (Mediana de tiempo de observación: 25.3 meses)**

Parámetros de Eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p value	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	20.6	30.6	0.0002	35%
Supervivencia global (SG)	51.9	NR	0.2874	17%
Supervivencia libre de evento	19.3	28.7	0.0002	36%
Tasa de respuesta (CR, nPR, o PR)	58.0%	69.9%	0.0034	n.a.
Tasa CR	13.0%	24.3%	0.0007	n.a.
Duración de la respuesta *	27.6	39.6	0.0252	31%
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)**	42.2	39.6	0.8842	-6%
Tiempo hasta un Nuevo tratamiento	34.2	NR	0.0024	35%

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

\*sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR, nPR, PR; NR: no alcanzado; n.a: no aplicable

\*\* sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR

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

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

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con MabThera en los diferentes grupos de la población pediátrica en linfoma folicular y leucemia linfocítica crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica)

#### Experiencia clínica en la artritis reumatoide

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

El ensayo 1 evaluó 517 pacientes que habían mostrado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos inhibidores de TNF. Los pacientes elegibles sufrían una artritis reumatoide activa, diagnosticada según los criterios de la American College of Rheumatology (ACR). MabThera, se administró en dos perfusiones i.v.separadas por un intervalo de 15 días. Los pacientes recibieron perfusiones intravenosas de 2 x 1000 mg de MabThera o placebo en combinación con MTX. Todos los pacientes recibieron 60 mg de prednisona oral como medicación concomitante los días 2-7 y 30mg en los días 8-14 después de la primera perfusión. La variable principal de eficacia fue la proporción

de pacientes que habían alcanzado una respuesta ACR20 a las 24 semanas. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante más de 24 semanas para los objetivos a largo plazo, incluida la valoración radiográfica a las 56 semanas y a las 104 semanas. Durante este tiempo, el 81 % de los pacientes del grupo original de placebo recibieron MabThera entre las semanas 24 y 56 de acuerdo a un protocolo, abierto de extensión del ensayo.

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

#### *Resultados de la actividad de la enfermedad*

MabThera en combinación con metotrexato aumentó significativamente el porcentaje de pacientes con una mejora mínima del 20 % en la puntuación ACR, en comparación con los tratados únicamente con metotrexato (tabla 10). En todos los ensayos de desarrollo el beneficio terapéutico resultó similar para los pacientes, al margen de edad, género, superficie corporal, raza, número de tratamientos anteriores o estado de la enfermedad.

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

**Tabla 10 Respuesta clínica, resultado de la variable principal, del ensayo 1 (población ITT)**

	Resultado†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
Ensayo 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	Respuesta EULAR (Buena/Moderada)	44 (22%)	193 (65%)***
	Diferencia Media en DAS	-0,34	-1,83***

Resultado† a las 24 semanas

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

En todos los ensayos los pacientes tratados con MabThera en combinación con metotrexato experimentaron un descenso de la actividad de la enfermedad según la escala (DAS28) significativamente mayor que los tratados únicamente con metotrexato. (Tabla 9). De igual forma, en todos los estudios la respuesta EULAR (European League Against Rheumatism) de buena a moderada mejoró significativamente en los pacientes tratados con MabThera y MabThera más metotrexato que en los pacientes tratados con metotrexato sólo. (tabla 10).

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

En el ensayo 1 en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos inhibidores de TNF, que recibieron MabThera en combinación de metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes que inicialmente recibieron metotrexato solo durante 56 semanas. De los pacientes que inicialmente recibieron sólo metotrexato, el 81 % recibieron MabThera como rescate entre las semanas 16-24, o en el estudio de extensión antes

de la semana 56. Una alta proporción de pacientes que recibieron inicialmente el tratamiento de MabThera/MTX no tuvieron progresión en el índice de erosión en la semana 56 (tabla 11).

**Tabla 11 Resultados radiográficos en 1 año en el ensayo 1 (población mITT)**

	Placebo+MTX	MabThera +MTX 2 × 1000 mg
<b>Ensayo 1</b>	(n = 184)	(n = 273)
Diferencia Basal Media de:		
Índice total de Sharp modificado	2.30	1.01*
Índice de erosión	1.32	0.60*
Índice de estrechamiento del espacio articular	0.98	0.41**
Proporción de pacientes sin cambio radiográfico	46%	53% NS
Proporción de pacientes sin cambio erosivo	52%	60%,NS

150 pacientes inicialmente aleatorizados con placebo + MTX en el Ensayo 1 recibieron por lo menos un ciclo de RTX + MTX al año \*p<0,05, \*\* p <0,001. NS Abreviatura de no significativo

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

#### *Función Física y Resultados de calidad de vida*

En los pacientes tratados con MabThera se observaron descensos significativos del índice de discapacidad (HAQ-DI) y del índice de fatiga (FACIT-Fatiga) en comparación con los que sólo habían recibido metotrexato. La proporción de pacientes tratados con MabThera que mostraban una mínima progresión clínicamente importante (MPCI) en HAQ-DI (definida por un descenso de la puntuación total individual de > 0,22) fue mayor que en los pacientes que recibieron sólo metotrexato (Tabla 12)

Se demostró también una mejora significativa de la calidad de vida relativa a la salud con la mejora significativa del índice de salud física (ISF) y del índice de salud mental (ISM) de SF-36. Además, un porcentaje significativamente mayor logró MPCI en estos índices (Tabla 12).

**Tabla 12 Función Física y los Resultados de Calidad de Vida en el Ensayo 1 en la semana 24**

Resultado†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
	n=201	n=298
Diferencia media en HAQ-DI	0.1	-0.4***
% HAQ-DI MPCÍ	20%	51%
Diferencia Media en FACIT-T	-0.5	-9.1***
	n=197	n=294
Diferencia Media en SF-36 PHS	0.9	5.8***
% SF-36 PHS MPCÍ	13%	48%***
Diferencia Media en SF-36 MHS	1.3	4.7**
% SF-36 MHS MPCÍ	20%	38%*

Resultado† a las 24 semanas

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

MPCÍ HAQ-DI ≥0.22, MPCÍ SF-36 PHS >5.42, MPCÍ SF-36 MHS >6.33

*Eficacia en pacientes seropositivos a auto- anticuerpos (FR y o anti-CCP)*

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

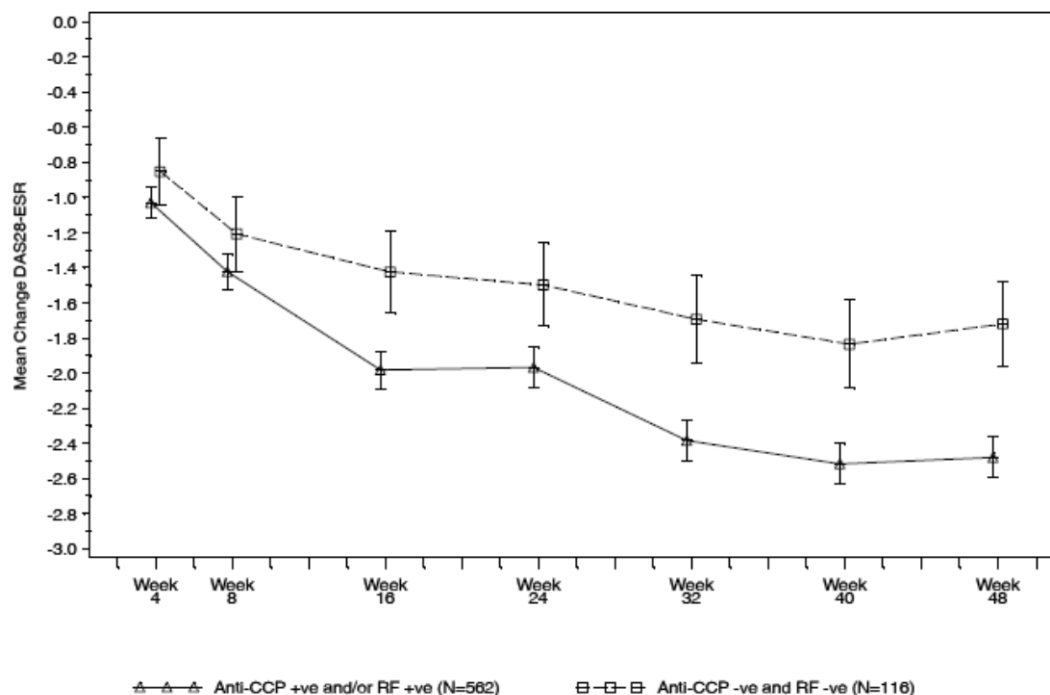
Los resultados de eficacia en pacientes tratados con MabThera fueron analizados en base al estado de auto-anticuerpos previo al comienzo del tratamiento. En la semana 24, los pacientes que eran seropositivos al FR y/o anti-CCP de base tenían una probabilidad significativamente mayor de alcanzar respuesta ACR 20 y 50 comparado con los pacientes sero negativos (p=0,0312 y p=0,0096) (Tabla 13). Estos resultados se repitieron en la Semana 48, cuando la seropositividad a los auto-anticuerpos también incrementó de forma significativa la probabilidad de alcanzar ACR70. En la semana 48 los pacientes seropositivos tenían una probabilidad 2-3 veces mayor de alcanzar respuestas ACR comparado con los pacientes seronegativos. Los pacientes seropositivos también tuvieron un descenso significativamente mayor en DAS28-ESR en comparación con los pacientes seronegativos. (Figura 1).

**Tabla 13 Resumen de la eficacia del estado basal de anticuerpos**

	Semana 24		Semana 48	
	Seropositivo (n=514)	Seronegativo (n=106)	Seropositivo (n=506)	Seronegativo (n=101)
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71.1*	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
Respuesta EULAR (%)	74.8*	62.9	84.3*	72.3
Diferencia Media DAS28-ESR	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

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

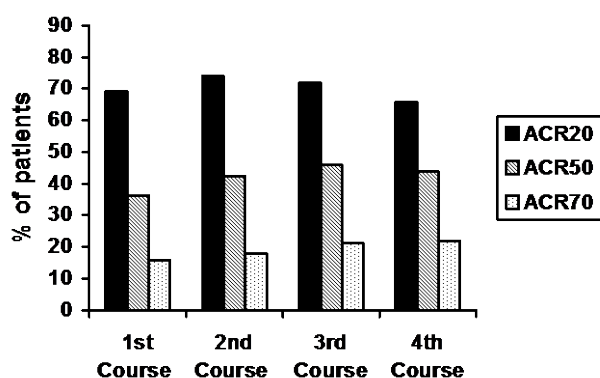
**Figura 1: Cambio de DAS28-ESR basal según el estado basal de anticuerpos**



*Eficacia a largo plazo con terapia de ciclos múltiple*

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

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



Datos de laboratorio

En total, 392/3095 (12,7 %) pacientes con artritis reumatoide dieron un resultado positivo de HACA en los análisis clínicos efectuados después del tratamiento con MabThera. La aparición de HACA no se asoció a ningún deterioro clínico ni aumentó el riesgo de reacciones a las perfusiones posteriores en la mayoría de estos pacientes. La presencia de los HACA puede estar asociada con un empeoramiento de las reacciones asociadas a la perfusión o de las reacciones alérgicas después de la segunda perfusión de los ciclos siguientes.



### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con MabThera en los diferentes grupos de la población pediátrica con artritis autoinmune (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

### Experiencia clínica en granulomatosis con poliangeítis (Wegener) y poliangeítis microscópica

Un total de 197 pacientes de 15 o más años con granulomatosis con poliangeítis (75%) y poliangeítis microscópica (24%), grave y activa, se incluyeron y trataron en un ensayo de no inferioridad, con comparador activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir bien ciclofosfamida oral diariamente (2mg/kg/día) durante 3-6 meses o MabThera (375 mg/m<sup>2</sup>) una vez a la semana durante 4 semanas. Todos los pacientes en el brazo de ciclofosfamida recibieron tratamiento de mantenimiento con azatioprina durante el seguimiento. Los pacientes en ambos brazos recibieron 1000mg de metilprednisolona en bolo intravenoso (iv) (u otra dosis equivalente de glucocorticoide) por día, de 1 a 3 días, seguido por prednisona por vía oral (1 mg/kg/día, sin exceder 80 mg/día). El descenso de la dosis de prednisona debe completarse a los 6 meses desde el inicio del tratamiento del ensayo.

La variable principal fue conseguir la remisión completa a los 6 meses, definido como el Índice de Actividad de Vasculitis de Birmingham para Granulomatosis de Wegener (BVAS/WG) de 0, y sin tratamiento con glucocorticoides. El margen preespecificado de no inferioridad fue del 20%. El ensayo demostró no inferioridad de MabThera frente a ciclofosfamida para remisión completa (RC) a los 6 meses (Tabla 14).

La eficacia se observó tanto en pacientes con enfermedad recién diagnosticada como en pacientes con enfermedad recurrente (Tabla 15).

**Tabla 14 Porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión completa a los 6 meses (población por intención de tratar \*)**

	<b>MabThera (n = 99)</b>	<b>Ciclofosfamida (n = 98)</b>	<b>Tratamiento diferente a (MabThera- Ciclofosfamida)</b>
Tasa	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% <sup>b</sup> IC (- 3,2%, 24,3%) <sup>a</sup>
<p>- IC = intervalo de confianza - * Imputación del peor caso a La no inferioridad se demostró ya que el límite inferior (- 3,2%) fue superior al margen de no inferioridad predeterminado (- 20%). b El intervalo de confianza del 95,1% refleja un adicional 0,001 alpha para dar cuenta de un análisis intermedio de eficacia.</p>			

**Tabla 15 Remisión completa a los 6 meses por estado de la enfermedad**

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

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

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

*Re-tratamiento con MabThera* Basado en el criterio del investigador, 15 pacientes recibieron un segundo ciclo de tratamiento con MabThera para el tratamiento de la recaída de la actividad de la enfermedad, que ocurrió entre los 6 y 18 meses después del primer ciclo de MabThera. Los datos limitados de este ensayo no permiten establecer conclusiones en relación a la eficacia de los ciclos posteriores de MabThera en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica.

La terapia inmunosupresora continuada puede ser especialmente adecuada en pacientes con riesgo de recaídas (es decir, con una historia previa de recaída y granulomatosis con poliangeítis, o pacientes con reconstitución de linfocitos B además de PR3-ANCA al seguimiento). Cuando se ha conseguido la remisión con MabThera, la terapia inmunosupresora continuada puede considerarse para prevenir las recaídas. No se ha establecido la eficacia y seguridad de MabThera en el tratamiento de mantenimiento.

*Evaluaciones de laboratorio* Un total de 23/99 (23%) pacientes tratados con MabThera en el ensayo dieron un resultado positivo de HACA a los 18 meses. Ninguno de los 99 pacientes tratados con MabThera fue positivo para HACA en el cribado. La relevancia clínica de la formación de HACA en pacientes tratados con MabThera es incierta.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Linfoma no-Hodgkin

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

La administración mediante perfusión intravenosa de 4 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada una de MabThera a intervalos semanales, a 203 pacientes con LNH que recibían por primera vez MabThera dio lugar a una C<sub>max</sub> media tras la cuarta perfusión de 486 µg/ml (intervalo 77,5 a 996,6 µg/ml). Se detectó rituximab en el plasma de los pacientes a los 3-6 meses de finalizar el último tratamiento.

Al administrar 8 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada una de MabThera en perfusión intravenosa a intervalos semanales a 37 pacientes con LNH, la media de la C<sub>max</sub> aumentó con cada perfusión sucesiva, comprendiendo desde una media de 243 µg/ml (intervalo 16 – 582 µg/ml) tras la primera perfusión hasta 550 µg/ml (intervalo 171 – 1177 µg/ml) tras la octava perfusión.

El perfil farmacocinético de MabThera administrado en forma de 6 perfusiones de 375 mg/m<sup>2</sup> en combinación con 6 ciclos de quimioterapia CHOP fue similar al observado con MabThera solo.

### Leucemia linfática crónica

MabThera se administró como perfusión intravenosa en el primer ciclo con una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> aumentando hasta 500 mg/m<sup>2</sup> cada ciclo, durante 5 ciclos en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en pacientes con LLC. El resultado de C<sub>max</sub> (N=15) fue 408 µg/mL (rango, 97 – 764 µg/mL) después de la quinta perfusión de 500 mg/m<sup>2</sup> y el resultado de semivida fue 32 días (rango, 14-62 días).

### Artritis reumatoide

Después de administrar dos dosis de 1000 mg de MabThera como perfusión intravenosa con un intervalo de dos semanas, la media de la semivida de eliminación terminal fue de 20,8 días (rango 8,58 a 35,9 días); el aclaramiento sistémico medio 0,23 l/día (rango 0,091 a 0,67 l/día); y el volumen de distribución medio en el estado estacionario 4,6 l (rango: 1,7 a 7,51 l). El análisis farmacocinético poblacional de esos mismos datos dio valores parecidos del aclaramiento sistémico y la semivida (0,26 l/día y 20,4 días, respectivamente). El análisis farmacocinético poblacional reveló que la superficie corporal y el género eran las covariables más importantes que justificaban la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Después de ajustar por la superficie corporal, los varones mostraron un volumen de distribución mayor y un aclaramiento más rápido que las mujeres. Las diferencias de género en la farmacocinética no se consideran clínicamente relevantes y no exigen

ningún ajuste posológico. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

La farmacocinética de rituximab fue evaluada en 4 ensayos, tras dos dosis intravenosas (IV) de 500 mg y 1000 mg en los días 1 y 15. En todos estos ensayos, la farmacocinética del rituximab fue dosis dependiente dentro del limitado rango de dosis estudiado. La media de  $C_{max}$  en suero del rituximab después de la primera perfusión osciló de 157 a 171  $\mu\text{g/mL}$  para la dosis de 2 x 500 mg y de 298 a 341  $\mu\text{g/ml}$  para la dosis de 2 x 1000 mg. Después de la segunda perfusión, la media de  $C_{max}$  osciló de 183 a 198  $\mu\text{g/m}$  para la dosis de 2 x 500 mg y entre 355 a 404  $\mu\text{g/m}$  para la dosis de 2 x 1000 mg. La semivida de eliminación terminal promedio osciló de 15 a 16 días para el grupo de dosis de 2 x 500 mg y de 17 a 21 días para el grupo de dosis de 2 x 1000 mg. La media de la  $C_{max}$  fue del 16 al 19 % mayor después de la segunda perfusión comparándolo con la primera perfusión para ambas dosis.

La farmacocinética de rituximab fue evaluada después de dos dosis i.v. de 500 mg y 1000 mg en el segundo ciclo de retratamiento. La media de  $C_{max}$  en suero del rituximab después de la primera perfusión fue de 170 a 175  $\mu\text{g/m}$  para la dosis de 2 x 500 mg y de 317 a 370  $\mu\text{g/ml}$  para la dosis de 2 x 1000 mg. Después de la segunda perfusión la  $C_{max}$  fue de 207  $\mu\text{g/ml}$  para la dosis de 2 x 500 mg y de 377 a 386  $\mu\text{g/ml}$  para la dosis de 2 x 1000 mg. La semivida de eliminación media terminal después de la segunda perfusión, tras el segundo ciclo fue de 19 días para el grupo de dosis de 2 x 500 mg y de 21 a 22 días para el grupo de dosis de 2 x 1000 mg. Los parámetros farmacocinéticos del rituximab fueron comparables entre los dos ciclos de tratamiento.

Los parámetros farmacocinéticos (PK) en la población con una respuesta inadecuada a los inhibidores de TNF, que recibió la misma posología (2 x 1000 mg, IV con un intervalo de 2 semanas), se asemejaron: media de la  $C_{max}$  plasmática 369  $\mu\text{g/ml}$  y de la semivida de eliminación terminal de 19,2 días.

### Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

En base al análisis farmacocinético poblacional de los datos en los 97 pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica que recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera una vez a la semana durante cuatro semanas, la mediana de la semivida de eliminación terminal fue de 23 días (intervalo, 9 a 49 días). El aclaramiento medio y el volumen de distribución de rituximab fueron 0,313 l/día (intervalo, 0,116 a 0,726 l/día) y 4,50 l (intervalo 2,25 a 7,39 l) respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de rituximab en estos pacientes parecen similares a los observados en pacientes con artritis reumatoide.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo en monos cinomolgos que recibieron dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento durante los días 20-50 de la gestación); no se apreciaron evidencias de toxicidad fetal debidos a rituximab. No obstante, se observó, de forma dosis-dependiente y mediada por el mecanismo farmacológico, una depleción de células B en los órganos linfáticos de los fetos, que persistió después del nacimiento; la depleción se acompañó de una disminución de los niveles de IgG de los animales recién nacidos afectados. El recuento de células B de estos animales se normalizó en los 6 primeros meses de vida y no afectó negativamente a la reacción a la vacunación.

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Citrato sódico  
Polisorbato 80  
Cloruro de sodio  
Hidróxido de sodio  
Ácido clorhídrico  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

#### Vial cerrado

30 meses.

#### Solución diluida

La solución para perfusión preparada de MabThera en una solución de cloruro sódico al 0,9% es física y químicamente estable durante 7 días a temperatura entre 2°C y 8°C y, posteriormente, durante 24 horas más a  $\leq 30^{\circ}\text{C}$ . La solución preparada de MabThera en una solución de D-glucosa al 5% es física y químicamente estable durante 24 horas entre 2°C y 8°C y, posteriormente, durante 12 horas más a temperatura ambiente.

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

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial monodosis de vidrio tipo I transparente, con tapón de goma butílica, con 100 mg de rituximab en 10 ml. Envase con 2 viales.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

Extraer bajo condiciones asépticas la cantidad necesaria de MabThera, y diluirla dentro de una bolsa de perfusión que contenga una solución acuosa estéril y libre de pirógenos de cloruro sódico 9 mg/ml

(0,9 %) solución para inyección o de D-Glucosa al 5 % en solución acuosa, hasta una concentración calculada de rituximab de 1 a 4 mg /ml. Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma. Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El medicamento no contiene ningún conservante anti-microbiano ni agentes bacteriostáticos, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de la administración, los medicamentos parenterales se deben siempre inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones del color.

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

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/067/001

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 2 de Junio 1998  
Fecha de la última revalidación: 2 de Junio 2008

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MabThera 500 mg concentrado para solución para perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml contiene 10 mg de rituximab

Cada vial contiene 500 mg de rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, incluyendo procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral.

### Excipientes con efectos conocidos:

Este medicamento contiene 11,5 mmol (263,2 mg) de sodio por vial de 50 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión.

Líquido transparente e incoloro.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

MabThera está indicado en pacientes adultos para las siguientes indicaciones:

#### Linfoma no-Hodgkin (LNH)

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

MabThera está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

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

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

#### Leucemia linfática crónica (LLC)

MabThera está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LLC, que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados

con anticuerpos monoclonales, incluido MabThera o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con MabThera y quimioterapia.

Para más información ver sección 5.1.

### Artritis reumatoide

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

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

### Granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica

MabThera, en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangéitis (Wegener) (GPA) y con poliangéitis microscópica (PAM), activa y grave.

## **4.2 Posología y forma de administración**

MabThera se debe administrar bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación (ver sección 4.4).

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

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

En pacientes con artritis reumatoide se debe administrar premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la perfusión de MabThera para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).

En pacientes con granulomatosis con poliangéitis (Wegener) o con poliangéitis microscópica antes de la primera perfusión de MabThera, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días, a una dosis de 1000 mg al día (la última dosis de metilprednisolona se puede administrar el mismo día que la primera perfusión de MabThera). Esto se debe continuar con prednisona por vía oral a una dosis de 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, y reducir la dosis tan rápido como sea posible, basándose en la necesidad clínica) durante y después del tratamiento con MabThera.

### Posología

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

### Linfoma no-Hodgkin

#### *Linfoma no-Hodgkin folicular*

#### Terapia combinada

Para el tratamiento de inducción en pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario o que no hayan sido previamente tratados, la posología recomendada de MabThera en combinación con quimioterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por ciclo, hasta 8 ciclos.



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

### Terapia de mantenimiento

#### *· Linfoma folicular previamente no tratado*

La posología recomendada de MabThera, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no previamente tratados que han respondido a la terapia de inducción es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 2 meses (empezando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años (12 infusiones en total).

#### *Linfoma folicular en recaída o refractario*

· La posología recomendada de MabThera, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que están en recaída o son refractarios que han respondido a la terapia de inducción es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 3 meses (empezando 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años (8 infusiones en total).

### Monoterapia

#### *· Linfoma folicular en recaída o refractario*

La posología recomendada de MabThera en monoterapia usado como tratamiento de inducción en pacientes adultos con linfoma folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

La posología recomendada para repetir el tratamiento con MabThera en monoterapia en pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que ya habían respondido a un tratamiento previo con MabThera en monoterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas (ver sección 5.1).

#### *Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes*

MabThera debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, tras la perfusión intravenosa del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de MabThera con otras quimioterapias en linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes

### Ajustes de dosis durante el tratamiento

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

### Leucemia linfática crónica

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10<sup>9</sup>/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la perfusión con MabThera para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la perfusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de MabThera en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la perfusión de MabThera.

## Artritis reumatoide

Los pacientes tratados con MabThera deben recibir la tarjeta de alerta a pacientes con cada perfusión.

Cada ciclo de MabThera se compone de dos perfusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada de MabThera es de 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg.

La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. Repetir el tratamiento si queda actividad residual de la enfermedad si no se debe retrasar el retratamiento hasta que se reactive la enfermedad.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se alcanza entre las semanas 16-24 después del ciclo de tratamiento inicial. La terapia continua debe evaluarse cuidadosamente en pacientes que no han mostrado evidencia de los beneficios terapéuticos durante este periodo de tiempo.

## Granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica

Los pacientes tratados con MabThera deben recibir la tarjeta de alerta para paciente con cada perfusión.

La dosis recomendada de MabThera para el tratamiento para la inducción de la remisión de granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada en forma de perfusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro perfusiones en total).

Se recomienda profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con granulomatosis con poliangéitis o con poliangéitis microscópica durante y tras el tratamiento con MabThera, según sea apropiado.

## Poblaciones especiales

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de MabThera en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

### *Pacientes de edad avanzada*

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

## Forma de Administración:

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

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (ver sección 4.4). Se debe interrumpir inmediatamente la perfusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente se debe reiniciar la perfusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento, la perfusión se puede reiniciar inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la perfusión previa. Si se presentasen por

segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de interrumpir el tratamiento.

Las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) de grado leve o moderado (sección 4.8) se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión se puede incrementar cuando mejoren los síntomas.

#### Primera perfusión

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

#### Perfusiones posteriores

#### Todas las indicaciones

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

#### Sólo en Artritis Reumatoide

#### *Posología en perfusiones posteriores alternativas más rápida*

Si los pacientes no experimentan una reacción adversa grave a la perfusión con la primera o posteriores perfusiones de una dosis de MabThera de 1000 mg administrada durante los tiempos estándar de perfusión, se puede administrar una perfusión más rápida en la segunda o posteriores perfusiones usando la misma concentración que en perfusiones anteriores (4 mg/mL en un volumen de 250 mL). Iniciar a una velocidad de 250 mg/hora durante los primeros 30 minutos y después 600 mg/hora durante los siguientes 90 minutos. Si se tolera la perfusión más rápida, este mismo régimen se puede utilizar cuando se administren perfusiones posteriores.

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves y activas (ver sección 4.4).

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

#### Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitís y poliangéitís microscópica

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves, activas (ver sección 4.4).

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas (ver sección 4.4 sobre otros trastornos cardiovasculares).

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse (o indicarse) claramente el nombre y número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

Excipientes: Este medicamento contiene 11,5 mmol (ó 263,2 mg) de sodio por vial de 50 mL, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

##### Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Todos los pacientes tratados con MabThera para la artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica deben recibir la tarjeta de alerta al paciente con cada perfusión. La tarjeta de alerta contiene importante información de seguridad para el paciente sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

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

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

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

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

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

##### Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica

###### *Reacciones relacionadas con la perfusión*

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

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

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión graves con resultado de muerte, durante el uso post-comercialización de la formulación de MabThera intravenoso, con un inicio entre los 30 minutos y 2 horas después del comienzo de la primera perfusión de MabThera intravenoso. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y

características del síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (ver sección 4.8).

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, fallo renal agudo, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con fallo respiratorio agudo y muerte. El fallo respiratorio agudo puede estar acompañado de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave (ver sección 4.2) se debe interrumpir la perfusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

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

En el 77% de los pacientes tratados con MabThera se han observado todo tipo de reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes) ver sección 4.8. Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la perfusión de MabThera y la administración de un antipirético, un antihistamínico, y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves, ver síndrome de liberación de citoquinas.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la perfusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de MabThera. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas (anteriormente descrito). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

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

Dado que se puede producir hipotensión durante la administración de MabThera, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

#### *Trastornos cardiacos*

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas tales como *flutter* y fibrilación auricular, fallo cardiaco y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con historial de enfermedad cardiaca y/o cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia.

