

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	MABTHERA® (Rituximab)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Concentrado para solución para infusión IV.
<b>Fortaleza:</b>	10,0 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 2 bulbos de vidrio incoloro con 10 mL cada uno. Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 50 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD, Basilea, Suiza.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. GENENTECH, INC., Vacaville, Estados Unidos de América. Ingrediente farmacéutico activo.</li><li>2. GENENTECH, INC., Oceanside, Estados Unidos de América. Ingrediente farmacéutico activo.</li><li>3. GENENTECH INC., Hillsboro, Estados Unidos de América. Producto terminado.</li><li>4. ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Mannheim, Alemania. Producto terminado.</li><li>5. F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A, Kaiseraugst, Suiza. Acondicionador primario y secundario.</li></ol>
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	1846
<b>Fecha de Inscripción:</b>	29 de Noviembre de 2002
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Rituximab	10 mg
Citrato de sodio dihidratado	
Cloruro de sodio	
Polisorbato 80	
Agua para inyectables	
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

## **Indicaciones terapéuticas:**

### *Linfomas no Hodgkin.*

MABTHERA® IV está indicado para:

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

### *Leucemia linfocítica crónica.*

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

### *Artritis reumatoide*

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

Se ha demostrado que MABTHERA® IV reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato.

## **Contraindicaciones:**

Contraindicaciones para todas las indicaciones:

- MABTHERA® está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia al rituximab, a cualquiera de sus excipientes o a proteínas murinas.
- Infecciones graves y activas.
- Pacientes inmunocomprometidos graves.

Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide:

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

## **Precauciones:**

Para mejorar la trazabilidad de medicamentos biológicos, el nombre de marca y el número de lote del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en el expediente del paciente.

Cantidad nominal de sodio:

- Bulbo 10 mL: Este medicamento contiene 2,31 mmol (53 mg) de sodio por Bulbo.
- Bulbo 50 mL: Este medicamento contiene 11,48 mmol (264 mg) de sodio por Bulbo.

Esto deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

### Pacientes con linfomas no Hodgkins o leucemia linfocítica crónica.

#### *Reacciones relacionadas con la infusión/administración.*

La administración de MABTHERA® en infusión comporta reacciones, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citosinas puede ser clínicamente indistinguible de una reacción de hipersensibilidad aguda.

#### *Reacciones relacionadas con la infusión de MABTHERA® IV.*

En el uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión, que tuvieron un desenlace fatal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión se presentaron habitualmente al cabo de 30 minutos a 2 horas de iniciada la primera infusión de MABTHERA® IV, se caracterizaban por episodios pulmonares e incluían en algunos casos lisis tumoral aguda y ciertas características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una masa tumoral grande o un número alto ( $> 25 \times 10^9/l$ ) de células malignas en circulación, por ejemplo, los que padecen LLC o linfoma de las células del manto (LCM), pueden correr un riesgo mayor de sufrir una reacción grave relacionada con la infusión.

Los síntomas de una reacción a la infusión suelen ser reversibles una vez suspendida la infusión. Se recomienda tratar con difenhidramina y paracetamol/ acetaminofén o los síntomas relacionados con la infusión. El tratamiento complementario con broncodilatadores o suero fisiológico i.v. podría estar indicado, asimismo. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior (reduciéndola, por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo. La mayor parte de los pacientes con reacciones relacionadas con la infusión que no comportaban peligro de muerte han terminado todo el tratamiento con MABTHERA® IV. La prosecución del tratamiento tras la plena resolución de los signos y síntomas rara vez ha conducido a una recidiva de reacciones graves relacionadas con la infusión.

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

#### *Reacciones de Hipersensibilidad / Anafilaxis.*

Se han descrito reacciones alérgicas anafilácticas o de otro tipo tras la administración intravenosa de proteínas. Ante la eventualidad de una reacción alérgica a MABTHERA® IV, debe disponerse de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato.

#### *Episodios pulmonares.*

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

de MABTHERA® ha de retirarse inmediatamente y debe instaurarse un tratamiento agresivo de los síntomas.

#### *Lisis tumoral aguda.*

MABTHERA® interviene en la lisis rápida de células CD20 positivas benignas y malignas. En pacientes con cifras altas de linfocitos malignos circulantes se han descrito signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda o concentraciones altas de LDH) compatibles con el síndrome de lisis tumoral (SLT), tras la primera infusión de MABTHERA® IV. Se considerará la conveniencia de profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes en riesgo de lisis tumoral aguda (pacientes con una masa tumoral grande o un número alto ( $> 25 \times 10^9/L$ ) de células malignas en circulación, por ejemplo los pacientes con LLC o LCM). A tales pacientes se los mantendrá en estrecha vigilancia y se realizarán los análisis de laboratorio pertinentes.

Los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral aguda deben recibir el tratamiento médico adecuado. En un número limitado de casos, tras el tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas se ha administrado MABTHERA® IV junto con un tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral.

#### *Episodios cardiovasculares.*

Dada la posibilidad de hipotensión durante la administración de MABTHERA®, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la administración hasta el final de la misma. Se han descrito angina de pecho, arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio en pacientes tratados con MABTHERA® IV/SC. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

#### *Vigilancia del hemograma.*

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

Se evaluará en qué medida pueda ser necesario determinar la fórmula sanguínea, incluido el recuento plaquetario, durante la monoterapia con MABTHERA®. Cuando MABTHERA® se administre con el régimen CHOP o CVP, deben realizarse periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

#### *Infecciones.*

No debe iniciarse el tratamiento con MABTHERA® en pacientes con infecciones graves activas.

#### *Hepatitis B.*

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

En todos los pacientes, siempre ha de realizarse una prueba de detección del virus de la hepatitis B (VHB) antes de comenzar el tratamiento con MABTHERA®. Como mínimo esto debe incluir el estado HBsAg y HbCAb. Éstas pueden ser complementadas con otros marcadores apropiados, de acuerdo a las normas locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con MABTHERA®. Los

pacientes con serología positiva de hepatitis B deben consultar con médicos expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y se deben ser vigilados y supervisados de acuerdo a los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

#### *Leucoencefalopatía multifocal progresiva.*

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) durante la utilización de MABTHERA® IV en pacientes con LNH o LLC (v. Reacciones adversas, Experiencia tras la comercialización). La mayoría de los pacientes habían recibido MABTHERA® IV en asociación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

#### *Reacciones dermatológicas.*

Se han reportado reacciones dermatológicas severas tales como Necrólisis Epidérmica Tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de tal evento, con una relación sospechosa con MABTHERA®, el tratamiento debe ser discontinuado permanentemente.

#### *Inmunización.*

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con MABTHERA® IV/SC; no se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos.

Los pacientes tratados con MABTHERA® pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, dado el caso pueden disminuir las tasas de respuesta. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con MABTHERA® IV en monoterapia presentaron una tasa de respuesta menor que sujetos de control sanos no tratados a la vacunación con antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y neoantígeno KLH (Keyhole Limpet Hemocyanin) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento a más del doble del título de anticuerpos).

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

#### *Artritis reumatoide (AR).*

##### *Reacciones relacionadas con la infusión.*

La administración de MABTHERA® comporta IV reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden guardar relación con la liberación de citoquinas u otros mediadores químicos.

En los pacientes con AR, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión en los estudios clínicos fueron leves o moderadas. Durante el uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace fatal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad episodios cardiopulmonares adversos. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación faríngea, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier tanda que tras la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de MABTHERA® IV que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas que se notificaron correspondieron a la primera infusión de la primera tanda. Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras la disminución de la velocidad de infusión o la interrupción de MABTHERA® IV y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero fisiológico intravenoso, broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Según la

gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las medidas requeridas, se suspenderá MABTHERA® IV definitiva o temporalmente. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior (reduciéndola, por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

#### *Reacciones de Hipersensibilidad / Anafilaxis.*

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

#### *Episodios cardiovasculares.*

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

Se han descrito angina de pecho y arritmias cardíacas como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio en pacientes tratados con MABTHERA® IV. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

#### *Infecciones.*

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

#### *Hepatitis B.*

Entre los pacientes con AR y VAA tratados con MABTHERA® IV se han descrito casos de reactivación de una hepatitis B, incluso con desenlace mortal.

En todos los pacientes siempre ha de realizarse una prueba de detección del virus de la hepatitis B (VHB) antes de comenzar el tratamiento con MABTHERA® IV. Como mínimo esto debe incluir el estado HBsAg y HBcAb. Éstas pueden ser complementadas con otros marcadores apropiados, de acuerdo a las normas locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con MABTHERA® IV. Los pacientes con serología positiva de hepatitis B deben consultar con médicos expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitoreados y supervisados de acuerdo a los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

#### *Reacciones dermatológicas.*

Se han reportado reacciones dermatológicas severas tales como Necrólisis Epidérmica Tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de tal evento, con una sospecha de relación con MABTHERA® IV el tratamiento debe ser discontinuado permanentemente.

#### *Leucoencefalopatía multifocal progresiva.*

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) letal tras la utilización de MABTHERA® IV para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, la AR inclusive. Varios casos,

pero no todos los notificados presentaban factores potenciales de riesgo de LEMP, incluidos enfermedad subyacente, tratamiento inmunodepresor de larga duración o quimioterapia. LEMP se ha descrito también en pacientes con enfermedades autoinmunitarias no tratados con MABTHERA® IV. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

#### *Inmunización.*

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con MABTHERA® IV. Por consiguiente, no se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos mientras dure el tratamiento con MABTHERA® IV o la depleción de células B periféricas. Los pacientes tratados con MABTHERA® IV pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden ser menores.

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

En un estudio aleatorizado, en comparación con pacientes tratados con metotrexato únicamente, pacientes con AR tratados con MABTHERA® IV y metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%) y tasas de respuesta menores a la vacuna neumocócica polisacárida (43% frente al 82% a por lo menos 2 serotipos neumocócicos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraban al menos 6 meses después de MABTHERA® IV. Si fueran necesarias vacunaciones con virus no vivos durante el tratamiento con MABTHERA®, deberían estar terminadas al menos 4 semanas antes de empezar la próxima tanda de MABTHERA® IV.

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

#### *Pacientes con AR no tratados previamente con metotrexato.*

No se recomienda administrar MABTHERA® IV a pacientes no tratados previamente con metotrexato, ya que no se ha establecido un balance favorable de riesgos y beneficios.

#### *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.

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®). 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 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.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver *Precauciones*.

### **Efectos indeseables:**

### **Experiencia obtenida en estudios clínicos de hematooncología en adultos**

#### Formulación intravenosa

En las tablas siguientes se resume la frecuencia de reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos con MABTHERA® IV en monoterapia o en asociación con quimioterapia. Estas RA se produjeron en estudios con un solo grupo o con una diferencia mínima del 2% frente al grupo de control en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. Las RA se han categorizado en las tablas de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Las RA están enumeradas dentro de cada grupo de frecuencia por orden descendente de gravedad. Las frecuencias se definen como muy frecuente  $\geq 1/10$ , frecuente  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  o poco frecuente  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ .

### **MABTHERA® IV en monoterapia / terapia de mantenimiento**

Las RA de la tabla 1 se basan en los datos de estudios con un solo grupo en 356 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron semanalmente MABTHERA® IV en monoterapia como tratamiento o retratamiento de un Linfoma No Hodgkin (v. Ensayos clínicos/Eficacia). La tabla también contiene las RA basadas en los datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron MABTHERA® IV como terapia de mantenimiento por espacio de hasta 2 años tras la respuesta a la terapia de inducción con CHOP o R-CHOP. Las RA se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después de la terapia de mantenimiento con MABTHERA® IV.

