

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

**Nombre del producto:** MABTHERA®.  
(Rituximab)

**Forma farmacéutica:** Solución para inyección SC

**Fortaleza:** 120 mg/mL.

**Presentación:** Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 11,7 mL.

**Titular del Registro**

**Sanitario, ciudad,**

**país:** ROCHE REGISTRATION LTD, Welwyn Garden, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.

**Fabricante del producto**

**terminado, ciudad,**

**país:** F. HOFFMANN – LA ROCHE LTD., Kaiseraugst, Suiza.

**Número de Registro**

**Sanitario:** B-14-237-L01.

**Fecha de Inscripción:** 3 de diciembre de 2014.

**Composición:**

Cada mL contiene:

Rituximab 120 mg

Hialuronidasa humana  
recombinante (rHuPH20)

L-histidina

Clorhidrato de L-histidina

α, α-trehalosa, dihidrato

L-metionina

Polisorbato 80

Agua para inyección

**Plazo de validez:** 30 meses.

**Condiciones de**

**almacenamiento:** Almacenar de 2 a 8 °C.

**Indicaciones terapéuticas:**

*Linfomas no Hodgkin*

MABTHERA® está indicado para:

- el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado previamente,

en asociación con quimioterapia;

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

#### **Contraindicaciones:**

- 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 en un estado inmunocomprometido grave.

#### **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:

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

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

Pacientes con linfomas no Hodgkin

#### *Reacciones relacionadas con la administración*

Se han notificado reacciones cutáneas locales, incluidas las reacciones en el lugar de inyección, en pacientes que recibieron MABTHERA® por vía SC. Entre los síntomas se encontraban los siguientes: dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y erupción. Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron más de 24 horas después de la administración SC del fármaco. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación SC fueron leves o moderadas y se resolvieron sin aplicar ningún tratamiento específico.

Todos los pacientes siempre deben recibir su primera dosis de MABTHERA® por la administración intravenosa con el fin de evitar una administración irreversible de la dosis completa MABTHERA® durante el ciclo 1. Durante este ciclo, el paciente tendría el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión que se puede tratar efectivamente retardando o deteniendo la infusión. La formulación subcutánea sólo debe administrarse en el segundo ciclo o posteriores. Los pacientes, que no son capaces de recibir la dosis de infusión de MABTHERA® IV completa, deberían seguir recibiendo los ciclos posteriores con MABTHERA® IV hasta que se haya administrado satisfactoriamente una dosis IV completa. En los pacientes que son capaces de recibir la dosis de infusión de MABTHERA® IV completa, la segunda dosis o las dosis posteriores de MABTHERA® se puede dar por vía subcutánea mediante la formulación de MABTHERA® subcutánea. Al igual que con la formulación intravenosa, MABTHERA® SC debe administrarse como una inyección subcutánea en un ambiente donde un equipo completo de reanimación este disponibles de inmediato y bajo la estrecha supervisión de un profesional de la salud. La premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico debe administrarse siempre antes de cada dosis de la formulación de MABTHERA® subcutánea. La premedicación con glucocorticoides también debe ser considerado.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos después de administrar MABTHERA®. Puede ser apropiado un periodo más prolongado en pacientes con riesgo elevado de reacciones de hipersensibilidad.

Se debe instruir a los pacientes para que se pongan inmediatamente en contacto con el médico que los trata si en cualquier momento después de la administración del fármaco aparecen síntomas que son indicativos de reacciones de hipersensibilidad graves o de un síndrome de liberación de citoquinas.

#### *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 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.

#### *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®. 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.

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*

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. 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 causal 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®; no se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos.

Los pacientes tratados con MABTHERA® pueden recibir vacunas de virus no vivos. En algunos casos, se 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 a la vacunación con antígeno tetánico, que sujetos de control sanos no tratados (16 % frente al 81%), al igual que para el 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.

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

Ver *Precauciones*.

### **Efectos indeseables:**

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

En el estudio de fase III SABRINA (BO22334) se notificaron reacciones cutáneas locales hasta en el 23 % de los pacientes que recibieron MABTHERA® subcutánea. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes en el grupo de MABTHERA® subcutánea 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® subcutánea se registró en el primer ciclo subcutáneo (ciclo 2), y a continuación en el segundo; la incidencia disminuyó en las inyecciones posteriores.

Por lo demás, el perfil de seguridad de MABTHERA® subcutánea 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 síndrome de lisis tumoral después de la administración subcutánea en el programa de desarrollo de MABTHERA® subcutánea.

#### Más información sobre reacciones adversas graves seleccionadas

##### *Reacciones relacionadas con la administración*

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  $\geq 3$ ) se informaron en dos pacientes (1 %) después de la administración de MABTHERA® subcutánea (estos eventos consistieron en erupción en el lugar de la inyección y sequedad de boca de Grado 3).