### *Toxicidad hematológica*

Aunque MabThera en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/l$  y/o plaquetas  $< 75 \times 10^9/l$ , puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. MabThera se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

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

### *Infecciones*

Durante el tratamiento con MabThera pueden producirse infecciones graves e incluso mortales (ver sección 4.8). MabThera no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, ver sección 4.3)

El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de MabThera en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones ver sección 4.8)

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

Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), durante el uso post-comercialización de MabThera en LNH y LLC (ver sección 4.8). La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

### *Inmunizaciones*

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

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

### *Reacciones de la piel:*

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal (ver sección 4.8). En caso de que aparezcan tales reacciones con una sospecha de relación con MabThera, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

## Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica

### *Población con artritis reumatoide Metotrexato (MTX) naïve*

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

### *Reacciones relacionadas con la perfusión*

El uso de MabThera se asocia con reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. Siempre antes de cada perfusión de MabThera se debe administrar premedicación consistente en un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En artritis reumatoide, también se debe administrar premedicación con glucocorticoides antes de cada perfusión de MabThera para reducir la frecuencia y gravedad de las RRP (ver sección 4.2 y sección 4.8).

Se han notificado durante la comercialización de MabThera RRP graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide. La mayoría de los eventos relacionados con la perfusión notificados en los ensayos clínicos fueron de leves a moderados en cuanto a gravedad, en pacientes con artritis reumatoide. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. En general, el porcentaje de pacientes que experimenta alguna reacción a la perfusión es más alto después de la primera perfusión que tras la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de RRP disminuye con las sucesivas perfusiones (ver sección 4.8). Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de perfusión de MabThera o suspender la perfusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Los pacientes con afecciones cardíacas pre-existentes o que han tenido una reacción cardiopulmonar adversa previa se deben vigilar estrechamente. Dependiendo de la gravedad de la RRP y de las intervenciones necesarias se suspenderá el tratamiento con MabThera de forma temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la perfusión se pudo reanudar al 50 % de la velocidad anterior (p. ej., de 100 mg/h a 50 mg/h), una vez resueltos completamente todos los síntomas.

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

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

Las RRP en pacientes con granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica fueron similares a las observadas en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide (ver sección 4.8).

### *Trastornos cardíacos*

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

### *Infecciones*

Basado en el mecanismo de acción de MabThera y en el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune, los pacientes tratados con MabThera pueden tener un mayor riesgo de infección (ver sección 5.1). Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales (ver sección 4.8), durante el tratamiento con MabThera. No debe administrarse MabThera a pacientes con una infección activa grave (es decir tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, ver sección 4.3) ni a aquéllos con inmunodeficiencia grave (p. ej., a los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos).

Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar MabThera a pacientes que refieran antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con patologías subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves p.ej., hipogammaglobulinemia (ver sección 4.8). Se recomienda que los niveles de inmunoglobulina se determinen antes de iniciar el tratamiento con MabThera.

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

Se han notificado casos muy poco frecuentes de muerte por leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) tras el uso de MabThera para el tratamiento de artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes incluyendo Lupus Eritematosos Sistémico (LES) y vasculitis.

### *Infecciones Hepatitis B*

En pacientes en tratamiento con MabThera para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, con resultado mortal.

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

### *Neutropenia tardía*

Se deben medir los neutrófilos en sangre antes de cada ciclo con MabThera y regularmente hasta 6 meses tras la finalización del tratamiento, y si hay signos o síntomas de infección (ver sección 4.8).

### *Reacciones de la piel:*

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrolisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal (ver sección 4.8). En caso de que aparezcan tales reacciones, con una sospecha de relación con MabThera el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

### *Inmunizaciones*

Los médicos deben examinar el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con MabThera. La vacunación debe haberse completado al menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento con MabThera.

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

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor. En un estudio aleatorizado de pacientes con artritis reumatoide, que se trataron con MabThera y metotrexato frente a metotrexato



solo, los porcentajes de respuesta fueron comparables con el antígeno de recuerdo del tétanos (39 % vs 42 %), se redujeron en la vacuna antineumocócica polisacárida (43 % vs 82 % hasta al menos dos serotipos de anticuerpos neumocócicos) y en el neoantígeno KLH (47 % vs 93) cuando se dieron seis meses después del tratamiento con MabThera. Si se requiriese vacunación con virus inactivados durante el tratamiento con MabThera, esta vacunación debe haberse completado como mínimo cuatro semanas antes de comenzar el siguiente ciclo de tratamiento con MabThera-

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

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

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

Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos tras la terapia con MabThera (ver sección 4.5) Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con MabThera, sin embargo los pacientes deben de ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con MabThera.

#### *Neoplasias malignas*

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con MabThera en pacientes con artritis reumatoide (ver sección 4.8) los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

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

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

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de MabThera. Durante el tratamiento con MabThera, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Anticoncepción en hombres y mujeres

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

## Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a MabThera en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas, sin embargo se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a MabThera durante el embarazo. Se han observado efectos similares en los estudios realizados en animales (ver sección 5.3). Por estos motivos MabThera/ no debe administrarse a una mujer embarazada a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial

## Lactancia

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

## Fertilidad

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Experiencia en linfoma no -Hodgking y leucemia linfática crónica

##### Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

- RRP (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral), ver sección 4.4
- Infecciones, ver sección 4.4
- Acontecimientos cardiovasculares, ver sección 4.4.

Otras RAFs graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP (ver sección 4.4)

Tabla de reacciones adversas

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

Las RAFs identificadas solo durante los estudios de post comercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como “frecuencia no conocida” .

**Tabla 1 Resumen de las RAFs notificadas en pacientes con LNH y CLL tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de post comercialización**

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B <sup>1</sup>		infecciones virales graves <sup>2</sup> Pneumocystis jirovecii	LMP	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, granulocitopenia	trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio en los niveles séricos de IgM <sup>3</sup>	neutropenia tardía <sup>3</sup> ,
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema	hipersensibilidad		anafilaxis,	síndrome de lisis tumoral <sup>4</sup> , síndrome de liberación de citoquinas <sup>4</sup> , enfermedad del suero	trombocitopenia grave reversible relacionada con la perfusión <sup>4</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			depresión, nerviosismo,			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad	disgusia (alteración del gusto)		neuropatía periférica con parálisis del nervio facial <sup>5</sup>	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos <sup>5</sup>
<b>Trastornos oculares</b>		trastornos del lagrimeo, conjuntivitis			pérdida grave de visión <sup>5</sup>	

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oído				pérdida de audición <sup>5</sup>
Trastornos cardiacos		+infarto de miocardio <sup>4 y 6</sup> , arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardiacos	+fallo ventrículo izquierdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia,	trastornos cardiacos graves <sup>4 y 6</sup>	Insuficiencia cardiac <sup>4 y 6</sup>	
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		broncoespasmo <sup>4</sup> , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	afección pulmonar intersticial <sup>7</sup>	insuficiencia respiratoria <sup>4</sup>	infiltración pulmonar,
Trastornos gastrointestinales	nausea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	aumento abdominal		perforación gastrointestinal <sup>7</sup>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, erupción, +alopecia	urticaria, sudación, sudores nocturnos, +trastornos de la piel			reacciones graves de la piel bullosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) <sup>7</sup>	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal <sup>4</sup>	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofrío, astenia, cefalea	dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, +fatiga, +temblores, +insuficiencia multiorgánica <sup>4</sup>	dolor en el lugar de perfusión			

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocidas
Exploraciones complementarias	niveles de IgG bajos					
<p>Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción se tuvo en cuenta todos los grados de la reacción (de leve a grave), exceptuando las reacciones marcadas con "+" donde el cálculo de la frecuencia se realizó teniendo en cuenta sólo las reacciones graves (<math>\geq</math> del grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Solo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos.</p> <p><sup>1</sup> incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recidiva o refractaria <sup>2</sup></p> <p><sup>2</sup> ver también más abajo la sección infección</p> <p><sup>3</sup> ver también más abajo la sección reacciones adversas hematológicas</p> <p><sup>4</sup> ver también más abajo la sección reacciones relacionadas con la perfusión. Raramente se han notificado casos mortales</p> <p><sup>5</sup> Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurredas en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con MabThera</p> <p><sup>6</sup> Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada a quimioterapia. La mayoría de ellas fueron asociadas con reacciones relacionadas con la perfusión</p> <p><sup>7</sup> Incluye casos mortales</p>						

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

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Infecciones*

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

En los ensayos aleatorizados en el brazo de MabThera se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de candida así como de Herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4 % de los pacientes tratados con MabThera en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además en los pacientes tratados con MabThera, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones,

algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación e infección primaria) grado 3/4 fue 2 % en R-FC frente 0 % FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a MabThera con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

#### *Reacciones adversas de tipo hematológico*

En los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2 %, anemia en un 1,1 % y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5 % vs 2 %) y neutropenia grado 3/4, (10 % vs 4 %) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (< 1, grado 3/4 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con MabThera en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %), neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente) y pancitopenia (R-FC 3 % vs FC 1 % en LLC no tratada previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Estudios en pacientes con LLC no tratados previamente que están en recaída o refractarios, han mostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de  $1 \times 10^9/l$  entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/l$  tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de MabThera y FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última perfusión de MabThera. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11 % de pacientes en grupo R-FC comparado con el 9 % de los pacientes en el grupo FC.

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

### *Reacciones adversas cardiovasculares*

Durante los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con MabThera y el brazo de observación. Los acontecimientos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con MabThera en comparación con <1 % de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan MabThera en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la perfusión de MabThera o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad pre-existente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardiacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardiaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos cardiacos de grado 3 o 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 3 % FC) como para los estudios en recidiva o refractarios (4 % R-FC, vs 4 % FC).

### *Sistema respiratorio*

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

### *Trastornos neurológicos*

Durante el periodo de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R-CHOP para un máximo de 8 ciclos) cuatro pacientes (2 %) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento. En la leucemia linfática crónica, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3 o 4 fue menor tanto en estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 4 % FC) como en estudios en recidiva o refractarios (3 % R-FC, 3 % FC).

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

### *Trastornos gastrointestinales*

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

### *Niveles de IgG*

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

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

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Se han notificado muy raramente casos de Necrolisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

#### *Subpoblaciones de pacientes- MabThera en monoterapia*

Pacientes de edad avanzada (<sup>3</sup> 65 años):

La incidencia de RAFs de todos los grados y las RAFs grado 3 /4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65años).

#### *Enfermedad voluminosa o Bulky*

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

#### *Retratamiento*

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

#### *Subpoblaciones de pacientes- MabThera como terapia de combinación*

Pacientes de edad avanzada (<sup>3</sup> 65 años)

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

#### *Experiencia en artritis reumatoide*

#### *Resumen del perfil de seguridad*

El perfil de seguridad global de MabThera en artritis reumatoide se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post comercialización.

El perfil de seguridad de MabThera en pacientes con artritis reumatoide (AR) grave se resume en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, con un periodo de seguimiento de 6 meses hasta más de 5 años; aproximadamente 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento de los que más de 1000 recibieron 5 o más ciclos. La información de seguridad recogida durante la experiencia postcomercialización refleja el perfil esperado de reacciones adversas de los ensayos clínicos de MabThera (ver sección 4.4)

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1000 mg de MabThera, separadas por un intervalo de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana). Las perfusiones de MabThera se administraron después de la perfusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes recibieron también tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

#### *Tabla de reacciones adversas*

Las reacciones adversas están enumeradas en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (<sup>3</sup> 1/10), frecuentes (<sup>3</sup> 1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1000 a ≤1/100), y muy raras (≤1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.



La reacción adversa más frecuente y que se consideraron atribuibles a la administración de MabThera consistieron en RRP. El total de las incidencias de RRP en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera perfusión y disminuyó en las sucesivas perfusiones. Las RRP graves fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se ha notificado, durante la comercialización de MabThera, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ver sección 4.4) y reacciones tipo enfermedad del suero.

**Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes con artritis reumatoide que habían recibido MabThera en ensayos clínicos o durante los estudios de post comercialización**

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy Frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Rara</b>	<b>Muy rara</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario	bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña del pie			LMP, reactivación de la Hepatitis B
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		neutropenia <sup>1</sup>		neutropenia tardía <sup>2</sup>	reacciones tipo enfermedad del suero
<b>Trastornos cardiacos</b>				angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	Aleteo auricular

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy Frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Rara</b>	<b>Muy rara</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<sup>3</sup> reacciones relacionadas con la perfusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, con sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		<sup>3</sup> reacciones relacionadas con la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el Lugar de administración</b>					
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		hipercolesterolemia			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	cefalea	parestesia, migraña, mareos, ciática			
<b>Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo</b>		alopecia			necrolisis Epidérmica Tóxica (síndrome Lyell), síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup>
<b>Trastorno psiquiátrico</b>		depresión, ansiedad			
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen			

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy Frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Rara</b>	<b>Muy rara</b>
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>		artralgia / dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
<b>Exploraciones complementarias</b>	disminución de los niveles de IgM <sup>4</sup>	disminución de los niveles de IgG <sup>4</sup>			

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

<sup>2</sup> Categoría de frecuencia derivada de datos post-comercialización.

<sup>3</sup> Reacciones ocurridas durante la perfusión o en las 24 horas siguientes. Ver más abajo RRP, estas reacciones pueden ser causadas por hipersensibilidad y/o por el mecanismo de acción.

<sup>4</sup> Incluye las observaciones recogidas como parte de la monitorización rutinaria de laboratorio.

<sup>5</sup> Incluye casos de muerte

### *Ciclos múltiples*

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

### *Reacciones relacionadas con la perfusión*

En los ensayos clínicos, tras la administración de MabThera, las RAF más frecuentes fueron las RRP (ver Tabla 2). Entre los 3189 pacientes tratados con MabThera, 1135 (36 %) experimentaron al menos una RRP y 733/3189 (23%) de los pacientes experimentaron una RRP después de la primera perfusión de MabThera. La incidencia de RRP disminuye en las sucesivas perfusiones. En los ensayos clínicos menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron una RRP grave. No hubo CTC Grado 4 de RRP ni muertes debido a RRP en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC Grado 3, y de RRP que condujeron a retirar el fármaco, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las RRP (ver sección 4.2 y 4.4) Durante la comercialización han sido notificadas RRP graves con resultado de muerte.

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

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Infecciones*

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente-años en los pacientes tratados con MabThera. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos i.v. fueron del 4 por 100 paciente-años. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con MabThera. Las

infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de MabThera comparando con el brazo control.

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

En pacientes con linfomas no-Hodgkin que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (ver Linfoma no-Hodgkin). La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificado de forma muy rara en pacientes con AR que recibían MabThera (ver sección 4.4).

#### *Reacciones adversas cardiovasculares*

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

#### *Acontecimientos neurológicos*

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

#### *Neutropenia*

Se han observado acontecimientos de neutropenia al tratamiento con MabThera, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de una gravedad leve o moderada. Neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de MabThera (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos en las fases controladas con placebo, el 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con MabThera el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

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

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Se han notificado muy raramente casos de Necrolisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

#### *Valores de laboratorio fuera de los parámetros normales*

En pacientes con AR que han sido tratados con MabThera se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior normal). No ha aumentado la tasa de infecciones global o de infecciones graves después de desarrollar un descenso en IgG o IgM (ver sección 4.4).

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

## Experiencia en granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica

En el ensayo clínico en granulomatosis con poliangéitis y en poliangéitis microscópica, 99 pacientes fueron tratados con MabThera (375 mg/m<sup>2</sup>, una vez a la semana durante 4 semanas) y glucocorticoides (ver sección 5.1).

### Tabla de reacciones adversas

Las RAMs enumeradas en la Tabla 3 fueron todas las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 5\%$  en el grupo tratado con MabThera.

**Tabla 3. Reacciones Adversas al Medicamento que ocurren en  $\geq 5\%$  de los pacientes que habían recibido MabThera, y con mayor frecuencia que con el grupo comparador, en el ensayo clínico pivotal a 6 meses**

<b>Sistemas Reacciones adversas</b>	<b>Rituximab (n=99)</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Trombocitopenia	7%
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarrea	18%
Dispepsia	6%
Estreñimiento	5%
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Edema periférico	16%
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Síndrome de liberación de citoquinas	5%
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infección del tracto urinario	7%
Bronquitis	5%
Herpes zoster	5%
Nasofaringitis	5%
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Disminución de la hemoglobina	6%
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Hiperpotasemia	5%
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Espasmos musculares	18%
Artralgia	15%
Dolor de espalda	10%
Debilidad muscular	5%
Dolor musculoesquelético	5%
Dolor en extremidades	5%

<b>Sistemas</b>	<b>Rituximab</b>
<b>Reacciones adversas</b>	<b>(n=99)</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Mareos	10%
Temblor	10%
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Insomnio	14%
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Tos	12%
Disnea	11%
Epistaxis	11%
Congestión nasal	6%
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Acne	7%
<b>Trastornos vasculares</b>	
Hipertensión	12%
Enrojecimiento	5%

#### Reacciones adversas seleccionadas

##### *Reacciones relacionadas con la perfusión*

Las RRP en el ensayo clínico de GPA y PAM se definieron como cualquier evento adverso que ocurra dentro de las 24 horas tras la perfusión y que los investigadores las considerasen relacionadas con la perfusión en la población de seguridad. Se trataron noventa y nueve pacientes con MabThera y el 12% experimentaron al menos una RRP. Todas las RRP fueron Grado 1 ó 2. Las RRP más frecuentes incluyeron el síndrome de liberación de citoquinas, enrojecimiento, irritación de garganta y temblor. MabThera se administró en combinación con glucocorticoides por vía intravenosa los cuales reducen la incidencia y gravedad de estos eventos.

##### *Infecciones*

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

##### *Tumores*

La incidencia de tumores en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica tratados con MabThera en el ensayo clínico fue 2,00 por 100 pacientes-años en la fecha de cierre común del ensayo (cuando el último paciente ha terminado el periodo de seguimiento). Basándose en las tasas de incidencia estandarizadas, la incidencia de tumores parece ser similar a la que ya se ha notificado en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

##### *Reacciones adversas cardiovasculares*

Los eventos cardíacos ocurrieron con una incidencia de aproximadamente el 273 pacientes-años (IC del 95%: 149-470) a los 6 meses en los que se evaluó la variable principal. La tasa de eventos cardíacos graves fue 2,1 por 100 pacientes-años (IC del 95%: 3-15). Los eventos notificados más frecuentemente fueron taquicardia (4%) y la fibrilación auricular (3%) (ver sección 4.4).

### *Acontecimientos neurológicos*

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

### *Reactivación de Hepatitis B*

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

### *Hipogammaglobulinemia*

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica tratados con MabThera. A los 6 meses, en el ensayo de no inferioridad, con comparador activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo, en el grupo de MabThera el 27%, 58% y 51% de los pacientes con niveles de inmunoglobulinas normales al inicio del ensayo, tuvieron bajos niveles de IgA, IgG e IgM respectivamente en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de ciclofosfamida. No hubo un incremento en la incidencia de las infecciones generales o infecciones graves en pacientes con bajos niveles de IgA, IgG e IgM.

### *Neutropenia*

En el ensayo de MabThera de no inferioridad, con comparador activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo, en granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de MabThera (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior. La neutropenia no se asoció a un incremento observado en la infección grave en los pacientes tratados con MabThera. El efecto de múltiples ciclos de MabThera en el desarrollo de neutropenia en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica no se ha estudiado en ensayos clínicos.

### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Se han notificado muy raramente casos de Necrolisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

Existe una experiencia limitada, disponible en ensayos clínicos en humanos, con dosis mayores a la aprobada para la formulación de MabThera intravenoso. La dosis intravenosa más alta de MabThera evaluada hasta la fecha en humanos es 5000 mg (2250 mg/m<sup>2</sup>), probada en un estudio de escalado de dosis en leucemia linfática crónica. No se identificaron señales adicionales de seguridad.

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

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC02

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

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

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

Tras completarse la administración de la primera dosis de MabThera, los recuentos de células B periféricas disminuyeron por debajo de lo normal. En los pacientes tratados de neoplasias hematológicas, la recuperación de células B comenzó a los 6 meses de tratamiento y en general se recuperaron los niveles normales en 12 meses después de finalizado el tratamiento aunque en algunos pacientes puede tardar más (hasta un tiempo medio de recuperación de 23 meses después de la terapia de inducción). En pacientes con artritis reumatoide se observa una depleción inmediata de células B en sangre periférica después de las dos perfusiones de 1000 mg de MabThera separadas por un intervalo de 14 días. El recuento de células B en sangre periférica empieza a aumentar desde la semana 24 y la evidencia de repoblación se observa, en la mayoría de los pacientes, en la semana 40, independientemente de que MabThera se administre en monoterapia o en combinación con metotrexato. En una pequeña proporción de pacientes la depleción de células B periféricas se ha prolongado durante 2 años o más tras la última dosis con MabThera. En pacientes con granulomatosis con poliangéitís o poliangéitís microscópica el número de células B en sangre periférica disminuyó a <10 células/μL después de 2 perfusiones semanales de rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, y ese nivel se mantuvo en muchos pacientes a los 6 meses. La mayoría de los pacientes (81%) mostraron signos de recuperación de células B, con recuentos de >10 células/μL a los 12 meses, aumentando al 87% de los pacientes a los 18 meses.

#### Experiencia clínica en linfoma no-Hodgkin y en leucemia linfática crónica

##### Linfoma folicular

##### *Monoterapia*

Tratamiento inicial, semanal, 4 dosis

En el ensayo pivotal, 166 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B quimiorresistente o en recidiva recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera como perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. La tasa de respuesta global (TRG/ORR) en la población por intención de tratar (ITT) fue del 48 % (IC<sub>95</sub> %: 41 % - 56 %) con un 6 % de respuestas completas (RC) y un 42 % de respuestas parciales (RP). La mediana proyectada del tiempo hasta progresión (TTP) en los pacientes respondedores fue de 13,0 meses. En un análisis de subgrupos, la TRG fue mayor en pacientes con



subtipos histológicos de la IWF (*International Working Formulation*) B, C y D si se compara con el subtipo IWF A (58 % vs. 12 %), la TRG fue mayor en pacientes cuyo diámetro mayor de la lesión más grande era < 5 cm vs > 7 cm (53 % vs 38 %) y la TRG también fue mayor en pacientes con recidiva quimiosensible si se compara con las recidivas quimioresistentes (definidas como duración de la respuesta < 3 meses) (50 % vs 22 %). La TRG en pacientes sometidos previamente a un trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) fue del 78 % vs. 43 % en pacientes sin TAMO. Ni los factores como la edad, sexo, grado del linfoma, diagnóstico inicial, presencia o ausencia de enfermedad *bulky*, LDH normal o elevada ni la presencia de enfermedad extranodal tuvieron un efecto estadísticamente significativo (test de exactitud de Fisher) sobre la respuesta de MabThera. Se ha determinado una correlación estadísticamente significativa entre la tasa de respuesta y la afectación de la médula ósea. El 40 % de los pacientes con afectación de la médula ósea respondieron al tratamiento frente al 59 % de los pacientes sin afectación de la médula ósea ( $p=0,0186$ ). Este hallazgo no fue apoyado por un análisis de regresión logística por etapas en el cual se identificaron los siguientes factores pronósticos: tipo histológico, positividad basal para bcl-2, resistencia a la última quimioterapia administrada y enfermedad *bulky*.

#### Tratamiento inicial, semanal, 8 dosis

En un ensayo multicéntrico, no controlado, 37 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B en recidiva o quimiorresistente recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera como perfusión intravenosa semanal durante 8 semanas. La TRG fue del 57 % (Intervalo de confianza (CI) del 95 %; 41 % - 73 %; RC 14 %, RP 43 %) con una mediana proyectada del TTP de 19,4 meses (rango 5,3 a 38,9 meses) para los pacientes que respondieron a la terapia.

#### Tratamiento inicial, enfermedad *bulky*, semanal, 4 dosis

Con datos agrupados de tres ensayos clínicos, 39 pacientes con LNH de tipo *bulky* de bajo grado o folicular de células B (lesión única <sup>3</sup> 10 cm de diámetro), en recidiva o quimiorresistente, recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera como perfusión intravenosa semanal durante 4 semanas. La TRG fue del 36 % (IC<sub>95</sub> % 21 % - 51 %; RC 3 %, RP 33 %) con una mediana del TTP de 9,6 meses (rango 4,5 a 26,8 meses) para los pacientes que respondieron a la terapia.

#### Retratamiento, semanal, 4 semanas

En un ensayo multicéntrico, no controlado, 58 pacientes con LNH folicular de bajo grado o folicular de células B en recidiva o quimiorresistente, que habían alcanzado una respuesta clínica objetiva en un tratamiento previo con MabThera, fueron retratados con 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera en perfusión intravenosa semanal durante cuatro semanas. Tres de estos pacientes habían recibido dos ciclos de tratamiento antes de ser incluidos en el ensayo, lo que significa que recibieron su tercer ciclo de tratamiento en el ensayo. Dos pacientes fueron retratados dos veces en el ensayo. En los 60 retratamientos del ensayo, la TRG fue del 38 % (IC<sub>95</sub> % 26 % - 51 %; RC 10 %, RP 28 %) con una mediana proyectada de TTP de 17,8 meses (rango 5,4 a 26,6 meses) para los pacientes que respondieron a la terapia. Estos datos son más favorables que el TTP alcanzado tras el tratamiento previo con MabThera (12,4 meses).

#### *Tratamiento inicial, en combinación con quimioterapia*

En un ensayo abierto aleatorizado, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados previamente recibieron quimioterapia CVP (ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona 40 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1-5) cada 3 semanas durante 8 ciclos o bien MabThera 375 mg/m<sup>2</sup> en combinación con CVP (R-CVP). MabThera se administró el primer día de cada ciclo de tratamiento. La eficacia se evaluó en un total de 321 pacientes tratados (162 R-CVP, 159 CVP), la mediana de la duración del seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. El grupo tratado con R-CVP obtuvo un beneficio significativo sobre el tratado con CVP en lo que respecta a la variable principal de eficacia, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) (27 meses vs. 6,6 meses;  $p < 0,0001$ ; *log-rank test*). La proporción de pacientes con respuesta antitumoral (RC, respuesta completa no confirmada RCnc, RP) fue significativamente superior ( $p < 0,0001$  test Chi-cuadrado) en el grupo R-CVP (80,9 %) que en el grupo CVP (57,2 %). El tratamiento R-CVP prolongó significativamente el tiempo hasta progresión de la enfermedad o fallecimiento en comparación con CVP, 33,6 meses y 14,7 meses respectivamente ( $p < 0,0001$ , *log-rank, test*).

La mediana de la duración de la respuesta fue 37,7 meses en el grupo R-CVP y fue de 13,5 meses en el grupo CVP ( $p < 0,0001$ ; *log-rank test*).

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

Los resultados de otros tres ensayos aleatorizados en los que se utilizó MabThera/ en combinación con un régimen de quimioterapia distinto de CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferón- $\alpha$ ) han demostrado también mejorías significativas en las tasas de respuesta, en parámetros dependientes del tiempo así como en supervivencia global. La tabla 4 resume los resultados clave de los cuatro estudios.

**Tabla 4 Resumen de los resultados clave de cuatro ensayos aleatorizados de fase III para evaluar el beneficio de MabThera con diferentes regímenes de quimioterapia en linfoma folicular**

Ensayo	Tratamiento, N	Mediana de la duración del seguimiento, meses	Tasa de respuesta global (TRG%)	Respuesta Completa (RC, %)	Mediana de TFT/SLP/SLE, meses	TSG, %
<b>M39021</b>	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana TP: 14,7 33,6 $p < 0,0001$	53-meses 71,1 80,9 $p = 0,029$
<b>GLSG'00</b>	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediana TFT: 2,6 años No alcanzada $p < 0,001$	18-meses 90 95 $p = 0,016$
<b>OSHO-39</b>	MCP- 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana SLP: 28,8 No alcanzada $p < 0,0001$	48-meses 74 87 $p = 0,0096$
<b>FL2000</b>	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Mediana SLE: 36 No alcanzada $p < 0,0001$	42-meses 84 91 $p = 0,029$

TP – Tiempo hasta Progresión o fallecimiento  
SLP – Supervivencia Libre de Progresión  
SLE- Supervivencia Libre de Evento  
TFT – Tiempo hasta Fracaso del Tratamiento  
TSG – Tasa de Supervivencia Global en el momento de los análisis

### *Terapia de mantenimiento*

#### *Linfoma folicular previamente no tratado*

En un ensayo de fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, a 1193 pacientes con linfoma folicular avanzado no tratados previamente se les administró terapia de inducción con R-CHOP (n= 881); R-CVP (n= 268) o R-FCM (n=44) a criterio del investigador. Un total de 1078 respondieron a la terapia de inducción, de los cuales 1018 fueron aleatorizados a terapia de mantenimiento con MabThera (n=505) u observación (n=513). Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. El tratamiento de MabThera consistió en una perfusión de MabThera 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada cada 2 meses hasta progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años.