**Tabla 1 Resumen de las RA notificadas en pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que habían recibido MABTHERA® IV en monoterapia (n=356) o como terapia de mantenimiento (n=671) en estudios clínicos**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ( $\geq 10\%$ )	Frecuente ( $\geq 1\%$ – $< 10\%$ )	Poco frecuente ( $\geq 0,1\%$ – $< 1\%$ )	Raras	Muy Raras	Frecuencia no conocida
--------------------------------------	-------------------------------	-------------------------------------	---	-------	-----------	------------------------

<b>Infecciones e infestaciones</b>	infección bacteriana, infección vírica	septicemia, *neumonía, *infección febril, *herpes zoster, *infección respiratoria, infección fúngica, infección de etiología desconocida		Infecciones virales graves		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	neutropenia, leucocitopenia	anemia, trombocitopenia	trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía		Aumento transitorio en los niveles séricos de IgM	Neutropenia tardía
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	angioedema	hipersensibilidad		anafilaxis	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero	Trombocitopenia grave reversible relacionada con la perfusión
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>		hiperglucemia, adelgazamiento, edema periférico, edema facial, aumento de la LDH, hipocalcemia				
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			depresión, nerviosismo			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		parestias, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	disgeusia		neuropatía periférica con parálisis del nervio facial	Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos
<b>Trastornos oculares</b>		trastorno de la secreción lacrimal, conjuntivitis			pérdida grave de visión	
<b>Trastornos auditivos y laberínticos</b>		acufenos, otalgia				pérdida de audición

<b>Trastornos cardíacos</b>		+ infarto de miocardio, arritmia, *fibrilación auricular, taquicardia, *trastorno cardíaco	*insuficiencia ventricular izquierda, *taquicardia supraventricular, *taquicardia ventricular, *angina de pecho, *isquemia miocárdica, bradicardia	Acontecimientos cardíacos graves	Insuficiencia cardíaca	
<b>Trastornos vasculares</b>		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			Vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia	Afección pulmonar intersticial	Insuficiencia respiratoria	Infiltración pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación faríngea	agrandamiento abdominal		Perforación gastrointestinal	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	prurito, exantema	urticaria, *alopecia, sudoración, sudores nocturnos			Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica	
<b>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos</b>		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor cervical, dolor				
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					Insuficiencia renal	

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome seudogripal	dolor en el sitio de infusión			
<b>Exploraciones complementarias</b>	disminución de la IgG					

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

### **MABTHERA® IV en asociación con quimioterapia en los LNH y la LLC**

Las RA enumeradas en la tabla 2 se basan en los datos del grupo de MABTHERA® IV en estudios clínicos controlados que se produjeron además de los observados en la monoterapia y la terapia de mantenimiento o con una frecuencia mayor: 202 pacientes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) tratados con R-CHOP, así como 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP o R-CVP, respectivamente, y 397 pacientes con LLC no tratados previamente y 274 con LLC recidivante/refractaria tratados con MABTHERA® IV en asociación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC).

**Tabla 2 Resumen de las RA graves notificadas en pacientes tratados con R-CHOP contra LDCBG (n=202), R-CHOP contra linfomas foliculares (n=234), R-CVP contra linfomas foliculares (n=162) o R-FC contra leucemia linfocítica crónica en pacientes no tratados (n=397) previamente o en recidiva/refractarios (n=274)**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuente (<math>\geq 10\%</math>)</b>	<b>Frecuente (<math>\geq 1\% - &lt; 10\%</math>)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Bronquitis	bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	neutropenia <sup>#</sup> , neutropenia febril, trombocitopenia	pancitopenia, granulocitopenia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Alopecia	trastornos de la piel
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		fatiga, escalofríos

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

<sup>#</sup> Instauración prolongada y/o retardada de neutropenia después de una tanda de R-FC en la LCC no tratada previamente o recidivante/refractaria.

El recuento se basó en frecuencia únicamente en las reacciones graves definidas en los estudios clínicos como grado  $\geq 3$  de los Criterios Comunes de Toxicidad del NCI.

Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

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

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

### Formulación subcutánea

Las reacciones cutáneas locales, incluidas las reacciones en el lugar de la inyección, eran muy comunes ( $\geq 1/10$ ) en los pacientes que recibieron MABTHERA® SC.

En el estudio de fase III SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones cutáneas locales hasta en el 23% de los pacientes que recibieron MABTHERA® SC. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes en el grupo de MABTHERA® SC fueron el eritema en el lugar de la inyección (13%), el dolor en el lugar de la inyección (8%) y el edema en el lugar de la inyección (4%).

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

Por lo demás, el perfil de seguridad de MABTHERA® SC era de otra manera comparable a la de la formulación IV.

No se observaron casos de anafilaxis o reacciones de hipersensibilidad graves, síndrome de liberación de citoquinas o de síndrome de lisis tumoral después de la administración subcutánea en el programa de desarrollo de MABTHERA® SC.

### **Más información sobre reacciones adversas graves seleccionadas:**

#### Formulación intravenosa

##### Reacciones relacionadas con la administración

##### *Monoterapia durante 4 semanas*

En más del 50% de los pacientes de los estudios clínicos se notificaron signos y síntomas indicativos de reacción relacionada con la infusión, predominantemente durante la primera infusión. En asociación con la infusión de MABTHERA® IV se han producido hipotensión, fiebre, escalofríos, urticaria, broncoespasmo, angioedema, náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubefacción y dolor en el sitio de la enfermedad, como parte de un complejo sintomático relacionado con la infusión. También se han observado algunos rasgos de síndrome de lisis tumoral.

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

Reacciones graves relacionadas con la infusión se produjeron en hasta un 12% de todos los pacientes en el primer ciclo de MABTHERA® IV en asociación con quimioterapia. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con la repetición de las infusiones y es inferior al 1% en cada ciclo. Otras reacciones descritas han sido dispepsia, erupción, hipertensión, taquicardia y ciertos rasgos de síndrome de lisis tumoral. También se han notificado infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

#### Formulación subcutánea

El riesgo de reacciones agudas asociadas con la administración asociada a la formulación subcutánea de MABTHERA® se evaluó en tres estudios clínicos.

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

En el estudio SABRINA (BO22334), reacciones graves relacionadas con la administración (grado≥3) se informaron en dos pacientes (1%) después de la administración de MABTHERA® SC (Estos eventos consistieron en erupción en el lugar de la inyección y sequedad de boca de Grado 3).

#### Formulación Intravenosa

Infecciones

##### *Monoterapia durante 4 semanas*

MABTHERA® IV provocó la depleción de células B en un 70 – 80% de los pacientes, pero sólo en una minoría de ellos se acompañó de una reducción de las inmunoglobulinas séricas. Se describieron infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y de etiología desconocida, independientemente de la valoración causal, en el 30,3% de 356 pacientes. En un 3.9% de los pacientes se describieron infecciones graves (Grado 3 o 4), incluyendo sepsis.

##### *Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años*

Durante el tratamiento con MABTHERA® IV se han observado frecuencias más altas de infección en general, incluidas infecciones de grado 3 y 4. No se observó toxicidad acumulativa por lo que respecta a las infecciones notificadas tras el periodo de mantenimiento de 2 años.

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

*Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los linfomas difusos de células B grandes [LDCBG], R-FC en la LLC)*

No se ha observado una mayor frecuencia de infecciones o infestaciones. Las infecciones más frecuentes eran de las vías respiratorias superiores y se notificaron en el 12,3% de los pacientes tratados con R-CVP y el 16,4% de los que recibieron CVP. Infecciones graves se notificaron en el 4,3% de los pacientes tratados con R-CVP y el 4,4% de los que recibieron CVP. En este estudio no se notificó ninguna infección potencialmente letal.

En el estudio con R-CHOP, la incidencia global de infecciones de Grado 2 a 4 fue del 45,5% en el grupo de R-CHOP y del 42,3% en el grupo de CHOP. Las infecciones micóticas de grado 2 a 4 fueron más frecuentes en el grupo de R-CHOP (4,5% frente a 2,6% en el grupo de CHOP); esta diferencia se debió a una mayor incidencia de candidiasis localizadas durante el periodo de tratamiento. La incidencia de herpes zoster de Grado 2 a 4 fue también mayor en el grupo de R-CHOP (4,5%) que en el grupo de CHOP (1,5%); de los 9 casos registrados en el grupo de R-CHOP, 7 ocurrieron durante la fase de tratamiento. La proporción de pacientes con infecciones de grado 2 a 4 o neutropenia febril fue del 55,4% en el grupo de R-CHOP y del 51,5% en el grupo de CHOP.

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

### *Reacciones hematológicas*

#### *Monoterapia durante 4 semanas*

Neutropenia grave (Grado 3 y 4) se notificó en el 4,2% de los pacientes; anemia grave, en el 1,1%, y trombocitopenia grave, en el 1,7%.

#### *Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años*

La incidencia de leucocitopenia (grupo de observación: 2%; grupo de MABTHERA® IV: 5%) y neutropenia (grupo de observación: 4%; grupo de MABTHERA® IV: 10%) de grado 3 y 4 fue mayor en el grupo de MABTHERA® IV que en el de observación. La incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 (grupo de observación: 1%; grupo de MABTHERA® IV: < 1%) fue baja. En aproximadamente la mitad de los pacientes con datos disponibles sobre recuperación de células B tras el tratamiento de inducción con MABTHERA® IV transcurrieron 12 o más meses hasta la normalización de las cifras de células B.

#### *Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los linfomas difusos de células B grandes [LDCBG], R-FC en la LLC)*

Durante el tratamiento en los estudios de MABTHERA® IV en asociación con quimioterapia se notificaron habitualmente frecuencias más altas de leucocitopenia de Grado 3 y 4 (R-CHOP 88% frente a CHOP 79%, R-FC 23% frente a FC 12%) y de neutropenia (R-CVP 24% frente a CVP 14%; R-CHOP 97% frente a CHOP 88%, R-FC 30% frente a FC 19% en la LLC no tratada previamente) que con la quimioterapia sola. Ahora bien, la incidencia mayor de neutropenia en los pacientes tratados con MABTHERA® IV y quimioterapia no se acompañó de una incidencia más alta de infecciones e infestaciones que en los que recibieron quimioterapia sola. En estudios de LLC no tratada previamente y LLC recidivante/refractaria se ha observado que en algunos casos la neutropenia se prolongó o se manifestó tardíamente tras el tratamiento en el grupo de MABTHERA® IV más FC.

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

## *Trastornos cardiovasculares*

### *Monoterapia durante 4 semanas*

En el 18,8% de los pacientes se describieron acontecimientos adversos de tipo cardiovascular durante el periodo de tratamiento. Los más frecuentes fueron hipotensión e hipertensión. Se notificaron casos de arritmia de Grado 3 y 4 (incluidas taquicardias ventriculares y supraventricular) y angina de pecho durante una infusión i.v. de MABTHERA®.

### *Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años*

La incidencia de trastornos cardíacos de Grado 3 y 4 fue comparable en los dos grupos. Episodios cardíacos graves se notificaron en < 1% de los pacientes del grupo de observación y el 3% de los del grupo de MABTHERA® IV y consistieron en fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), insuficiencia ventricular izquierda (< 1%) e isquemia miocárdica (< 1%).

### *Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los linfomas difusos de células B grandes [LDCBG], R-FC en la LLC)*

En el estudio con R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de Grado 3 y 4 –sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de taquicardia supraventricular, aleteo auricular o fibrilación auricular– fue superior en el grupo de R-CHOP (6,9%) que en el grupo de CHOP (1,5%). Todas las arritmias se presentaron en relación con la infusión de MABTHERA® IV o estaban asociadas a factores predisponentes, como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes (v. Advertencias y precauciones). No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones adversas cardíacas de Grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o signos de cardiopatía isquémica.

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

## *Concentraciones de IgG*

### *Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años*

Tras el tratamiento de inducción, la mediana de las cifras de IgG estaba por debajo del límite inferior de normalidad (LIN) (< 7 g/L) en ambos grupos: observación y MABTHERA® IV. En el grupo de observación, la mediana de las cifras de IgG aumentó después por encima del LIN; en cambio, durante el tratamiento con MABTHERA® IV se mantuvo constante. La proporción de pacientes con concentraciones de IgG por debajo del LIN fue de aproximadamente el 60% en el grupo de MABTHERA® IV a lo largo de todo el periodo de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36% al cabo de 2 años).

## *Trastornos neurológicos*

### *Politerapia (R-CVP en los LNH; R-CHOP en los linfomas difusos de células B grandes [LDCBG], R-FC en la LLC)*

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

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

### ***Subpoblaciones***

#### *Monoterapia: 4 semanas de tratamiento*

##### *Ancianos (≥ 65 años)*

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

##### *Politerapia*

##### *Ancianos (≥ 65 años)*

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

##### *Enfermedad voluminosa (bulky)*

La incidencia de RA de Grado 3 y 4 fue mayor en los pacientes con enfermedad voluminosa que en los pacientes sin afección voluminosa (25,6% frente al 15,4%). En cambio, la incidencia de RA de cualquier tipo fue similar en ambos grupos (92,3% en el de enfermedad voluminosa frente al 89,2% en el de enfermedad no voluminosa).

##### *Retratamiento con monoterapia*

El porcentaje de pacientes que notificaron RA de cualquier tipo o RA de Grado 3 y 4 tras el retratamiento con nuevos ciclos de MABTHERA® IV fue similar al descrito tras la exposición inicial (95,0% frente al 89,7% para cualquier RA y 13,3% frente al 14,8% para RA de Grado 3 y 4).

### ***Experiencia de los ensayos clínicos en la artritis reumatoide***

#### *Formulación intravenosa*

A continuación, se resume el perfil de seguridad de MABTHERA® IV en el tratamiento de pacientes con AR moderada o grave. En la población expuesta, más de 3000 pacientes recibieron como mínimo una tanda de tratamiento y se los mantuvo en seguimiento entre 6 meses y más de 5 años, equivaliendo la exposición global a 7198 años-paciente; aproximadamente 2300 pacientes recibieron dos o más tandas de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

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

Se administraron 2 veces 1000 mg o 2 veces 500 mg de MABTHERA® IV, separadas por un intervalo de dos semanas, además de metotrexato (10 – 25 mg/semana) (v.2.2 Posología y forma de administración, Artritis Reumatoide).