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

##### *Instrucciones generales*

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

Es importante verificar el etiquetado del producto para asegurarse de que la formulación apropiada (SC) sea la administrada al paciente, según lo prescrito.

MABTHERA® debe administrarse como una inyección subcutánea en un ambiente donde un equipo completo de reanimación esté disponible de inmediato y bajo la estrecha supervisión de un profesional de salud con experiencia.

##### *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 con LNH también se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si MABTHERA® no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

##### *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.

MABTHERA® formulación SC no está indicada para administración intravenosa.

MABTHERA® SC 1400 mg debe usarse exclusivamente en el linfoma no Hodgkin (LNH).

MABTHERA® debe inyectarse por vía subcutánea en la pared abdominal y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa, dura o en zonas donde haya lunares o cicatrices. No hay datos disponibles sobre la realización de la inyección en otros sitios del cuerpo, por lo tanto, las inyecciones deben limitarse a la pared abdominal.

Durante el curso del tratamiento con MABTHERA® SC, otros medicamentos para la administración subcutánea deben administrarse preferiblemente en diferentes sitios.

La inyección de MABTHERA® 1400 mg subcutánea debe administrarse en un tiempo de aproximadamente 5 minutos.

Si se interrumpe una inyección, se puede reanudar o se puede utilizar otro lugar, si es apropiado.

#### *Dosis habitual*

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

Todos los pacientes siempre deben recibir su primera dosis de MABTHERA® por administración intravenosa. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión intravenosa de MABTHERA® permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación subcutánea sólo debe administrarse en el segundo ciclo o posteriores.

##### *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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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

Todos los pacientes siempre deben recibir su primera dosis de MABTHERA<sup>®</sup> por administración intravenosa. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión intravenosa de MABTHERA<sup>®</sup> permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración, reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación subcutánea sólo debe administrarse en el segundo ciclo o posteriores.

En pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes, MABTHERA<sup>®</sup> subcutáneo 1400 mg se debe utilizar en combinación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

#### *Primera administración: formulación intravenosa*

La primera administración de MABTHERA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> intravenoso en infusión, seguirán recibiendo MABTHERA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> intravenoso completa, la segunda dosis o las dosis posteriores de MABTHERA<sup>®</sup> se puede dar por vía subcutánea usando la formulación de MABTHERA<sup>®</sup> subcutáneo.

La dosis recomendada de MABTHERA<sup>®</sup> 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.

#### Pautas posológicas especiales

##### *Uso en pediatría:*

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de MABTHERA<sup>®</sup> en niños y adolescentes.

##### *Uso en geriatría:*

No se requieren ajustes posológicos en los ancianos (edad ≥ 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:**

#### Embarazo

##### *Formulación intravenosa y subcutánea*

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

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

Las mujeres no deben dar el pecho a sus hijos durante el tratamiento con MABTHERA® ni durante los 12 meses siguientes.

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

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

### **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 la 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: agentes antineoplásicos.

#### *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 farmacoresistentes 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*

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 1 y se basan en un periodo de observación (mediana) de aproximadamente 37 meses.

**Tabla 1.** 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.

#### *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.

Los datos del programa de desarrollo de la formulación subcutánea indican que la formación de anticuerpos anti-rituximab después de la administración SC, es comparable con la observada después de la administración intravenosa.

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

No se sabe qué importancia clínica puede tener la aparición de anticuerpos anti-rituximab o anti-rHuPH20 después del tratamiento con MABTHERA® subcutánea. La presencia de anticuerpos anti-rituximab o anti-rHuPH20 no repercutió en la seguridad o en la eficacia en alguno de estos estudios.

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

#### *Absorción*

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>max</sub> en el grupo de MABTHERA® SC fue de aproximadamente 3 días en comparación con el T<sub>max</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</sub>, SC / C<sub>max</sub>, IV) 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

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 µg/mL y para MABTHERA® SC q3m y MABTHERA® IV q3m, fueron respectivamente 12,1 y 10,9 µg/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.

#### *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 vial 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:**

La solución de MABTHERA® SC (una vez transferido desde el vial a la jeringa) es física y químicamente estable durante 48 horas a 2 ° C - 8 ° C y por 8 horas a 30° C en luz natural difusa.

MABTHERA® SC se presenta en frascos estériles, sin conservantes, sin pirógenos, uso individual.

*Incompatibilidades*

Se ha observado que no hay incompatibilidades entre MABTHERA® y polipropileno, el material de las jeringas de policarbonato o la transferencia de acero inoxidable y las agujas de inyección.

*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: 2018-09-20.**