Después de una mediana de tiempo de observación de 25 meses desde la aleatorización, la terapia de mantenimiento con MabThera arrojó resultados clínicamente relevantes y estadísticamente significativos en la variable principal Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (SLP) comparado con los pacientes en observación con linfoma folicular previamente no tratado (tabla 5).

También se observó beneficio significativo del mantenimiento con MabThera en las variables secundarias supervivencia libre de evento (SLE), tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma, (TNLT), tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia (TNCT) y tasa de respuesta global (TRG/) (tabla 5) Los resultados del análisis primario se confirmaron con más tiempo de seguimiento (mediana de tiempo de observación: 48 meses y 73 meses) y se han añadido a la Tabla 5 para mostrar una comparación de los periodos de seguimiento entre 25, 48 y 73 meses.

**Tabla 5 Fase de mantenimiento resumen de los resultados de eficacia de MabThera vs. observación tras una mediana de tiempo de observación de 73 meses (comparado con los resultados del análisis primario basado en una mediana de tiempo de observación de 25 meses y un análisis actualizado basado en una mediana de tiempo de observación de 48 meses)**

	<b>Observación N=513</b>	<b>MabThera N=505</b>	<b>Log-rank P value</b>	<b>Reducción del riesgo</b>
<b>Eficacia Primaria</b>				
SLP (mediana)	48,5 meses [48,4 meses] (NE)	NE [NE] (NE)	<0,0001 [<0,0001] (<0,0001)	42% [45%] (50%)
<b>Eficacia Secundaria</b>				
SLE (mediana)	48,4 meses [47,6 meses] (37,8 meses)	NE [NE] (NE)	<0,0001 [<0,0001] (<0,0001)	39% [42%] (46%)
OS (mediana)	NE [NE] (NE)	NE [NE] (NE)	0,8959 [0,9298] (0,7246)	-2% [-2%] (11%)
TNLT (mediana)	71,0 meses [60,2 meses] (NE)	NE [NE] (NE)	<0,0001 [<0,0001] (0,0003)	37% [39%] (39%)
TNCT (mediana)	85,1 meses [NE] (NE)	NE [NE] (NE)	0,0006 [0,0006] (0,0011)	30% [34%] (40%)
TRG*	60,7% [60,7%] (55,0%)	79,0% [79,0%] (74,0%)	<0,0001 <sup>#</sup> [<0,0001 <sup>#</sup> ] (<0,0001)	OR=2,43 [OR=2,43] (OR=2,33)
Respuesta completa (CR/CRu) rate*	52,7 % [52,7%] (47,7%)	66,8% [72,2%] (66,8%)	<0,0001 [<0,0001] (<0,0001)	OR=2,34 [OR=2,34] (OR=2,21)

\*Al final del mantenimiento o de la observación;<sup>#</sup> Valores de p de la prueba chi-cuadrado.

Los valores principales corresponden a una mediana de observación de 73 meses, los valores entre corchetes y cursiva corresponden a una mediana de observación de 48 meses y los valores entre paréntesis corresponden a una mediana de tiempo de observación de 25 meses (análisis primario).

SLP; Supervivencia libre de progresión; SLE – Supervivencia Libre de Evento; OS Supervivencia global; TNLT tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma; TNCT tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia  
NE no establecido en la fecha de corte del ensayo clínico; OR: odds ratio.

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

#### *Linfoma folicular en recaída o refractario*

En un ensayo de fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, en la primera fase se distribuyeron aleatoriamente, 465 pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario para recibir una terapia de inducción con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; n=231) o con MabThera más CHOP (R-CHOP, n=234). Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. En la segunda fase los 334 pacientes que consiguieron una remisión completa o parcial tras la terapia de inducción fueron distribuidos aleatoriamente, para recibir terapia de mantenimiento con MabThera (n=167) u observación (n=167). El tratamiento de mantenimiento con MabThera consistió en una perfusión única de MabThera a una dosis de 375 mg/ m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrado cada 3 meses durante un periodo máximo de 2 años o hasta progresión de la enfermedad.

El análisis de eficacia final incluyó a todos los pacientes aleatorizados en ambas fases del ensayo. Tras una mediana de tiempo de observación de 31 meses, el resultado de los pacientes con linfoma folicular en recidiva o refractario incluidos en la fase de inducción, con R-CHOP mejoró significativamente comparado con CHOP (ver Tabla 6).

**Tabla 6 Fase de inducción: resumen de los resultados de eficacia de CHOP vs. R-CHOP (tiempo de observación 31 meses de mediana)**

	CHOP	R-CHOP	valor de p	Reducción del riesgo <sup>1)</sup>
<b>Eficacia primaria</b>				
TRG <sup>2)</sup>	74%	87%	0.0003	Nd
RC <sup>2)</sup>	16%	29%	0.0005	Nd
RP <sup>2)</sup>	58%	58%	0.9449	Nd

<sup>1)</sup> Las estimaciones fueron calculadas por hazard ratio

<sup>2)</sup> La última respuesta tumoral evaluada por el investigador. La evaluación estadística primaria de la respuesta fue un test de tendencia de la respuesta completa vs respuesta parcial vs no respuesta ( $p < 0,0001$ ).

Abreviaturas: Nd: no disponible; TRG: tasa de respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial

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

**Tabla 7 Fase de mantenimiento: resumen de los resultados de eficacia de MabThera vs. Observación (tiempo de observación 28 meses de mediana)**

Variable de eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	Observación (N = 167)	MabThera (N=167)	Valor de p logarítmico-ordinal	
<i>Supervivencia libre de progresión (SLP)</i>	14.3	42.2	<0.0001	61%
<i>Supervivencia global (SG)</i>	NA	NA	0.0039	56%
<i>Tiempo hasta un nuevo tratamiento del linfoma</i>	20.1	38.8	<0.0001	50%
<i>Supervivencia libre de enfermedad<sup>a</sup></i>	16.5	53.7	0.0003	67%
<i>Análisis de subgrupos</i>				
<i>SLP</i>				
<i>CHOP</i>	11.6	37.5	<0.0001	71%
<i>R-CHOP</i>	22.1	51.9	0.0071	46%
<i>RC</i>	14.3	52.8	0.0008	64%
<i>RP</i>	14.3	37.8	<0.0001	54%
<i>SG</i>				
<i>CHOP</i>	NA	NA	0.0348	55%
<i>R-CHOP</i>	NA	NA	0.0482	56%

NA: no alcanzado; <sup>a</sup>: sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR

El beneficio del tratamiento de mantenimiento con MabThera se confirmó en todos los análisis de subgrupos, independientemente del régimen de inducción (CHOP o R-CHOP) o la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RC o RP) (tabla 7). El tratamiento de mantenimiento con MabThera prolongó significativamente la mediana de la SLP en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con CHOP (mediana de SLP 37,5 meses vs 11,6 meses,  $p < 0,0001$ ) y también en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con R-CHOP (mediana de SLP 51,9 meses vs 22,1 meses,  $p = 0,0071$ ). Aunque los subgrupos fueron pequeños, el tratamiento de mantenimiento con MabThera proporcionó un beneficio significativo en términos de supervivencia global tanto para los pacientes respondedores a CHOP como para los pacientes respondedores a R-CHOP, aunque se necesita un seguimiento más largo para confirmar esta observación.

#### *Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes*

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

El análisis final de eficacia incluyó todos los pacientes aleatorizados (197 CHOP, 202 R-CHOP), y obtuvo una mediana de tiempo de seguimiento de aproximadamente 31 meses. Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estatus de la enfermedad. El análisis final confirmó que el tratamiento con R-CHOP estaba asociado con una

mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la duración de la supervivencia libre de eventos (variable principal de eficacia, donde los eventos fueron fallecimiento, recidiva o progresión del linfoma o instauración de un nuevo tratamiento anti-linfoma) ( $p=0,0001$ ). La estimación de la duración media de la supervivencia libre de eventos fue de 35 meses según las curvas de Kaplan Meier en el brazo tratado con R-CHOP frente a 13 meses en el brazo con CHOP, lo cual representa una reducción del riesgo del 41 %. A 24 meses, la estimación de la supervivencia global fue del 68,2 % en el brazo con R-CHOP frente al 57,4 % en el brazo con CHOP. Un análisis posterior de la duración de la supervivencia global, durante un periodo de seguimiento de 60 meses de mediana, confirmó el beneficio del tratamiento de R-CHOP sobre el CHOP ( $p=0,0071$ ), lo cual representa una reducción del riesgo del 32 %.

El análisis de todas las variables secundarias (índices de respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, duración de la respuesta) confirma el efecto del tratamiento con R-CHOP cuando se compara con CHOP. El índice de respuestas completas tras el ciclo 8 fue de 76,2 % en el grupo con R-CHOP y de 62,4 % en el grupo con CHOP ( $p=0,0028$ ). El riesgo de progresión de la enfermedad se redujo en un 46 % y el riesgo de recidiva en un 51 %. En todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, IPI ajustado por edad, estadio Ann Arbor, ECOG,  $\beta_2$  microglobulina, LDH, albúmina, síntomas- B, enfermedad bulky, localizaciones extranodulares, afectación de médula ósea), las relaciones de riesgo para la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global (R-CHOP comparado con CHOP) fueron menos de 0,83 y 0,95, respectivamente. El R-CHOP se asoció con mejoría en el resultado del tratamiento tanto de pacientes de alto como de bajo riesgo, de acuerdo al IPI ajustado por edad.

#### *Datos de laboratorio*

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

#### *Leucemia linfática crónica*

En dos ensayos randomizados y abiertos, un total de 817 pacientes con leucemia linfática crónica no tratados previamente y 552 pacientes con LLC en recidiva o refractaria se aleatorizaron para recibir cada uno quimioterapia FC (fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup>, los días 1-3) cada 4 semanas durante los 6 ciclos o MabThera en combinación con FC (R-FC). MabThera se administró a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> un día antes de la quimioterapia durante el primer ciclo y a una dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 de cada ciclo de tratamiento posterior. Los pacientes fueron excluidos del estudio de LLC en recidiva o refractaria si previamente habían sido tratados con un anticuerpo monoclonal o si eran refractarios (definido como fracaso para alcanzar una remisión parcial durante al menos 6 meses) a fludarabina o a algún otro análogo de nucleósido. Se analizaron para la eficacia un total de 810 pacientes (403 R-FC, 407 FC) para estudios de primera línea (Tabla 8a y Tabla 8b) y 552 pacientes (276 R-FC, 276 FC) para el estudio de recidiva o refractario (Tabla 9).

En estudios en primera línea, después de un tiempo de observación de 48,1 meses de mediana, la mediana de SLP fue de 55 meses en el grupo R-FC y 33 meses en el grupo FC ( $p < 0,0001$ , log-rank test). El análisis de supervivencia global mostró un beneficio significativo del tratamiento con R-FC frente a FC, quimioterapia sola, ( $p = 0,0319$ , log-rank test) (Tabla 8a). El beneficio en términos de SLP se observó consistentemente en muchos de los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo a las condiciones de inicio de la enfermedad (es decir, clasificación de Binet A-C), y fue confirmado con un largo seguimiento (Tabla 8b).

**Tabla 8a Tratamiento de primera línea de leucemia linfática crónica.  
Resumen de los resultados de eficacia de MabThera más FC vs. FC sola -tiempo de observación 48,1 meses de mediana**

Variable de eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Valor de p logarítmico-ordinal	
<i>Supervivencia libre de progresión (SLP)</i>	32,8	55,3	<0.0001	45%
<i>Supervivencia global (SG)</i>	NR	NR	0,0319	27%
<i>Supervivencia libre de evento</i>	31,3	51,8	<0.0001	44%
<i>Tasa de respuesta(CR, nPR o PR)</i>	72,6%	85,8%	<0.0001	n.a
<i>Tasa CR</i>	16,9%	36.0%	<0.0001	n.a
<i>Duración de la respuesta*</i>	36,2	57,3	<0,0001	44%
<i>Supervivencia libre de enfermedad (SLE) **</i>	48,9	60,3	0,0520	31%
<i>Tiempo hasta un nuevo tratamiento</i>	47,2	69,7	<0,0001	42%

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

\*sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR, nPR, PR

\*\* sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR

**Tabla 8b Tratamiento de primera línea en leucemia linfática crónica  
Hazard Ratio de supervivencia libre de progresión de acuerdo a la clasificación de Binet tiempo de observación 48,1 meses de mediana**

Supervivencia libre de progresión	Número de pacientes		Hazard Ratio (95% CI)	Valor de p (Wald test, no ajustado)
	FC	R-FC		
<i>Estadio A de Binet</i>	22	18	0.39(0.15;0.98)	0.0442
<i>Estadio B de Binet</i>	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0.0001
<i>Estadio C de Binet</i>	126	126	0,68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Intervalo de Confianza

En los estudios de LLC en recidiva o refractaria, la mediana de supervivencia libre de progresión (variable principal) fue 30.6 meses en el grupo R-FC y 20.6 meses en el grupo FC (p=0.0002, log-rank test). El beneficio en términos de Supervivencia Libre de Progresión se observó en casi todos los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo con el riesgo de enfermedad de base. Un ligero, pero no significativo aumento en la supervivencia global fue notificado en la comparación del R-FC con el brazo FC.



**Tabla<sup>9</sup> Tratamiento de leucemia linfática crónica en recidiva o refractaria – Resumen de los resultados de eficacia de MabThera mas FC vs. FC solo (Mediana de tiempo de observación 25.3 meses)**

Parámetros de Eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p value	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	20.6	30.6	0.0002	35%
Supervivencia Global (SG)	51.9	NR	0.2874	17%
Supervivencia libre de evento	19.3	28.7	0.0002	36%
Tasa de respuesta (CR, nPR o PR)	58.0%	69.9%	0.0034	n.a.
Tasa CR	13.0%	24.3%	0.0007	n.a.
Duración de la respuesta *	27.6	39.6	0.0252	31%
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)**	42.2	39.6	0.8842	-6%
Tiempo hasta un nuevo tratamiento	34.2	NR	0.0024	35%

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

\*sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR, nPR, PR; NR: no alcanzado; n.a: no aplicable

\*\* sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR

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

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

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con MabThera en los diferentes grupos de la población pediátrica en linfoma folicular y leucemia linfocítica crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica)

#### Experiencia clínica en la artritis reumatoide

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

El ensayo 1 evaluó 517 pacientes que habían mostrado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos inhibidores de TNF. Los pacientes elegibles sufrían una artritis reumatoide activa, diagnosticada según los criterios de la American College of Rheumatology (ACR). MabThera, se administró en dos perfusiones i.v. separadas por un intervalo de 15 días. Los pacientes recibieron perfusiones intravenosas de 2 x 1000 mg de MabThera o placebo en combinación con MTX. Todos los pacientes recibieron 60 mg de prednisona oral como medicación concomitante los días 2-7 y 30 mg

en los días 8-14 después de la primera perfusión. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que habían alcanzado una respuesta ACR20 a las 24 semanas. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante más de 24 semanas para los objetivos a largo plazo, incluida la valoración radiográfica a las 56 semanas y a las 104 semanas. Durante este tiempo, el 81 % de los pacientes del grupo original de placebo recibieron MabThera entre las semanas 24 y 56 de acuerdo a un protocolo abierto de extensión del ensayo.

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

#### *Resultados de la actividad de la enfermedad*

MabThera en combinación con metotrexato, aumentó significativamente el porcentaje de pacientes con una mejora mínima del 20 % en la puntuación ACR, en comparación con los tratados únicamente con metotrexato (tabla 10). En todos los ensayos de desarrollo el beneficio terapéutico resultó similar para los pacientes, al margen de edad, género, superficie corporal, raza, número de tratamientos anteriores o estado de la enfermedad.

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

**Tabla 10 Respuesta clínica resultado de la variable principal del ensayo (población ITT)**

	Resultado†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
Ensayo 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	Respuesta EULAR (Buena/Moderada)	44 (22%)	193 (65%)***
	Diferencia Media en DAS	-0,34	-1,83***

Resultado† a las 24 semanas

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

En todos los ensayos los pacientes tratados con MabThera en combinación con metotrexato experimentaron un descenso de la actividad de la enfermedad según la escala (DAS28) significativamente mayor que los tratados únicamente con metotrexato (Tabla 9). De igual forma, en todos los estudios la respuesta EULAR (European League Against Rheumatism) de buena a moderada mejoró significativamente en los pacientes tratados con MabThera y MabThera más metotrexato que en los pacientes tratados con metotrexato sólo. (tabla 10).

#### *Respuesta radiográfica*

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

En el ensayo 1 en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos inhibidores de TNF, que recibieron MabThera en combinación de metotrexato demostraron una progresión radiográfica significativamente menor que los pacientes que inicialmente recibieron

metotrexato solo durante 56 semanas. De los pacientes que inicialmente recibieron sólo metotrexato, el 81 % recibieron MabThera como rescate entre las semanas 16-24, o en el estudio de extensión antes de la semana 56. Una alta proporción de pacientes que recibieron inicialmente el tratamiento de MabThera/MTX no tuvieron progresión en el índice de erosión en la semana 56 (tabla 11).

**Tabla 11 Resultados radiográficos en 1 año en el ensayo 1 (población mITT)**

	Placebo+MTX	MabThera +MTX 2 × 1000 mg
<b>Ensayo 1</b>	(n = 184)	(n = 273)
<b>Diferencia Basal Media de:</b>		
<b>Índice total de Sharp modificado</b>	2.30	1.01*
<b>Índice de erosión</b>	1.32	0.60*
<b>Índice de estrechamiento del espacio articular</b>	0.98	0.41**
<b>Proporción de pacientes sin cambio radiográfico</b>	46%	53%NS
<b>Proporción de pacientes sin cambio erosivo</b>	52%	60%, NS

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

\*p<0,05, \*\* p <0,001. NS Abreviatura de no significativo

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

#### *Función Física y Resultados de calidad de vida*

En los pacientes tratados con MabThera se observaron descensos significativos del índice de discapacidad (HAQ-DI) y del índice de fatiga (FACIT-Fatiga) en comparación con los que sólo habían recibido metotrexato. La proporción de pacientes tratados con MabThera que mostraban una mínima progresión clínicamente importante (MPCI) en HAQ-DI (definida por un descenso de la puntuación total individual de > 0,22) fue mayor que en los pacientes que recibieron sólo metotrexato (Tabla 12)

Se demostró también una mejora significativa de la calidad de vida relativa a la salud con la mejora significativa del índice de salud física (ISF) y del índice de salud mental (ISM) de SF-36. Además, un porcentaje significativamente mayor logró MPCI en estos índices (Tabla 12).

**Tabla 12 Función Física y los Resultados de Calidad de Vida en el Ensayo 1 en la semana 24**

Resultado†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
	n=201	n=298
Diferencia media en HAQ-DI	0.1	-0.4***
% HAQ-DI MPCI	20%	51%
Diferencia Media en FACIT-T	-0.5	-9.1***
	n=197	n=294
Diferencia Media en SF-36 PHS	0.9	5.8***
% SF-36 PHS MPCI	13%	48%***
Diferencia Media en SF-36 MHS	1.3	4.7**
% SF-36 MHS MPCI	20%	38%*

Resultado† a las 24 semanas

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

MPCI HAQ-DI ≥0.22, MPC I SF-36 PHS >5.42, MPC I SF-36 MHS >6.33

#### *Eficacia en pacientes seropositivos a auto- anticuerpos (FR y o anti-CCP)*

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

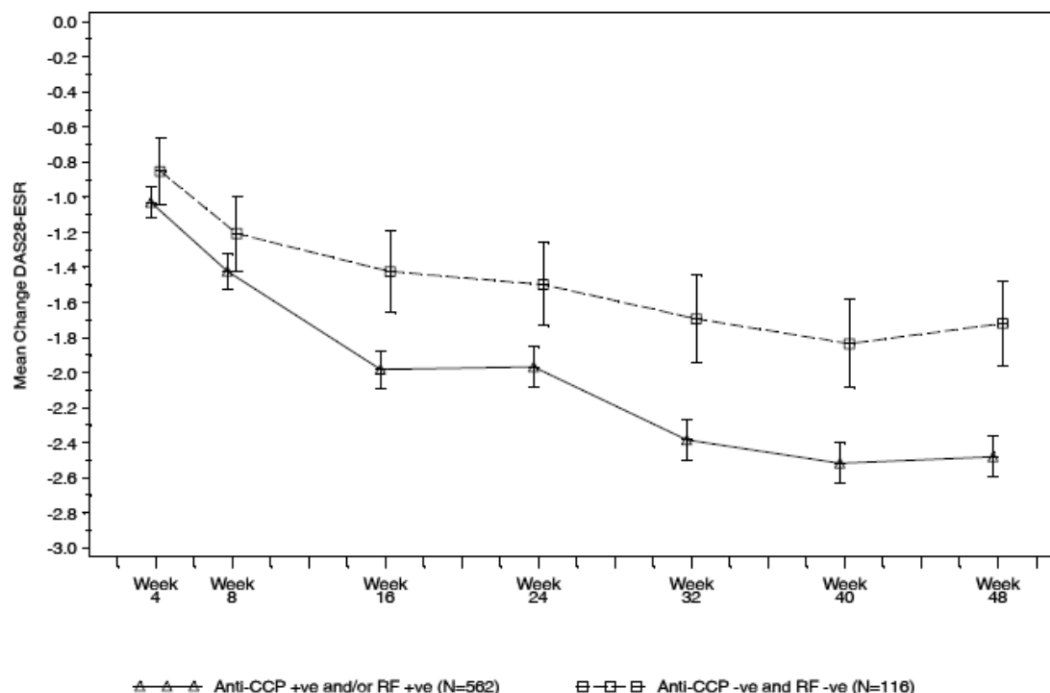
Los resultados de eficacia en pacientes tratados con MabThera fueron analizados en base al estado de auto-anticuerpos previo al comienzo del tratamiento. En la semana 24, los pacientes que eran seropositivos al FR y/o anti-CCP de base tenían una probabilidad significativamente mayor de alcanzar respuesta ACR 20 y 50 comparado con los pacientes sero negativos (p=0,0312 y p=0,0096) (Tabla 13). Estos resultados se repitieron en la Semana 48, cuando la seropositividad a los auto-anticuerpos seropositivos también incrementó de forma significativa la probabilidad de alcanzar ACR70. En la semana 48 los pacientes seropositivos tenían una probabilidad 2-3 veces mayor de alcanzar respuestas ACR comparado con los pacientes seronegativos. Los pacientes seropositivos también tuvieron un descenso significativamente mayor en DAS28-ESR en comparación con los pacientes seronegativos. (Figura 1).

**Tabla 13. Resumen de la eficacia del estado basal de anticuerpos**

	Semana 24		Semana 48	
	Seropositivo (n=514)	Seronegativo (n=106)	Seropositivo (n=506)	Seronegativo (n=101)
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71.1*	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
Respuesta EULAR (%)	74.8*	62.9	84.3*	72.3
Diferencia Media DAS28-ESR	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

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

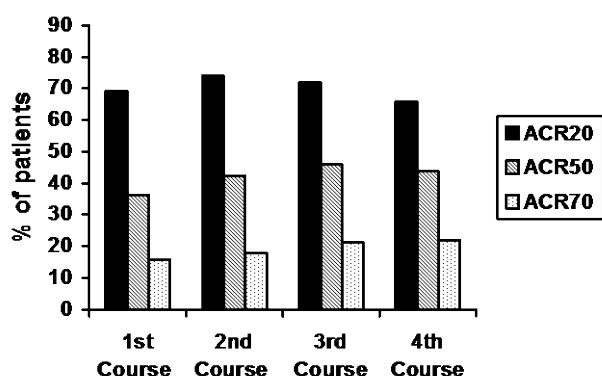
**Figura 1: Cambio de DAS28-ESR basal según el estado basal de anticuerpos**



*Eficacia a largo plazo con terapia de ciclos múltiple*

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

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



Datos de laboratorio

En total, 392/3095 (12,7%) pacientes con artritis reumatoide dieron un resultado positivo de HACA en los análisis clínicos efectuados después del tratamiento con MabThera. La aparición de HACA no se asoció a ningún deterioro clínico ni aumentó el riesgo de reacciones a las perfusiones posteriores en la mayoría de estos pacientes. La presencia de los HACA puede estar asociada con un empeoramiento de las reacciones asociadas a la perfusión o de las reacciones alérgicas después de la segunda perfusión de los ciclos siguientes.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con MabThera en los diferentes grupos de la población pediátrica con artritis autoinmune (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

### Experiencia clínica en granulomatosis con poliangeítis (Wegener's) y poliangeítis microscópica

Un total de 197 pacientes de 15 o más años con granulomatosis con poliangeítis (75%) y poliangeítis microscópica (24%), grave y activa, se incluyeron y trataron en un ensayo de no inferioridad, con comparador activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir bien ciclofosfamida oral diariamente (2mg/kg/día) durante 3-6 meses o MabThera (375 mg/m<sup>2</sup>) una vez a la semana durante 4 semanas. Todos los pacientes en el brazo de ciclofosfamida recibieron tratamiento de mantenimiento con azatioprina durante el seguimiento. Los pacientes en ambos brazos recibieron 1000mg de metilprednisolona en bolo intravenoso (iv) (u otra dosis equivalente de glucocorticoide) por día de 1 a 3 días, seguido por prednisona por vía oral (1 mg/kg/día, sin exceder 80 mg/día). El descenso de la dosis de prednisona debe completarse a los 6 meses desde el inicio del tratamiento del ensayo.

La variable principal fue conseguir la remisión completa a los 6 meses, definido como el Índice de Actividad de Vasculitis de Birmingham para Granulomatosis de Wegener (BVAS/WG) de 0, y sin tratamiento con glucocorticoides. El margen preespecificado de no inferioridad fue del 20%. El ensayo demostró no inferioridad de MabThera frente a ciclofosfamida para remisión completa (RC) a los 6 meses (Tabla 14).

La eficacia se observó tanto en pacientes con enfermedad recién diagnosticada como en pacientes con enfermedad recurrente (Tabla 15).

**Tabla 14 Porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión completa a los 6 meses (población por intención de tratar \*)**

	<b>MabThera (n = 99)</b>	<b>Ciclofosfamida (n = 98)</b>	<b>Tratamiento diferente a (MabThera- Ciclofosfamida)</b>
Tasa	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% <sup>b</sup> IC (- 3,2%, 24,3%) <sup>a</sup>
<p>- IC = intervalo de confianza - * Imputación del peor caso a La no inferioridad se demostró ya que el límite inferior (- 3,2%) fue superior al margen de no inferioridad predeterminado (- 20%). b El intervalo de confianza del 95,1% refleja un adicional 0,001 alpha para dar cuenta de un análisis intermedio de eficacia.</p>			

**Tabla 15 Remisión completa a los 6 meses por estado de la enfermedad**

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

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

#### *Remisión completa a los 12 y 18 meses*

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

#### *Re-tratamiento con MabThera*

Basado en el criterio del investigador, 15 pacientes recibieron un segundo ciclo de tratamiento con MabThera para el tratamiento de la recaída de la actividad de la enfermedad, que ocurrió entre los 6 y 18 meses después del primer ciclo de MabThera. Los datos limitados de este ensayo no permiten establecer conclusiones en relación a la eficacia de los ciclos posteriores de MabThera en pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica.

La terapia inmunosupresora continuada puede ser especialmente adecuada en pacientes con riesgo de recaídas (es decir, con una historia previa de recaída y granulomatosis con poliangeítis, o pacientes con reconstitución de linfocitos B además de PR3-ANCA al seguimiento). Cuando se ha conseguido la remisión con MabThera, la terapia inmunosupresora continuada puede considerarse para prevenir las recaídas. No se ha establecido la eficacia y seguridad de MabThera en el tratamiento de mantenimiento.

#### *Evaluaciones de laboratorio*

Un total de 23/99 (23%) pacientes tratados con MabThera en el ensayo dieron un resultado positivo de HACA a los 18 meses. Ninguno de los 99 pacientes tratados con MabThera fue positivo para HACA en el cribado. La relevancia clínica de la formación de HACA en pacientes tratados con MabThera es incierta.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Linfoma no-Hodgkin

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

La administración mediante perfusión intravenosa de 4 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada una de MabThera a intervalos semanales, a 203 pacientes con LNH que recibían por primera vez MabThera dio lugar a una C<sub>max</sub> media tras la cuarta perfusión de 486 µg/ml (intervalo 77,5 a 996,6 µg/ml). Se detectó rituximab en el plasma de los pacientes a los 3 - 6 meses de finalizar el último tratamiento.