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

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

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuente</b>	<b>Frecuente</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	infección respiratoria alta, infección urinaria	bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis (pie de atleta)
<b>Trastornos del sistema inmunitario/ Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	reacciones relacionadas con la infusión	*reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación faríngea, sofocos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>		hipercolesterolemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	cefalea	parestesias, migraña, mareos, ciática
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		alopecia
<b>Trastornos psíquicos</b>		depresión, ansiedad
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras bucales, dolor epigástrico
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis

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

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

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

#### *Múltiples ciclos de tratamiento:*

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

#### **Más información sobre reacciones adversas medicamentosas seleccionadas:**

##### *Reacciones relacionadas con la infusión:*

En los estudios clínicos en la AR, las RA más frecuentes tras la administración de MABTHERA® IV fueron las RRI. De los 3095 pacientes tratados con MABTHERA® IV, 1077 (35%) experimentaron al menos una RRI. La inmensa mayoría de las RRI eran de grado 1 o 2 según los criterios NCI-CTC. En los estudios clínicos, menos del 1% de los pacientes (14 de 3095) con AR que habían recibido una infusión de MABTHERA® IV, en cualquier dosis, experimentaron una RRI grave. No hubo ninguna RRI de grado 4 según los criterios NCI-CTC y ninguna muerte por RRI en los estudios clínicos (v. 2.6 Reacciones adversas, Experiencia tras la comercialización, Artritis Reumatoide). La proporción de acontecimientos de Grado 3 según los criterios NCI-CTC y de RRI que condujeron al abandono disminuyó progresivamente y estos fueron raros a partir del ciclo 3.

En 720 de 3095 (23%) pacientes se observaron signos o síntomas indicativos de RRI (es decir, náuseas, prurito, fiebre, urticaria/exantema, escalofríos, pirexia, estornudos, edema angioneurótico, irritación faríngea, tos y broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) tras la primera infusión de la primera exposición a MABTHERA® IV. La premedicación con glucocorticoides por vía i.v. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones (v. Advertencias y precauciones).

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

##### *Infecciones:*

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

### *Neoplasias malignas:*

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

### **Alteraciones analíticas**

#### Formulación intravenosa

##### *Pacientes con artritis reumatoide*

En pacientes tratados con MABTHERA® IV se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite de la normalidad). Cifras bajas de IgG o IgM no provocaron ningún aumento de la tasa de infección en general ni de infecciones graves.

En estudios clínicos en pacientes con AR se observaron episodios de neutropenia asociados con la administración de MABTHERA® IV tras la primera tanda de administración, en la mayoría de los casos transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede presentarse varios meses después de la administración de MABTHERA® IV.

En periodos controlados con placebo de estudios clínicos, el 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con MABTHERA® IV y el 0,27% (2/731) de los que recibieron placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron, respectivamente, de 1,06 y 0,53 por 100 años-paciente tras la primera tanda de tratamiento y de 0,97 y 0,88 por 100 años-paciente después de múltiples tandas. Por tanto, la neutropenia puede considerarse una reacción medicamentosa adversa de la primera tanda solamente. El momento de la instauración de la neutropenia fue variable. En los estudios clínicos, la neutropenia no se asoció con un aumento de infecciones graves, y la mayoría de los pacientes siguieron recibiendo nuevos ciclos de MABTHERA® IV tras episodios de neutropenia.

##### *Pacientes adultos que presentan granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) o poliangitis microscópica (PAM)*

En el ensayo clínico de inducción de la remisión, al cabo de 6 meses, el 27%, 58% y 51% de los pacientes del grupo de MABTHERA® IV con valores basales normales de inmunoglobulinas presentaban cifras bajas de IgA, IgG e IgM, respectivamente, frente al 25%, 50% y 46% del grupo de ciclofosfamida.

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

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

En el ensayo clínico de la terapia de mantenimiento, la incidencia de la neutropenia de cualquier grado fue del 0 % en los pacientes tratados con MABTHERA® IV frente al 5 % en los pacientes tratados con azatioprina

## **Experiencia tras la comercialización**

### Formulación intravenosa

#### *Pacientes con linfoma no Hodgkin o leucemia linfocítica crónica*

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

Tras la comercialización de MABTHERA® IV se han descrito nuevos casos de RRI graves (v. Advertencias y precauciones).

En el marco del programa de farmacovigilancia continua de MABTHERA® IV, se han observado las siguientes RA graves:

#### *Aparato cardiovascular:*

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

#### *Aparato respiratorio:*

Se han observado casos de fracaso o insuficiencia respiratoria e infiltración pulmonar asociadas a reacciones relacionadas con la infusión (v. Advertencias y precauciones). Además de episodios pulmonares asociados con la infusión, se ha descrito enfermedad pulmonar intersticial, en algunos casos letales.

#### *Sistema hemolinfático:*

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

#### *Piel, faneras y extremidades:*

En raras ocasiones se han notificado reacciones ampollares graves, incluidos algunos casos letales de necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson.

#### *Sistema nervioso:*

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

En raras ocasiones se ha descrito neuropatía craneal con o sin neuropatía periférica.

Se han observado signos y síntomas de neuropatía craneal (por ejemplo: pérdida importante de la vista, el oído u otros sentidos, parálisis facial) en diversos momentos, hasta varios meses después de concluido el tratamiento con MABTHERA® IV.

### *Trastornos generales:*

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

### *Infecciones e infestaciones:*

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

Progresión del sarcoma de Kaposi se ha observado en pacientes expuestos a MABTHERA® IV con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos se produjeron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes presentaban positividad para el VIH.

### *Tubo digestivo:*

Se ha observado perforación gastrointestinal, letal en algunos casos, en pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con MABTHERA® IV en asociación con quimioterapia.

### *Artritis reumatoide (AR)*

Como parte de la vigilancia tras la comercialización de la seguridad de MABTHERA®, los siguientes han sido observados en AR y son también esperados, si no ya vistos, en pacientes con GPA/PAM:

### *Infecciones e infestaciones*

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva, y reactivación de la infección de hepatitis B.

### *Trastornos generales*

Se han reportado reacciones del tipo enfermedad del suero.

### *Piel, faneras y extremidades:*

En raras ocasiones se han notificado reacciones ampollares graves, incluidos algunos casos letales de necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson.

### *Sistema hemolinfático:*

Se han reportado casos raros de episodios neutropénicos, incluida neutropenia de inicio tardío y persistente grave, asociados en algunos casos con infección letal.

### *Sistema nervioso:*

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

### *Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración:*

Se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión con un desenlace fatal (v. Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

### *Alteraciones analíticas*

#### Formulación intravenosa

### *Linfomas no Hodgkins*

### *Sistemas sanguíneo y linfático:*

En raras ocasiones se ha instaurado neutropenia más de cuatro semanas después de la última infusión de MABTHERA® IV.

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

### **Posología y modo de administración:**

#### *Instrucciones generales.*

#### Formulación intravenosa y subcutánea

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

Es importante verificar el etiquetado del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación (IV o SC) y la dosis farmacéutica correctas, según lo prescrito.

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

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de cambiar o alternar MABTHERA® IV con productos que son biosimilares pero que no se consideran intercambiables. En consecuencia, es necesario evaluar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo de este cambio o alternancia.

#### *Premedicación y medicación profiláctica.*

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

En los pacientes adultos con LNH o LLC también se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si MABTHERA® no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Se administrará premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes con AR deben recibir 100 mg de metilprednisolona por vía IV, cuya administración concluirá 30 minutos antes de cada infusión de MABTHERA® IV

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

*Ajustes posológicos durante el tratamiento.*

No se recomienda reducir la dosis de MABTHERA®. Cuando MABTHERA® se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de la quimioterapia.

#### Formulación intravenosa

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

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

#### **Velocidad de infusión de la formulación intravenosa**

##### Primera infusión intravenosa:

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

##### Infusiones intravenosas posteriores:

Las infusiones posteriores de MABTHERA® IV pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

*Dosis habitual.*

Linfomas no Hodgkin de bajo grado o foliculares del adulto

#### Formulación intravenosa

*Tratamiento inicial*

- Monoterapia intravenosa

La dosis recomendada de MABTHERA® IV en monoterapia para pacientes adultos es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada en infusión intravenosa (v. subsección Velocidad de Infusión de la formulación intravenosa), una vez por semana, durante 4 semanas.

- Terapia combinada intravenosa

La dosis recomendada de MABTHERA® IV en asociación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por ciclo, durante un total de:

- 8 ciclos de (IV) con CVP (21 días/ciclo)
- 8 ciclos de (IV) con MCP (28 días/ciclo)

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

MABTHERA® IV debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia tras la administración i.v. del componente glucocorticoide de la quimioterapia (si procede).

#### *Retratamiento tras una recaída*

Pueden recibir MABTHERA® (375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en infusión i.v. semanal, durante 4 semanas) los pacientes que hayan respondido inicialmente a este medicamento (v. Ensayos clínicos/eficacia, Retratamiento, 4 dosis a intervalos semanales).

#### *Terapia de mantenimiento*

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

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

#### *Primera administración: formulación intravenosa.*

La primera administración de MABTHERA® debe hacerse siempre mediante infusión IV en una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

#### *Administraciones posteriores: formulación subcutánea.*

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MABTHERA® intravenosa en infusión, seguirán recibiendo MABTHERA® intravenosa en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis intravenosa completa.

En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MABTHERA® intravenosa en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MABTHERA® pueden administrarse por vía subcutánea usando la formulación de MABTHERA® subcutánea.

Tratamiento inicial.

#### *Terapia combinada subcutánea.*

MABTHERA® subcutáneo debe ser administrado en el día 0 o el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si es aplicable.

La dosis recomendada en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal de MABTHERA® intravenosa en el primer ciclo, y posteriormente inyección subcutánea de MABTHERA® en una dosis fija de 1400 mg, independientemente del área de la superficie corporal del paciente.

- 1<sup>er</sup> ciclo IV con CVP + 7 ciclos de SC con CVP (21 días/ciclo)
- 1<sup>er</sup> ciclo de IV con CHOP + 7 ciclos de SC con CHOP (21 días / ciclo)

#### *Tratamiento de mantenimiento.*

Pacientes previamente no tratados después de la respuesta al tratamiento de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con MABTHERA® subcutáneo en una dosis fija de 1400 mg una vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años (12 administraciones en total).

Los pacientes que han sufrido una recidiva después del tratamiento de inducción o que no han respondido al mismo pueden recibir terapia de mantenimiento con MABTHERA® subcutáneo en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 administraciones en total).

Linfomas no Hodgkins difusos de células B grandes del adulto.

#### Formulación intravenosa

En pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de linfocitos B grandes, MABTHERA® IV debe utilizarse en asociación con el régimen CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de MABTHERA® IV es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos tras la administración i.v. del componente glucocorticoide de CHOP.

#### Primera administración: formulación intravenosa.

La primera administración de MABTHERA® intravenoso debe ser administrada por infusión intravenosa a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

#### *Administraciones posteriores: Formulación subcutánea.*

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MABTHERA® intravenoso en infusión, seguirán recibiendo MABTHERA® intravenoso en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis intravenosa completa.

En los pacientes que son capaces de recibir la dosis de infusión de MABTHERA® intravenoso completa, la segunda dosis o las dosis posteriores de MABTHERA® se puede dar por vía subcutánea usando la formulación de MABTHERA® subcutáneo.

La dosis recomendada de MABTHERA® subcutáneo es una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos (primer ciclo de IV con CHOP + 7 ciclos de SC con CHOP; 8 ciclos en total) después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP.

#### *Leucemia linfocítica crónica*

#### Sólo formulación intravenosa

La dosis recomendada de MABTHERA® IV en asociación con quimioterapia para pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva/refractarios es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada el día 1 del primer ciclo, seguida de 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo siguiente, hasta un total de 6 ciclos (v. Ensayos clínicos / Eficacia). La quimioterapia debe administrarse después de la infusión de MABTHERA® IV.

## *Artritis reumatoide*

### Sólo formulación intravenosa

Un ciclo de MABTHERA® IV consiste en dos infusiones IV de 1000mg. La dosis recomendada de MABTHERA® IV es de 1000 mg en infusión IV, seguida dos semanas después de la segunda infusión IV de 1000 mg.

La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior, repitiendo el tratamiento si queda actividad residual de la enfermedad o cuando la actividad de la enfermedad regrese a un nivel superior a DAS28-ESR de (tratamiento a remisión) (*ver sección Ensayos clínicos / Eficacia en Artritis Reumatoide*). Los pacientes pueden recibir más ciclos no antes de las 16 semanas del ciclo anterior.

### Infusiones alternativas posteriores más rápidas con la concentración de 4 mg/mL en un volumen de 250 mL:

Si en la infusión anterior administrada según la pauta original los pacientes no sufrieron ninguna reacción adversa grave relacionada con la infusión, se puede administrar la infusión durante 120 minutos en las infusiones posteriores. Se comienza a una velocidad de 250 mg/h durante los 30 primeros minutos y se continúa con 600 mg/h en los 90 minutos siguientes. Si la infusión de 120 minutos se tolera, puede usarse la misma velocidad de infusión alternativa de 120 minutos en las infusiones y los ciclos posteriores.