Al administrar 8 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada una de MabThera en perfusión intravenosa a intervalos semanales a 37 pacientes con LNH, la media de la C<sub>max</sub> aumentó con cada perfusión sucesiva, comprendiendo desde una media de 243 µg/ml (intervalo 16 – 582 µg/ml) tras la primera perfusión hasta 550 µg/ml (intervalo 171 – 1177 µg/ml) tras la octava perfusión.

El perfil farmacocinético de MabThera administrado en forma de 6 perfusiones de 375 mg/m<sup>2</sup> en combinación con 6 ciclos de quimioterapia CHOP fue similar al observado con MabThera solo.

### Leucemia linfática crónica

MabThera se administró como perfusión intravenosa en el primer ciclo con una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> aumentando hasta 500 mg/m<sup>2</sup> cada ciclo, durante 5 ciclos en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en pacientes con LLC. El resultado de C<sub>max</sub> (N=15) fue 408 µg/mL (rango, 97 – 764 µg/mL) después de la quinta perfusión de 500 mg/ m<sup>2</sup> y el resultado de semivida fue 32 días (rango, 14-62 días).

### Artritis reumatoide

Después de administrar dos dosis de 1000 mg de MabThera como perfusión intravenosa con un intervalo de dos semanas, la media de la semivida de eliminación terminal fue de 20,8 días (rango 8,58 a 35,9 días); el aclaramiento sistémico medio 0,23 l/día (rango 0,091 a 0,67 l/día); y el volumen de distribución medio en el estado estacionario 4,6 l (rango: 1,7 a 7,51 l). El análisis farmacocinético poblacional de esos mismos datos dio valores parecidos del aclaramiento sistémico y la semivida (0,26 l/día y 20,4 días, respectivamente). El análisis farmacocinético poblacional reveló que la superficie corporal y el género eran las covariables más importantes que justificaban la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Después de ajustar por la superficie corporal, los varones mostraron un volumen de distribución mayor y un aclaramiento más rápido que las mujeres. Las diferencias de género en la farmacocinética no se consideran clínicamente relevantes



y no exigen ningún ajuste posológico. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

La farmacocinética de rituximab fue evaluada en 4 ensayos, tras dos dosis intravenosas (IV) de 500 mg y 1000 mg en los días 1 y 15. En todos estos ensayos, la farmacocinética del rituximab fue dosis dependiente dentro del limitado rango de dosis estudiado. La media de  $C_{max}$  en suero del rituximab después de la primera perfusión osciló de 157 a 171  $\mu\text{g/ml}$  para la dosis de 2 x 500 mg y de 298 a 341  $\mu\text{g/ml}$  para la dosis de 2 x 1000 mg. Después de la segunda perfusión, la media de  $C_{max}$  osciló de 183 a 198  $\mu\text{g/ml}$  para la dosis de 2 x 500 mg y entre 355 a 404  $\mu\text{g/ml}$  para la dosis de 2 x 1000 mg. La semivida de eliminación terminal promedio osciló de 15 a 16 días para el grupo de dosis de 2 x 500 mg y de 17 a 21 días para el grupo de dosis de 2 x 1000 mg. La media de la  $C_{max}$  fue del 16 al 19 % mayor después de la segunda perfusión comparándolo con la primera perfusión para ambas dosis.

La farmacocinética de rituximab fue evaluada después de dos dosis i.v. de 500 mg y 1000 mg en el segundo ciclo de re-tratamiento. La media de  $C_{max}$  en suero del rituximab después de la primera perfusión fue de 170 a 175  $\mu\text{g/ml}$  para la dosis de 2 x 500 mg y de 317 a 370  $\mu\text{g/ml}$  para la dosis de 2 x 1000 mg. Después de la segunda perfusión la  $C_{max}$  fue de 207  $\mu\text{g/ml}$  para la dosis de 2 x 500 mg y de 377 a 386  $\mu\text{g/ml}$  para la dosis de 2 x 1000 mg. La semivida de eliminación media terminal después de la segunda perfusión, tras el segundo ciclo fue de 19 días para el grupo de dosis de 2 x 500 mg y de 21 a 22 días para el grupo de dosis de 2 x 1000 mg. Los parámetros farmacocinéticos del rituximab fueron comparables entre los dos ciclos de tratamiento.

Los parámetros farmacocinéticos (PK) en la población con una respuesta inadecuada a los inhibidores de TNF, que recibió la misma posología (2 x 1000 mg, IV, con un intervalo de 2 semanas), se asemejaron: media de la  $C_{max}$  plasmática 369  $\mu\text{g/ml}$  y de la semivida de eliminación terminal de 19,2 días.

#### Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica

En base al análisis farmacocinético poblacional de los datos en los 97 pacientes con granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica que recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de MabThera una vez a la semana durante cuatro semanas, la mediana de la semivida de eliminación terminal fue de 23 días (intervalo, 9 a 49 días). El aclaramiento medio y el volumen de distribución de rituximab fueron 0,313 l/día (intervalo, 0,116 a 0,726 l/día) y 4,50 l (intervalo 2,25 a 7,39 l) respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de rituximab en estos pacientes parecen similares a los observados en pacientes con artritis reumatoide.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo en monos cinomolgos que recibieron dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento durante los días 20-50 de la gestación); no se apreciaron evidencias de toxicidad fetal debidos a rituximab. No obstante, se observó, de forma dosis-dependiente y mediada por el mecanismo farmacológico, una depleción de células B en los órganos linfáticos de los fetos, que persistió después del nacimiento; la depleción se acompañó de una disminución de los niveles de IgG de los animales recién nacidos afectados. El recuento de células B de estos animales se normalizó en los 6 primeros meses de vida y no afectó negativamente a la reacción a la vacunación.

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Citrato sódico  
Polisorbato 80  
Cloruro de sodio  
Hidróxido de sodio  
Ácido clorhídrico  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

Vial cerrado  
30 meses.

#### Solución diluida

La solución para perfusión preparada de MabThera en una solución de cloruro sódico al 0,9% es física y químicamente estable durante 7 días a temperatura entre 2°C y 8°C y, posteriormente, durante 24 horas más a  $\leq 30^{\circ}\text{C}$ . La solución preparada de MabThera en una solución de D-glucosa al 5% es física y químicamente estable durante 24 horas entre 2°C y 8°C y, posteriormente, durante 12 horas más a temperatura ambiente.

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

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Viales monodosis de vidrio tipo I transparente, con tapón de goma butílica, con 500 mg de rituximab en 50 ml. Envase con 1 vial.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

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

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/067/002

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 2 de Junio 1998  
Fecha de la última revalidación: 2 de Junio 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MabThera 1400 mg solución para inyección subcutánea

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml contiene 120 mg de rituximab

Cada vial contiene 1400 mg/11,7 ml de rituximab.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glicosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, incluyendo procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral.

### Excipientes con efectos conocidos:

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable.

Líquido de transparente a opalescente, de incoloro a amarillento.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

MabThera está indicado en pacientes adultos para Linfoma no-Hodgkin (LNH):

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

MabThera está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

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

### **4.2 Posología y forma de administración**

MabThera debe administrarse bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación (ver sección 4.4).

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

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

### Posología

La dosis recomendada de la formulación de MabThera subcutáneo en pacientes adultos, es una inyección subcutánea a una dosis fija de 1400 mg, independientemente del área de superficie corporal del paciente.

Antes de comenzar las inyecciones de MabThera subcutáneo, todos los pacientes deben haber recibido previamente una dosis completa de MabThera perfusión intravenosa, usando la formulación de MabThera intravenoso (ver sección 4.4).

Si los pacientes no pueden recibir una dosis completa de MabThera perfusión intravenosa antes del cambio, deben continuar los siguientes ciclos con la formulación de MabThera IV hasta que pueda administrarse una dosis intravenosa completa con éxito.

Por tanto, el cambio a la formulación subcutánea sólo puede realizarse en el segundo o siguientes ciclos de tratamiento.

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

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

### *Linfoma no-Hodgkin Folicular*

#### Terapia combinada

La dosis recomendada de MabThera en combinación con quimioterapia para el tratamiento de inducción en pacientes con linfoma folicular previamente no tratado o en recaída o refractario es: el primer ciclo con la formulación de MabThera intravenoso 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, seguido de los ciclos posteriores con la formulación de MabThera subcutáneo a una dosis fija de 1400 mg por ciclo, hasta 8 ciclos.

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

#### Terapia de mantenimiento

- Linfoma folicular previamente no tratado

La dosis recomendada de la formulación de MabThera subcutáneo, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular previamente no tratado que han respondido a la terapia de inducción es: 1400 mg una vez cada 2 meses (empezando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años (12 administraciones en total).

- Linfoma folicular en recaída o refractario

La dosis recomendada de la formulación de MabThera subcutáneo, cuando se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que están en recaída o son refractarios que han respondido a la terapia de inducción es: 1400 mg una vez cada 3 meses (empezando 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años (8 administraciones en total).

### *Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes*

MabThera debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es: primer ciclo, con la formulación de Mabthera intravenoso: 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, seguido de los ciclos posteriores con la formulación de MabThera subcutáneo administrado a una dosis fija de 1400 mg por ciclo. En total: 8 ciclos.

MabThera es administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia tras la perfusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación de MabThera con otras quimioterapias en el linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes.

#### Ajuste de dosis durante el tratamiento

No están recomendadas las reducciones de dosis de MabThera. Cuando MabThera se administre en combinación con quimioterapia, se deben aplicar las reducciones de dosis estándar a la quimioterapia. (ver sección 4.8).

#### Poblaciones especiales

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de MabThera en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### Forma de administración

##### *Inyección subcutánea:*

La formulación de MabThera 1400 mg subcutáneo sólo se debe administrar como inyección subcutánea, aproximadamente en 5 minutos. La aguja de inyección hipodérmica debe justo ponerse en la jeringa inmediatamente antes de la administración para evitar cualquier obstrucción de la aguja.

La formulación de MabThera subcutáneo se debe inyectar subcutáneamente en el abdomen, y nunca en zonas donde la piel está enrojecida, amoratada, blanda, dura o en zonas donde haya lunares o cicatrices.

La inyección debe restringirse a la pared abdominal, ya que no se dispone de datos de la inyección en otras zonas del cuerpo.

Durante el tratamiento con la formulación de MabThera subcutáneo, otros medicamentos de administración subcutánea deben inyectarse preferiblemente en otras zonas.

Si se interrumpe una inyección, se podría reanudar en el mismo sitio o en otro, si fuera apropiado.

##### *Administración de la perfusión intravenosa:*

Se debe consultar la Ficha técnica de MabThera 100 mg y 500 mg concentrado para solución para perfusión para información sobre sus instrucciones de uso y forma de administración.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, hialuronidasa, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves y activas (ver sección 4.4).

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse (o indicarse) claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

La información incluida en la sección 4.4 corresponde al uso de la formulación de MabThera subcutáneo en la indicación aprobada *Tratamiento de Linfoma no-Hodgkin (dosis de 1400 mg)* y *Tratamiento de Leucemia Linfática Crónica (dosis de 1600 mg)*. Para información relacionada con otras indicaciones, ver la Ficha técnica de la formulación de MabThera intravenoso.

No se puede recomendar el uso de la formulación de MabThera subcutáneo en monoterapia en pacientes con linfoma folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o posterior recaída tras la quimioterapia, ya que no se ha establecido la seguridad de la formulación subcutánea administrada una vez por semana.

##### Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

El uso de MabThera puede estar asociado con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospecha que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de MabThera hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. Se debe considerar si esta clínicamente indicada la consulta con un Neurólogo.

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

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

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

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

##### Reacciones relacionadas con la administración/perfusión

MabThera está asociado con reacciones relacionadas con la administración/perfusión, que pueden estar causadas por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones descritas a continuación incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome lisis tumoral y reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad. No están específicamente relacionadas con la vía de administración de MabThera y pueden observarse con ambas formulaciones.

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión graves con resultado de muerte, durante el uso post-comercialización de la formulación de MabThera intravenoso, con un inicio entre los 30 minutos y 2 horas después de la primera perfusión de MabThera intravenoso. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (ver sección 4.8).

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, fallo renal agudo, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con fallo respiratorio agudo y muerte. El fallo respiratorio agudo puede estar acompañado de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave se debe interrumpir la perfusión inmediatamente (ver sección 4.2) y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recaída, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

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

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la perfusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de MabThera. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas (anteriormente descrito). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

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

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

En el 77% de los pacientes tratados con la formulación de MabThera intravenoso se han observado todo tipo de reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes) ver sección 4.8. Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la perfusión de MabThera y la administración de un antipirético, un antihistamínico, y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves, ver síndrome de liberación de citoquinas.

Se han observado reacciones relacionadas con la administración hasta en el 50% de los pacientes tratados con la formulación de MabThera subcutáneo en los ensayos clínicos. Las reacciones



ocurrieron dentro de las 24 horas después de la inyección subcutánea, consistiendo principalmente en eritema, prurito, erupción y reacciones relacionadas con la administración tales como dolor, hinchazón y enrojecimiento y fueron generalmente de naturaleza leve a moderada (grado 1 o 2) y transitorias.

Las reacciones cutáneas locales fueron muy frecuentes en los ensayos clínicos en los pacientes que recibieron MabThera subcutáneo. Los síntomas incluyeron dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y erupción (ver sección 4.8). Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron después de las 24 horas tras la administración de MabThera subcutáneo. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación de MabThera subcutáneo fueron leves o moderadas y resueltas sin ningún tratamiento específico.

Antes de comenzar las inyecciones de MabThera subcutáneo, todos los pacientes deben haber recibido previamente una dosis completa de MabThera perfusión intravenosa, usando la formulación de MabThera intravenoso. El mayor riesgo de experimentar una reacción relacionada con la administración es en el ciclo 1. Empezar el tratamiento con MabThera perfusión intravenosa permite un mejor manejo de las reacciones relacionadas con la administración, bien haciendo la perfusión intravenosa más lenta o parándola.

Si los pacientes no pueden recibir una dosis completa de MabThera perfusión intravenosa, antes del cambio deben continuar los siguientes ciclos con la formulación de MabThera IV hasta que pueda administrarse una dosis intravenosa completa con éxito. Por tanto, el cambio a la formulación subcutánea sólo puede suceder en el segundo o siguientes ciclos de tratamiento.

Como con la formulación de MabThera intravenoso, la formulación de MabThera subcutáneo se debe administrar en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación y bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia. Siempre se debe administrar pre-medicación consistente en un analgésico/antipirético y un antihistamínico antes de cada perfusión de la formulación de MabThera subcutáneo. Se debe considerar también la premedicación con glucocorticoides.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos tras la administración de MabThera subcutáneo. En pacientes con un riesgo mayor de reacciones de hipersensibilidad puede ser adecuado un tiempo mayor.

Se debe advertir a los pacientes de contactar con su médico inmediatamente si tiene síntomas que sugieran hipersensibilidad grave o síndrome de liberación de citoquinas en cualquier momento después de la administración del medicamento.

### Trastornos Cardiacos

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas tales como *flutter* y fibrilación auricular, fallo cardiaco y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con historial de enfermedad cardiaca y/o cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia.

### Toxicidad hematológica

Aunque MabThera en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/l$  y/o plaquetas  $< 75 \times 10^9/l$ , puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. La formulación de MabThera intravenoso se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

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

## Infecciones

Durante el tratamiento con MabThera pueden producirse infecciones graves e incluso mortales (ver sección 4.8). MabThera no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas, (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, ver sección 4.3).

El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de MabThera en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones (ver sección 4.8)

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

Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), durante el uso post-comercialización de la formulación de MabThera intravenoso en LNH (ver sección 4.8). La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

## Inmunizaciones

En pacientes con LNH no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con MabThera, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta puede ser menores. En un estudio no aleatorizado de pacientes con LNH de bajo grado con recaídas, que recibieron la formulación de MabThera intravenoso en monoterapia cuando se comparó con el grupo control no tratado sano, el porcentaje de respuesta a la vacunación fue menor con el antígeno de recuerdo del Tétanos (16 % vs 81 %), y con neoantígeno Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs 69 % cuando se determinó un incremento > de 2 veces en el título de anticuerpo).

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

## Reacciones de la piel

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrolisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal (ver sección 4.8). En caso de que aparezcan tales reacciones, sospechoso de estar relacionado con MabThera, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Anticoncepción en hombres y mujeres

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

##### Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a MabThera en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas, sin embargo se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a MabThera durante el embarazo. Se han observado efectos similares en estudios en animales (ver sección 5.3). Por estos motivos MabThera no debe administrarse a mujeres embarazadas a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

##### Lactancia

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

##### Fertilidad

Los estudios en animales no manifiestan efectos dañinos de rituximab o hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20) en la fertilidad.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

La información proporcionada en esta sección corresponde al uso de MabThera en oncología. Para información relacionada con indicaciones autoinmunes, ver la Ficha técnica de la formulación de MabThera intravenoso.

##### Resumen del perfil de seguridad

Durante el programa de desarrollo, el perfil de seguridad de la formulación de MabThera subcutáneo fue comparable al de la formulación intravenosa, excepto para las reacciones locales cutáneas. Las reacciones locales cutáneas, incluyendo reacciones en el lugar de inyección, fueron muy frecuentes en pacientes que recibieron la formulación de MabThera subcutáneo. En el ensayo fase III SABRINA (BO22334), las reacciones locales cutáneas fueron notificadas hasta en el 20% de los pacientes que recibieron MabThera subcutáneo. Las reacciones locales cutáneas más frecuentes en el brazo de MabThera subcutáneo fueron eritema en el lugar de la inyección (13%), dolor en el lugar de la

inyección (7%), y edema en el lugar de la inyección (4%). Los acontecimientos observados tras la administración subcutánea fueron de intensidad leve o moderada, excepto en un paciente que notificó una reacción local cutánea de intensidad grado 3 (erupción en el lugar de la inyección) tras la primera administración de MabThera subcutáneo (ciclo 2). Las reacciones locales subcutáneas de cualquier grado en el brazo de MabThera subcutáneo fueron más frecuentes durante el primer ciclo subcutáneo (ciclo 2), seguido del segundo, y la incidencia disminuyó con inyecciones posteriores.

#### Reacciones adversas notificadas por el uso de la formulación de MabThera subcutáneo

El riesgo de reacciones relacionadas con la administración agudas asociado a la formulación de MabThera subcutáneo se evaluó en dos ensayos abiertos que incluyeron pacientes con linfoma folicular durante la inducción y el mantenimiento (SABRINA/BO22334) y sólo durante el mantenimiento (SparkThera/BP22333). En el ensayo SABRINA, se notificaron reacciones graves asociadas con la administración (grado  $\geq 3$ ) en dos pacientes (2%) tras la administración de la formulación de MabThera subcutáneo. Estos acontecimientos fueron de Grado 3, erupción en el lugar de la inyección y sequedad de boca. En el ensayo SparkThera no se notificaron reacciones asociadas a la administración graves.

#### Reacciones adversas notificadas por el uso de la formulación de MabThera intravenoso

##### *Experiencia en linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica*

El perfil de seguridad global de MabThera en linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y durante el seguimiento post comercialización. Estos pacientes fueron tratados con MabThera en monoterapia (como tratamiento de inducción o como tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia

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

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

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

- Reacciones relacionadas con la perfusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral), ver sección 4.4
- Infecciones, ver sección 4.4
- Trastornos cardiovasculares, ver sección 4.4

Otras RAFs graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP (ver sección 4.4)

En la tabla 1 están incluidas las frecuencias de las RAFs notificadas con MabThera sólo o en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las RAFs identificadas sólo durante el seguimiento post-comercialización, y para las que no puede estimarse una frecuencia, se enumeran como “no conocidas”.

Tabla de reacciones adversas

**Tabla 1 Resumen de las RAFs notificadas en pacientes con LNH y CLL tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de post comercialización**

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B <sup>1</sup>		Infecciones virales graves <sup>2</sup>		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio en los niveles séricos de IgM <sup>3</sup>	Neutropenia tardía <sup>3</sup> ,
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	reacciones relacionadas con la perfusión <sup>4</sup> , angioedema	hipersensibilidad		anafilaxis,	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas <sup>4</sup> , enfermedad del suero	trombocitopenia grave reversible relacionada con la perfusión <sup>4</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			depresión, nerviosismo,			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad	Disgeusia		neuropatía periférica con parálisis del nervio facial <sup>5</sup>	neuropatía craneal, , pérdida de otros sentidos <sup>5</sup>
<b>Trastornos oculares</b>		trastornos del lagrimeo, conjuntivitis			pérdida grave de visión <sup>5</sup>	

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		tinnitus, dolor de oído				pérdida de audición <sup>5</sup>
<b>Trastornos cardiacos</b>		+infarto de miocardio <sup>4 y6</sup> , arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardiacos	+fallo ventrículo izquierdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia,	Trastornos cardiacos graves <sup>4 y6</sup>	Insuficiencia cardiaca <sup>4 y6</sup>	,
<b>Trastornos vasculares</b>		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica	
<b>Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos</b>		broncoespasmo <sup>4</sup> , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	afección pulmonar intersticial <sup>7</sup>	Insuficiencia respiratoria <sup>4</sup>	infiltración pulmonar,
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	nausea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	aumento abdominal		perforación gastrointestinal <sup>7</sup>	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	prurito, rash, +alopecia	urticaria, sudación, sudores nocturnos, +trastornos de la piel			reacciones graves de la piel bullosa, Síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) <sup>7</sup>	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					insuficiencia renal <sup>4</sup>	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	fiebre, escalofrío, astenia, cefalea	dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, +fatiga, +temblores, +insuficiencia multiorgánica <sup>4</sup>	dolor en el lugar de perfusión			

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	niveles de IgG bajos					
<p>Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción se tuvo en cuenta todos los grados de la reacción (de leve a grave), exceptuando las reacciones marcadas con "+" donde el cálculo de la frecuencia se realizó teniendo en cuenta sólo las reacciones graves (<math>\geq</math> del grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Solo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos.</p> <p><sup>1</sup> incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recaída o refractaria.</p> <p><sup>2</sup> ver también más abajo la sección infección</p> <p><sup>3</sup> ver también más abajo la sección reacciones adversas hematológicas</p> <p><sup>4</sup> ver también más abajo la sección reacciones relacionadas con la perfusión. Raramente se han notificado casos mortales</p> <p><sup>5</sup> Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridos en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con MabThera</p> <p><sup>6</sup> Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada a quimioterapia. La mayoría de ellas fueron asociadas con reacciones relacionadas con la perfusión</p> <p><sup>7</sup> Incluye casos mortales</p>						

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

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos con la formulación de MabThera intravenoso sufrieron reacciones relacionadas con la perfusión, que en su mayoría se observaron durante la primera perfusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia no conocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la perfusión disminuyó considerablemente en las perfusiones intravenosas siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento de MabThera.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Infecciones*

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

En los ensayos aleatorizados en el brazo de MabThera se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de candida así como de Herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con MabThera en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con MabThera se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía

multifocal progresiva (LMP) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia citotóxica. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a MabThera con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

#### *Reacciones adversas de tipo hematológico*

En los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2 %, anemia en un 1,1 % y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5 % vs 2 %) y neutropenia (grado 3/4, 10 % vs 4 %) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, <1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con MabThera en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %) neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última perfusión de MabThera.

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

#### *Reacciones adversas cardiovasculares*

Durante los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con MabThera y el brazo de observación. Los acontecimientos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con MabThera en comparación con <1 % de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan MabThera en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la perfusión de MabThera o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad pre-existente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardiacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardiaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

#### *Sistema respiratorio*

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

#### *Trastornos Neurológicos*

Durante el periodo de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R-CHOP durante un máximo de 8 ciclos) cuatro pacientes (2 %) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos



de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento.

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

#### *Trastornos Gastrointestinales*

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

#### *Niveles de IgG*

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

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Se han notificado muy raramente casos de Necrolisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

#### *Subpoblaciones de pacientes-MabThera en monoterapia*

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años):

La incidencia de RAFs de todos los grados y las RAFs grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes ( $< 65$  años).

#### *Enfermedad de Bulky:*

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

#### *Retratamiento*

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **del sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

Existe una experiencia limitada, disponible en ensayos clínicos en humanos, con dosis mayores a la aprobada para la formulación de MabThera intravenoso. La dosis intravenosa más alta de MabThera evaluada hasta la fecha en humanos es 5000 mg ( $2250\text{ mg/m}^2$ ), probada en un estudio de escalado de dosis en leucemia linfática crónica. No se identificaron señales adicionales de seguridad.

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

A tres pacientes en el ensayo SABRINA (BO22334) de la formulación de MabThera subcutáneo, se les administró inadvertidamente por vía intravenosa la formulación de MabThera subcutáneo hasta un máximo de dosis de rituximab de 2.780 mg sin ningún efecto adverso. Los pacientes que sufran sobredosis o errores de medicación deben ser estrechamente monitorizados.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC02

La formulación de MabThera subcutáneo contiene hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), un enzima usado para aumentar la dispersión y absorción de los medicamentos coadministrados cuando se administran subcutáneamente.

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

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

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

Tras completarse la administración de la primera dosis de MabThera, los recuentos de células B periféricas disminuyeron por debajo de lo normal. En los pacientes tratados de neoplasias hematológicas, la recuperación de células B comenzó a los 6 meses de tratamiento y en general se recuperaron los niveles normales en 12 meses después de finalizado el tratamiento, aunque en algunos pacientes puede tardar más (hasta un tiempo medio de recuperación de 23 meses después de la terapia de inducción). En pacientes con artritis reumatoide se observa una depleción inmediata de células B en sangre periférica después de las dos perfusiones de 1000 mg de MabThera separadas por un intervalo de 14 días. El recuento de células B en sangre periférica empieza a aumentar desde la semana 24 y la evidencia de repoblación se observa, en la mayoría de los pacientes, en la semana 40, independientemente de que MabThera se administre en monoterapia o en combinación con metotrexato.

#### Experiencia clínica de la formulación de MabThera subcutáneo en Linfoma no-Hodgkin

La experiencia clínica de la formulación de MabThera subcutáneo en Linfoma no-Hodgkin se basa en los datos de un ensayo clínico de fase III (SABRINA BO22334) en pacientes con linfoma folicular (LF) y de un ensayo fase IB confirmatorio de búsqueda de dosis (SparkThera BP22333) en pacientes con LF. Los resultados del ensayo BP22333 se detallan en la sección 5.2.

*Ensayo BO22334 (SABRINA)*

Ensayo fase III en dos etapas, abierto, aleatorizado, controlado, multicéntrico e internacional, en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente, para investigar la no inferioridad del perfil farmacocinético, además de la eficacia y de la seguridad de la formulación de MabThera subcutáneo en combinación CHOP o CVP frente a la formulación de MabThera intravenoso en combinación con CHOP o CVP.

El objetivo de la primera etapa era calcular la dosis de rituximab subcutáneo que permitiera obtener valores comparables de  $C_{\text{mínima}}$  en suero entre la formulación de MabThera subcutáneo y la formulación de MabThera intravenoso, cuando se administra como parte del tratamiento de inducción cada 3 semanas (ver sección 5.2).

La etapa 1 incluyó a pacientes (n= 127) con linfoma folicular (LF) CD20 positivo de grado 1, 2 ó 3a previamente no tratados.

El objetivo de la etapa 2 era proporcionar datos adicionales de seguridad y eficacia de rituximab subcutáneo en comparación con rituximab intravenoso utilizando la dosis subcutánea de 1400 mg establecida en la etapa 1. En la etapa 2 se incluyeron pacientes (n=238) con linfoma folicular (LF) CD20 positivo de grado 1, 2 ó 3a previamente no tratados.

El diseño global del ensayo fue idéntico entre ambas etapas y los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento:

- Formulación de MabThera subcutáneo (n=205): el primer ciclo con la formulación de MabThera intravenoso, más 7 ciclos de la formulación de MabThera subcutáneo, en combinación con un máximo de 8 ciclos de quimioterapia CHOP o CVP, administrados cada 3 semanas.  
La formulación de MabThera intravenoso se utilizó a la dosis habitual de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.  
La formulación de MabThera subcutáneo se administró a una dosis fija de 1.400 mg.  
Los pacientes que lograron al menos una respuesta parcial (RP) pasarán al tratamiento de mantenimiento con formulación de MabThera subcutáneo una vez cada 8 semanas durante 24 meses.
- MabThera intravenoso (n=205): 8 ciclos de MabThera intravenoso en combinación con un máximo de 8 ciclos de quimioterapia CHOP o CVP administrados cada 3 semanas. MabThera intravenoso se utilizó a la dosis habitual de 375 mg/m<sup>2</sup>.  
Los pacientes que lograron al menos una RP pasaron al tratamiento de mantenimiento con la formulación de MabThera intravenoso una vez cada 8 semanas durante 24 meses.

La tasa de respuesta global estimada para el análisis agrupado de 410 pacientes en las etapas 1 y 2 del ensayo SABRINA se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2 SABRINA (BO22334) Tasa de respuesta estimada (Población con intención de tratar)**

		Etapas 1 y 2 agrupadas N = 410	
		Formulación de Rituximab intravenoso	Formulación de Rituximab subcutáneo
<b>TRG</b>	Respuesta estimada	84,4% (173/205)	83,4% (171/205)
	95% IC	[78,7%,89,1%]	[77,6%,88,2%]
<b>TRC</b>	Respuesta estimada	31,7% (65/205)	32,7% (67/205)
	95% IC	[25,4%,38,6%]	[26,3%,39,6%]

TRG – Tasa de Respuesta Global

TRC – Tasa de Respuesta Completa

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

#### *Inmunogenicidad*

Los datos del programa de desarrollo de la formulación de MabThera subcutáneo indican que la formación de anticuerpos anti-rituximab (HACAs) después de la administración de MabThera subcutáneo es comparable a la observada después de la administración de MabThera intravenoso. En el ensayo SABRINA (BO22334) la incidencia de anticuerpos anti-rituximab inducidos o aumentados por el tratamiento en el grupo de administración subcutánea fue baja y similar a la observada en el grupo de administración intravenoso (2% vs. 1%, respectivamente). La incidencia de anticuerpos anti-rHuPH20 inducidos o aumentados por el tratamiento fue 6% en el grupo de administración intravenoso comparado con 9% en el grupo de administración subcutánea, y ninguno de los pacientes con resultado positivo para anticuerpos anti-rHuPH20 dió positivo para anticuerpos neutralizantes. No hubo impacto aparente entre la presencia de anticuerpos anti-rituximab o anti-rHuPH20 y la seguridad o eficacia.

El porcentaje global de pacientes en los que se encontró que tenían anticuerpos anti-rHuPH20 generalmente permaneció constante durante el periodo de seguimiento en ambas cohortes. No se conoce la relevancia clínica del desarrollo de anticuerpos HACAs o anti-rHuPH20 después del tratamiento con Mabthera subcutáneo. No hubo impacto aparente de la presencia de anticuerpos anti-rituximab o anti-rHuPH20 y la seguridad o eficacia [SABRINA].

## Experiencia clínica de MabThera concentrado para solución para perfusión en linfoma no-Hodgkin

### *Linfoma folicular*

#### Tratamiento inicial, en combinación con quimioterapia

En un ensayo abierto aleatorizado, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratados previamente recibieron quimioterapia CVP (ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona 40 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1-5) cada 3 semanas durante 8 ciclos o bien MabThera 375 mg/m<sup>2</sup> en combinación con CVP (R-CVP). MabThera se administró el primer día de cada ciclo de tratamiento. La eficacia se evaluó en un total de 321 pacientes tratados (162 R-CVP, 159 CVP). La mediana de la duración del seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. El grupo tratado con R-CVP obtuvo un beneficio significativo sobre el tratado con CVP en lo que respecta a la variable principal de eficacia, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) (27 meses vs. 6,6 meses;  $p < 0,0001$ ; log-rank test). La proporción de pacientes con respuesta antitumoral (RC, respuesta completa no confirmada RCnc, RP) fue significativamente superior ( $p < 0,0001$  test Chi-cuadrado) en el grupo R-CVP (80,9 %) que en el grupo CVP (57,2 %). El tratamiento R-CVP prolongó significativamente el tiempo hasta progresión de la enfermedad o fallecimiento en comparación con CVP; 33,6 meses y 14,7 meses, respectivamente ( $p < 0,0001$ ; log-rank test). La mediana de la duración de la respuesta fue de 37,7 meses en el grupo R-CVP y de 13,5 meses en el grupo CVP ( $p < 0,0001$ ; log-rank test).

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

Los resultados de otros tres ensayos aleatorizados en los que se utilizó MabThera/ en combinación con un régimen de quimioterapia distinto de CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferón- $\alpha$ ) han demostrado también mejorías significativas en las tasas de respuesta, en parámetros dependientes del tiempo, así como en supervivencia global. La tabla 3 resume los resultados clave de los cuatro ensayos.

**Tabla 3 Resumen de los resultados clave de cuatro ensayos aleatorizados de fase III para evaluar el beneficio de MabThera con diferentes regímenes de quimioterapia en linfoma folicular**

Ensayo	Tratamiento, N	Mediana de la duración del seguimiento, meses	Tasa de respuesta global (TRG), %	Respuesta completa (RC), %	Mediana de TFT/SLP/SLE, meses	TSG, %
<b>M39021</b>	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana TP: 14,7 33,6 p<0,0001	53-meses 71,1 80,9 p=0,029
<b>GLSG'00</b>	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Mediana TFT: 2,6años No alcanzada p<0,001	18-meses 90 95 p= 0,016
<b>OSHO-39</b>	MCP- 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana SLP: 28,8 No alcanzada p<0,0001	48-meses 74 87 p=0,0096
<b>FL2000</b>	CHVP-IFN, 183 R-CHVP- IFN, 175	42	85 94	49 76	Mediana SLE: 36 No alcanzada p<0,0001	42-meses 84 91 p=0,029

TP – Tiempo hasta Progresión o fallecimiento  
 SLP – Supervivencia Libre de Progresión  
 SLE – Supervivencia Libre de Evento  
 TFT – Tiempo hasta Fracaso del Tratamiento  
 TSG – Tasa de Supervivencia Global en el momento de los análisis

#### Terapia de mantenimiento

##### *Linfoma folicular previamente no tratado*

En un ensayo de fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, a 1193 pacientes con linfoma folicular avanzado no tratados previamente se les administró terapia de inducción con R-CHOP (n= 881); R-CVP (n= 268) o R-FCM (n=44) a criterio del investigador. Un total de 1078 respondieron a la terapia de inducción, de los cuales 1018 fueron aleatorizados a terapia de mantenimiento con MabThera (n=505) u observación (n=513). Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. El tratamiento de MabThera consistió en una perfusión de MabThera 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada cada 2 meses hasta progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años.

Después de una mediana de tiempo de observación de 25 meses desde la aleatorización, la terapia de mantenimiento con MabThera arrojó resultados clínicamente relevantes y estadísticamente significativos en la variable principal Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (SLP), comparado con los pacientes en observación con linfoma folicular previamente no tratado (tabla 4).

También se observó beneficio significativo del mantenimiento con MabThera en las variables secundarias supervivencia libre de evento (SLE), tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma (TNTL), tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia (TNTQ) y tasa de respuesta global (TRG/) (tabla 4). Los resultados del análisis primario se confirmaron con más tiempo de seguimiento ((mediana de

tiempo de observación: 48 meses) y se han añadido a la Tabla 4 para mostrar una comparación de los periodos de seguimiento entre 25 y 48 meses.

**Tabla 4 Fase de mantenimiento resumen de los resultados de eficacia de MabThera vs. observación tras una mediana de tiempo de observación de 48 meses (comparado con los resultados del análisis primario basado en una mediana de tiempo de observación de 25 meses)**

	Observacion N=513	MabThera N=505	Log-rank P value	Reducción del riesgo
<b>Eficacia Primaria</b>				
SLP (mediana)	48,4 meses (NE)	NE (NE)	<0,0001 (<0,0001)	45% (50%)
<b>Eficacia Secundaria</b>				
SLE (mediana)	47,6 meses (37,8 meses)	NE (NE)	<0,0001 (< 0,0001)	42% (46%)
SG (mediana)	NE (NE)	NE (NE)	0,9298 (0,7246)	-2% (11%)
TNTL (mediana)	60,2 meses (NE)	NE (NE)	<0,0001 (0,0003)	39% (39%)
TNTQ (mediana)	NE (NE)	NE (NE)	0,0006 (0,0011)	34% (40%)
TRG*	60,7% (55,0%)	79,0% (74,0%)	<0,0001 <sup>#</sup> (< 0,0001) <sup>#</sup>	OR=2,43 (OR= 2,33)
Respuesta completa (RC/RCnc) rate*	52,7% (47,7%)	72,2% (66,8%)	<0,0001 <sup>#</sup> (< 0,0001) <sup>#</sup>	OR=2,34 (OR= 2,21)

\*Al final del mantenimiento o de la observación; <sup>#</sup> Valores de p de la prueba chi-cuadrado.

Los valores entre paréntesis corresponden a una mediana de tiempo de observación de 25 meses (análisis primario). Los valores sin paréntesis corresponden a una mediana de tiempo de observación de 48 meses (análisis actualizado).

SLP: Supervivencia libre de progresión; SLE: Supervivencia Libre de Evento; SG: Supervivencia global; TNTL: tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma; TNTQ: tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia; TRG: Tasa de Respuesta Global; NE no establecido en la fecha de corte del ensayo clínico; OR: odds ratio.

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

#### *Linfoma folicular en recaída o refractario*

En un ensayo de fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, en la primera fase se distribuyeron aleatoriamente, 465 pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario para recibir una terapia de inducción con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; n=231) o con MabThera más CHOP (R-CHOP, n=234). Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. En la segunda fase los 334 pacientes que consiguieron una remisión completa o parcial tras la terapia de inducción fueron distribuidos aleatoriamente, para recibir terapia de mantenimiento con MabThera (n=167) u observación (n=167). El tratamiento de mantenimiento con MabThera consistió en una perfusión única de MabThera a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrado cada 3 meses durante un periodo máximo de 2 años o hasta progresión de la enfermedad.

El análisis de eficacia final incluyó a todos los pacientes aleatorizados en ambas fases del ensayo. Tras una mediana de tiempo de observación de 31 meses, el resultado de los pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario incluidos en la fase de inducción, con R-CHOP mejoró significativamente comparado con CHOP (ver Tabla 5).

**Tabla 5 Fase de inducción: resumen de los resultados de eficacia de CHOP vs. R-CHOP (tiempo de observación 31 meses de mediana)**

	<b>CHOP</b>	<b>R-CHOP</b>	<b>valor de p</b>	<b>Reducción del riesgo<sup>1)</sup></b>
<b>Eficacia primaria</b>				
TRG <sup>2)</sup>	74%	87%	0,0003	Nd
RC <sup>2)</sup>	16%	29%	0,0005	Nd
RP <sup>2)</sup>	58%	58%	0,9449	Nd

<sup>1)</sup> Las estimaciones fueron calculadas por hazard ratio

<sup>2)</sup> La última respuesta tumoral evaluada por el investigador. La evaluación estadística primaria de la respuesta fue un test de tendencia de la respuesta completa vs respuesta parcial vs no respuesta ( $p < 0,0001$ )

Abreviaturas: Nd: no disponible; TRG: tasa de respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

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



**Tabla 6 Fase de mantenimiento: resumen de los resultados de eficacia de MabThera vs. Observación (tiempo de observación 28 meses de mediana)**

Variable de eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	Observación (N = 167)	MabThera (N=167)	Valor de p logarítmico-ordinal	
<i>Supervivencia libre de progresión (SLP)</i>	14,3	4,2	<0,0001	61%
<i>Supervivencia global (SG)</i>	NA	NA	0,0039	56%
<i>Tiempo hasta un nuevo tratamiento del linfoma</i>	20,1	38,8	<0,0001	50%
<i>Supervivencia libre de enfermedad<sup>a</sup></i>	16,5	53,7	0,0003	67%
<i>Análisis de subgrupos</i>				
<i>SLP</i>				
<i>CHOP</i>	11,6	37,5	<0,0001	71%
<i>R-CHOP</i>	22,1	51,9	0,0071	46%
<i>RC</i>	14,3	52,8	0,0008	64%
<i>RP</i>	14,3	37,8	<0,0001	54%
<i>SG</i>				
<i>CHOP</i>	NA	NA	0,0348	55%
<i>R-CHOP</i>	NA	NA	0,0482	56%

NA: no alcanzado; <sup>a</sup>: sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR

El beneficio del tratamiento de mantenimiento con MabThera se confirmó en todos los análisis de subgrupos, independientemente del régimen de inducción (CHOP o R-CHOP) o la calidad de la respuesta al tratamiento de inducción (RC o RP) (tabla 6). El tratamiento de mantenimiento con MabThera prolongó significativamente la mediana de la SLP en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con CHOP (mediana de SLP 37,5 meses vs 11,6 meses,  $p < 0,0001$ ) y también en los pacientes respondedores a la terapia de inducción con R-CHOP (mediana de SLP 51,9 meses vs 22,1 meses,  $p = 0,0071$ ). Aunque los subgrupos fueron pequeños, el tratamiento de mantenimiento con MabThera proporcionó un beneficio significativo en términos de supervivencia global tanto para los pacientes respondedores a CHOP como para los pacientes respondedores a R-CHOP, aunque se necesita un seguimiento más largo para confirmar esta observación.

#### *Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes*

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

El análisis final de eficacia incluyó todos los pacientes aleatorizados (197 CHOP, 202 R-CHOP), y obtuvo una mediana de tiempo de seguimiento de aproximadamente 31 meses. Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estatus de la enfermedad. El análisis final confirmó que el tratamiento con R-CHOP estaba asociado con una mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la duración de la supervivencia libre

de eventos (variable principal de eficacia, donde los eventos fueron fallecimiento, recaída o progresión del linfoma o instauración de un nuevo tratamiento anti-linfoma) ( $p=0,0001$ ). La estimación de la duración media de la supervivencia libre de eventos fue de 35 meses según las curvas de Kaplan Meier en el brazo tratado con R-CHOP frente a 13 meses en el brazo con CHOP, lo cual representa una reducción del riesgo del 41 %. A 24 meses, la estimación de la supervivencia global fue del 68,2 % en el brazo con R-CHOP frente al 57,4 % en el brazo con CHOP. Un análisis posterior de la duración de la supervivencia global, durante un periodo de seguimiento de 60 meses de mediana, confirmó el beneficio del tratamiento de R-CHOP sobre el CHOP ( $p=0,0071$ ), lo cual representa una reducción del riesgo del 32 %.

El análisis de todas las variables secundarias (índices de respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, duración de la respuesta) confirma el efecto del tratamiento con R-CHOP cuando se compara con CHOP. El índice de respuestas completas tras el ciclo 8 fue de 76,2 % en el grupo con R-CHOP y de 62,4 % en el grupo con CHOP ( $p=0,0028$ ). El riesgo de progresión de la enfermedad se redujo en un 46 % y el riesgo de recaída en un 51 %. En todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, IPI ajustado por edad, estadio Ann Arbor, ECOG,  $\beta 2$  microglobulina, LDH, albúmina, síntomas- B, enfermedad bulky, localizaciones extranodulares, afectación de médula ósea), las relaciones de riesgo para la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global (R-CHOP comparado con CHOP) fueron menos de 0,83 y 0,95, respectivamente. El R-CHOP se asoció con mejoría en el resultado del tratamiento tanto de pacientes de alto como de bajo riesgo, de acuerdo al IPI ajustado por edad.

#### Datos de laboratorio

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

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rituximab en todos los grupos de la población pediátrica con linfoma folicular. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La farmacocinética de rituximab tras la administración de dosis únicas de 375 mg/ m<sup>2</sup>, 625 mg/ m<sup>2</sup> y 800 mg/ m<sup>2</sup> de Mabthera subcutáneo se comparó con 375 mg/ m<sup>2</sup> de MabThera intravenoso en pacientes con LF. La absorción de rituximab es lenta tras la administración subcutánea, alcanzando las concentraciones máximas alrededor del día 3 tras la administración. Se estimó una biodisponibilidad absoluta de 71% basado en un análisis farmacocinético poblacional. La exposición a rituximab aumentó de forma dosis-proporcional en el rango de dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> a 800 mg/m<sup>2</sup> subcutáneo. Los parámetros farmacocinéticos tales como aclaramiento, volumen de distribución, y semivida de eliminación fueron comparables entre ambas formulaciones.

#### *Ensayo clínico BP22333 (SparkThera)*

Ensayo fase Ib en dos etapas para investigar la farmacocinética, seguridad y tolerancia de la formulación de MabThera subcutáneo en pacientes con linfoma folicular (LF) como parte del tratamiento de mantenimiento. En la etapa 2, la formulación de MabThera subcutáneo se administró a una dosis fija de 1400 mg como inyección subcutánea durante el tratamiento de mantenimiento, tras al menos un ciclo de la formulación de MabThera intravenoso en pacientes con LF que habían respondido previamente a la formulación de MabThera intravenoso en la inducción.

En la tabla 7 se recoge la comparación de los datos de la mediana de  $C_{max}$  determinada para la formulación de MabThera subcutáneo y la formulación intravenosa.

**Tabla 7: Ensayo clínico BP22333 (SparkThera): Absorción – Parámetros farmacocinéticos de MabThera SC comparado con MabThera IV**

	MabThera subcutáneo	MabThera intravenoso
Mediana de $C_{max}$ determinada (cada 2 meses) $\mu\text{g/ml}$	201	209
Mediana de $C_{max}$ prevista (cada 3 meses) $\mu\text{g/ml}$	189	184

La mediana del Tmax en la formulación de MabThera subcutáneo fue aproximadamente 3 días comparado con la Tmax que ocurre en o casi al final de la perfusión de la formulación intravenosa.

*Ensayo clínico BO22334 (SABRINA)*

Después del primer ciclo de MabThera intravenoso, se administró la formulación de MabThera subcutáneo a una dosis fija de 1400 mg durante 6 ciclos por vía subcutánea en la inducción a intervalos de 3 semanas, en pacientes con LF previamente no tratados y en combinación con quimioterapia. La  $C_{max}$  sérica de rituximab en el ciclo 7 fue similar entre los dos brazos de tratamiento, con una media geométrica (CV%) de 250,63 (19,01)  $\mu\text{g/ml}$  and 236,82 (29,41)  $\mu\text{g/ml}$  para la formulación intravenosa y subcutánea, respectivamente, con una media geométrica del cociente  $C_{max, SC}/C_{max, IV}$  de 0,941 (90% IC: 0,872, 1,015).

Distribución/Eliminación

En la tabla 8 se recogen la media geométrica de la  $C_{min}$  y la media geométrica del  $AUC\tau$  del ensayo BP22333 y BO22334.

**Tabla 8: Distribución/Eliminación – Parámetros farmacocinéticos de MabThera subcutáneo comparado con MabThera intravenoso**

<b>Ensayo BP22333 (SparkThera)</b>				
	Media geométrica de $C_{min}$ (cada 2 meses) $\mu\text{g/ml}$	Media geométrica de $C_{min}$ (cada 3 meses) $\mu\text{g/ml}$	Media geométrica de $AUC\tau$ ciclo 2 (cada 2 meses) $\mu\text{g.día/ml}$	Media geométrica de $AUC\tau$ ciclo 2 (cada 3 meses) $\mu\text{g.día/ml}$
MabThera subcutáneo	32,2	12,1	5430	5320
MabThera intravenoso	25,9	10,9	4012	3947
<b>Ensayo BO22334 (SABRINA)</b>				
	Media geométrica, Valores de $C_{min}$ en la pre-dosis del ciclo 8		Media geométrica, Valores de $AUC$ en el ciclo 7 $\mu\text{g.day/mL}$	
MabThera subcutáneo	134,6		3778	
MabThera intravenoso	83,1		2734	

En un análisis farmacocinético poblacional en 403 pacientes con linfoma folicular que recibieron MabThera por vía subcutánea y/o intravenosa, en perfusiones únicas o múltiples de MabThera como agente único o en combinación con quimioterapia, el aclaramiento no específico ( $CL_1$ ) de la población estimada, el aclaramiento específico inicial ( $CL_2$ ) probablemente contribuido por las células B o la carga tumoral, y el volumen de distribución del compartimento central ( $V_1$ ) fueron 0.194 l/día,

0.535 l/día, and 4.37 l/día, respectivamente. La mediana de la semivida de eliminación terminal estimada de la formulación de MabThera subcutáneo fue de 29,7 días (intervalo de 9,9 a 91,2 días). El análisis del conjunto de los datos contiene 6003 muestras cuantificables de 403 pacientes a los que se administró rituximab SC y/o IV en los ensayos BP22333 (3736 muestras de 277 pacientes) y BO22334 (2267 muestras de 126 pacientes). Veintinueve (0,48%) observaciones post-dosis (todas del ensayo BP22333) estuvieron por debajo de los límites de cuantificación. No hubo pérdidas de los valores de las covariables a excepción los recuentos basales de células B. La carga tumoral basal sólo estuvo disponible en el ensayo BO22334.

### Poblaciones especiales

En el ensayo clínico BO22334 se observó un efecto entre el tamaño corporal y el grado de exposición notificado en el ciclo 7, entre la formulación de rituximab subcutáneo 1400 mg cada 3 semanas y la formulación de rituximab intravenoso 375 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, con unas C<sub>min</sub> de 2,29, 1,31, and 1,41 en pacientes con baja, media y alta área de superficie corporal (ASC), respectivamente (baja ASC £ 1,70 m<sup>2</sup>; 1.70 m<sup>2</sup> < media ASC, < 1.90 m<sup>2</sup>; alta ASC <sup>3</sup> 1.90 m<sup>2</sup>). Los correspondientes valores del AUC<sub>τ</sub> fueron 1,66, 1,17 y 1,32.

No hubo evidencia de dependencia clínicamente relevante de la edad o el sexo en la farmacocinética de rituximab.

Se detectaron anticuerpos anti-rituximab solo en 13 pacientes y no dieron lugar a ningún aumento clínicamente relevante en el aclaramiento en el estado estacionario.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo en monos cinomolgos que recibieron dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento durante los días 20-50 de la gestación); no se apreciaron evidencias de toxicidad fetal debidos a rituximab. No obstante, se observó, de forma dosis-dependiente y mediada por el mecanismo farmacológico, una depleción de células B en los órganos linfáticos de los fetos, que persistió después del nacimiento; la depleción se acompañó de una disminución de los niveles de IgG de los animales recién nacidos afectados. El recuento de células B de estos animales se normalizó en los 6 primeros meses de vida y no afectó negativamente a la reacción a la vacunación.

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

No se han realizado estudios específicos para determinar los efectos de rituximab o rHuPH20 en la fertilidad. En general, en ensayos de toxicidad en monos cinomolgos no se observó efecto dañino en los órganos reproductores en hombres o mujeres. Adicionalmente, se mostró que rHuPH20 no tiene efectos en la calidad del semen.

En estudios del desarrollo embrionario en ratones, rHuPH20 provocó disminución del peso y pérdidas de implantación del feto, a unas exposiciones sistémicas consideradas superiores a la exposición terapéutica humana.

No hay evidencia de dismorfogénesis (es decir, teratogénesis) resultante de la exposición sistémica a rHuPH20.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20)

L-histidina

L-histidina hidrocloreuro monohidrato

$\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidrato

L-metionina

Polisorbato 80

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

No se han observado incompatibilidades entre la formulación de MabThera subcutáneo con el material de polipropileno o de policarbonato de la jeringa, con las agujas de transferencia o inyección de acero inoxidable o con los tapones de polietileno de cono Luer.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Vial cerrado

30 meses.

#### Tras la primera apertura

Una vez transferida la solución de la formulación de MabThera subcutáneo del vial a la jeringa, es física y químicamente estable durante 48 horas a 2 °C - 8 °C y, posteriormente, durante 8 horas a 30°C a la luz difusa del día.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, la preparación debe realizarse bajo condiciones asépticas controladas y validadas. El tiempo de almacenamiento hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras apertura, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial monodosis de vidrio tipo I transparente, con tapón de goma butílica, sellado con aluminio y un disco extraíble de plástico rosa que contiene 1400 mg/11,7 ml de rituximab.

Cada envase contiene un vial.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

MabThera se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes. Se incluye un adhesivo en los viales que especifica la dosis, la vía de administración y la indicación. Este adhesivo se debe retirar del vial y pegar en la jeringa antes de su uso. Los siguientes puntos deben seguirse relacionados con el uso y la eliminación de jeringas y otros productos punzantes:

- Las agujas y jeringas no deben reutilizarse.
- Coloque todas las agujas y jeringas usadas en un contenedor de objetos punzantes (recipiente para desechos a prueba de pinchazo).

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

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/067/003

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 2 de Junio de 1998  
Fecha de la última renovación: 2 de Junio de 2008

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MabThera 1600 mg solución para inyección subcutánea

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml contiene 120 mg de rituximab

Cada vial contiene 1600 mg/13,4 ml de rituximab.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glicosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, incluyendo procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral.

### Excipientes con efectos conocidos:

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable.

Líquido de transparente a opalescente, de incoloro a amarillento.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

Para más información ver sección 5.1.

### **4.2 Posología y forma de administración**

MabThera debe administrarse bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación (ver sección 4.4).

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

Se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si MabThera no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides.

### Posología

La dosis recomendada de la formulación de MabThera subcutáneo en pacientes adultos, es una inyección subcutánea a una dosis fija de 1600 mg, independientemente del área de superficie corporal del paciente.

Antes de comenzar las inyecciones de MabThera subcutáneo, todos los pacientes deben haber recibido previamente una dosis completa de MabThera perfusión intravenosa, usando la formulación de MabThera intravenoso (ver sección 4.4).

Si los pacientes no pueden recibir una dosis completa de MabThera perfusión intravenosa antes del cambio, deben continuar los siguientes ciclos con la formulación de MabThera IV hasta que pueda administrarse una dosis intravenosa completa con éxito.

Por tanto, el cambio a la formulación subcutánea sólo puede realizarse en el segundo o siguientes ciclos de tratamiento.

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

La formulación de MabThera subcutáneo no es apropiada para uso intravenoso y sólo debe ser administrada por vía subcutánea. La dosis de 1600 mg es apropiada para uso subcutáneo y sólo para el LLC.

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea  $> 25 \times 10^9/L$  se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la perfusión con MabThera para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la perfusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de MabThera en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente, o que estén en recidiva/refractarios es: formulación de MabThera intravenoso 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento, seguido de los ciclos posteriores con la formulación de MabThera subcutánea a una dosis fija de 1600 mg, administrada el día 1 de cada ciclo (en total 6 ciclos).

La quimioterapia debe ser administrada después de la administración de MabThera.

### Ajuste de dosis durante el tratamiento

No están recomendadas las reducciones de dosis de MabThera. Cuando MabThera se administre en combinación con quimioterapia, se deben aplicar las reducciones de dosis estándar a la quimioterapia. (ver sección 4.8).

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de MabThera en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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



## Forma de administración

### *Inyección subcutánea*

La formulación de MabThera 1600 mg subcutáneo sólo se debe administrar como inyección subcutánea, aproximadamente en 7 minutos. La aguja de inyección hipodérmica debe justo ponerse en la jeringa inmediatamente antes de la administración para evitar cualquier obstrucción de la aguja.

La formulación de MabThera subcutáneo se debe inyectar subcutáneamente en el abdomen, y nunca en zonas donde la piel está enrojecida, amoratada, blanda, dura o en zonas donde haya lunares o cicatrices.

La inyección debe restringirse a la pared abdominal, ya que no se dispone de datos de la inyección en otras zonas del cuerpo.

Durante el tratamiento con la formulación de MabThera subcutáneo, otros medicamentos de administración subcutánea deben inyectarse preferiblemente en otras zonas.

Si se interrumpe una inyección, se podría reanudar en el mismo sitio o en otro, si fuera apropiado.

### *Administración de la perfusión intravenosa*

Se debe consultar la Ficha técnica de MabThera 100 mg y 500 mg concentrado para solución para perfusión para información sobre sus instrucciones de uso y forma de administración.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, hialuronidasa, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves y activas (ver sección 4.4).

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse (o indicarse) claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado, en la historia clínica del paciente.

La información incluida en la sección 4.4 corresponde al uso de la formulación de MabThera subcutáneo en la indicación aprobada *Tratamiento de Linfoma no-Hodgkin (dosis de 1400 mg)* y *Tratamiento de LLC (dosis de 1600 mg)*. Para información relacionada con otras indicaciones, ver la Ficha técnica de la formulación de MabThera intravenoso.

## Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

El uso de MabThera puede estar asociado con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospecha que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de MabThera hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. Se debe considerar si esta clínicamente indicada la consulta con un Neurólogo.

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

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

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

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

## Reacciones relacionadas con la administración/perfusión

MabThera está asociado con reacciones relacionadas con la administración/perfusión, que pueden estar causadas por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones descritas a continuación incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome lisis tumoral y reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad. No están específicamente relacionadas con la vía de administración de MabThera y pueden observarse con ambas formulaciones.

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión graves con resultado de muerte, durante el uso post-comercialización de la formulación de MabThera intravenoso, con un inicio entre los 30 minutos y 2 horas después de la primera perfusión de MabThera intravenoso. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (ver sección 4.8).