A los pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente importante, incluidas las arritmias o reacciones a la infusión previas graves a cualquier biomedicamento o a MABTHERA® no se les debe administrar la infusión de 120 minutos.

### Pautas posológicas especiales.

#### *Uso en pediatría:*

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de MABTHERA® en niños y adolescentes.

#### *Uso en geriatría:*

No se requieren ajustes posológicos en los ancianos (edad  $\geq$  65 años).

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Hasta el presente son limitados los datos sobre la posibilidad de interacción farmacológica con MABTHERA®.

En los pacientes con LLC, la coadministración con MABTHERA® IV no parecía tener algún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó algún efecto de la fludarabina ni de la ciclofosfamida en la farmacocinética de MABTHERA®.

La coadministración de metotrexato no tenía algún efecto en la farmacocinética de MABTHERA® en los pacientes con AR.

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

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con MABTHERA® recibieron tratamiento ulterior con otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAME); de ellos, 240

recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infección grave durante el tratamiento con MABTHERA® (antes del FAME biológico) fue de 6,1 por 100 pacientes/año frente a 4,9 por 100 pacientes/año tras el tratamiento con el FAME biológico

### **Uso en embarazo y lactancia:**

#### Formulación intravenosa y subcutánea

Embarazo.

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

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

La formulación sc contiene hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20). Para reducir el riesgo potencial adicional de toxicidad embriofetal debido a la exposición a rHuPH20, los pacientes que conciben mientras son tratados con MABTHERA® SC, deben interrumpir el tratamiento con la formulación SC

#### Lactancia.

La IgG materna pasa a la leche y se ha señalado que el rituximab se excreta, en concentraciones bajas, en la leche materna humana. Dado que se desconoce la trascendencia clínica que pueda tener esto, MABTHERA® no debe administrarse a mujeres lactantes.

### **Fertilidad:**

#### Formulación intravenosa y subcutánea

##### *Mujeres y hombres con posibilidad de procrear*

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

##### *Datos en animales*

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

##### Anticoncepción

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

### **Uso en pediatría:**

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de MABTHERA® en niños y adolescentes. Se ha observado hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con MABTHERA® IV, en algunos casos grave y que requirió tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas durante largo tiempo (v. *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en pacientes pediátricos.

**Uso en geriatría:**

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

**Insuficiencia renal**

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

**Insuficiencia hepática**

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

**Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

MABTHERA® tiene un efecto nulo o despreciable en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

**Sobredosis:**

Está disponible experiencia limitada de ensayos clínicos en humanos con dosis superiores a las dosis intravenosas aprobadas de MABTHERA®. La dosis más alta IV probada en seres humanos hasta a fecha es 5000 mg (2.250 mg/m<sup>2</sup>), probado en un estudio de escalado de dosis en pacientes con leucemia linfocítica crónica. No se identificaron señales de seguridad adicionales. Los pacientes que experimentan sobredosis, deben tener la interrupción inmediata de su infusión y ser estrechamente monitorizados.

Tres pacientes del ensayo de MABTHERA® SC SABRINA (BO22334) recibieron inadvertidamente la formulación SC por vía IV hasta una dosis máxima de rituximab de 2.780 mg, sin algún efecto adverso. Los pacientes que experimentan sobredosis o errores de medicación con MABTHERA® SC, deben ser estrechamente monitorizados.

Se debe considerar la idoneidad de controlar regularmente el hemograma completo y tener en cuenta el mayor riesgo de infección mientras dura la depleción de células B.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01XC02.

Grupo farmacoterapéutico: L - agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01 - agentes antineoplásicos, L01X - otros agentes antineoplásicos, L01XC - anticuerpos monoclonales.

***Mecanismo de acción.***

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

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

linfomas de células B humanas farmacorresistentes a los efectos citotóxicos de determinados quimioterápicos.

El recuento de células B periféricas descendió hasta valores inferiores a la normalidad tras la primera dosis de MABTHERA®. En los pacientes tratados de neoplasias hematológicas, la recuperación de la cifra de células B comenzó dentro de los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento, normalizándose por lo general en el plazo de 12 meses de concluido éste, aunque en algunos pacientes puede tardar más.

En los pacientes con artritis reumatoide, la duración de la depleción de células B varió de unos a otros. La mayoría de ellos continuaron recibiendo tratamiento antes de la recuperación plena de las células B. Una pequeña proporción de pacientes tuvo depleción periférica de células B, con duración de dos años o más después de la última dosis de MABTHERA® IV.

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

*Ensayos clínicos / Eficacia.*

Formulación intravenosa

**Linfomas no Hodgkin de bajo grado o foliculares**

**Monoterapia con MABTHERA® IV**

*Tratamiento inicial, 4 dosis a intervalos semanales*

En el estudio clínico fundamental, 166 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B recidivante o quimiorresistente recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de MABTHERA® en infusión i.v. semanal hasta completar cuatro dosis. La tasa global de respuesta (TGR) en la población con intención de tratar (ITT) fue del 48% (IC del 95%: 41 – 56%), con un 6% de respuestas completas (RC) y un 42% de respuestas parciales (RP). La mediana proyectada del tiempo hasta la progresión (TTP) en los pacientes respondedores fue de 13,0 meses.

En un análisis de subgrupos, la TGR fue mayor en los pacientes con los subtipos histológicos B, C y D de la *International Working Formulation* (IWF) que en los que presentaban el subtipo A (58% y 12%, respectivamente), en los pacientes cuya lesión más grande era < 5 cm frente a aquellos con un diámetro máximo de las lesiones > 7 cm (53% y 38%, respectivamente) y, asimismo, mayor en los recidivantes con enfermedad quimiosensible que en los recidivantes con enfermedad quimiorresistente (definida como duración de la respuesta < 3 meses) (50% y 22%, respectivamente). La TGR fue del 78% en los pacientes que habían recibido previamente un autotrasplante de médula ósea (ATMO) frente al 43% en los pacientes sin ATMO. No se apreciaron efectos estadísticamente significativos (prueba exacta de Fisher) sobre la respuesta a MABTHERA® IV para las siguientes variables: edad, sexo, grado del linfoma, diagnóstico inicial, presencia o ausencia de afección voluminosa, LDH normal o elevada, presencia de enfermedad extraganglionar.

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

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

#### *Tratamiento inicial, 8 dosis a intervalos semanales*

En un estudio clínico multicéntrico con un solo grupo, 37 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B recidivante o quimiorresistente recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de MABTHERA® en infusión i.v. semanal hasta completar ocho dosis. La TGR fue del 57% (IC del 95%: 41-73%; RC: 14%; RP: 43%), con una mediana proyectada del tiempo hasta la progresión de 19,4 meses (intervalo: 5,3 – 38,9 meses) en los pacientes respondedores.

#### *Tratamiento inicial, enfermedad voluminosa, 4 dosis a intervalos semanales*

En los datos combinados de tres estudios, 39 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B recidivante o quimiorresistente, con afección voluminosa (lesión ≥ 10 cm de diámetro), recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> de MABTHERA® en infusión i.v. semanal hasta completar cuatro dosis. La TGR fue del 36% (IC del 95%: 21 – 51%; RC: 3%; RP: 33%), con una mediana del TTP de 9,6 meses (intervalo: 4,5 – 26,8 meses) en los pacientes respondedores.

#### *Retratamiento, 4 dosis a intervalos semanales*

En un estudio multicéntrico con un solo grupo, 58 pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B recidivante o quimiorresistente que habían tenido una respuesta clínica objetiva a un ciclo anterior de MABTHERA® IV recibieron retratamiento con 375 mg/m<sup>2</sup> de MABTHERA® en infusión i.v. semanal hasta completar cuatro dosis. Tres de ellos habían recibido dos ciclos de MABTHERA® IV antes del reclutamiento, por lo que recibieron una tercera tanda en el estudio. Dos pacientes recibieron dos veces retratamiento en el estudio. La TGR de los 60 retratamientos del estudio fue del 38% (IC del 95%: 26 – 51%; RC: 10%; RP: 28%), con una mediana proyectada del TTP de 17,8 meses (intervalo: 5,4 – 26,6 meses) en los pacientes respondedores. Este resultado aventaja al TTP obtenido tras la tanda anterior de MABTHERA® IV (12,4 meses).

### **MABTHERA® IV en asociación con quimioterapia**

#### *Tratamiento inicial*

En un estudio abierto y aleatorizado, un total de 322 pacientes con linfoma folicular no tratado previamente recibieron, bien quimioterapia CVP (750 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida, 1,4 mg/m<sup>2</sup> de vincristina hasta un máximo de 2 mg el día 1 y 40 mg/m<sup>2</sup>/día de prednisolona los días 1 a 5) cada 3 semanas durante 8 ciclos, bien 375 mg/m<sup>2</sup> de MABTHERA® IV con CVP (R-CVP). MABTHERA® IV se administró en el primer día de cada ciclo de tratamiento. Un total de 321 pacientes (R-CVP: 162; CVP: 159) recibieron tratamiento y fueron evaluados para determinar la eficacia.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 53 meses. En la variable principal de valoración, el tiempo hasta el fracaso terapéutico, R-CVP proporcionó un beneficio significativo sobre CVP (27 frente a 6,6 meses,  $p < 0,0001$ , prueba de rangos logarítmicos). La proporción de pacientes con respuesta tumoral (RC, RC no confirmada, RP) fue significativamente más alta ( $p < 0,0001$ , prueba de  $\chi$  cuadrado) en el grupo de R-CVP (80,9%) que en el grupo de CVP (57,2%). El tratamiento con R-CVP prolongó significativamente el tiempo hasta la progresión de la enfermedad o la muerte en comparación con CVP (33,6 y 14,7 meses, respectivamente;  $p < 0,0001$ , prueba de rangos logarítmicos). La mediana de la

duración de la respuesta fue de 37,7 meses en el grupo de R-CVP y de 13,5 meses en el grupo de CVP ( $p < 0,0001$ , prueba de rangos logarítmicos). La diferencia de supervivencia global entre los grupos de tratamiento revelaba un fuerte beneficio clínico ( $p=0,029$ , prueba de rangos logarítmicos con estratificación por centros): la tasa de supervivencia a los 53 meses fue del 80,9% en el grupo de R-CVP y del 71,1% en el grupo de CVP.

Los resultados de otros tres estudios aleatorizados con MABTHERA® en asociación con una quimioterapia distinta a CVP (CHOP, MCP, CHVP/interferón alfa) también evidenciaron mejoras significativas de la tasa de respuesta, los parámetros dependientes del tiempo y la supervivencia global. En la tabla 4 se resumen los resultados principales de los cuatro estudios.

**Tabla 4 Resumen de los resultados principales de cuatro estudios de fase III aleatorizados en los que se evaluaron los beneficios de MABTHERA® IV en asociación con diferentes regímenes de quimioterapia en linfomas foliculares**

Estudio	Tratamiento, n	Mediana de seguimiento, meses	TRG, %	RC, %	Mediana de THF/SLP/SSA, meses	Tasa de SG, %
<b>M39021</b>	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Mediana de THP: 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 de THF: 2.6 años No se alcanzó $p < 0,001$	18 meses 90 95 $p=0.016$
<b>OSHO-39</b>	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Mediana de SLP: 28.8 No se alcanzó $p < 0,0001$	48 meses 74 87 $p=0.0096$
<b>FL2000</b>	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Mediana de SSA: 36 No se alcanzó $p < 0,0001$	42 meses 84 91 $p=0.029$

THP: tiempo hasta la progresión o la muerte

SLP: supervivencia libre de progresión

THF: tiempo hasta el fracaso del tratamiento

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

SSA: Supervivencia sin acontecimientos

### **Terapia de mantenimiento con MABTHERA® IV**

#### *LNH folicular no tratado previamente*

En un ensayo de fase III prospectivo, multicéntrico, internacional, sin enmascaramiento, 1193 pacientes con linfoma folicular avanzado no tratado previamente recibieron tratamiento de inducción con R-CHOP ( $n = 881$ ), R-CVP ( $n = 268$ ) o R-FCM ( $n = 44$ ), según el criterio del investigador. Respondieron al

tratamiento de inducción un total de 1078 pacientes, 1018 de los cuales habían sido asignados aleatoriamente a la terapia de mantenimiento con MABTHERA® IV ( $n = 505$ ) o a la observación ( $n = 513$ ). Los dos grupos de tratamiento estaban adecuadamente equilibrados en lo que respecta a las características iniciales y al estado clínico. La terapia de mantenimiento con MABTHERA® IV consistió en una infusión única de MABTHERA® i.v. de  $375 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal, administrada cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años.

El análisis principal preespecificado se llevó a cabo tras un periodo de observación de 25 meses (mediana) desde la aleatorización, la terapia de mantenimiento con MABTHERA® IV dio lugar a una mejoría clínica y estadísticamente significativa de la variable de valoración principal, la SLP evaluada por el investigador, en comparación con la observación en pacientes con LNH folicular que no habían sido tratados previamente (v. tabla 5). Esta mejoría de la SLP fue confirmada por un comité de revisión independiente (CRI).