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, fallo renal agudo, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con fallo respiratorio agudo y muerte. El fallo respiratorio agudo puede estar acompañado de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave se debe interrumpir la perfusión

inmediatamente (ver sección 4.2) y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recaída, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

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

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la perfusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de MabThera. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas (anteriormente descrito). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

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

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

En el 77% de los pacientes tratados con la formulación de MabThera intravenoso se han observado todo tipo de reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes) ver sección 4.8. Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la perfusión de MabThera y la administración de un antipirético, un antihistamínico, y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves, ver síndrome de liberación de citoquinas.

Se han observado reacciones relacionadas con la administración hasta en el 50% de los pacientes tratados con la formulación de MabThera subcutáneo en los ensayos clínicos. Las reacciones ocurrieron dentro de las 24 horas después de la inyección subcutánea, consistiendo principalmente en eritema, prurito, erupción y reacciones relacionadas con la administración tales como dolor, hinchazón y enrojecimiento y fueron generalmente de naturaleza leve a moderada (grado 1 o 2) y transitorias (ver sección 4.8).

Las reacciones cutáneas locales fueron muy frecuentes en los ensayos clínicos en los pacientes que recibieron MabThera subcutáneo. Los síntomas incluyeron dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y erupción (ver sección 4.8). Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron después de las 24 horas tras la administración de MabThera subcutáneo. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación de MabThera subcutáneo fueron leves o moderadas y resueltas sin ningún tratamiento específico.

Antes de comenzar las inyecciones de MabThera subcutáneo, todos los pacientes deben haber recibido previamente una dosis completa de MabThera perfusión intravenosa, usando la formulación de MabThera intravenoso. El mayor riesgo de experimentar una reacción relacionada con la administración es en el ciclo 1. Empezar el tratamiento con MabThera perfusión intravenosa permite

un mejor manejo de las reacciones relacionadas con la administración, bien haciendo la perfusión intravenosa más lenta o parándola.

Si los pacientes no pueden recibir una dosis completa de MabThera perfusión intravenosa, antes del cambio deben continuar los siguientes ciclos con la formulación de MabThera IV hasta que pueda administrarse una dosis intravenosa completa con éxito. Por tanto, el cambio a la formulación subcutánea sólo puede suceder en el segundo o siguientes ciclos de tratamiento.

Como con la formulación de MabThera intravenoso, la formulación de MabThera subcutáneo se debe administrar en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación y bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia. Siempre se debe administrar pre-medicación consistente en un analgésico/antipirético y un antihistamínico antes de cada perfusión de la formulación de MabThera subcutáneo. Se debe considerar también la premedicación con glucocorticoides.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos tras la administración de MabThera subcutáneo. En pacientes con un riesgo mayor de reacciones de hipersensibilidad puede ser adecuado un tiempo mayor.

Se debe advertir a los pacientes de contactar con su médico inmediatamente si tiene síntomas que sugieran hipersensibilidad grave o síndrome de liberación de citoquinas en cualquier momento después de la administración del medicamento.

#### Trastornos Cardiacos

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas tales como *flutter* y fibrilación auricular, fallo cardiaco y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con historial de enfermedad cardiaca y/o cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia.

#### Toxicidad hematológica

Aunque MabThera en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/l$  y/o plaquetas  $< 75 \times 10^9/l$ , puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. La formulación de MabThera intravenoso se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

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

#### Infecciones

Durante el tratamiento con MabThera pueden producirse infecciones graves e incluso mortales (ver sección 4.8). MabThera no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas, (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, ver sección 4.3).

El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de MabThera en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones (ver sección 4.8)

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con la formulación de MabThera intravenoso que incluyeron hepatitis fulminante con muerte. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída / refractario sugiere que el tratamiento con MabThera también puede empeorar el resultado de las infecciones por hepatitis B primarias. En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la Hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con MabThera. Al menos debe incluir HBsAg y HBcAc. Esto puede ser complementado con otros

marcadores apropiados de acuerdo a las guías locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con MabThera. En pacientes con serología positiva de hepatitis B (bien HBsAg o HBcAc), se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitorizados y tratados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han notificado casos muy raros de LMP, durante el uso post-comercialización de la formulación de MabThera intravenoso en LLC (ver sección 4.8). La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

#### Inmunizaciones

En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con MabThera, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta puede ser menores. En un estudio no aleatorizado de pacientes con LNH de bajo grado con recaídas, que recibieron la formulación de MabThera intravenoso en monoterapia cuando se comparó con el grupo control no tratado sano, el porcentaje de respuesta a la vacunación fue menor con el antígeno de recuerdo del Tétanos (16 % vs 81 %), y con neoantígeno Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs 69 % cuando se determinó un incremento > de 2 veces en el título de anticuerpo). Para pacientes con LLC son asumibles resultados similares, considerando similitudes entre ambas enfermedades, pero esto no ha sido demostrado en ensayos clínicos.

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

#### *Reacciones de la piel:*

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrolisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal (ver sección 4.8). En caso de que aparezcan tales reacciones, sospechoso de estar relacionado con MabThera, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

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

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Anticoncepción en hombres y mujeres

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

#### Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a MabThera en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas, sin embargo se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a MabThera durante el embarazo. Se han observado efectos similares en estudios en animales (ver sección 5.3). Por estos motivos MabThera no debe administrarse a mujeres embarazadas a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

Los estudios en animales no manifiestan efectos dañinos de rituximab o hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20) en la fertilidad.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8 Reacciones adversas**

La información proporcionada en esta sección corresponde al uso de MabThera en oncología. Para información relacionada con indicaciones autoinmunes, ver la Ficha técnica de la formulación de MabThera intravenoso.

#### Resumen del perfil de seguridad

Durante el programa de desarrollo, el perfil de seguridad de la formulación de MabThera subcutáneo fue comparable al de la formulación intravenosa, excepto para las reacciones locales cutáneas. Las reacciones locales cutáneas, incluyendo reacciones en el lugar de inyección, fueron muy frecuentes en pacientes que recibieron la formulación de MabThera subcutáneo. En el ensayo fase III SABRINA (BO22334), las reacciones locales cutáneas fueron notificadas hasta en el 20% de los pacientes que recibieron MabThera subcutáneo. Las reacciones locales cutáneas más frecuentes en el brazo de MabThera subcutáneo fueron eritema en el lugar de la inyección (13%), dolor en el lugar de la inyección (7%), y edema en el lugar de la inyección (4%). Los acontecimientos observados tras la administración subcutánea fueron de intensidad leve o moderada, excepto en un paciente que notificó una reacción local cutánea de intensidad Grado 3 (erupción en el lugar de la inyección) tras la primera administración de MabThera subcutáneo (Ciclo 2). Las reacciones locales subcutáneas de cualquier grado en el brazo de MabThera subcutáneo fueron más frecuentes durante el primer ciclo subcutáneo (ciclo 2), seguido del segundo, y la incidencia disminuyó con inyecciones posteriores. Se observaron eventos similares en el ensayo SAWYER (BO25341) en LLC y se comunicaron hasta en el 42% de los pacientes, en el brazo de MabThera subcutáneo. Las reacciones locales cutáneas más frecuentes fueron eritema en el lugar de la inyección (26%), dolor en el lugar de la inyección (16%), e hinchazón en el lugar de la inyección (5%). Dos pacientes en el estudio SAWYER experimentaron reacciones locales cutáneas Grado 3 (eritema, dolor e hinchazón en el lugar de la inyección).

#### Reacciones adversas notificadas por el uso de la formulación de MabThera subcutáneo

El riesgo de reacciones relacionadas con la administración agudas asociado a la formulación de MabThera subcutáneo se evaluó en tres ensayos clínicos: SparkThera y SABRINA (dos ensayos clínicos en LNH) y SAWYER ensayo en LLC.

En el ensayo SABRINA, se notificaron reacciones graves asociadas con la administración (grado  $\geq 3$ ) en dos pacientes (2%) tras la administración de la formulación de MabThera subcutáneo. Estos acontecimientos fueron erupción en el lugar de la inyección y sequedad de boca Grado 3. En el ensayo SparkThera no se notificaron reacciones asociadas a la administración graves. En el ensayo SAWYER (BO25341), se notificaron reacciones graves asociadas con la administración (Grado  $\geq 3$ ) en cuatro pacientes (5%), tras la administración de la formulación de MabThera subcutánea. Estos eventos fueron trombocitopenia Grado 4 y ansiedad, eritema en el lugar de la inyección y urticaria Grado 3.

#### Reacciones adversas notificadas por el uso de la formulación de MabThera intravenoso

##### *Experiencia en linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica*

El perfil de seguridad global de MabThera en linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y durante el seguimiento post comercialización. Estos pacientes fueron tratados con MabThera en monoterapia (como tratamiento de inducción o como tratamiento de mantenimiento tras el tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia

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

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

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

- Reacciones relacionadas con la perfusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral), ver sección 4.4
- Infecciones, ver sección 4.4
- Trastornos cardiovasculares, ver sección 4.4

Otras RAFs graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP (ver sección 4.4)

En la tabla 1 están incluidas las frecuencias de las RAFs notificadas con MabThera sólo o en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las RAFs identificadas sólo durante el seguimiento post-comercialización, y para las que no puede estimarse una frecuencia, se enumeran como “no conocidas”.

Tabla de reacciones adversas

**Tabla 1 Resumen de las RAFs notificadas en pacientes con LNH y CLL tratados con MabThera en monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante los estudios de post comercialización**

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B <sup>1</sup>		Infecciones virales graves <sup>2</sup>		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio en los niveles séricos de IgM <sup>3</sup>	Neutropenia tardía <sup>3</sup> ,
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	reacciones relacionadas con la perfusión <sup>4</sup> , angioedema	hipersensibilidad		anafilaxis,	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas <sup>4</sup> , enfermedad del suero	trombocitopenia grave reversible relacionada con la perfusión <sup>4</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			depresión, nerviosismo,			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad	Disgeusia		neuropatía periférica con parálisis del nervio facial <sup>5</sup>	neuropatía craneal, , pérdida de otros sentidos <sup>5</sup>
<b>Trastornos oculares</b>		trastornos del lagrimeo, conjuntivitis			pérdida grave de visión <sup>5</sup>	



Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		tinnitus, dolor de oído				pérdida de audición <sup>5</sup>
<b>Trastornos cardiacos</b>		+infarto de miocardio <sup>4 y6</sup> , arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardiacos	+fallo ventrículo izquierdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia,	Trastornos cardiacos graves <sup>4 y6</sup>	Insuficiencia cardiaca <sup>4 y6</sup>	,
<b>Trastornos vasculares</b>		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica	
<b>Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos</b>		broncoespasmo <sup>4</sup> , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia	afección pulmonar intersticial <sup>7</sup>	Insuficiencia respiratoria <sup>4</sup>	infiltración pulmonar,
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	nausea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	aumento abdominal		perforación gastrointestinal <sup>7</sup>	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	prurito, rash, +alopecia	urticaria, sudación, sudores nocturnos, +trastornos de la piel			reacciones graves de la piel bullosa, Síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) <sup>7</sup>	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					insuficiencia renal <sup>4</sup>	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	fiebre, escalofrío, astenia, cefalea	dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, +fatiga, +temblores, +insuficiencia multiorgánica <sup>4</sup>	dolor en el lugar de perfusión			

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	niveles de IgG bajos					
<p>Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción se tuvo en cuenta todos los grados de la reacción (de leve a grave), exceptuando las reacciones marcadas con "+" donde el cálculo de la frecuencia se realizó teniendo en cuenta sólo las reacciones graves (<math>\geq</math> del grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Solo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos.</p> <p><sup>1</sup> incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recaída o refractaria.</p> <p><sup>2</sup> ver también más abajo la sección infección</p> <p><sup>3</sup> ver también más abajo la sección reacciones adversas hematológicas</p> <p><sup>4</sup> ver también más abajo la sección reacciones relacionadas con la perfusión. Raramente se han notificado casos mortales</p> <p><sup>5</sup> Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurredos en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con MabThera</p> <p><sup>6</sup> Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada a quimioterapia. La mayoría de ellas fueron asociadas con reacciones relacionadas con la perfusión</p> <p><sup>7</sup> Incluye casos mortales</p>						

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

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos con la formulación de MabThera intravenoso sufrieron reacciones relacionadas con la perfusión, que en su mayoría se observaron durante la primera perfusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia no conocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la perfusión disminuyó considerablemente en las perfusiones intravenosas siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento de MabThera.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Infecciones*

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

En los ensayos aleatorizados en el brazo de MabThera se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de candida así como de Herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con MabThera en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con MabThera se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía

multifocal progresiva (LMP) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia citotóxica. En pacientes con LCC en recaída/refractario, la incidencias de infecciones por hepatitis B grado 3/4 (reactivación e infecciones primarias) fue 2% en R-FC vs 0% en FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a MabThera con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

#### *Reacciones adversas de tipo hematológico*

En los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2 %, anemia en un 1,1 % y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5 % vs 2 %) y neutropenia (grado 3/4, 10 % vs 4 %) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, <1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con MabThera en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23% vs FC 12%) neutropenia (grado 3/4 R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30% vs FC 19% en pacientes con LLC no tratados previamente), pancitopenia (grado 3/4 R-FC 3% vs FC 1% en pacientes con LLC no tratados previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Estudios con la formulación de MabThera intravenoso, en pacientes con LLC no tratados previamente y en recaída/refractarios han establecido que hasta el 25% de los pacientes tratados con R-FC, la neutropenia fue prolongada (definido como recuento de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9 / L$  entre el día 24 y 42 después de la última dosis) u ocurridos en un inicio tardío (definido como recuento de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9 / L$ , más tarde de 42 días después de la última dosis, en pacientes sin neutropenia prolongada anterior, o que se recuperaron antes del día 42) después del tratamiento con MabThera y FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última perfusión de MabThera. En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet, los pacientes en el brazo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de FC (R-FC 83 % vs FC 71 %). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11 % de los pacientes en el grupo R-FC comparado con el 9 % de los pacientes en el grupo FC.

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

#### *Reacciones adversas cardiovasculares*

Durante los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con MabThera y el brazo de observación. Los acontecimientos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con MabThera en comparación con <1 % de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan MabThera en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %).

Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la perfusión de MabThera o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad pre-existente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En LLC la incidencia global de los trastornos cardíacos de grado 3 ó 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 3 % FC) como para los estudios en recidiva/refractarios (4 % R-FC vs 4 % FC)

#### *Sistema respiratorio*

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

#### *Trastornos Neurológicos*

Durante el periodo de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R-CHOP durante un máximo de 8 ciclos) cuatro pacientes (2 %) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento. En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3 ó 4 fue menor, tanto en estudios en primera línea de tratamiento (4 % R-FC vs 4 % FC) como en estudios en recidiva/refractarios (3 % R-FC, 3 % FC)

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

#### *Trastornos Gastrointestinales*

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

#### *Niveles de IgG*

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

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Se han notificado muy raramente casos de Necrolisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

#### *Subpoblaciones de pacientes-MabThera en monoterapia*

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años):

La incidencia de RAFs de todos los grados y las RAFs grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

#### *Enfermedad de Bulky*

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

## Retratamiento

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

### *Subpoblación de pacientes – MabThera como terapia de combinación*

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años)

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **del sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

Existe una experiencia limitada, disponible en ensayos clínicos en humanos, con dosis mayores a la aprobada para la formulación de MabThera intravenoso. La dosis intravenosa más alta de MabThera evaluada hasta la fecha en humanos es 5000 mg ( $2250 \text{ mg/m}^2$ ), probada en un estudio de escalado de dosis en leucemia linfática crónica. No se identificaron señales adicionales de seguridad.

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

A tres pacientes en el ensayo SABRINA (BO22334) de la formulación de MabThera subcutáneo, para LNH, se les administró inadvertidamente por vía intravenosa la formulación de MabThera subcutáneo hasta un máximo de dosis de rituximab de 2.780 mg sin ningún efecto adverso. Los pacientes que sufran sobredosis o errores de medicación con MabThera deben ser estrechamente monitorizados.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC02

La formulación de MabThera subcutáneo contiene hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), un enzima usado para aumentar la dispersión y absorción de los medicamentos coadministrados cuando se administran subcutáneamente.

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

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

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

Tras completarse la administración de la primera dosis de MabThera, los recuentos de células B periféricas disminuyeron por debajo de lo normal. En los pacientes tratados de neoplasias hematológicas, la recuperación de células B comenzó a los 6 meses de tratamiento y en general se recuperaron los niveles normales en 12 meses después de finalizado el tratamiento, aunque en algunos pacientes puede tardar más (hasta un tiempo medio de recuperación de 23 meses después de la terapia de inducción). En pacientes con artritis reumatoide se observa una depleción inmediata de células B en sangre periférica después de las dos perfusiones de 1000 mg de MabThera separadas por un intervalo de 14 días. El recuento de células B en sangre periférica empieza a aumentar desde la semana 24 y la evidencia de repoblación se observa, en la mayoría de los pacientes, en la semana 40, independientemente de que MabThera se administre en monoterapia o en combinación con metotrexato.

#### Experiencia clínica de la formulación de MabThera subcutáneo en leucemia linfática crónica

Se realizó un estudio fase Ib en dos etapas, multicentrico, aleatorizado, abierto en grupos paralelos, en pacientes con LLC no tratados previamente, para investigar la no inferioridad del perfil farmacocinético, además de la eficacia y de la seguridad de la formulación de MabThera subcutáneo en combinación con quimioterapia.

El objetivo de la Parte 1 fue seleccionar una dosis de la formulación de MabThera subcutáneo que permitiera obtener valores de C<sub>mínima</sub> de MabThera en suero comparables con la formulación de MabThera intravenoso. Se incluyeron 64 pacientes con LLC en cualquier fase durante el tratamiento con la formulación de MabThera intravenoso en combinación con quimioterapia. La dosis de 1600 mg de la formulación de MabThera subcutáneo fue la seleccionada para la Parte 2 del estudio.

El objetivo de la parte 2 era establecer la no inferioridad de los niveles de C<sub>mínima</sub> observados entre la dosis de MabThera subcutáneo confirmada y la dosis de MabThera intravenoso de referencia. Se aleatorizaron 176 pacientes con LLC en los dos grupos de tratamiento siguientes:

- MabThera subcutáneo (n=88): 1<sup>er</sup> ciclo de MabThera intravenoso 375 mg/m<sup>2</sup> en combinación con quimioterapia con ciclos posteriores (2-6) de MabThera subcutáneo 1600mg en combinación con quimioterapia.
- MabThera intravenoso (n=88): 1<sup>er</sup> ciclo de MabThera intravenoso 375 mg/m<sup>2</sup> en combinación con quimioterapia seguido por hasta 5 ciclos de MabThera a intravenoso 500 mg/m<sup>2</sup> en combinación con quimioterapia.

Las tasas de respuesta fueron similares en cada brazo, con una tasa de respuesta general de 80,7 % (IC 95%: 70,9; 88,3) y 85,2% (IC 95%: 76,1; 91,9) en los brazos de MabThera intravenoso y subcutáneo respectivamente. Los puntos de la tasa de respuesta completa estimada fueron 33,0 % (IC 95%: 23,3; 43,8%) y 26,1% (IC 95%: 17,3; 36,6) en los brazos de MabThera intravenoso y subcutáneo respectivamente. En conjunto los resultados confirmaron que la formulación de MabThera subcutáneo 1600 mg tiene un perfil beneficio-riesgo comparable al de la formulación de MabThera intravenoso 500 mg/m<sup>2</sup>.

#### Inmunogenicidad

Los datos del programa de desarrollo de la formulación de MabThera subcutáneo indican que la formación de anticuerpos anti-rituximab (HACAs) después de la administración de MabThera subcutáneo es comparable a la observada después de la administración de MabThera intravenoso. En

el ensayo SAWYER (BO25341) la incidencia de anticuerpos anti-rituximab inducidos o aumentados por el tratamiento fue similar en los dos brazos de tratamiento; 6,7% en el intravenoso vs. 2,4% en el subcutáneo. La incidencia de anticuerpos rHuPH20 inducidos o aumentados por el tratamiento, medido solamente en pacientes del brazo subcutáneo, fue del 10,6%. Ninguno de los pacientes con resultado positivo para anticuerpos anti-rHuPH20 dió positivo para anticuerpos neutralizantes.

No se conoce la relevancia clínica del desarrollo de anticuerpos anti-rituximab o anti-rHuPH20 después del tratamiento con MabThera subcutáneo. La presencia de los anticuerpos anti-rituximab o anti-rHuPH20 no tuvo impacto en la seguridad, la eficacia o la farmacocinética de MabThera (PK).

#### Experiencia clínica de MabThera concentrado para solución para perfusión en linfoma linfática crónica

En dos ensayos randomizados y abiertos, un total de 817 pacientes con leucemia linfática crónica no tratados previamente y 552 pacientes con LLC en recidiva o refractaria se aleatorizaron para recibir cada uno quimioterapia FC (fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup>, los días 1-3) cada 4 semanas durante los 6 ciclos o MabThera en combinación con FC (R-FC). MabThera se administró a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> un día antes de la quimioterapia durante el primer ciclo y a una dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 de cada ciclo de tratamiento posterior. Los pacientes fueron excluidos del estudio de LLC en recidiva o refractaria si previamente habían sido tratados con un anticuerpo monoclonal o si eran refractarios (definido como fracaso para alcanzar una remisión parcial durante al menos 6 meses) a fludarabina o a algún otro análogo de nucleósido. Se analizaron para la eficacia un total de 810 pacientes (403 R-FC, 407 FC) para estudios de primera línea (Tabla 2a y Tabla 2b) y 552 pacientes (276 R-FC, 276 FC) para el estudio de recidiva o refractaria (Tabla 3).

En los estudios en primera línea, después de un tiempo de observación de 48,1 meses de mediana, la mediana de SLP fue de 55 meses en el grupo R-FC y 33 meses en el grupo FC ( $p < 0,0001$ , log-rank test). El análisis de supervivencia global mostró un beneficio significativo del tratamiento con R-FC frente a FC, quimioterapia sola, ( $p = 0,0319$ , log-rank test) (Tabla 2a). El beneficio en términos de SLP se observó consistentemente en muchos de los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo a las condiciones de inicio de la enfermedad (es decir, clasificación de Binet A-C), y fue confirmado con un largo seguimiento (Tabla 2b).

**Tabla 2a Tratamiento de primera línea de leucemia linfática crónica. Resumen de los resultados de eficacia de MabThera mas FC vs. FC sola-tiempo de observación 48,1 meses de mediana**

Variable de eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Valor de p logarítmico-ordinal	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	32,8	55,3	<0.0001	45%
Supervivencia global (SG)	NR	NR	0,0319	27%
Supervivencia libre de evento	31,3	51,8	<0.0001	44%
Tasa de respuesta(CR, nPR o PR)	72,6%	85,8%	<0.0001	n.a
Tasa CR	16,9%	36.0%	<0.0001	n.a
Duración de la respuesta*	36,2	57,3	<0,0001	44%
Supervivencia libre de enfermedad (SLE) **	48,9	60,3	0,0520	31%
Tiempo hasta un nuevo tratamiento	47,2	69,7	< 0,0001	42%

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

\*sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR, nPR, PR

\*\*sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR

**Tabla 2b Tratamiento de primera línea en leucemia linfática crónica Hazard Ratio de supervivencia libre de progresión de acuerdo a la clasificación de Binet tiempo de observación 48,1 meses de mediana**

Supervivencia libre de progresión	Número de pacientes		Hazard Ratio (95% CI)	Valor de p (Wald test, no ajustado)
	FC	R-FC		
Estadio A de Binet	22	18	0,39(0,15; 0,98)	0,0442
Estadio B de Binet	259	263	0,52 (0,41; 0,66)	<0.0001
Estadio C de Binet	126	126	0.68 (0,49; 0,95)	0,0224

CI: Intervalo de confianza

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



**Tabla 3 Tratamiento de leucemia linfática crónica en recidiva o refractaria. Resumen de los resultados de eficacia de MabThera más FC vs FC solo (Mediana de tiempo de observación: 25,3 meses)**

Parámetros de Eficacia	Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)			Reducción del riesgo
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p value	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	20,6	30,6	0,0002	35%
Supervivencia global	51,9	NR	0,2874	17%
Supervivencia libre de evento	19,3	28,7	0,0002	36%
Tasa de respuesta (CR, nPR, o PR)	58,0%	69,9%	0,0034	n.a.
Tasa CR	13,0%	24,3%	0,0007	n.a.
Duración de la respuesta*	27,6	39,6	0,0252	31%
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Tiempo hasta un nuevo tratamiento en CLL	34,2	NR	0,0024	35%

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

\*sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR, nPR, PR; NR: no alcanzado; n.a: no aplicable

\*\* sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR

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

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

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rituximab en todos los grupos de la población pediátrica con LLC. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

MabThera 1600mg a dosis fija fue administrado durante 5 ciclos subcutáneamente a intervalos de 4 semanas, después del primer ciclo con la formulación de MabThera intravenoso en combinación con quimioterapia (fludarabina y ciclofosfamida(FC), en pacientes con LLC no tratados previamente. La  $C_{max}$  sérica de MabThera en el ciclo 6 era menor en el brazo subcutáneo que en el intravenoso, con un valor de media geométrica (CV%) de 202 (36,1)  $\mu\text{g/ml}$  y 280 (24,6)  $\mu\text{g/ml}$  con una media geométrica del cociente ( $C_{max, SC}/C_{max, IV}$ ) de 0,719 (IC 90%: 0,653, 0,792). La media geométrica de  $T_{max}$  en el grupo de MabThera subcutáneo fue de aproximadamente 3 días comparado con la  $T_{max}$  que ocurre en o casi al final de la perfusión en el grupo de MabThera intravenoso. El valor de la media geométrica de  $C_{min}$  (CV%) en el Ciclo 5 (pre-dosis Ciclo 6) fue más alto en el grupo de MabThera subcutáneo que en

el grupo de MabThera intravenoso; 97,5 µg/ml (42,6) versus 61,5 µg/ml (63,9) respectivamente, con un resultado de la media geométrica del cociente ajustado [90% IC] de 1,53 [1,27-1,85]. Del mismo modo, los valores de la media geométrica de AUC (CV%) en Ciclo 6 fueron más altos en el grupo subcutáneo que el grupo intravenoso; 4088 µg·day/ml (34,2) frente a 3630 µg·day/ml (32,8), respectivamente), con un resultado de la media geométrica del cociente ajustado [IC 90%] de 1,10 [0,98-1,24].

Se estimó una biodisponibilidad absoluta de 68,4% basado en un análisis farmacocinético poblacional en el estudio BO25341 (SAWYER).

### Distribución/Eliminación

La semivida estimada de la formulación de MabThera subcutáneo de 1600mg es de 30 días, el aclaramiento estimado es 0,22 l/día y el volumen de distribución en el compartimento central es 4,65 l

### Poblaciones especiales

Como es habitual en anticuerpos monoclonales, los parámetros farmacocinéticos (PK) de rituximab, dependen del tamaño corporal. Todos los parámetros, aclaramiento y volumen aumentaron con la ASC. Además, el volumen central fue ligeramente menor (9%) en mujeres que en hombres. Los parámetros de la absorción de la formulación subcutánea, disminuyeron con un aumento del IMC. Las simulaciones condicionales que resumían el impacto de todas las dependencias entre el tamaño corporal y la exposición a rituximab, demostraron que, aunque la dosificación fija subcutánea comparada con la dosificación intravenosa ajustada por peso corporal conduce a mayores diferencias en la exposición ( $C_{min}$  y AUC) entre los pacientes con bajo y alto tamaño corporal, esta permite mantener los valores de  $C_{min}$  y AUC para todos los grupos de tamaño corporal a los niveles no inferiores a los niveles alcanzados por la dosificación intravenosa. Para pacientes de peso >90kg los valores de  $C_{min}$  fueron iguales para los regímenes intravenoso y subcutáneo. Para pacientes con peso entre 60-90 kg y <60kg, el promedio de los valores de  $C_{min}$  después de la dosificación intravenosa fueron aproximadamente un 16% y un 34% menor comparados con el régimen subcutáneo, respectivamente. De manera similar, para pacientes con la ASC superior al tricil alto (percentil mayor de -66%) los valores de  $C_{min}$  fueron iguales para los regímenes intravenoso y subcutáneo. Para pacientes en el tricil medio y bajo (percentil inferior al 66%) de ASC los valores promedio de  $C_{min}$  después de la dosificación intravenosa fueron aproximadamente un 12% y un 26% menores comparado con el régimen subcutáneo.

Además de la dependencia del tamaño corporal, el aclaramiento tiempo-dependiente fue mayor en pacientes con un tamaño de tumor inicial mayor, lo que es coherente con la eliminación mediada por objetivo. En pacientes con mayor carga de la enfermedad, un mayor aclaramiento tiempo-dependiente, conduciría a una exposición inicial menor y a un mayor tiempo necesario para alcanzar la misma exposición que en pacientes con menor carga de la enfermedad.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo en monos cinomolgos que recibieron dosis de hasta 100 mg/kg (tratamiento durante los días 20-50 de la gestación); no se apreciaron evidencias de toxicidad fetal debidos a rituximab. No obstante, se observó, de forma dosis-dependiente y mediada por el mecanismo farmacológico, una depleción de células B en los órganos linfáticos de los fetos, que persistió después del nacimiento; la depleción se acompañó de una disminución de los niveles de IgG de los animales recién nacidos afectados. El recuento de células B de estos animales se normalizó en los 6 primeros meses de vida y no afectó negativamente a la reacción a la vacunación.

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

No se han realizado estudios específicos para determinar los efectos de rituximab o rHuPH20 en la fertilidad. En general, en ensayos de toxicidad en monos cinomolgos no se observó efecto dañino en los órganos reproductores en hombres o mujeres. Adicionalmente, se mostró que rHuPH20 no tiene efectos en la calidad del semen.

En estudios del desarrollo embrionario en ratones, rHuPH20 provocó disminución del peso y pérdidas de implantación del feto, a unas exposiciones sistémicas consideradas superiores a la exposición terapéutica humana.

No hay evidencia de dismorfogénesis (es decir, teratogénesis) resultante de la exposición sistémica a rHuPH20.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20)

L-histidina

L-histidina hidrocloreto monohidrato

$\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidrato

L-metionina

Polisorbato 80

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

No se han observado incompatibilidades entre la formulación de MabThera subcutáneo con el material de polipropileno o de policarbonato de la jeringa, con las agujas de transferencia o inyección de acero inoxidable o con los tapones de polietileno de cono Luer.

### **6.3 Periodo de validez**

Vial cerrado

30 meses.

Tras la primera apertura Una vez transferida la solución de la formulación de MabThera subcutáneo del vial a la jeringa, es física y químicamente estable durante 48 horas a 2 °C - 8 °C y, posteriormente, durante 8 horas a 30°C a la luz difusa del día.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, la preparación debe realizarse bajo condiciones asépticas controladas y validadas. El tiempo de almacenamiento hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras apertura, ver sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial monodosis de vidrio tipo I transparente, con tapón de goma butílica, sellado con aluminio y un disco extraíble de plástico azul que contiene 1600 mg/13,4 ml de rituximab.

Cada envase contiene un vial.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

MabThera se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes. Se incluye un adhesivo en los viales que especifica la dosis, la vía de administración y la indicación. Este adhesivo se debe retirar del vial y pegar en la jeringa antes de su uso. Los siguientes puntos deben seguirse relacionados con el uso y la eliminación de jeringas y otros productos punzantes:

- Las agujas y jeringas no deben reutilizarse.
- Coloque todas las agujas y jeringas usadas en un contenedor de objetos punzantes (recipiente para desechos a prueba de pinchazo).

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/067/004

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 2 de Junio de 1998  
Fecha de la última renovación: 2 de Junio de 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO (S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN>**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Genentech Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville, CA 95688  
EE.UU.

Genentech, Inc.  
1 Antibody Way  
Oceanside, CA 92056 5802  
USA

Samsung BioLogics  
300, Songdo Bio Way (Daero)  
Yeonsu-gu, Incheon 21987,  
Korea

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639, Grenzach-Wyhlen  
Alemania

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

· **Informes periódicos de seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

· **Plan de Gestión de Riesgos (PGR):**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

• **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Artritis reumatoide:

El TAC debe asegurar que se proporciona a todos los médicos que se espera prescriban MabThera, lo siguiente:

Ficha técnica

Información para médicos

Información para pacientes

Tarjeta de Alerta para paciente

La información dirigida a médicos sobre MabThera debe incluir los siguientes elementos clave:

- La necesidad de una estrecha supervisión durante la administración, en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación
- La necesidad de verificar, antes del tratamiento con MabThera, infecciones, inmunosupresión, si el paciente ha tomado/está tomando medicamentos que afecten al sistema inmunitario y si se ha vacunado recientemente o tiene previsto hacerlo
- La necesidad de hacer seguimiento en los pacientes, durante y después del tratamiento con MabThera, de infecciones, especialmente LMP
- Información detallada del riesgo de LMP, la necesidad del diagnóstico a tiempo de PML y medidas adecuadas para diagnosticar LMP
- La necesidad de advertir al paciente del riesgo de infecciones y LMP, incluyendo los síntomas que debe tener en cuenta y la necesidad de informar a su médico inmediatamente si experimenta alguno de ellos.
- La necesidad de entregar al paciente la Tarjeta de Alerta para Paciente con cada perfusión.

La información dirigida a pacientes sobre MabThera debe incluir los siguientes elementos clave:

- Información detallada sobre el riesgo de infecciones y LMP
- Información de los signos y síntomas de infecciones, especialmente LMP, y la necesidad de informar inmediatamente a su médico si experimenta alguno de ellos.
- La importancia de compartir esta información con su pareja o cuidador
- Informar sobre la Tarjeta de Alerta para paciente

La Tarjeta de Alerta para paciente de MabThera en indicaciones no-oncológicas debe incluir los siguientes elementos clave:

- La necesidad de llevar la tarjeta todo el tiempo y mostrarla a cualquier profesional sanitario que le vea
- Advertir sobre el riesgo de infecciones y LMP, incluyendo los síntomas
- La necesidad para los pacientes de informar a sus profesionales sanitarios si experimenta síntomas

Antes de la distribución debe ser acordado con la Autoridad Nacional Competente la información para Médicos, la información para el Paciente y la Tarjeta de Alerta para Paciente.

Formulación subcutánea:

Se debe proporcionar a todos los profesionales sanitarios que administren la formulación de MabThera subcutáneo un material educativo (“Guía Paso a Paso” y “Tarjeta comparativa”) para minimizar los riesgos de uso fuera de Ficha técnica y errores en la vía de administración.

· **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
Presentación de los informes de resultados (IR) de los ensayos clínicos BO22334 y BO25341, incluidos los informes de seguridad a largo plazo en relación al ASC (como medida de la variación a la exposición) y al género, de la siguiente manera:	
IR final BO22334 <sup>a</sup> (ambas etapas)	Q3/2018
IR final BO25341 <sup>a</sup> (ambas etapas)	Q4/2018
aPara informar de un análisis de la variable principal (Cmin no-inferioridad) para la etapa 2 y los datos de seguridad e inmunogenicidad disponibles de ambas partes del ensayo en marcha.	
Datos de inmunogenicidad de los ensayos BO22334/SABRINA y BO25341/SAWYER serán revisados de forma continua. Un informe de inmunogenicidad de ambas etapas de los ensayos BO22343/SABRINA y BO25341/SAWYER será presentado según lo previsto en el 3Q/2018 y 4Q/2018, en los respectivos CSRs.	Q3 y Q4/2018 (ver arriba)



**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MabThera 100 mg concentrado para solución para perfusión

Rituximab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial contiene 10 mg/ml de rituximab.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Citrato sódico, polisorbato 80, cloruro sódico, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

Este medicamento contiene sodio. Lea el prospecto para más información.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión

100 mg / 10 ml

2 viales de 10 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, previa dilución

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/067/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

MabThera 100 mg concentrado para solución para perfusión

Rituximab

IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Perfusión intravenosa, previa dilución

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

Vial de 10 ml (10 mg/ml)

100 mg / 10 ml

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MabThera 500 mg concentrado para solución para perfusión

Rituximab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial contiene 10 mg/ml de rituximab.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Citrato sódico, polisorbato 80, cloruro sódico, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

Este medicamento contiene sodio. Lea el prospecto para más información.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión

500 mg / 50 ml

1 vial de 50 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa, previa dilución

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/067/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

MabThera 500 mg concentrado para solución para perfusión

Rituximab

IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Perfusión intravenosa, previa dilución

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

Vial de 50 ml (10 mg/ml)

500 mg / 50 ml

**6. OTROS**



**TARJETA DE ALERTA PARA PACIENTES TEXTO PARA INDICACIONES NO ONCOLÓGICAS**

**Tarjeta de alerta para pacientes con enfermedades no oncológicas**

Esta tarjeta de alerta contiene información importante de seguridad que necesita conocer antes y durante el tratamiento con este medicamento.

**¿Por qué me han dado esta tarjeta?**

Este medicamento puede aumentar el riesgo de contraer infecciones. Esta tarjeta le proporciona información sobre:

- Qué necesita saber antes de usar MabThera
- Cuales son los signos de una infección
- Qué hacer si piensa que tiene una infección.

Además, en la parte de atrás se incluye su nombre y el nombre y teléfono de su médico.

**¿Qué debo hacer con esta tarjeta?**

- Lleve esta tarjeta siempre consigo, por ejemplo, guárdela en la cartera o monedero.
- Muestre esta tarjeta a cualquier médico, enfermera/o o dentista que le vea, no sólo al especialista que le recetó MabThera.

Guarde esta tarjeta durante dos años después su última dosis de MabThera. Esto se debe a que algunos efectos adversos pueden aparecer tras varios meses después de haber recibido el tratamiento.

**¿Cuándo NO me deben tratar con MabThera?**

No debe ser tratado con este medicamento si padece una infección activa o problemas graves en el sistema inmunitario.

Avise a su médico si está tomando o ha tomado previamente medicamentos que puedan afectar a su sistema inmune tales como quimioterapia.

**¿Qué signos pueden mostrar una infección?**

Tenga en cuenta los siguientes posibles síntomas y signos de infección:

- Fiebre o tos persistente

**¿Qué más necesito saber?**

MabThera raramente puede producir una infección grave en el cerebro, llamada Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva o LMP. Esta puede ser mortal.

- Los signos de LMP incluyen:
  - Confusión, pérdida de memoria o problemas de concentración
  - Pérdida del equilibrio o un cambio en su modo de caminar o hablar
  - Disminución de la fuerza o debilidad de uno de los lados de su cuerpo
  - Visión borrosa o pérdida de visión

Si experimenta alguno de estos síntomas debe acudir inmediatamente a su médico o enfermera/o.

También debe informarles de su tratamiento con MabThera.

**¿Dónde puedo encontrar más información?**

Para una información más detallada consulte el prospecto de este medicamento.

**Fecha de inicio del tratamiento y datos de contacto:**

Fecha de la perfusión más reciente:

Fecha de la primera perfusión:

Nombre del paciente:

Nombre del médico:

Datos de contacto del médico:

Asegúrese de llevar una lista de todos los medicamentos que toma cuando vaya al médico.

Por favor consulte a su médico o enfermera/o si tiene alguna pregunta sobre la información de esta tarjeta.

- Pérdida de peso
- Dolor sin causa aparente
- Malestar general o cansancio/falta de energía

**Si experimenta alguno de estos síntomas debe acudir inmediatamente a su médico o enfermera/o.**

**También debe informarles de su tratamiento con este medicamento.**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MabThera 1400 mg solución para inyección subcutánea

Rituximab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial contiene 1400 mg/11,7 ml de rituximab.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20)

L-histidina

L-histidina hidrocloreuro monohidrato

$\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidrato

L-metionina

Polisorbato 80

Agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1.400 mg/11,7 ml

1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Sólo para vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C). No congelar.  
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/067/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

MabThera 1400 mg solución para inyección subcutánea

Rituximab

subcutáneo

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Sólo para vía subcutánea

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

1,400 mg/11,7 ml

**6. OTROS**

**Información que aparece en el adhesivo**

Lote

MabThera 1400 mg

Rituximab

1.400 mg/11,7 ml

SC para Linfoma no-Hodgkin

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MabThera 1600 mg solución para inyección subcutánea

Rituximab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial contiene 1600 mg/13,4 ml de rituximab.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20)

L-histidina

L-histidina hidrocloreuro monohidrato

$\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidrato

L-metionina

Polisorbato 80

Agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1.600 mg/13,4 ml

1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Sólo para vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C). No congelar.  
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/067/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>



**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

MabThera 1600 mg solución para inyección subcutánea

Rituximab

subcutáneo

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Sólo para vía subcutánea

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

1600 mg/13,4 ml

**6. OTROS**

**Información que aparece en el adhesivo**

Lote

MabThera 1600 mg

Rituximab

1.600 mg/13,4 ml

SC para Leucemia Linfática Crónica

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: Información para el paciente

### MabThera 100 mg concentrado para solución para perfusión Rituximab

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

#### **Contenido del prospecto:**

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

#### **1. Qué es MabThera y para qué se utiliza**

##### **Qué es MabThera**

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

##### **Para qué se utiliza MabThera**

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

##### **a) Linfoma No-Hodgkin**

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

MabThera se puede administrar sólo o con otros medicamentos llamados “quimioterapia”.

En pacientes en los que haya funcionado el tratamiento, MabThera se puede utilizar como tratamiento de mantenimiento durante 2 años tras completar el tratamiento inicial.

##### **b) Leucemia linfática crónica**

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

##### **c) Artritis reumatoide**

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

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

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

#### **d) Granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica**

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

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar MabThera**

### **No use MabThera**

- si es alérgico al rituximab, a otras proteínas similares a rituximab, o cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene alguna infección activa grave
- si tiene un sistema inmunitario débil
- si tiene insuficiencia cardíaca grave o enfermedad cardíaca grave no controlada y tiene artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica.

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

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar MabThera:

- si piensa que tiene una hepatitis infecciosa o la ha tenido en el pasado. Esto es porque en unos pocos casos, pacientes que habían tenido hepatitis B, pueden sufrir una recaída que puede ser mortal en muy raras ocasiones. Los pacientes con antecedentes de infección por hepatitis B serán vigilados rigurosamente por su médico para detectar posibles signos de hepatitis B
- si ha tenido alguna enfermedad cardíaca (tales como, angina de pecho, palpitaciones o fallo cardíaco) o problemas respiratorios.

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

### **Si padece artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica también debe advertir a su médico:**

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

### **Niños y adolescentes**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren MabThera si usted o su niño tiene menos de 18 años. Esto es porque no hay mucha información sobre el uso de MabThera en niños y adolescentes.

### **Uso de MabThera con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta o los medicamentos a base de plantas. Esto es porque MabThera puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos. También, otros medicamentos pueden afectar al modo en que MabThera actúa.

En particular informe a su médico si:

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

Si le aplica alguno de los puntos anteriores (o no está seguro), pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren MabThera.

### **Embarazo y lactancia**

Debe advertir a su médico o enfermera si está embarazada, si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Esto es debido a que MabThera puede atravesar la barrera placentaria y afectar a su bebé.

Si está en edad fértil, usted y su pareja deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MabThera y hasta 12 meses después del último tratamiento con MabThera. No debe dar el pecho durante el tratamiento con MabThera y hasta 12 meses después del último tratamiento con MabThera. Esto es porque MabThera puede pasar a la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **MabThera contiene sodio**

Este medicamento contiene 52,6 mg (ó 2,3 mmol) de sodio por vial de 10 mL. Tenga en cuenta esto, si usted lleva una dieta pobre en sodio.

## **3. Cómo usar MabThera**

### **Cómo se usa MabThera**

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

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

### **Medicamentos administrados antes de cada perfusión de MabThera**

Antes de la administración de MabThera se le administrarán otros medicamentos (pre-medicación) para prevenir o reducir posibles efectos adversos.

### **Cantidad y frecuencia del tratamiento**

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

- *Si sólo está siendo tratado con MabThera*

MabThera le será administrado una vez por semana durante 4 semanas. , Se pueden repetir los ciclos de tratamiento con MabThera.

- *Si está siendo tratado con MabThera con quimioterapia*  
MabThera le será administrado en el mismo día que la quimioterapia. Generalmente se administra cada 3 semanas hasta 8 veces
- Si responde bien al tratamiento, podrá seguir en tratamiento con MabThera como mantenimiento cada 2 o 3 meses durante dos años.

Su médico podrá modificarlo dependiendo de su respuesta al medicamento.

#### **b) Si está en tratamiento para leucemia linfática crónica**

Cuando esté siendo tratado con MabThera en combinación con quimioterapia, recibirá perfusiones de MabThera el día 0 del ciclo 1 después en el día 1 de cada ciclo hasta llegar a 6 ciclos en total. Cada ciclo tiene una duración de 28 días. La quimioterapia debe ser administrada después de la perfusión de MabThera. Su médico decidirá si debe recibir una terapia de apoyo.

#### **c) Si está en tratamiento para la artritis reumatoide**

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

#### **d) Si está en tratamiento para granulomatosis con poliangiítis o poliangiítis microscópica**

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

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

### **Reacciones a la perfusión**

Durante o pasadas las 2 horas siguientes a la primera perfusión, puede tener fiebre, escalofríos y temblores. Otros efectos adversos menos frecuentes que algunos pacientes pueden tener son: dolor en el sitio de la perfusión, ampollas y picor en la piel, náuseas y vómitos, cansancio, dolor de cabeza, dificultad al respirar, hinchazón de la lengua o garganta, picor o congestión nasal, vómitos, rubor o palpitaciones, ataque al corazón o bajo número de plaquetas. Si padece alguna enfermedad cardíaca o una angina de pecho, estas reacciones podrían empeorar. **Advierta inmediatamente a la persona que le está administrando la perfusión** si tiene cualquiera de estos síntomas, ya que puede necesitar una perfusión más lenta o interrumpirla. Puede necesitar un tratamiento adicional con antihistamínicos o paracetamol. Cuando los síntomas desaparezcan o mejoren, la perfusión puede continuar. Tras la segunda perfusión es menos probable que aparezcan estas reacciones. Su médico puede decidir interrumpir su tratamiento con MabThera si usted tiene reacciones graves a la perfusión.

### **Infecciones**

**Advierta a su médico inmediatamente si después del tratamiento con MabThera** tiene algún síntoma de infección, como:

- fiebre, tos, dolor de garganta, escozor al orinar, o si comienza a sentir cansancio o malestar general.
- pérdidas de memoria, problemas de concentración, dificultad para caminar o pérdida de visión. Esto puede deberse a una muy rara infección grave en el cerebro, la cual ha sido mortal (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva o LMP)

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

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

### **Reacciones de la piel**

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

### **Otros efectos adversos**

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

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

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones de la sangre (sepsis), neumonía, herpes, resfriado, infecciones de los bronquios, infecciones por hongos, infecciones de origen desconocido, inflamación de los senos nasales, hepatitis B
- bajo número de glóbulos rojos (anemia), bajo número de todas las células de la sangre
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- altos niveles de azúcar en sangre, pérdida de peso, edemas periféricos y faciales, aumento de los niveles de enzima LDH en sangre, disminución de los niveles de calcio en la sangre
- sensaciones anormales en la piel, así como entumecimiento, hormigueo, pinchazos, quemazón, aumento progresivo de estas sensaciones en la piel, disminución del sentido del tacto
- agitación, dificultad para quedarse dormido
- enrojecimiento de la cara y otras zonas de la piel como consecuencia de la dilatación de los vasos sanguíneos
- sensación de mareo o ansiedad
- aumento del lagrimeo, alteraciones en el conducto lacrimal, inflamación de los ojos (conjuntivitis)
- zumbido en el oído, dolor de oído
- alteraciones cardíacas, como infarto de miocardio, irregular velocidad de latido, latidos anormalmente rápidos
- aumento o disminución de la tensión (disminución en la tensión sobre todo al incorporarse)
- tensión de los músculos de las vías respiratorias que causa dificultad para respirar (broncoespasmo), inflamación, irritación en los pulmones, garganta y/o cavidades nasales, falta de aire, moqueo nasal
- vómitos, diarrea, dolor abdominal, irritación o ulceraciones en la garganta y la boca, dificultades al tragar, estreñimiento, indigestión
- alteraciones alimentarias: no comer suficiente, conduciendo a una pérdida de peso
- habones, aumento de la sudoración, sudoración nocturna
- problemas musculares, como tensión muscular, dolor en las articulaciones o músculos, dolor de espalda y cuello
- malestar general o sensación de inquietud o cansancio, agitación, síntomas catarrales
- insuficiencia multiorgánica



Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- trastornos en la coagulación, disminución en la producción de glóbulos rojos, aumento de la destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica aplásica), inflamación/ hinchazón de nódulos linfáticos
- decaimiento, pérdida de interés por las actividades habituales, nerviosismo
- alteraciones del sentido del gusto, tales como cambios en el sabor de los alimentos
- problemas cardíacos, tales como reducción de la frecuencia cardíaca o dolor en el pecho (angina)
- asma, poca cantidad de oxígeno alcanza los órganos
- hinchazón del estómago

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- aumento temporal de la cantidad de un tipo de anticuerpos en la sangre (llamados inmunoglobulinas – IgM), alteraciones químicas en la sangre causada por la ruptura de las células cancerosas
- daño en nervios de brazos y piernas, parálisis de la cara
- fallo del corazón
- inflamación de los vasos sanguíneos, incluyendo las que conducen a los síntomas de la piel
- insuficiencia respiratoria
- daño en la pared del intestino (perforación)
- problemas graves en la piel que provocan ampollas que pueden ser potencialmente mortales. Puede aparecer enrojecimiento, generalmente asociado a ampollas, en la piel o membranas mucosas, tales como en el interior de la boca, zona genital o párpados, y puede darse con fiebre.
- problemas en el riñón
- pérdida de visión grave

Frecuencia no conocida (no se conoce la frecuencia con que ocurren estos efectos adversos)

- disminución retardada de glóbulos blancos en la sangre
- reducción del número de plaquetas tras la perfusión- reversible, pero en casos raros puede ser mortal
- pérdida de audición, pérdida de otros sentidos

## **b) Si está en tratamiento para la artritis reumatoide**

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infecciones tales como la neumonía (bacteriana)
- Dolor al orinar (infección del tracto urinario)
- Reacciones alérgicas, lo más probable es que ocurran durante la perfusión pero pueden ocurrir hasta 24 horas después de la perfusión
- Cambios en la presión sanguínea, náuseas, erupciones, fiebre, sensación de sofocos, taponamiento de la nariz, estornudos, temblores, latido rápido del corazón y cansancio.
- Dolor de cabeza
- Cambios en las pruebas de laboratorio llevadas a cabo por su médico. Estos incluyen una disminución en la cantidad de ciertas proteínas específicas en la sangre (inmunoglobulinas) que ayudan a proteger contra la infección.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infecciones tales como inflamación de los bronquios (bronquitis)
- Sensación de acaloramiento, dolor intermitente, en la nariz, mejillas y ojos (sinusitis), dolor en el abdomen, vómitos y diarrea, problemas respiratorios
- Infección por hongos en los pies (pie de atleta)
- Aumento de los niveles de colesterol en sangre
- Sensaciones anormales de la piel, tales como entumecimiento, hormigueos, pinchazos o ardor, ciática, dolor de cabeza, mareos
- Pérdida del cabello
- Ansiedad, depresión

- Indigestión, diarrea, acidez con reflujo, irritación y/o ulceración de la garganta y la boca
- Dolor en el abdomen, espalda, músculos y/o articulaciones

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

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

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

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

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

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infecciones, como infecciones del pecho, infecciones del tracto urinario (dolor al orinar), resfriados o infecciones por herpes
- reacciones alérgicas, son más frecuentes que ocurran durante la perfusión, pero pueden ocurrir hasta 24 horas después de la perfusión
- diarrea
- tos o dificultad para respirar
- hemorragias nasales
- hipertensión
- dolor de las articulaciones o de la espalda
- espasmos musculares o temblores
- sensación de mareo
- temblores (sobre todo en las manos)
- dificultad para dormir (insomnio)
- inflamación de las manos o de los tobillos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- indigestión
- estreñimiento
- erupción en la piel, que incluyen acné o manchas
- rubor o enrojecimiento de la piel
- nariz taponada
- músculos en tensión o doloridos
- dolor en los músculos o en las manos o en los pies
- número bajo de glóbulos rojos (anemia)
- número bajo de plaquetas en sangre
- aumento en la cantidad de potasio en sangre
- cambios en el ritmo cardíaco o latido cardíaco más rápido de lo normal

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- formación de ampollas graves en la piel que pueden ser mortales. Puede aparecer enrojecimiento, generalmente asociado a ampollas, en la piel o membranas mucosas, tales como en el interior de la boca, zona genital o párpados, y puede darse con fiebre.
- reaparición de infección previa por Hepatitis B

MabThera también puede causar cambios en las pruebas de laboratorio llevadas a cabo por su médico. Si está en tratamiento con MabThera en combinación con otros medicamentos, algunos de los posibles efectos adversos pueden ser debidos a los otros medicamentos.

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V\\*](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de MabThera**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar el envase dentro del embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de MabThera**

- El principio activo de MabThera es rituximab. El vial contiene 100 mg de rituximab (10 mg/ml).
- Los demás componentes son citrato sódico, polisorbato 80, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

MabThera es una solución transparente e incolora que se presenta como un concentrado para solución para perfusión. Los viales de 10 ml están disponibles en envases de 2 viales.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**Fabricante**

Roche Pharma AG  
Emil-Barrell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Fecha de la última revisión de este prospecto****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea.

## Prospecto: Información para el paciente

### MabThera 500 mg concentrado para solución para perfusión Rituximab

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

#### **Contenido del prospecto:**

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

#### **1. Qué es MabThera y para qué se utiliza**

##### **Qué es MabThera**

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

##### **Para qué se utiliza MabThera**

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

##### **a) Linfoma No-Hodgkin**

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

MabThera se puede administrar sólo o con otros medicamentos llamados “quimioterapia”.

En pacientes en los que haya funcionado el tratamiento, MabThera se puede utilizar como tratamiento de mantenimiento durante 2 años tras completar el tratamiento inicial.

##### **b) Leucemia linfática crónica**

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

##### **c) Artritis reumatoide**

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

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

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

#### **d) Granulomatosis con poliangéitís o poliangéitís microscópica**

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

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar MabThera**

### **No use MabThera**

- si es alérgico al rituximab, a otras proteínas similares a rituximab, o cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene alguna infección activa, grave
- si tiene un sistema inmunitario débil
- si tiene insuficiencia cardíaca grave o enfermedad cardíaca grave no controlada y tiene artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitís o poliangéitís microscópica.

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

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar MabThera:

- si piensa que tiene una hepatitis infecciosa o la ha tenido en el pasado. Esto es porque en unos pocos casos, pacientes que habían tenido hepatitis B, pueden sufrir una recaída que puede ser mortal en muy raras ocasiones. Los pacientes con antecedentes de infección por hepatitis B serán vigilados rigurosamente por su médico para detectar posibles signos de hepatitis B
- si ha tenido alguna enfermedad cardíaca (tales como, angina de pecho, palpitaciones o fallo cardíaco) o problemas respiratorios.

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

### **Si padece artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitís o poliangéitís microscópica también debe advertir a su médico:**

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

### **Niños y adolescentes**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren MabThera si usted o su niño tiene menos de 18 años. Esto es porque no hay mucha información sobre el uso de MabThera en niños y adolescentes.

### **Uso de MabThera con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta o los medicamentos a base de plantas. Esto es porque MabThera puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos. También, otros medicamentos pueden afectar al modo en que MabThera actúa.

En particular informe a su médico si:

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

Si le aplica alguno de los puntos anteriores (o no está seguro), pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren MabThera.

### **Embarazo y lactancia**

Debe advertir a su médico o enfermera si está embarazada, si cree que podría estar embarazada o si tiene intención de quedarse embarazada. Esto es debido a que MabThera puede atravesar la barrera placentaria y afectar a su bebé.

Si está en edad fértil, usted y su pareja deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MabThera y hasta 12 meses después del último tratamiento con MabThera. No debe dar el pecho durante el tratamiento con MabThera y hasta 12 meses después del último tratamiento con MabThera. Esto es porque MabThera puede pasar a la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **MabThera contiene sodio**

Este medicamento contiene 263,2 mg (ó 11,5 mmol) de sodio por vial de 50 mL. Tenga en cuenta esto, si usted lleva una dieta pobre en sodio.

## **3. Cómo usar MabThera**

### **Cómo se usa MabThera**

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

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

### **Medicamentos administrados antes de cada perfusión de MabThera**

Antes de la administración de MabThera se le administrarán otros medicamentos (pre-medicación) para prevenir o reducir posibles efectos adversos.



## Cantidad y frecuencia del tratamiento

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

- *Si sólo está siendo tratado con MabThera*  
MabThera le será administrado una vez por semana durante 4 semanas.

Se pueden repetir los ciclos de tratamiento con MabThera.

- *Si está siendo tratado con MabThera con quimioterapia*  
MabThera le será administrado en el mismo día que la quimioterapia. Generalmente se administra cada 3 semanas hasta 8 veces
- Si responde bien al tratamiento, podrá seguir en tratamiento con MabThera como mantenimiento cada 2 o 3 meses durante dos años.

Su médico podrá modificarlo dependiendo de su respuesta al medicamento.