También se observó una ventaja significativa de la terapia de mantenimiento con MABTHERA® IV en lo que respecta a los criterios de valoración secundarias: la supervivencia sin acontecimientos (SSA), el tiempo transcurrido hasta el siguiente tratamiento contra el linfoma (TSTL) y la tasa de respuesta global (TRG) (v. tabla 5).

Los datos obtenidos en el seguimiento ampliado de pacientes del estudio (mediana de seguimiento de 9 años) confirmaron el beneficio a largo plazo de la terapia de mantenimiento con MABTHERA®/Rituxan i.v. en lo que se refiere a la SSP, la SSE, el tiempo transcurrido hasta el siguiente tratamiento contra el linfoma y el tiempo transcurrido hasta el siguiente tratamiento quimioterápico (v. tabla 5).

**Tabla 5 Cuadro general de los resultados relativos a la eficacia de la terapia de mantenimiento con MABTHERA® IV en comparación con la observación (mediana del periodo de seguimiento de 25 meses y 9 años – Análisis final)**

	Análisis principal (mediana del seguimiento: 25 meses)		Análisis final (mediana del seguimiento: 9,0 años)	
	Observación N = 513	MABTHERA®/ Rituxan N = 505	Observación N = 513	MABTHERA®/Rituxan N = 505
<b>Variable principal de valoración de la eficacia</b>				
Supervivencia sin progresión (mediana)	NA	NA	4,06 años	10,49 años
Valor $p$ (prueba del orden logarítmico)	<0,0001		<0,0001	
Cociente de riesgos instantáneos ( <i>hazard ratio</i> ) (IC 95 %)	0,50 (0,39-0,64) 50 %		0,61 (0,52-0,73) 39 %	
Reducción del riesgo				
<b>Variables secundarias de valoración de la eficacia</b>				
Supervivencia global (mediana)	NA	NA	NA	NA
Valor $p$ (prueba del orden logarítmico)	0,7246		0,7953	

Cociente de riesgos instantáneos ( <i>hazard ratio</i> ) (IC 95 %) Reducción del riesgo	0,89 (0,45-1,74) 11 %		1,04 (0,77-1,40) -6 %
Supervivencia sin eventos (mediana) Valor <i>p</i> (prueba del orden logarítmico) Cociente de riesgos instantáneos ( <i>hazard ratio</i> ) (IC 95 %) Reducción del riesgo	38 meses <0,0001 0,54 (0,43-0,69) 46 %	NA	4,04 años <0,0001 0,64 (0,54-0,76) 36 %
TSTL (mediana) Valor <i>p</i> (prueba del orden logarítmico) Cociente de riesgos instantáneos ( <i>hazard ratio</i> ) (IC 95 %) Reducción del riesgo	NA 0,0003 0,61 (0,46-0,80) 39 %	NA	6,11 años <0,0001 0,66 (0,55-0,78) 34 %
TSTQ (mediana) Valor <i>p</i> (prueba del orden logarítmico) Cociente de riesgos instantáneos ( <i>hazard ratio</i> ) (IC 95 %) Reducción del riesgo	NA 0,0011 0,60 (0,44-0,82) 40 %	NA	9,32 años 0,0004 0,71 (0,59-0,86) 39 %
Tasa de respuesta global* Valor <i>p</i> (prueba de la $\chi^2$ ) Cociente de riesgos instantáneos ( <i>hazard ratio</i> ) (IC 95 %)	55 % <0,0001 2,33 (1,73-3,15)	74 %	61 % <0,0001 2,43 (1,84-3,22)
Tasa de respuesta completa (RC/RC <sub>no confirmada</sub> )* Valor <i>p</i> (prueba de la $\chi^2$ ) Cociente de riesgos instantáneos ( <i>hazard ratio</i> ) (IC 95 %)	48 % <0,0001 2,21 (1,65-2,94)	67 %	53 % <0,0001 2,34 (1,80-3,03)

\* Al final del período de mantenimiento o de observación; los resultados del análisis final se basan en una mediana de seguimiento de 73 meses.

NA: no se había alcanzado en fecha límite de obtención de datos clínicos; TSTQ: tiempo transcurrido hasta el siguiente tratamiento quimioterápico; TSTL: tiempo transcurrido hasta el siguiente tratamiento contra el linfoma; TRG: tasa de respuesta global.

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

#### *LNH folicular recidivante/refractario*

En un estudio de fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, 465 pacientes con LNH

folicular recidivante/refractario fueron distribuidos aleatorizadamente en una primera fase a recibir tratamiento de inducción con CHOP (n=231) o MABTHERA® IV + CHOP (R-CHOP, n=234). Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a características basales y estado clínico. En una segunda fase, se aleatorizó a un total de 334 pacientes con remisión completa o parcial tras el tratamiento de inducción para recibir tratamiento de mantenimiento con MABTHERA® IV (n=167) o permanecer solamente en observación (n=167). El tratamiento de mantenimiento con MABTHERA® IV consistió en una infusión de MABTHERA® IV de 375 mg/m<sup>2</sup> cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de dos años.

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

**Tabla 6 Fase de inducción: sinopsis de los resultados de la eficacia de CHOP y R-CHOP (mediana del tiempo de observación: 31 meses)**

	CHOP	R-CHOP	Valor de p	Reducción del riesgo <sup>1)</sup>
<b>Variables principales de la eficacia</b>				
TGR <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
<b>Variables secundarias de la eficacia</b>				
SG (mediana)	NA	NA	0,0508	32%
SLP (mediana)	19,4 meses	33,2 meses	0,0001	38%

<sup>1)</sup> Las estimaciones se efectuaron por *hazard ratios* (razón de riesgos instantáneos).

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

Abreviaturas: nd: no disponible; NA: no alcanzado; TGR: tasa global de respuesta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SG: supervivencia global; SLP: sobrevida libre de progresión.

Para los pacientes aleatorizados a la fase de mantenimiento del estudio, la mediana de observación fue de 28 meses desde la aleatorización para el mantenimiento. La terapia de mantenimiento con MABTHERA® IV se tradujo en una mejoría clínicamente importante y estadísticamente significativa de la variable de valoración principal, SLP (tiempo entre la aleatorización para el mantenimiento y la recaída, la progresión de la enfermedad o la muerte), en comparación con el grupo de sólo observación ( $p < 0,0001$ , prueba de rangos logarítmicos). La mediana de la SLP fue de 42,2 meses en el grupo de mantenimiento con MABTHERA® IV frente a 14,3 meses en el grupo de observación. Aplicando un análisis de regresión de Cox, el riesgo de enfermedad progresiva o fallecimiento disminuyó en un 61% en el grupo de terapia de mantenimiento con MABTHERA® IV en comparación con el grupo de observación (IC del 95%, 45 – 72%). La tasa estimada de supervivencia sin progresión a los 12 meses según el método de Kaplan-Meier era del 78% en el grupo de mantenimiento con MABTHERA® IV frente al 57% en el de observación. Un análisis de la supervivencia global confirmó los beneficios significativos del mantenimiento con MABTHERA® sobre la observación ( $p=0,0039$ , prueba de rangos

logarítmicos). La terapia de mantenimiento con MABTHERA® IV redujo el riesgo de muerte en un 56% (IC del 95%: 22 – 75%).

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

**Tabla 7 Fase de mantenimiento: sinopsis de los resultados de la eficacia de MABTHERA® IV frente a sólo observación (mediana del tiempo de observación: 28 meses)**

Variables de la eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta la aparición de un acontecimiento (meses)			Disminución del riesgo
	observación (n=167)	MABTHERA® (n=167)	Rangos log. valor de p	
<i>Sobrevida libre de progresión (SLP)</i>	14,3	42,2	< 0,0001	61%
<i>Supervivencia global</i>	NA	NA	0,0039	56%
<i>Tiempo hasta nuevo tratamiento del linfoma</i>	20,1	38,8	< 0,0001	50%
<i>Supervivencia sin enfermedad<sup>a</sup></i>	16,5	53,7	0,0003	67%
<b>Análisis de subgrupos</b>				
<u>SLP</u>				
<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%
<u>SG</u>				
<i>CHOP</i>	NA	NA	0,0348	55%
<i>R-CHOP</i>	NA	NA	0,0482	56%

NA: no se alcanzó; <sup>a</sup>: sólo aplicable a los pacientes con RC.

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

La terapia de mantenimiento con MABTHERA® IV se tradujo en beneficios sistemáticos para todos los

subgrupos de estudio [sexo (masculino, femenino), edad ( $\leq 60$  años,  $> 60$  años), estadio (III, IV), estado general según la OMS (0 frente a  $> 0$ ), síntomas B (ausentes, presentes), afectación de la médula ósea (“no” frente a “sí”), IPI (0 – 2 frente a 3 – 5), FLIPI (0 – 1 frente a 2 frente a 3 – 5), número de localizaciones extranodales (0 – 1 frente a  $> 1$ ), número de localizaciones nodales ( $< 5$  frente a  $\geq 5$ ), número de regímenes anteriores (1 frente a 2), mejor respuesta a tratamiento anterior (RC/RP frente a sin cambios/EP), hemoglobina ( $< 12$  g/dl frente a  $\geq 12$  g/dl),  $\beta_2$ -microglobulina ( $< 3$  mg/l frente a  $\geq 3$  mg/l), LDH (elevada, no elevada), salvo en el pequeño subgrupo de pacientes con afección voluminosa.

### *Linfomas No Hodgkin difusos de células B grandes en adultos*

En un ensayo abierto y aleatorizado, un total de 399 pacientes ancianos no tratados previamente (edad: 60 – 80 años) que padecían linfomas difusos de células B grandes recibieron quimioterapia CHOP estándar (ciclofosfamida: 750 mg/m<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 MABTHERA® IV 375 mg/m<sup>2</sup> + CHOP (R-CHOP). MABTHERA® IV se administró en el primer día de cada ciclo de tratamiento.

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

El análisis de todos los parámetros secundarios (tasas de respuesta, supervivencia sin progresión, supervivencia sin enfermedad, duración de la respuesta) corroboró el efecto del tratamiento con R-CHOP comparado con el régimen CHOP. La tasa de respuesta completa después del 8º ciclo fue del 76,2% en el grupo de R-CHOP y del 62,4% en el grupo de CHOP ( $p=0,0028$ ). El riesgo de progresión de la enfermedad disminuyó en un 46%, y el riesgo de recaída, en un 51%.

El índice de riesgo para la supervivencia sin acontecimientos y la supervivencia global (R-CHOP en relación con CHOP) era menor de 0,83 y 0,95, respectivamente, en todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, IPI ajustado por la edad, estadio de Ann Arbor, ECOG,  $\beta_2$ -microglobulina, LDH, albúmina, síntomas B, enfermedad voluminosa, enfermedad extranodal, afectación medular). Según el IPI ajustado por la edad, el régimen R-CHOP se acompañó de mejoras en los resultados tanto en los pacientes de algo riesgo como en los de bajo riesgo.

*Leucemia linfocítica crónica no tratada previamente y recidivante/refractaria*

En dos ensayos abiertos y aleatorizados, un total de 817 pacientes con LLC no tratados previamente y 552 con LLC recidivante/refractaria recibieron quimioterapia FC (fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup>; ciclofosfamida: 250 mg/m<sup>2</sup>; días 1-3) cada 4 semanas, durante 6 ciclos, o MABTHERA® + FC (R-FC). MABTHERA® se administró en una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> durante el primer ciclo un día antes de la quimioterapia y de 500 mg/m<sup>2</sup> el día 1 de cada ciclo siguiente. Se analizó la eficacia en un total de 810 pacientes (R-FC: 403; FC: 407) del estudio del tratamiento de primera línea (v. tabla 8 y tabla 9) y 552 pacientes (R-FC: 276; FC: 276) del estudio de LLC recidivante/refractaria (v. tabla 10).

En el estudio del tratamiento de primera línea, después de un periodo de observación con una mediana de 20,7 meses, la mediana de la supervivencia sin progresión, variable de valoración principal, fue de 40 meses en el grupo de R-FC y de 32 meses en el grupo de FC (p < 0,0001, prueba de rangos logarítmicos) (v. Tabla 8). El análisis de la supervivencia global reveló una supervivencia mejorada en el grupo de R-FC (p = 0,0427, prueba de rangos logarítmicos). Estos resultados fueron confirmados por un seguimiento más largo; después de una mediana de observación de 48.1 meses, la mediana de SLP fue de 55 meses en el grupo R-FC y 33 meses en el grupo FC (p < 0,0001, prueba de rangos logarítmicos) y el análisis de la supervivencia total continuó mostrando un beneficio significativo del tratamiento R-FC contra la quimioterapia sola (p = 0.0319, prueba de rangos logarítmicos). El beneficio en términos de SLP fue observado consistentemente en la mayoría de subgrupos de pacientes, analizados en base al riesgo basal de enfermedad (ej. Clasificación de Binet A-C) y fue confirmado con mayor seguimiento (v. Tabla 9).

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

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

Tasa de respuesta y tasas de RC analizadas usando la prueba de la  $\chi^2$ .

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

NA: no alcanzado; NP: No procede.

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

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

**Tabla 9 Hazard Ratio de supervivencia libre de progresión de acuerdo a la clasificación de Binet - mediana de observación 20,7 meses**

Sobrevida libre de progresión (SLP)	Número de pacientes		Hazard Ratio (95% IC)	Valor de p
	FC	R-FC		
<i>Estadio A de Binet</i>	22 (22)*	18 (18)*	0.13 (0.03; 0.61) (0.39 (0.15; 0.98))*	0.0025 (0.0370)*
<i>Estadio B de Binet</i>	257 (259)*	259 (263)*	0.45 (0.32; 0.63) (0.52 (0.41; 0.66))*	<0.0001 (<0.0001)*
<i>Estadio C de Binet</i>	126 (126)*	125 (126)*	0.88 (0.58; 1.33) (0.68 (0.49; 0.95))*	0.5341 (0.0215)*

IC: Intervalo de Confianza

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

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

**Tabla 10 Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica recidivante/refractaria: sinopsis de los resultados sobre la eficacia de MABTHERA® IV + FC frente a FC sola (mediana de observación: 25,3 meses)**

Variables de la eficacia	Estimación de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta la aparición de un acontecimiento (meses)			Disminución del riesgo
	FC (n = 276)	R-FC (n = 276)	Rangos logarít. valor de p	
<i>Sobrevida libre de progresión(SLP)</i>	20,6	30,6	0,0002	35%
<i>Supervivencia global</i>	51,9	NA	0,2874	17%
<i>Supervivencia sin acontecimientos</i>	19,3	28,7	0,0002	36%
<i>Tasa de respuesta (RC, RPn o RP)</i>	58,0%	69,9%	0,0034	n.p.

Tasas de RC	13,0%	24,3%	0,0007	n.p.
Duración de la respuesta *	27,6	39,6	0,0252	31%
Supervivencia sin enfermedad (SSE)**	42,2	39,6	0,8842	-6%
Tiempo hasta nuevo tratamiento de la LLC	34,2	NA	0,0024	35%

Tasa de respuesta y tasas de RC analizadas mediante la prueba de  $\chi$  cuadrado.

NA: no se alcanzó                      n.p.: no procede

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

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

Los resultados de otros estudios de apoyo con MABTHERA® IV en asociación con otros esquemas de quimioterapia (incluidos CHOP, FCM, PC y PCM, bendamustina y cladribina) para el tratamiento de la LLC también han demostrado altas tasas globales de respuesta y tasas prometedoras de SLP sin un aumento relevante de la toxicidad.

### Formulación subcutánea

#### Linfoma no Hodgkin folicular sin tratamiento previo - Estudio BO22334 (SABRINA)

Se trata de la segunda etapa del estudio fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, llevado a cabo en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente, para investigar la no inferioridad del perfil farmacocinético, junto con la eficacia y la seguridad de MABTHERA® SC en combinación con CHOP o CVP frente MABTHERA® IV en combinación con CHOP o CVP y a continuación tratamiento de mantenimiento con MABTHERA®.

El objetivo de la primera etapa fue establecer la dosis de MABTHERA® subcutáneo que resultó en niveles comparables de  $C_{\text{valle}}$  de suero de rituximab en comparación con MABTHERA® intravenoso, cuando se administra como parte del tratamiento de inducción cada 3 semanas durante 8 ciclos. En la etapa 1 participaron pacientes con linfoma folicular (LF) CD20-positivo de grado 1,2 o 3a (n = 127) sin tratamiento previo. Los pacientes con respuesta al final de la terapia de inducción recibieron terapia de mantenimiento con la formulación correspondiente (intravenoso o subcutáneo) utilizada en el tratamiento de inducción, cada 8 semanas durante 24 meses.

El objetivo de la etapa 2 era proporcionar datos adicionales sobre la eficacia y la seguridad del MABTHERA® SC en comparación con el MABTHERA® IV, usando la dosis SC de 1400 mg que se estableció en la etapa 1. En la etapa 2 participaron pacientes con linfoma folicular CD20-positivo de grado 1, 2 o 3a no tratados previamente (n = 283).

El diseño general del estudio fue idéntico en ambas etapas; los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente entre estos dos grupos de tratamiento siguientes:

- Grupo de MABTHERA® subcutáneo (n = 205): 1er ciclo de MABTHERA® intravenoso más 7 ciclos de MABTHERA® subcutáneo en combinación con un máximo de 8 ciclos de quimioterapia CHOP o CVP administrados cada 3 semanas. MABTHERA® intravenoso fue utilizado en la dosis estándar de 375 mg/m<sup>2</sup>. MABTHERA® subcutáneo se administró a una dosis fija de 1400 mg. Los pacientes que alcanzaron al menos respuesta parcial (RP) al final del tratamiento de inducción se introdujeron en el tratamiento de mantenimiento MABTHERA® subcutáneo, administrado una vez cada 8 semanas durante 24 meses.

- Grupo de 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. Se administró MABTHERA® intravenoso utilizando la dosis estándar de 375 mg/m<sup>2</sup>. Los pacientes que alcanzaron al menos RP al final de la inducción se introdujeron en el tratamiento de mantenimiento con MABTHERA® intravenoso administrado una vez cada 8 semanas durante 24 meses.

La tasa de respuesta global (TRG, que abarca la respuesta completa [RC], la RC no confirmada y la respuesta parcial [RP]) al final del tratamiento de inducción, se calculó usando la evaluación de los investigadores de la respuesta en la población ITT, que se basó en el conjunto combinado de datos de las etapas 1 y 2. Además se analizaron la TRG y la tasa de respuesta completa (TRC, que abarca la RC y la RC no confirmada) al final del tratamiento de mantenimiento y criterios de valoración del tipo del tiempo transcurrido hasta el acontecimiento (la supervivencia sin progresión [SSP] y la supervivencia global [SG]). Los resultados relativos a la eficacia se presentan en la tabla 11 y se basan en un periodo de observación (mediana) de aproximadamente 37 meses.

**Tabla 11. Resultados relativos a la eficacia en el estudio SABRINA/BO22334**

	<b>MABTHERA® SC</b> <i>n</i> = 205	<b>MABTHERA® IV</b> <i>n</i> = 205
<b>Tasa de respuesta global al final de la inducción <sup>a</sup></b>		
N.º de pacientes con respuesta (RC, RC no confirmada, RP)	173	174
Tasa de respuesta global (RC/RC no confirmada, RP) (%; [IC 95 %])	84,4 % [78,7; 89,1]	84,9 % [79,2; 89,5]
N.º de pacientes con respuesta completa (RC/RC no confirmada)	66	66
Tasa de respuesta completa (RC/RC no confirmada) (%; [IC 95 %])	32,2 % [25,9; 39,1]	32,2 % [25,9; 39,1]
<b>Tasa de respuesta global al final del mantenimiento</b>		
Número de pacientes tratados en el mantenimiento ( <i>n</i> )	172	178
N.º de pacientes con respuesta (RC, RC no confirmada, RP)	134	139
Tasa de respuesta global (RC/RC no confirmada, RP) (%; [IC 95 %])	77,9 % [71,0; 83,9]	78,1 % [71,3; 83,9]
N.º de pacientes con respuesta completa (RC/RC)	87	100
Tasa de respuesta completa (RC/RC no confirmada) (%; [IC 95 %])	50,6 % [42,9; 58,3]	56,2 % [48,6; 63,6]
<b>Sobrevida libre progresión</b>		
Número de pacientes con el evento	50 (24,4 %)	57 (27,8 %)
<i>Hazard ratio</i> [IC 95%] (modelo de Cox no estratificado)	0,84 [0,57; 1,23]	
<b>Supervivencia global</b>		
Número de pacientes con el evento	16 (7,8 %)	20 (9,8 %)
<i>Hazard ratio</i> [IC 95 %] (modelo de Cox no estratificado)	0,81 [0,42; 1,57]	

<sup>a</sup> La variable principal de valoración de la eficacia en la etapa 2 fue la TRG al final de la inducción, aunque los resultados combinados que se planificaron se presentan en esta tabla.

Las tasas de respuesta se basan en la evaluación del investigador.

Las tasas de respuesta al final del mantenimiento se basan en los pacientes que recibieron al menos un ciclo de tratamiento de mantenimiento (*n*).

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

## Formulación intravenosa

### *Artritis reumatoide*

La eficacia y la seguridad de MABTHERA® IV para aliviar los signos y síntomas de la artritis reumatoide quedaron demostradas en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, de doble ciego y controlado. Los pacientes aptos para participar en los estudios tenían una AR activa grave, diagnosticada conforme a los criterios del American College of Rheumatology (ACR). MABTHERA® IV se administró en dos infusiones i.v. con un intervalo de 15 días entre ambas. Antes de cada ciclo se administró una infusión i.v. de 100 mg de metilprednisolona. Todos los pacientes recibieron concomitantemente metotrexato por vía oral. Además, todos los pacientes del estudio WA17042 recibieron concomitantemente glucocorticoides por vía oral los días 2 al 7 y los días 8-14 después de la primera infusión.

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

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

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

### *Parámetros de actividad de la enfermedad*

En los tres estudios, la administración de 2 dosis de 1000 mg de MABTHERA® IV incrementó la proporción de pacientes con una mejora del índice ACR de un 20% como mínimo en comparación con los pacientes tratados con metotrexato solo (v. tabla 12). El efecto terapéutico fue similar, independientemente de variables como factor reumatoide, edad, sexo, superficie corporal, raza, número de tratamientos anteriores o estado clínico de los pacientes. En todos los estudios, la eficacia fue sistemáticamente alta en los pacientes seropositivos para los autoanticuerpos relacionados con la enfermedad (FR, anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados o ambos) en comparación con los tratados con metotrexato solo. La eficacia en los pacientes seropositivos fue mayor que la observada

en los seronegativos, en los cuales fue modesta.

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

**Tabla 12 Comparación entre estudios de la respuesta ACR (población ITT)**

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

Diferencia significativa del placebo en el primer tiempo: \* p ≤ 0.05, \*\*p ≤ 0.001 \*\*\*p ≤ 0.0001

En los pacientes tratados con MABTHERA® IV fue significativamente mayor el descenso del índice de actividad de la enfermedad (DAS28) que en los que recibieron metotrexato solo. Una respuesta EULAR buena o moderada la alcanzó un número significativamente mayor de pacientes tratados con MABTHERA® IV que con metotrexato solo (v. tabla 13).

**Tabla 13 Comparación entre estudios de las respuestas DAS y EULAR (población ITT)**

	Placebo+MTX	RTX +MTX (2 x 1000mg)
<b>Estudio WA17042 (TNF-IR)</b>		
Variación del DAS28 en la semana 24		
n	<b>n=201</b>	<b>n=298</b>
Mediana de cambio	-0.4	-1.9***
Respuesta EULAR (Semana 24)		n=298
n	n=201	
Moderada	20%	50%***
Buena	2%	15%***
<b>Estudio WA17045 (MTX-IR)</b>		
Variación del DAS28 en la semana 24		
n	<b>n=171</b>	<b>n=168</b>
Mediana de cambio	-0.8	-1.7***
Respuesta EULAR (Semana 24)		
n	<b>n=172</b>	<b>n=170</b>
Moderada	29%	51%***
Buena	5%	12%***

Significant difference from placebo at the primary timepoint: \* p ≤ 0.05, \*\*p ≤ 0.001 \*\*\*p ≤ 0.0001

### *Inhibición del daño articular*

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

En el estudio WA17042, realizado en pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores del TNF (TNF-R1) tratados con MABTHERA® i.v. en combinación con metotrexato, se demostró una progresión radiográfica significativamente menor a las 56 semanas en comparación con los pacientes tratados con metotrexato solo. También fue mayor la proporción de pacientes tratados con MABTHERA® i.v. sin progresión de la erosión a las 56 semanas.

En el estudio WA17047, efectuado en pacientes que no habían recibido previamente metotrexato (755 pacientes con AR precoz de 8 semanas a 4 años de evolución), se evaluó la prevención del daño estructural articular como variable de valoración principal (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*). Los pacientes recibieron placebo, 2 veces 500 mg o 2 veces 1000 mg de MABTHERA® IV en infusión. A partir de la semana 24, los pacientes podían recibir nuevas tandas de MABTHERA® IV (o placebo hasta la semana 104) según los criterios de «tratamiento hasta remisión». La variable de valoración principal, la variación del índice total de Sharp modificado, demostró que sólo el tratamiento con MABTHERA® i.v. en una dosis de 2 veces 1.000 mg en combinación con metotrexato reducía significativamente la tasa de progresión del daño articular a las 52 semanas en comparación con el placebo más metotrexato (v. tabla 14). La reducción de la progresión del daño articular obedeció sobre todo a una disminución significativa en el cambio de la puntuación de la erosión.

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

**Tabla 14 Resultados radiográficos al cabo de 1 año en los estudios WA17042 y WA17047 (población ITTm)**

	<b>Placebo + MTX</b>	<b>RTX + MTX (2 veces 1000 mg)</b>
<b><u>Estudio WA17042 (TNF-R1)</u></b>	<b><i>n</i> = 184</b>	<b><i>n</i> = 273</b>
Media del cambio respecto a los valores iniciales:		
<i>Índice total de Sharp modificado</i>	2,30	1,01*
<i>Puntuación de la erosión</i>	1,32	0,60*
<i>Puntuación del estrechamiento del espacio articular</i>	0,98	0,41**
Proporción de pacientes sin cambios radiográficos	46%	53% NS
Proporción de pacientes sin cambios erosivos	52%	60% NS

<b>Estudio WA17047 (pacientes no tratados previamente con MTX)</b>	<b>n = 232</b>	<b>n = 244</b>
Media del cambio respecto a los valores iniciales:		
Índice total de Sharp modificado	1,079	0,359**
Puntuación de la erosión	0,738	0,233***
Puntuación del estrechamiento del espacio articular	0,341	0,126
Proporción de pacientes sin cambios radiográficos	53%	64%*
Proporción de pacientes sin cambios erosivos	55%	67%*

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

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

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

### Parámetros de la calidad de vida

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

**Tabla 15 Comparación entre estudios de las respuestas a los cuestionarios HAQ-DI y FACIT-Fatiga**

	<b>Placebo + MTX1</b>	<b>RTX + MTX1 (2 veces 1000 mg)</b>
<b>Estudio WA17042 (TNF-RI)</b>	<b>n = 201</b>	<b>n = 298</b>
- Media del cambio en el HAQa en la semana 24	-0,1	-0,4*** 51%
- % de pacientes con una DMCI en el HAQ en la semana 24	20%	-9,1***
- Media del cambio en el FACIT-Fatigab en la semana 24	-0,5	
<b>Estudio WA17045 (MTX-RI)</b>	<b>n = 172<sup>a</sup> (170)<sup>b</sup></b>	<b>n = 170<sup>a</sup> (168)<sup>b</sup></b>
- Media del cambio en el HAQ <sup>a</sup> en la semana 24	-0,21	-0,42***
- % de pacientes con una DMCI en el HAQ en la semana 24	48%	58%*
Media del cambio en el FACIT-Fatiga <sup>b</sup> en la semana 24	2,7	6,4***

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

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

(Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel del cambio cualitativo, ANOVA para la media del cambio; nótese que se muestran los cambios medios no ajustados).

**Tabla 16 Comparación entre estudios del cuestionario breve de salud SF-36**

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

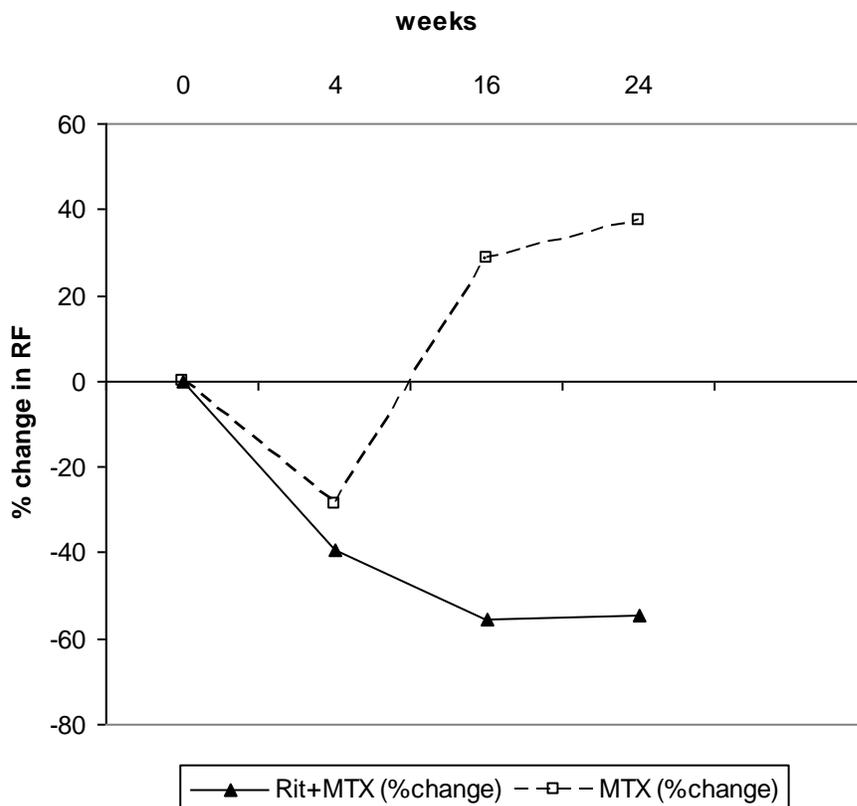
DMCI = diferencia mínima clínicamente importante, definida como un aumento:  $>6,33$  en el índice de salud mental y  $>5,42$  en el índice de salud física; % de pacientes basado en el número de pacientes evaluables (N)

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

### Evaluaciones de laboratorio

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

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



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

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

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

*Eficacia a largo plazo con un tratamiento de múltiples ciclos*

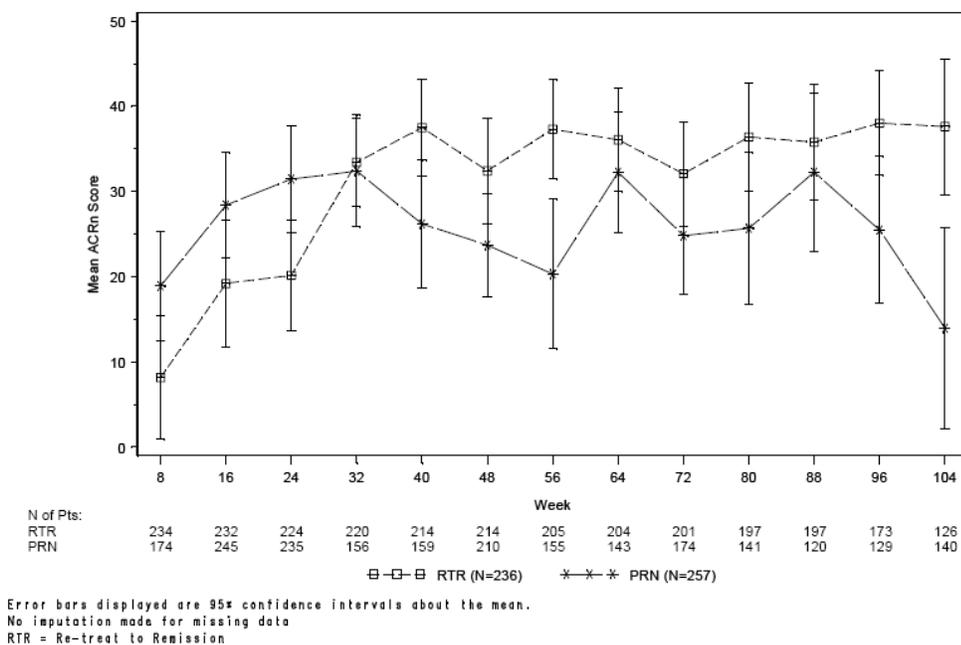
Pacientes de estudios clínicos recibieron retratamiento según una estrategia de «tratamiento hasta la remisión» o de «tratamiento en caso necesario». Ciclos repetidos de MABTHERA® i.v. mantuvieron o mejoraron el beneficio terapéutico, independientemente de la estrategia de tratamiento (tratamiento hasta la remisión o tratamiento en caso necesario) (figura 2). Ahora bien, la estrategia de tratamiento hasta la remisión se tradujo generalmente en mejores respuestas y en un control más estrecho de la actividad de la enfermedad, tal como indicaron las puntuaciones ACRn, DAS28-VSG y HAQ-DI a lo largo del tiempo. En los pacientes que recibieron tratamiento en caso necesario, también reaparecieron los síntomas de la enfermedad entre los ciclos, tal como evidenciaron las puntuaciones DAS28-VSG, que se aproximaban a las cifras previas al tratamiento antes de cada ciclo (v. tabla 17).

**Tabla 17 Valores iniciales de los parámetros de la actividad de la enfermedad antes de cada ciclo**

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

Cambio positivo de ACRn = mejoría.

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



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

*Estudio con una velocidad de infusión de 120 minutos (ML25641)*

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

Los pacientes recibieron 2 ciclos de MABTHERA® IV en dosis de  $2 \times 1000$  mg más tratamiento con metotrexato, administrándose el primer ciclo los días 1 y 15 y el segundo ciclo 6 meses después, los días 168 y 182. La primera infusión del primer ciclo (infusión del día 1) se administró en un periodo de 4,25 horas (255 minutos). La segunda infusión del primer ciclo (infusión del día 15) y ambas infusiones del segundo ciclo (infusiones de los días 168 y 182) tuvieron una duración de 2 horas (120 minutos). Se retiró del estudio a todos los pacientes que sufrieron con cualquier IRR grave relacionada con la misma.

El objetivo principal de este estudio era evaluar la seguridad de la administración de la segunda infusión del primer ciclo del estudio de MABTHERA® IV con una duración de 2 horas (120 minutos).

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

#### *Inmunogenicidad.*

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, en los pacientes tratados con MABTHERA® existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria. Los datos indican el número de pacientes en los que los resultados de los análisis fueron considerados positivos para anticuerpos contra el rituximab con el empleo de un ensayo de inmunoenzimología de adsorción (ELISA). Los resultados de los análisis de la inmunogenicidad pueden verse afectados por diversos factores, como la sensibilidad y especificidad del método de análisis, la manipulación de la muestra, el momento de obtención de la muestra, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el rituximab con la incidencia de anticuerpos observada en otros estudios o contra otros productos debe ser cuidadosa.

#### Formulación intravenosa

##### *Artritis reumatoide:*

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

#### **Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

##### *Absorción.*

#### Formulación intravenosa

No aplicable.

#### Formulación subcutánea

##### Estudio SparkThera (BP22333):

MABTHERA® en una dosis fija de 1400 mg fue administrada como una sola inyección por vía SC durante el mantenimiento, después de al menos un ciclo de MABTHERA® intravenosa en dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>, en pacientes con LF que habían respondido previamente a MABTHERA® intravenosa en la inducción. La mediana de la C<sub>max</sub> pronosticada para la pauta de administración cada dos meses (q2m) de MABTHERA® subcutáneo y q2m de MABTHERA® intravenoso respectivamente fue comparable a 201 y 209 µg/mL. Del mismo modo, para la pauta de administración de MABTHERA® SC q3m y la de MABTHERA® IV q3m, respectivamente, la C<sub>max</sub> media predicha fue comparable a 189 y 184 µg/mL. La mediana de T<sub>máx</sub> en el grupo de MABTHERA® SC fue de aproximadamente 3ías en comparación con el T<sub>máx</sub> en el grupo de que ocurre en o cerca del final de la infusión para el MABTHERA® IV.

##### Estudio SABRINA (BO22334):

MABTHERA® por vía SC en una dosis fija de 1400 mg fue administrada durante 6 ciclos en la inducción a intervalos de 3 semanas, tras el primer ciclo de MABTHERA® IV en dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>, en pacientes con LF no tratados previamente, en combinación con la quimioterapia. La C<sub>max</sub> en el suero de Rituximab en el ciclo 7 fue similar entre los dos grupos de tratamiento, con una media geométrica (CV %) valores de 250,63 (19,01) µg/mL y 236,82 (29,41) µg/mL para MABTHERA® IV y MABTHERA® SC, respectivamente, con la relación media geométrica resultante (C<sub>max, SC</sub> / C<sub>max, IV</sub>) de 0,941 (IC del 90 %: 0,872, 1,015).

Fue estimada una biodisponibilidad absoluta del 71 % (IC 95 %: 70,0 - 72,1) basado en un análisis farmacocinético de la población.

#### *Distribución.*

Linfomas no Hodgkin

#### Formulación intravenosa

De acuerdo con un análisis de farmacocinética poblacional en 298 pacientes con LNH que habían recibido una única o múltiples infusiones de MABTHERA® IV en monoterapia o en asociación con CHOP, las estimaciones poblacionales típicas de aclaramiento no específico (CL<sub>1</sub>), aclaramiento específico (CL<sub>2</sub>) probablemente influido por las células B o la masa tumoral y volumen de distribución del compartimento central (V<sub>1</sub>) eran de 0,14 l/día, 0,59 l/día y 2,7 l, respectivamente. La mediana estimada de la semivida de eliminación terminal del rituximab era de 22 días (intervalo: de 6,1 a 52 días). El recuento basal de células CD19+ y el tamaño de las lesiones tumorales contribuyeron en cierto grado a la variabilidad de los datos de CL<sub>2</sub> del rituximab en los 161 pacientes que recibieron en infusión i.v. 4 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> a intervalos semanales. Los pacientes con cifras más altas de células CD19+ o con lesiones tumorales presentaban un CL<sub>2</sub> más alto. Ahora bien, una gran parte de la variabilidad interindividual de CL<sub>2</sub> se mantuvo tras la corrección realizada por el recuento de células CD19+ y el tamaño de lesión tumoral. V<sub>1</sub> variaba en función de la superficie corporal y la quimioterapia CHOP. Esta variabilidad de V<sub>1</sub> (27,1% y 19,0%), a la que contribuían la superficie corporal (de 1,53 a 2,32 m<sup>2</sup>) y el régimen CHOP concomitante, era relativamente pequeña. Edad, sexo, raza y estado general según la OMS no ejercían ningún efecto en la farmacocinética del rituximab. Este análisis sugiere que de un ajuste posológico de rituximab con cualquiera de las covariables no es de esperar una reducción significativa de su variabilidad farmacocinética.

A 203 pacientes con LNH no pretratados con rituximab se les administraron 4 dosis de MABTHERA® IV de 375 mg/m<sup>2</sup> en infusión i.v. a intervalos semanales. La C<sub>máx</sub> media tras la cuarta infusión era de 486 µg/mL (intervalo: de 77,5 a 996,6 µg/mL). Las concentraciones séricas máxima y mínima de rituximab estaban en relación inversa con los valores basales de células B CD19+ circulantes y masa tumoral. La mediana de las concentraciones séricas en estado de equilibrio era mayor en los pacientes que respondían que en los no respondedores. Las concentraciones séricas eran más altas en los subtipos histológicos B, C y D de la IWF (*International Working Formulation*) que en los pacientes con el subtipo A. El rituximab era detectable en el suero de los pacientes 3 a 6 meses después de concluido el último tratamiento.

A 37 pacientes con LNH se les administraron 8 dosis de MABTHERA® IV de 375 mg/m<sup>2</sup> en infusión i.v. a intervalos semanales. La C<sub>máx</sub> aumentaba con cada nueva infusión, desde una media de 243 µg/mL (intervalo: 16 – 582 µg/mL) tras la primera infusión hasta 550 µg/mL (intervalo: 171 – 1177 µg/mL) después de la octava.

El perfil farmacocinético del MABTHERA® IV administrado en 6 infusiones de 375 mg/m<sup>2</sup> en asociación con 6 ciclos de quimioterapia CHOP era similar al registrado tras la administración de MABTHERA® IV solo.

### Formulación subcutánea

#### *SparkThera (BP22333)*

MABTHERA® por vía SC en una dosis fija de 1400 mg durante el mantenimiento, después de al menos un ciclo de MABTHERA® IV, en una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con LF que habían respondido previamente a MABTHERA® IV en la inducción. Los valores de C<sub>valle</sub> media predicha y geométrica en el ciclo 2, fueron mayores en el grupo de MABTHERA® SC que en el grupo de MABTHERA® IV. Los valores medios geométricos para MABTHERA® SC q2m y MABTHERA® IV q2m, fueron respectivamente 32,2 y 25,9 ug/mL y para MABTHERA® SC q3m y MABTHERA® IV q3m, fueron respectivamente 12,1 y 10,9 ug/mL. Del mismo modo, los valores medio predicho y geométrico de ABC<sub>tau</sub> en el ciclo 2 fueron mayores en el grupo de MABTHERA® SC que el grupo de MABTHERA® IV. La media geométrica de MABTHERA® SC q2m y MABTHERA® IV q2m, fueron respectivamente 5430 y 4012 ug·día/mL y para MABTHERA® SC q3m y MABTHERA® IV q3m, fueron respectivamente 5320 y 3947 ug·día/mL.

#### *SABRINA (BO22334).*

MABTHERA® en una dosis fija de 1400 mg se administra como una inyección subcutánea, en el abdomen, a intervalos de 3 semanas. Los pacientes no tratados previamente con CD20 + LF Grado 1, 2, o 3a fueron aleatorizados 1:1 para recibir MABTHERA® SC (primer ciclo de MABTHERA® IV en dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> seguido por 7 ciclos de MABTHERA® SC) o MABTHERA® IV en dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> (8 ciclos) en combinación con un máximo a 8 ciclos de quimioterapia CHOP o CVP administrados cada tres semanas como parte del tratamiento de inducción. Los valores de C<sub>valle</sub> media y media geométrica en el ciclo 7 de la inducción (antes de administrar la dosis del ciclo 8) fueron mayores en el grupo de MABTHERA® SC que en el grupo de MABTHERA® IV. La media geométrica fue de 134,6 µg/mL en el grupo de MABTHERA® SC en comparación con 83,1 µg/mL para el grupo de MABTHERA® IV.

Del mismo modo, la media y la media geométrica de los valores de ABC en el ciclo 7 de la inducción (antes de administrar la dosis del ciclo 8) fueron mayores en el grupo de MABTHERA® SC que el grupo de MABTHERA® IV. La media geométrica del ABC fue 3778 ug·día/mL en el grupo de MABTHERA® SC en comparación con 2234.23 ug·día/mL para el grupo de MABTHERA® IV.

En un análisis farmacocinético de población en pacientes con LF que recibieron infusiones únicas o múltiples de MABTHERA® como agente único o en combinación con la quimioterapia, la población estimada de aclaramiento no específico (CL1), aclaramiento específico inicial (CL2) (probablemente contribuido por células B o carga tumoral) y volumen del compartimiento central de distribución (V1) fueron de 0.194 L/día, 0.535 L/día, y 4,37 L, respectivamente. La mediana estimada de la semivida de eliminación terminal de MABTHERA® SC fue de 29,7 días (intervalo, 9,9 a 91,2 días).

En el análisis final con datos de 403 pacientes administrados SC y/o IV de MABTHERA® en los estudios BP22333 (277 pacientes) y BO22334 (126 pacientes) la media (intervalo) de peso y área de superficie corporal fueron de 74,4 kg (43.9 y 130 kg) y 1,83 m<sup>2</sup> (1,34 a 2,48 m<sup>2</sup>), respectivamente. La media (intervalo) de edad fue de 57,4 años (23 a 87 años). No se encontraron diferencias entre los parámetros demográficos y de laboratorio de los dos estudios. Sin embargo, los recuentos de células B basales fueron marcadamente inferiores en el Estudio BP22333 en comparación con el Estudio BO22334, ya que los pacientes en el estudio BP22333 entraron en el mismo después de haber recibido un mínimo de cuatro ciclos de MABTHERA® IV en la inducción y por lo menos un ciclo de

mantenimiento de MABTHERA® IV, mientras que los pacientes en el estudio BO22334 no habían recibido MABTHERA® antes de la inscripción en el estudio. Los datos sobre la carga tumoral inicial estaban disponibles solo para los pacientes en el estudio BO22334.

La superficie corporal se identificó como la covariable principal. Todos los parámetros de aclaramiento y el volumen aumentan con el tamaño corporal. Entre otras dependencias de covarianza, el volumen central aumentó con la edad y la tasa de absorción constante disminuye con la edad (para pacientes de > 60 años), pero estas dependencias de edad fueron mostradas como resultados en cambios insignificantes en la exposición a MABTHERA®. Fueron detectados anticuerpos anti-drogas en sólo 13 pacientes y no dieron lugar a algún aumento clínicamente relevante en el aclaramiento.

#### *Leucemia linfocítica crónica*

##### Formulación intravenosa

MABTHERA® se administró a pacientes con LLC en infusión i.v., en una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> en el primer ciclo, elevada en las 5 dosis siguientes a 500 mg/m<sup>2</sup> cada ciclo, en asociación con fludarabina y ciclofosfamida. La C<sub>máx</sub> media (n = 15) fue de 408 µg/ml (intervalo de 97 a 764 µg/mL) tras la quinta infusión de 500 mg/m<sup>2</sup>.

#### *Artritis reumatoide*

Tras la administración de dos infusiones i.v. de rituximab de 1000 g cada una, separadas por dos semanas, la semivida media terminal fue de 20,8 días (intervalo: 8,58 – 35,9 días); el aclaramiento sistémico medio, de 0,23 L/día (intervalo: 0,091 – 0,67 L/día), y el volumen medio de distribución en equilibrio, de 4,6 l (intervalo: 1,7 – 7,51 L). Un análisis de farmacocinética poblacional de los mismos datos arrojó unos valores medios similares para el aclaramiento sistémico y la semivida: 0,26 L/día y 20,4 días, respectivamente. Un análisis farmacocinético poblacional reveló que la superficie corporal y el sexo eran las covariables más significativas para explicar la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos. Tras el ajuste por la superficie corporal, el volumen de distribución era mayor y el aclaramiento más rápido en los sujetos masculinos que en los femeninos. Las diferencias farmacocinéticas asociadas al sexo no se consideraron clínicamente importantes y, por tanto, no es necesario ajustar la dosis.

La farmacocinética del rituximab se evaluó en cuatro estudios tras dos dosis i.v. de 500 mg y 1000 mg los días 1 y 15. En todos estos estudios, la farmacocinética del rituximab fue proporcional a la dosis en el intervalo limitado de dosis evaluadas. La C<sub>máx</sub> sérica media de rituximab tras la primera infusión se situó entre 157 y 171 µg/mL con 2 veces 500 mg y entre 298 y 341 µg/mL con 2 veces 1000 mg. Tras la segunda infusión, la C<sub>máx</sub> media se situó entre 183 y 198 µg/mL con 2 veces 500 mg y entre 355 y 404 µg/mL con 2 veces 1000 mg. La media de la semivida de eliminación terminal osciló entre 15 y 16,5 días con la dosis de 2 veces 500 mg y entre 17 y 21 días con la de 2 veces 1000 mg. La C<sub>máx</sub> media fue un 16 – 19% más alta tras la segunda infusión con ambas dosis.

La farmacocinética del rituximab se evaluó tras dos dosis i.v. de 500 mg y 1000 mg los días 1 y 15 después del retratamiento en el segundo ciclo. La C<sub>máx</sub> sérica media de rituximab tras la primera infusión se situó entre 170 y 175 µg/mL con 2 veces 500 mg y entre 317 y 370 µg/mL con 2 veces 1000 mg. Tras la segunda infusión, la C<sub>máx</sub> fue de 207 µg/mL con 2 veces 500 mg y de 377 – 386 µg/mL con 2 veces 1000 mg. Tras la segunda infusión, la media de la semivida de eliminación terminal después de la segunda tanda fue de 19 días con la dosis de 2 veces 500 mg y de 21 – 22 días con la dosis de 2

veces 1000 mg. Los parámetros farmacocinéticos del rituximab eran comparables con los dos ciclos de tratamiento.

Después de recibir la misma pauta de administración (2 dosis de 1000 mg i.v., dos semanas aparte), los parámetros farmacocinéticos en los pacientes con una respuesta inadecuada al tratamiento con anti-TNF fue similar, con una concentración sérica media máxima de 369 µg/mL y una semivida terminal de 19,2 días.

*Eliminación.*

Véase *Distribución*.

*Farmacocinética en poblaciones especiales.*

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

*Seguridad Preclínica.*

La formulación subcutánea contiene hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), una enzima que se utiliza para aumentar la dispersión y la absorción de los fármacos administrados conjuntamente cuando se administra por vía subcutánea. Es poco probable que se produzca la absorción sistémica de rHuPH20 después de la administración subcutánea. Sin embargo, los estudios de farmacocinética y toxicología en animales demostraron reducción de peso fetal y aumento en el número de reabsorciones después de la inyección de rHuPH20, a niveles de exposición sistémica materna comparables a los que podrían ocurrir después de la administración en bolo IV accidental de un único Bulbo de formulación de MABTHERA® SC en los seres humanos, sobre la base de los supuestos más conservadores posibles. No hay evidencia de dismorfogénesis (es decir, teratogénesis) resultante de la exposición sistémica a rHuPH20.

### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

#### *Formulación intravenosa*

Para preparar MABTHERA®/Rituxan se debe utilizar una aguja y una jeringuilla estéril.

Extráigase la cantidad necesaria de MABTHERA® en condiciones asépticas y dilúyase hasta una concentración calculada de rituximab de 1 – 4 mg/mL en una bolsa de infusión con solución salina acuosa al 0,9%, estéril y apirógena, o una solución acuosa de glucosa al 5%. Para mezclar la solución, inviértase lentamente la bolsa con objeto de evitar la formación de espuma. Debe tenerse cuidado de asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Dado que el medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni producto bacteriostático, debe observarse una técnica aséptica. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración para detectar eventuales partículas en suspensión o descoloración.

Las soluciones de MABTHERA® preparadas para la infusión permanecen física y químicamente estables durante 24 horas a 2 – 8°C, más otras 12 horas a temperatura ambiente.

#### *Incompatibilidades*

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

### Formulaciones intravenosa y subcutánea

#### *Eliminación de medicamentos no utilizados / caducados*

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

Los siguientes puntos deben ser acatados estrictamente con respecto al uso y eliminación de las jeringas y otros punzocortantes medicinales:

Las agujas y jeringas nunca deberán ser reutilizadas.

Colocar todas las agujas y jeringas usadas en un contenedor para punzocortantes (contenedor de eliminación a prueba de perforaciones)

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe ser desechado de acuerdo con los requisitos locales.

**Fecha de aprobación / revisión del texto: 2021-08- 25.**