### b) Si está en tratamiento para leucemia linfática crónica

Cuando esté siendo tratado con MabThera en combinación con quimioterapia, recibirá perfusiones de MabThera el día 0 del ciclo 1 después en el día 1 de cada ciclo hasta llegar a 6 ciclos en total. Cada ciclo tiene una duración de 28 días. La quimioterapia debe ser administrada después de la perfusión de MabThera. Su médico decidirá si debe recibir una terapia de apoyo.

### c) Si está en tratamiento para la artritis reumatoide

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

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

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## 4. Posibles efectos adversos

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

### Reacciones a la perfusión

Durante o pasadas las 2 horas siguientes a la primera perfusión, puede tener fiebre, escalofríos y temblores. Otros efectos adversos menos frecuentes que algunos pacientes pueden tener son: dolor en el sitio de la perfusión, ampollas y picor en la piel, náuseas y vómitos, cansancio, dolor de cabeza, dificultad al respirar, hinchazón de la lengua o garganta, picor o congestión nasal, vómitos, rubor o palpitaciones, ataque al corazón o bajo número de plaquetas. Si padece alguna enfermedad cardíaca o una angina de pecho, estas reacciones podrían empeorar. **Advierta inmediatamente a la persona que le está administrando la perfusión** si tiene cualquiera de estos síntomas, ya que puede necesitar una perfusión más lenta o interrumpirla. Puede necesitar un tratamiento adicional con antihistamínicos o paracetamol. Cuando los síntomas desaparezcan o mejoren, la perfusión puede continuar. Tras la segunda perfusión es menos probable que aparezcan estas reacciones. Su médico puede decidir interrumpir su tratamiento con MabThera si usted tiene reacciones graves a la perfusión

## **Infecciones**

**Advierta a su médico inmediatamente si después del tratamiento con MabThera tiene algún síntoma de infección, como:**

- fiebre, tos, dolor de garganta, escozor al orinar, o si comienza a sentir cansancio o malestar general.
- pérdidas de memoria, problemas de concentración, dificultad para caminar o pérdida de visión. Esto puede deberse a una muy rara infección grave en el cerebro, la cual ha sido mortal (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva o LMP).

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

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

## **Reacciones de la piel**

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

## **Otros efectos adversos**

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

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

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones de la sangre (sepsis), neumonía, herpes, resfriado, infecciones de los bronquios, infecciones por hongos, infecciones de origen desconocido, inflamación de los senos nasales, hepatitis B
- bajo número de glóbulos rojos (anemia), bajo número de todas las células de la sangre
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- altos niveles de azúcar en sangre, pérdida de peso, edemas periféricos y faciales, aumento de los niveles de enzima LDH en sangre, disminución de los niveles de calcio en la sangre
- sensaciones anormales en la piel, así como entumecimiento, hormigueo, pinchazos, quemazón, aumento progresivo de estas sensaciones en la piel, disminución del sentido del tacto
- agitación, dificultad para quedarse dormido
- enrojecimiento de la cara y otras zonas de la piel como consecuencia de la dilatación de los vasos sanguíneos
- sensación de mareo o ansiedad
- aumento del lagrimeo, alteraciones en el conducto lacrimal, inflamación de los ojos (conjuntivitis)
- zumbido en el oído, dolor de oído
- alteraciones cardíacas, como infarto de miocardio, irregular velocidad de latido, latidos anormalmente rápidos
- aumento o disminución de la tensión (disminución en la tensión sobre todo al incorporarse)
- tensión de los músculos de las vías respiratorias que causa dificultad para respirar (broncoespasmo), inflamación, irritación en los pulmones, garganta y/o cavidades nasales, falta de aire, moqueo nasal

- vómitos, diarrea, dolor abdominal, irritación o ulceraciones en la garganta y la boca, dificultades al tragar, estreñimiento, indigestión
- alteraciones alimentarias: no comer suficiente, conduciendo a una pérdida de peso
- habones, aumento de la sudoración, sudoración nocturna
- problemas musculares, como tensión muscular, dolor en las articulaciones o músculos, dolor de espalda y cuello
- malestar general o sensación de inquietud o cansancio, agitación, síntomas catarrales
- insuficiencia multiorgánica

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- trastornos en la coagulación, disminución en la producción de glóbulos rojos, aumento de la destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica aplásica), inflamación/ hinchazón de nódulos linfáticos
- decaimiento, pérdida de interés por las actividades habituales, nerviosismo
- alteraciones del sentido del gusto, tales como cambios en el sabor de los alimentos
- problemas cardíacos, tales como reducción de la frecuencia cardíaca o dolor en el pecho (angina)
- asma, poca cantidad de oxígeno alcanza los órganos
- hinchazón del estómago

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- aumento temporal de la cantidad de un tipo de anticuerpos en la sangre (llamados inmunoglobulinas – IgM), alteraciones químicas en la sangre causada por la ruptura de las células cancerosas
- daño en nervios de brazos y piernas, parálisis de la cara
- fallo del corazón
- inflamación de los vasos sanguíneos, incluyendo las que conducen a los síntomas de la piel
- insuficiencia respiratoria
- daño en la pared del intestino (perforación)
- problemas graves en la piel que provocan ampollas que pueden ser potencialmente mortales. Puede aparecer enrojecimiento, generalmente asociado a ampollas, en la piel o membranas mucosas, tales como en el interior de la boca, zona genital o párpados, y puede darse con fiebre.
- problemas en el riñón
- pérdida de visión grave

Frecuencia no conocida (no se conoce la frecuencia con que ocurren estos efectos adversos)

- disminución retardada de glóbulos blancos en la sangre
- reducción del número de plaquetas tras la perfusión- reversible, pero en casos raros puede ser mortal
- pérdida de audición, pérdida de otros sentidos

## **b) Si está en tratamiento para la artritis reumatoide**

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infecciones tales como la neumonía (bacteriana)
- Dolor al orinar (infección del tracto urinario)
- Reacciones alérgicas lo más probable es que ocurran durante la perfusión pero pueden ocurrir hasta 24 horas después de la perfusión
- Cambios en la presión sanguínea, náuseas, erupciones, fiebre, sensación de sofocos, taponamiento de la nariz, estornudos, temblores, latido rápido del corazón y cansancio.
- Dolor de cabeza
- Cambios en las pruebas de laboratorio llevadas a cabo por su médico. Estos incluyen una disminución en la cantidad de ciertas proteínas específicas en la sangre (inmunoglobulinas) que ayudan a proteger contra la infección.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

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

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

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

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

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

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

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infecciones, como infecciones del pecho, infecciones del tracto urinario (dolor al orinar), resfriados o infecciones por herpes
- reacciones alérgicas, son más frecuentes que ocurran durante la perfusión, pero pueden ocurrir hasta 24 horas después de la perfusión
- diarrea
- tos o dificultad para respirar
- hemorragias nasales
- hipertensión
- dolor de las articulaciones o de la espalda
- espasmos musculares o temblores
- sensación de mareo
- temblores (sobre todo en las manos)
- dificultad para dormir (insomnio)
- inflamación de las manos o de los tobillos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- indigestión
- estreñimiento
- erupción en la piel, que incluyen acné o manchas

- rubor o enrojecimiento de la piel
- nariz taponada
- músculos en tensión o doloridos
- dolor en los músculos o en las manos o en los pies
- número bajo de glóbulos rojos (anemia)
- número bajo de plaquetas en sangre
- aumento en la cantidad de potasio en sangre
- cambios en el ritmo cardíaco o latido cardíaco más rápido de lo normal

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- formación de ampollas graves en la piel que pueden ser mortales. Puede aparecer enrojecimiento, generalmente asociado a ampollas, en la piel o membranas mucosas, tales como en el interior de la boca, zona genital o párpados, y puede darse con fiebre.
- reaparición de infección previa por Hepatitis B

MabThera también puede causar cambios en las pruebas de laboratorio llevadas a cabo por su médico. Si está en tratamiento con MabThera en combinación con otros medicamentos, algunos de los posibles efectos adversos pueden ser debidos a los otros medicamentos.

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V\\*](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de MabThera**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar el envase dentro del embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de MabThera**

- El principio activo de MabThera es rituximab. El vial contiene 500 mg de rituximab (10 mg/ml)
- Los demás componentes son citrato sódico, polisorbato 80, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

MabThera es una solución transparente e incolora que se presenta como un concentrado para solución para perfusión. Envase de 1 vial.

## **Titular de la autorización de comercialización**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

## **Fabricante**

Roche Pharma AG  
Emil-Barrell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### **Malta**

(See United Kingdom)

### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Fecha de la última revisión de este prospecto****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea.

## Prospecto: Información para el paciente

### MabThera 1400 mg solución para inyección subcutánea rituximab

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

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

## **1. Qué es MabThera y para qué se utiliza**

### **Qué es MabThera**

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

MabThera está disponible como medicamento para que se administre mediante goteo (llamado MabThera 100 mg o MabThera 500 mg concentrado para solución para perfusión), y como medicamento para que se administre como una inyección bajo su piel (llamado MabThera 1400 mg o MabThera 1600 mg solución para inyección subcutánea).

### **Para qué se utiliza MabThera**

MabThera 1400 mg se usa para el tratamiento del Linfoma no-Hodgkin en adultos.

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

MabThera 1400 mg puede administrarse sólo o con otros medicamentos llamados “quimioterapia”.

En el inicio de su tratamiento siempre se le administrará MabThera mediante goteo (perfusión intravenosa).

Después de esto, MabThera le será administrado como inyección bajo su piel. Su médico decidirá cuando empezar a utilizar MabThera como inyección.

En pacientes en los que haya funcionado el tratamiento, MabThera puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento durante 2 años tras completar el tratamiento inicial.

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Mabthera**

### **No use MabThera**

- si es alérgico al rituximab, a otras proteínas similares a rituximab, o cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a la hialuronidasa (una enzima que ayuda a aumentar la absorción del principio activo)



- si tiene alguna infección activa, grave
- si tiene un sistema inmunitario débil.

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

### **Advertencias y precauciones**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar MabThera:

- si piensa que tiene una hepatitis infecciosa o la ha tenido en el pasado. Esto es porque en unos pocos casos, pacientes que habían tenido hepatitis B, pueden sufrir una recaída que ha sido fatal en muy raras ocasiones. Los pacientes con antecedentes de infección por hepatitis B serán vigilados rigurosamente por su médico para detectar posibles signos de hepatitis B.
- si ha tenido alguna enfermedad cardíaca (tales como, angina de pecho, palpitaciones o fallo cardíaco) o problemas respiratorios.

Si le afecta alguno de los puntos anteriores (o no está seguro), pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren MabThera. Su médico deberá hacer seguimiento durante su tratamiento con MabThera.

### **Niños y adolescentes**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren MabThera si usted o su niño tiene menos de 18 años. Esto es porque no hay mucha información sobre el uso de MabThera en niños y adolescentes.

### **Uso de MabThera con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto es porque MabThera puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos. También, otros medicamentos pueden afectar al modo en que MabThera actúa.

En particular informe a su médico si:

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

Si le aplica alguno de los puntos anteriores (o no está seguro), pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren MabThera.

### **Embarazo y lactancia**

Debe advertir a su médico si está embarazada, si cree que puede estarlo o si pretende quedarse embarazada. Esto es debido a que MabThera puede cruzar la barrera placentaria y afectar a su bebé. Si está en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MabThera y hasta 12 meses después de finalizar el mismo. Es posible que MabThera pase a la leche materna y, por lo tanto, no debe dar el pecho durante el tratamiento con MabThera y hasta 12 meses después de finalizar el mismo.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **Sodio**

Este medicamento contiene menos de 23mg (1mmol) de sodio por 1.400mg por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”

### **3. Cómo usar Mabthera**

#### **Cómo se usa este medicamento**

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

Al principio de su tratamiento siempre se le administrará MabThera mediante goteo (perfusión intravenosa).

Después, MabThera le será administrado como inyección bajo su piel (inyección subcutánea), durante aproximadamente 5 minutos. Se incluye un adhesivo en los viales que especifica la medicación. Su médico o enfermera colocará el adhesivo en la jeringa antes de la inyección. Su médico decidirá cuando empezar a administrarle las inyecciones de MabThera.

La inyección de MabThera bajo su piel se hará en la zona abdominal, no en otras zonas de su cuerpo, y nunca en zonas abdominales donde la piel esté enrojecida, amoratada, blanda, dura o en zonas donde tenga lunares o cicatrices.

#### **Medicamentos administrados antes de cada administración de MabThera**

Antes de la administración de MabThera se le administrarán medicamentos (pre-medicación) para prevenir o reducir posibles efectos adversos.

#### **Cantidad y frecuencia del tratamiento**

- MabThera le será administrado el mismo día que la quimioterapia. Generalmente se administra hasta 8 veces en intervalos de 3 semanas.
- Si responde bien al tratamiento, podrá seguir en tratamiento con MabThera como mantenimiento cada 2 o 3 meses durante dos años. Su médico podrá modificarlo dependiendo de su respuesta al medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, MabThera puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayor parte de estos efectos adversos son de intensidad leve a moderada, pero algunos de ellos pueden ser graves y requerir tratamiento. En casos raros algunas de estas reacciones han sido mortales.

#### **Reacciones en el lugar de la inyección**

Muchos pacientes tienen efectos adversos locales en el lugar de la inyección de MabThera. Estos incluyen: dolor, hinchazón, hematomas, sangrados, picor o erupción cutánea.

Su médico puede decidir no continuar su tratamiento con MabThera si tiene reacciones graves a la perfusión.

#### **Infecciones**

**Advierta a su médico inmediatamente si tiene algún síntoma de infección, como:**

- fiebre, tos, dolor de garganta, escozor al orinar, o si comienza a sentir cansancio o malestar general.
- pérdidas de memoria, problemas de concentración, dificultad para caminar o pérdida de visión. Esto puede deberse a una muy rara infección grave en el cerebro, la cual ha sido mortal (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva o LMP)

Puede contraer infecciones más fácilmente durante el tratamiento con MabThera. Normalmente son resfriados, pero se han comunicado casos de neumonía o de infecciones urinarias. Todas ellas están enumeradas más abajo como “Otros efectos adversos”.

### **Otros efectos adversos**

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

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

#### **Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- infecciones de la sangre (sepsis), neumonía, herpes, resfriado, infecciones de los bronquios, infecciones por hongos, infecciones de origen desconocido, inflamación de los senos nasales, hepatitis B
- bajo número de glóbulos rojos (anemia), bajo número de todas las células de la sangre
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- altos niveles de azúcar en sangre, pérdida de peso, edemas periféricos y faciales, aumento de los niveles de enzima LDH en sangre, disminución de los niveles de calcio en la sangre
- sensaciones anormales en la piel, así como entumecimiento, hormigueo, pinchazos, quemazón, aumento progresivo de estas sensaciones en la piel, disminución del sentido del tacto
- agitación, dificultad para quedarse dormido
- enrojecimiento de la cara y otras zonas de la piel como consecuencia de la dilatación de los vasos sanguíneos
- sensación de mareo o ansiedad
- aumento del lagrimeo, alteraciones en el conducto lacrimal, inflamación de los ojos (conjuntivitis)
- zumbido en el oído, dolor de oído
- alteraciones cardíacas, como infarto de miocardio, irregular velocidad de latido, latidos anormalmente rápidos
- aumento o disminución de la tensión (disminución en la tensión sobre todo al incorporarse)
- tensión de los músculos de las vías respiratorias que causa dificultad para respirar (broncoespasmo), inflamación, irritación en los pulmones, garganta y/o cavidades nasales, falta de aire, moqueo nasal
- vómitos, diarrea, dolor abdominal, irritación o ulceraciones en la garganta y la boca, dificultades al tragar, estreñimiento, indigestión
- alteraciones alimentarias: no comer suficiente, conduciendo a una pérdida de peso
- habones, aumento de la sudoración, sudoración nocturna
- problemas musculares, como tensión muscular, dolor en las articulaciones o músculos, dolor de espalda y cuello
- dolor del tumor
- malestar general o sensación de inquietud o cansancio, agitación, síntomas catarrales
- insuficiencia multiorgánica

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

- trastornos en la coagulación, disminución en la producción de glóbulos rojos, aumento de la destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica aplásica), inflamación/ hinchazón de nódulos linfáticos
- decaimiento, pérdida de interés por las actividades habituales, nerviosismo
- alteraciones del sentido del gusto, tales como cambios en el sabor de los alimentos
- problemas cardíacos, tales como reducción de la frecuencia cardíaca o dolor en el pecho (angina)
- asma, poca cantidad de oxígeno alcanza los órganos
- hinchazón del estómago

**Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):**

- aumento temporal de la cantidad de un tipo de anticuerpos en la sangre (llamados inmunoglobulinas – IgM), alteraciones químicas en la sangre causada por la ruptura de las células cancerosas
- daño en nervios de brazos y piernas, parálisis de la cara
- fallo del corazón
- inflamación de los vasos sanguíneos, incluyendo las que conducen a los síntomas de la piel
- insuficiencia respiratoria
- daño en la pared del intestino (perforación)
- problemas graves en la piel que provocan ampollas que pueden amenazar la vida
- problemas en el riñón (insuficiencia renal)
- pérdida de visión grave (signos de daño en nervios del cerebro)

**Frecuencia no conocida (no se conoce la frecuencia con que ocurren estos efectos adversos)**

- disminución retardada de glóbulos blancos en la sangre
- reducción del número de plaquetas tras la perfusión- reversible, pero en casos raros puede ser mortal
- pérdida de audición, pérdida de otros sentidos

MabThera también puede causar cambios en las pruebas de laboratorio llevadas a cabo por su médico.

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de MabThera**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar el envase dentro del embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de MabThera 1400 mg solución para inyección subcutánea**

- El principio activo de MabThera es rituximab. El vial contiene 1400 mg/11,7 ml de rituximab. Cada ml contiene 120 mg de rituximab.

- Los demás componentes son hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), L-histidina, L-histidina hidrocloreto monohidrato,  $\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidrato, L-metionina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

MabThera es una solución lista para usar, de transparente a opalescente, de incolora a amarillenta, que se presenta como una solución para inyección subcutánea en un vial de vidrio transparente con un tapón de goma de butilo sellado con aluminio y un disco flip-off de plástico rosa.

Cada vial contiene 1400 mg/11,7 ml de rituximab. Cada envase contiene un vial.

### Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

### Fabricante

Roche Pharma AG  
Emil-Barrell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

### België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### Lietuva

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### Česká republika

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### Danmark

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### Malta

(See United Kingdom)

### Deutschland

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### Nederland

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### Eesti

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### Norge

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Fecha de la última revisión de este prospecto****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea.

## Prospecto: Información para el paciente

### MabThera 1600 mg solución para inyección subcutánea rituximab

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

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

### **1. Qué es MabThera y para qué se utiliza**

#### **Qué es MabThera**

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

MabThera está disponible como medicamento para que se administre mediante goteo (llamado MabThera 100 mg o MabThera 500 mg concentrado para solución para perfusión), y como medicamento para que se administre como una inyección bajo su piel (llamado MabThera 1400 mg o MabThera 1600 mg solución para inyección subcutánea).

#### **Para qué se utiliza MabThera**

MabThera 1600 mg se usa para el tratamiento de la leucemia linfática crónica en adultos.

- La Leucemia linfática crónica (LLC) es la forma más común de la leucemia en adultos. La LLC afecta a un tipo de glóbulos blancos, llamados linfocitos B, los cuales se producen en la médula ósea y se desarrollan en los nódulos linfáticos. Los pacientes con LLC tienen demasiados linfocitos anómalos que se acumulan principalmente en la médula ósea y en la sangre. La proliferación de estos linfocitos anómalos puede ser la causa de alguno de los síntomas que puede padecer.

MabThera en combinación con quimioterapia destruye estas células las cuales gradualmente van desapareciendo del organismo por procesos biológicos.

Le administrarán MabThera 1600 mg con otros medicamentos llamados “quimioterapia”.

En el inicio de su tratamiento siempre se le administrará MabThera mediante goteo (perfusión intravenosa).

Después de esto, MabThera le será administrado como inyección bajo su piel. Su médico decidirá cuando empezar a utilizar MabThera como inyección.

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar MabThera**

### **No use MabThera**

- si es alérgico al rituximab, a otras proteínas similares a rituximab, o cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a la hialuronidasa (una enzima que ayuda a aumentar la absorción del principio activo)
- si tiene alguna infección activa, grave
- si tiene un sistema inmunitario débil.

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

### **Advertencias y precauciones**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar MabThera:

- si piensa que tiene una hepatitis infecciosa o la ha tenido en el pasado. Esto es porque en unos pocos casos, pacientes que habían tenido hepatitis B, pueden sufrir una recaída que ha sido fatal en muy raras ocasiones. Los pacientes con antecedentes de infección por hepatitis B serán vigilados rigurosamente por su médico para detectar posibles signos de hepatitis B.
- si ha tenido alguna enfermedad cardíaca (tales como, angina de pecho, palpitaciones o fallo cardíaco) o problemas respiratorios.

Si le afecta alguno de los puntos anteriores (o no está seguro), pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren MabThera. Su médico deberá hacer seguimiento durante su tratamiento con MabThera.

### **Niños y adolescentes**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren MabThera si usted o su niño tiene menos de 18 años. Esto es porque no hay mucha información sobre el uso de MabThera en niños y adolescentes.

### **Uso de MabThera con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto es porque MabThera puede afectar al modo en que actúan otros medicamentos. También, otros medicamentos pueden afectar al modo en que MabThera actúa.

En particular informe a su médico si:

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

Si le aplica alguno de los puntos anteriores (o no está seguro), pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren MabThera.

### **Embarazo y lactancia**

Debe advertir a su médico si está embarazada, si cree que puede estarlo o si pretende quedarse embarazada. Esto es debido a que MabThera puede cruzar la barrera placentaria y afectar a su bebé. Si está en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MabThera y hasta 12 meses después de finalizar el mismo. Es posible que MabThera pase a la leche materna y, por lo tanto, no debe dar el pecho durante el tratamiento con MabThera y hasta 12 meses después de finalizar el mismo.



### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **Sodio**

Este medicamento contiene menos de 23mg (1mmol) de sodio por 1.600mg por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”

## **3. Cómo usar MabThera**

### **Cómo se usa este medicamento**

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

Al principio de su tratamiento siempre se le administrará MabThera mediante goteo (perfusión intravenosa).

Después, MabThera le será administrado como inyección bajo su piel (inyección subcutánea), durante aproximadamente 7 minutos. Se incluye un adhesivo en los viales que especifica la medicación. Su médico o enfermera colocará el adhesivo en la jeringa antes de la inyección.

Su médico decidirá cuando empezar a administrarle las inyecciones de MabThera.

La inyección de MabThera bajo su piel se hará en la zona abdominal, no en otras zonas de su cuerpo, y nunca en zonas abdominales donde la piel esté enrojecida, amoratada, blanda, dura o en zonas donde tenga lunares o cicatrices.

### **Medicamentos administrados antes de cada administración de MabThera**

Antes de la administración de MabThera se le administrarán medicamentos (pre-medicación) para prevenir o reducir posibles efectos adversos.

### **Cantidad y frecuencia del tratamiento**

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

Su médico decidirá si debe recibir una terapia de apoyo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, MabThera puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayor parte de estos efectos adversos son de intensidad leve a moderada, pero algunos de ellos pueden ser graves y requerir tratamiento. En casos raros algunas de estas reacciones han sido mortales.

## **Reacciones en el lugar de la inyección**

Muchos pacientes tienen efectos adversos locales en el lugar de la inyección de MabThera. Estos incluyen: dolor, hinchazón, hematomas, sangrados, picor o erupción cutánea.

Su médico puede decidir no continuar su tratamiento con MabThera si tiene reacciones graves a la perfusión.

## **Infecciones**

**Advierta a su médico inmediatamente si tiene algún síntoma de infección, como:**

- fiebre, tos, dolor de garganta, escozor al orinar, o si comienza a sentir cansancio o malestar general.
- pérdidas de memoria, problemas de concentración, dificultad para caminar o pérdida de visión. Esto puede deberse a una muy rara infección grave en el cerebro, la cual ha sido mortal (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva o LMP)

Puede contraer infecciones más fácilmente durante el tratamiento con MabThera. Normalmente son resfriados, pero se han comunicado casos de neumonía o de infecciones urinarias. Todas ellas están enumeradas más abajo como “Otros efectos adversos”.

## **Otros efectos adversos**

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

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

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

- infecciones de la sangre (sepsis), neumonía, herpes, resfriado, infecciones de los bronquios, infecciones por hongos, infecciones de origen desconocido, inflamación de los senos nasales, hepatitis B
- bajo número de glóbulos rojos (anemia), bajo número de todas las células de la sangre
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- altos niveles de azúcar en sangre, pérdida de peso, edemas periféricos y faciales, aumento de los niveles de enzima LDH en sangre, disminución de los niveles de calcio en la sangre
- sensaciones anormales en la piel, así como entumecimiento, hormigueo, pinchazos, quemazón, aumento progresivo de estas sensaciones en la piel, disminución del sentido del tacto
- agitación, dificultad para quedarse dormido
- enrojecimiento de la cara y otras zonas de la piel como consecuencia de la dilatación de los vasos sanguíneos
- sensación de mareo o ansiedad
- aumento del lagrimeo, alteraciones en el conducto lacrimal, inflamación de los ojos (conjuntivitis)
- zumbido en el oído, dolor de oído
- alteraciones cardíacas, como infarto de miocardio, irregular velocidad de latido, latidos anormalmente rápidos
- aumento o disminución de la tensión (disminución en la tensión sobre todo al incorporarse)
- tensión de los músculos de las vías respiratorias que causa dificultad para respirar (broncoespasmo), inflamación, irritación en los pulmones, garganta y/o cavidades nasales, falta de aire, moqueo nasal
- vómitos, diarrea, dolor abdominal, irritación o ulceraciones en la garganta y la boca, dificultades al tragar, estreñimiento, indigestión
- alteraciones alimentarias: no comer suficiente, conduciendo a una pérdida de peso
- habones, aumento de la sudoración, sudoración nocturna
- problemas musculares, como tensión muscular, dolor en las articulaciones o músculos, dolor de espalda y cuello

- dolor del tumor
- malestar general o sensación de inquietud o cansancio, agitación, síntomas catarrales
- insuficiencia multiorgánica

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

- trastornos en la coagulación, disminución en la producción de glóbulos rojos, aumento de la destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica aplásica), inflamación/ hinchazón de nódulos linfáticos
- decaimiento, pérdida de interés por las actividades habituales, nerviosismo
- alteraciones del sentido del gusto, tales como cambios en el sabor de los alimentos
- problemas cardiacos, tales como reducción de la frecuencia cardiaca o dolor en el pecho (angina)
- asma, poca cantidad de oxígeno alcanza los órganos
- hinchazón del estómago

**Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- aumento temporal de la cantidad de un tipo de anticuerpos en la sangre (llamados inmunoglobulinas – IgM), alteraciones químicas en la sangre causada por la ruptura de las células cancerosas
- daño en nervios de brazos y piernas, parálisis de la cara
- fallo del corazón
- inflamación de los vasos sanguíneos, incluyendo las que conducen a los síntomas de la piel
- insuficiencia respiratoria
- daño en la pared del intestino (perforación)
- problemas graves en la piel que provocan ampollas que pueden amenazar la vida
- problemas en el riñón (insuficiencia renal)
- pérdida de visión grave (signos de daño en nervios del cerebro)

**Frecuencia no conocida:** no se conoce la frecuencia con que ocurren estos efectos adversos

- disminución retardada de glóbulos blancos en la sangre
- reducción del número de plaquetas tras la perfusión- reversible, pero en casos raros puede ser mortal
- pérdida de audición, pérdida de otros sentidos

MabThera también puede causar cambios en las pruebas de laboratorio llevadas a cabo por su médico.

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

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de MabThera**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar el envase dentro del embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de MabThera 1600 mg solución para inyección subcutánea

- El principio activo de MabThera es rituximab. El vial contiene 1600 mg/13,4 ml de rituximab. Cada ml contiene 120 mg de rituximab.
- Los demás componentes son hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), L-histidina, L-histidina hidrocloreto monohidrato,  $\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidrato, L-metionina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

MabThera es una solución lista para usar, de transparente a opalescente, de incolora a amarillenta, que se presenta como una solución para inyección subcutánea en un vial de vidrio transparente con un tapón de goma de butilo sellado con aluminio y un disco flip-off de plástico azul.

Cada vial contiene 1600 mg/13,4 ml de rituximab. Cada envase contiene un vial.

### Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

### Fabricante

Roche Pharma AG  
Emil-Barrell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

### België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### Česká republika

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### Danmark

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### Lietuva

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### Malta

(See United Kingdom)

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Fecha de la última revisión de este prospecto****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea.