

PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

MabThera® s.c.
Rituximab
Roche

Solución para inyección subcutánea

Industria suiza
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial contiene 1.600 mg de rituximab en una solución de 13,4 ml (120 mg/ml).

Excipientes: hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) 2.000 U/ml, L-histidina y clorhidrato de L-histidina monohidrato 20 mM, α , α -trehalosa, dihidrato 210 mM, L-metionina 10 mM, polisorbato 80: 0,06% (m/v) y volumen total ajustado con agua para preparaciones inyectables c.s.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Indicaciones

MabThera 1.600 mg formulación subcutánea está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC), no tratada previamente o en recidiva o refractaria a un tratamiento previo. Sólo se dispone de datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido MabThera o pacientes refractarios a un tratamiento previo con MabThera y quimioterapia. *(Para más información véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas).*

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC02.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Anticuerpos monoclonales.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

MabThera formulación subcutánea contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), una enzima que se utiliza para incrementar la dispersión y la absorción de sustancias concomitantes al administrarlas por vía subcutánea.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no glicosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros. El antígeno se expresa en más del 95% de todos los linfomas no-Hodgkin (LNH) de células B.

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

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

Después de completarse la administración de la primera dosis de MabThera, los recuentos de células B periféricas disminuyeron por debajo de lo normal. En los pacientes con neoplasias hematológicas tratados, la recuperación de células B comenzó a los 6 meses de tratamiento y en general, los niveles normales se lograron en 12 meses después de finalizado el mismo, aunque en algunos pacientes se requirió un lapso más prolongado (hasta un tiempo medio de recuperación de 23 meses después de la terapia de inducción).

Experiencia clínica de MabThera formulación subcutánea en leucemia linfocítica crónica (LLC)

Un estudio de fase Ib SAWYER (BO25341) en dos etapas, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos fue llevado a cabo en pacientes con LLC no tratados previamente, para investigar la no inferioridad del perfil farmacocinético, además de la eficacia y seguridad de MabThera formulación subcutánea en combinación con quimioterapia.

El objetivo de la Parte 1 fue seleccionar una dosis de MabThera formulación subcutánea que permitiera obtener valores de C_{\min} de MabThera en suero comparables con MabThera formulación intravenosa. Se incluyeron 64 pacientes con LLC en cualquier fase previa al ciclo 5 durante el tratamiento con MabThera formulación intravenosa en combinación con quimioterapia. La dosis de 1.600 mg de MabThera formulación subcutánea fue la seleccionada para la Parte 2 del estudio.

El objetivo de la Parte 2 fue establecer la no inferioridad de los niveles de C_{\min} observados entre la dosis confirmada de MabThera formulación subcutánea y la dosis de referencia de MabThera formulación intravenosa. Se aleatorizaron 176 pacientes con LLC en los dos grupos de tratamiento siguientes:

- Grupo MabThera formulación subcutánea (n= 88): primer ciclo de MabThera formulación intravenosa 375 mg/m² en combinación con quimioterapia más ciclos posteriores (ciclos 2 a 6) de MabThera formulación subcutánea 1.600 mg asociado con quimioterapia.
- Grupo MabThera formulación intravenosa (n= 88): primer ciclo de MabThera formulación intravenosa 375 mg/m² en combinación con quimioterapia seguido por hasta 5 ciclos de MabThera formulación intravenosa 500 mg/m² asociado con quimioterapia.

Las tasas de respuesta fueron similares en cada grupo, con una tasa de respuesta global de 80,7% (IC 95%: 70,9; 88,3) y 85,2% (IC 95%: 76,1; 91,9) en los grupos de MabThera formulación intravenosa y formulación subcutánea, respectivamente. Las estimaciones puntuales de la tasa de respuesta completa fueron 33,0% (IC 95%: 23,3; 43,8) y 26,1% (IC 95%: 17,3; 36,6) en los grupos de MabThera formulación intravenosa y formulación subcutánea, respectivamente. Los resultados globales confirman que MabThera formulación subcutánea 1.600 mg tiene un perfil riesgo/beneficio comparable al de MabThera formulación intravenosa 500 mg/m².

Inmunogenicidad

En el estudio SAWYER (BO25341), en pacientes con leucemia linfocítica crónica con la formulación subcutánea de MabThera 1.600 mg, la incidencia de los anticuerpos anti-rituximab inducidos o aumentados por el tratamiento fue similar en los dos grupos de tratamiento; 6,7% IV frente a 2,4% SC. La incidencia de los anticuerpos anti-rHuPH20 inducidos o aumentados por el tratamiento solo se midió en pacientes en el grupo SC y fue 10,6%. Ninguno de los pacientes con resultado positivo para anticuerpos anti-rHuPH20 fue positivo para anticuerpos neutralizantes.

Se desconoce la relevancia clínica del desarrollo de anticuerpos HACAs o anti-rHuPH20 después del tratamiento con MabThera formulación subcutánea. No hubo impacto aparente de la presencia de anticuerpos anti-rituximab o anti-rHuPH20 sobre la seguridad o la eficacia (SAWYER).

Experiencia clínica de MabThera concentrado para solución para infusión intravenosa en leucemia linfocítica crónica

En dos estudios aleatorizados y abiertos REACH (BO17072) y CLL-8 (ML17102), un total de 817 pacientes con leucemia linfocítica crónica no tratados previamente y 552 pacientes con LLC en recidiva o refractaria se aleatorizaron para recibir cada uno quimioterapia FC (fludarabina 25 mg/m², ciclofosfamida 250 mg/m², los días 1-3), cada 4 semanas, durante 6 ciclos o MabThera en combinación con FC (R-FC). MabThera fue administrado en una dosis de 375 mg/m² un día antes de la quimioterapia durante el primer ciclo y en una dosis de 500 mg/m² en el día 1 de cada ciclo de tratamiento posterior. Los pacientes fueron excluidos del estudio para LLC en recidiva o refractaria si previamente habían sido tratados con un anticuerpo monoclonal o si eran refractarios (definido como fracaso para alcanzar una remisión parcial durante por lo menos 6 meses) a fludarabina o a cualquier otro análogo de nucleósido.

Se analizaron para la eficacia un total de 810 pacientes (403 R-FC, 407 FC) para el estudio de primera línea (*Tabla 1a* y *Tabla 1b*) y 552 pacientes (276 R-FC, 276 FC) para el estudio de recidiva o refractarios (*Tabla 2*).

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

Tabla 1a. Tratamiento de primera línea de LLC. Resumen de los resultados de eficacia para MabThera más FC vs. FC solo (Mediana de tiempo de observación: 48,1 meses)

| Parámetros de eficacia | Estimación según las curvas de <i>Kaplan-Meier</i> de la mediana del tiempo hasta evento (meses) | | | Reducción del riesgo |
|--|--|--------------|----------------------------|----------------------|
| | FC (n=409) | R-FC (n=408) | Valor de p <i>Log-rank</i> | |
| Sobrevida libre de progresión (SLP) | 32,8 | 55,3 | < 0,0001 | 45% |
| Sobrevida global (SG) | NA | NA | 0,0319 | 27% |
| Sobrevida libre de eventos | 31,3 | 51,8 | < 0,0001 | 44% |
| Tasa de respuesta (RC, RPnc o RP) | 72,6% | 85,8% | < 0,0001 | n.a. |
| Tasas de RC | 16,9% | 36,0% | < 0,0001 | n.a. |
| Duración de la respuesta* | 36,2 | 57,3 | < 0,0001 | 44% |
| Sobrevida libre de enfermedad (SLE)** | 48,9 | 60,3 | 0,0520 | 31% |
| Tiempo hasta un nuevo tratamiento en LLC | 47,2 | 69,7 | < 0,0001 | 42% |

NA: No alcanzado; n.a.: no aplica; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RPnc: respuesta parcial no confirmada. Las tasas de respuesta y de RC fueron analizadas utilizando el *test de Chi-cuadrado*.

* Sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC, RPnc, RP.

** Sólo aplicable a pacientes que alcanzaron una RC.

Tabla 1b. Tratamiento de primera línea en LLC. Índices de riesgo (*hazard ratio*) de la sobrevida libre de progresión de acuerdo con la clasificación de *Binet* (ITT) (Mediana de tiempo de observación: 48,1 meses)

| Sobrevida libre de progresión | Cantidad de pacientes | | <i>Hazard ratio</i> (IC 95%) | Valor p (Test de Wald, no ajustado) |
|-------------------------------|-----------------------|------|------------------------------|-------------------------------------|
| | FC | R-FC | | |
| Estadio A de <i>Binet</i> | 22 | 18 | 0,39 (0,15; 0,98) | 0,0442 |
| Estadio B de <i>Binet</i> | 259 | 263 | 0,52 (0,41; 0,66) | < 0,0001 |
| Estadio C de <i>Binet</i> | 126 | 126 | 0,68 (0,49; 0,95) | 0,0224 |

IC: Intervalo de confianza.

En los estudios de LLC en recidiva o refractaria, la mediana de sobrevida libre de progresión (variable principal) fue de 30,6 meses en el grupo R-FC y de 20,6 meses en el grupo FC ($p=0,0002$, *log-rank test*). El beneficio en términos de SLP fue observado en casi todos los subgrupos de pacientes analizados de acuerdo con el riesgo de enfermedad de base. Un ligero, pero no significativo aumento en la sobrevida global, fue notificado en la comparación del R-FC con el grupo FC.

No se dispone de datos farmacocinéticos/clínicos en pacientes con enfermedad recidiva o refractaria.

Tabla 2. Tratamiento de la LLC en recidiva o refractaria. Resumen de los resultados de eficacia de MabThera más FC comparado con FC sola (Mediana de tiempo de observación: 25,3 meses)

| Parámetros de eficacia | Estimación según las curvas de <i>Kaplan-Meier</i> de la mediana del tiempo hasta evento (meses) | | | Reducción del riesgo |
|--|--|--------------|----------------------------|----------------------|
| | FC (n=276) | R-FC (n=276) | Valor de p <i>Log-rank</i> | |
| Sobrevida libre de progresión (SLP) | 20,6 | 30,6 | 0,0002 | 35% |
| Sobrevida global (SG) | 51,9 | NA | 0,2874 | 17% |
| Sobrevida libre de eventos | 19,3 | 28,7 | 0,0002 | 36% |
| Tasas de respuesta (RC, RPnc o RP) | 58,0% | 69,9% | 0,0034 | n.a. |
| Tasa RC | 13,0% | 24,3% | 0,0007 | n.a. |
| Duración de la respuesta* | 27,6 | 39,6 | 0,0252 | 31% |
| Sobrevida libre de enfermedad (SLE)** | 42,2 | 39,6 | 0,8842 | -6% |
| Tiempo hasta un nuevo tratamiento en LCC | 34,2 | NA | 0,0024 | 35% |

NA: No alcanzado; n.a.: no aplica; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RPnc: respuesta parcial no confirmada. Las tasas de respuesta y de RC fueron analizadas utilizando el *test de Chi-cuadrado*.

* Sólo aplicable a pacientes que consiguieron una RC, RPnc, RP.

** Sólo aplicable a pacientes que alcanzaron una RC.

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

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con MabThera en los diferentes grupos de la población pediátrica en LLC (*véase Posología y formas de administración, Población pediátrica*).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

MabThera en una dosis fija de 1.600 mg fue administrado subcutáneamente durante 5 ciclos a intervalos de 4 semanas, después del primer ciclo con 375 mg/m² de MabThera formulación intravenosa en combinación con quimioterapia (fludarabina y ciclofosfamida [FC]), en pacientes con LLC no tratados previamente. La C_{máx} sérica de rituximab en el ciclo 6 era menor en el grupo de MabThera formulación subcutánea que en el de MabThera formulación intravenosa (con una dosis de 500 mg/m² durante los ciclos 2 a 6), con un valor de media geométrica (CV%) de 202 µg/ml (36,1) y 280 µg/ml (24,6) para MabThera formulación subcutánea y MabThera formulación intravenosa, respectivamente con una media geométrica del cociente (C_{máx,SC}/C_{máx,IV}) de 0,719 (IC 90%: 0,653; 0,792). La media geométrica de T_{máx} en el grupo de MabThera formulación subcutánea fue de aproximadamente 3 días en comparación con el T_{máx} que ocurre en el final o cerca del final de la infusión en el grupo de MabThera formulación intravenosa. El valor de la media geométrica de C_{mín} (CV%) en el ciclo 5 (pre-dosis ciclo 6) fue más alto en el grupo de MabThera formulación subcutánea que en el grupo de MabThera formulación intravenosa; 97,5 µg/ml (42,6) frente a 61,5 µg/ml (63,9) respectivamente, con un resultado de la media geométrica del cociente ajustado [IC 90%] de 1,53 [1,27-1,85]. Del mismo modo, los valores de la media geométrica del ABC (CV%) en el ciclo 6 fueron más altos en el grupo de MabThera formulación subcutánea que el grupo de MabThera formulación intravenosa; 4.088 µg·día/ml (34,2) frente a 3.630 µg·día/ml (32,8), respectivamente, con un resultado de la media geométrica del cociente ajustado [IC 90%] de 1,10 [0,98-1,24].

Se estimó una biodisponibilidad absoluta de 68,4% basado en un análisis farmacocinético poblacional en el estudio BO25341 (SAWYER).

Distribución/Eliminación

La vida media estimada de la formulación de MabThera subcutáneo de 1.600 mg es de 30 días, el clearance estimado es 0,22 litros/día y el volumen de distribución en el compartimento central es 4,65 litros.

Como es habitual en anticuerpos monoclonales, los parámetros farmacocinéticos de rituximab, dependen del tamaño corporal. Todos los parámetros, clearance y volumen aumentaron con el área de superficie corporal (ASC). Además, el volumen central fue ligeramente menor (9%) en mujeres que en hombres. Los parámetros de la absorción de la formulación subcutánea, disminuyeron con un aumento del índice de masa corporal (IMC). Las simulaciones condicionales que resumían el impacto de todas las dependencias entre el tamaño corporal y la exposición a rituximab, demostraron que, aunque la dosificación fija subcutánea comparada con la dosificación intravenosa ajustada por peso corporal conduce a mayores diferencias en la exposición (C_{mín} y ABC) entre los pacientes con bajo y alto tamaño corporal, esta permite mantener los valores de C_{mín} y ABC para todos los grupos de tamaño corporal a los niveles no inferiores, a los niveles alcanzados por la dosificación intravenosa.

Para pacientes de peso > 90kg los valores de C_{\min} fueron iguales para los regímenes intravenoso y subcutáneo. Para pacientes con peso entre 60-90 kg y < 60kg, el promedio de los valores de C_{\min} después de la dosificación intravenosa fueron aproximadamente un 16% y un 34% menor comparados con el régimen subcutáneo, respectivamente. De manera similar, para pacientes con el ASC superior al tricil alto (percentil mayor de -66%) los valores de C_{\min} fueron iguales para los regímenes intravenoso y subcutáneo. Para pacientes en el tricil medio y bajo (percentil inferior al 66%) del ASC los valores promedio de C_{\min} después de la dosificación intravenosa fueron aproximadamente un 12% y un 26% menores comparado con el régimen subcutáneo.

Además de la dependencia del tamaño corporal, el clearance tiempo-dependiente fue mayor en pacientes con un tamaño de tumor inicial mayor, lo que es coherente con la eliminación mediada por objetivo. En pacientes con mayor carga de la enfermedad, un mayor clearance tiempo-dependiente, conduciría a una exposición inicial menor y a un mayor tiempo necesario para alcanzar la misma exposición que en pacientes con menor carga de la enfermedad.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

No se han efectuado estudios específicos para determinar los efectos de rituximab o rHuPH20 sobre la fertilidad. En general, no se observaron efectos nocivos en los órganos reproductores de machos o hembras en los estudios de toxicidad en monos cynomolgus. Adicionalmente, no se demostraron efectos de rHuPH20 sobre la calidad del semen.

En estudios de desarrollo embrionario en ratones, rHuPH20 produce reducción del peso fetal y pérdida de implantaciones, a exposiciones sistémicas suficientemente superiores a la exposición terapéutica humana.

No existe evidencia de dismorfogénesis (es decir, teratogénesis) derivada de la exposición sistémica a rHuPH20.

Posología y formas de administración

General

El reemplazo por cualquier otro agente biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La formulación subcutánea de MabThera debe ser administrada bajo la estrecha supervisión de un médico experto y en un entorno que disponga en forma inmediata de un equipo completo de reanimación (*véase Precauciones y advertencias*).

Antes de cada administración de MabThera, siempre se debe suministrar premedicación consistente en un antipirético y un antihistamínico, por ejemplo, paracetamol y difenhidramina.

Se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si MabThera no se va a administrar en combinación con quimioterapia que los incluya para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.

MabThera SC 1.600 mg es para uso en leucemia linfocítica crónica solamente.

Posología

La dosis recomendada de MabThera formulación subcutánea utilizada en pacientes adultos es una inyección subcutánea con una dosis fija de 1.600 mg, independientemente del área de superficie corporal del paciente.

Antes de comenzar con las inyecciones subcutáneas de MabThera, todos los pacientes deben recibir siempre previamente, una dosis completa de MabThera por infusión intravenosa, utilizando MabThera formulación intravenosa. Durante su primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de experimentar una reacción relacionada con la infusión/administración. El inicio del tratamiento con MabThera formulación intravenosa permite demorar o detener la infusión intravenosa y un mejor manejo de las reacciones relacionadas con la infusión/administración (*véase Precauciones y advertencias*). Por lo tanto, el cambio a MabThera formulación subcutánea sólo puede ocurrir en el segundo ciclo o en los ciclos posteriores de tratamiento (*véanse subsecciones “Primera administración intravenosa” y “Administraciones subcutáneas subsiguientes”, a continuación*).

Primera administración intravenosa

La primera administración de MabThera siempre debe ser dada por infusión intravenosa a una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal. La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; posteriormente, la tasa puede escalar en incrementos 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h. Esta tasa corresponde a un tiempo total de administración de 4,25 horas.

Administraciones subcutáneas subsiguientes

Si los pacientes no pudieron recibir una dosis completa de la infusión intravenosa de MabThera formulación intravenosa antes del cambio, deben continuar recibiendo los ciclos posteriores con MabThera formulación intravenosa hasta que se administre correctamente una dosis intravenosa completa.

En los pacientes que son capaces de recibir la dosis completa de la infusión intravenosa de MabThera, se puede administrar MabThera formulación subcutánea el segundo ciclo y los posteriores utilizando MabThera formulación subcutánea (*véase Precauciones y advertencias*).

Es importante verificar las etiquetas del medicamento a fin de garantizar que se está administrando al paciente la formulación (intravenosa o subcutánea) y la dosis apropiada, según la indicación clínica.

La formulación subcutánea de MabThera no debe administrarse por vía intravenosa, únicamente por inyección subcutánea.

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

La dosis recomendada de MabThera formulación subcutánea en combinación con quimioterapia es una dosis fija de 1.600 mg independientemente del peso corporal del paciente, administrados en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 5 ciclos (1 ciclo MabThera formulación intravenosa + 5 ciclos de MabThera formulación subcutánea; en total 6 ciclos). La quimioterapia se debe dar después de la administración de MabThera.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

No se recomienda disminuir la dosis de MabThera. Cuando se administra MabThera en combinación con quimioterapia, se deben realizar las reducciones estándares de la dosis para medicamentos quimioterapéuticos (*véase Reacciones adversas*).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Forma de administración

Inyecciones subcutáneas

MabThera 1.600 mg formulación subcutánea debe ser administrado únicamente como inyección subcutánea, durante aproximadamente 7 minutos. La aguja hipodérmica para inyección debe introducirse en la jeringa inmediatamente antes de la administración para evitar el riesgo de coagulación de la aguja.

MabThera formulación subcutánea debe ser inyectado subcutáneamente en la pared abdominal y nunca se deben utilizar áreas en las que la piel presente irritación, hematomas, sensibilidad, durezas o en zonas con lunares o cicatrices. No se dispone de datos si la inyección se lleva a cabo en otras partes del cuerpo; por lo tanto, la aplicación debe limitarse a la pared abdominal.

Durante el curso de tratamiento con MabThera formulación subcutánea, se recomienda utilizar sitios diferentes para administrar otros medicamentos por vía subcutánea.

En caso de interrumpir una inyección, se puede reutilizar el mismo sitio u otro distinto, según corresponda.

Administración de la infusión intravenosa

Consulte el *Prospecto Información para el Profesional* y la *Información para el Paciente* del producto para esta formulación (MabThera 100 mg y 500 mg, concentrado de solución para infusión) para conocer en detalle las instrucciones y métodos para administrar esta forma de presentación.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de sus excipientes, a las proteínas murinas o a la hialuronidasa.
- Infecciones graves y activas (*véase Precauciones y advertencias*).
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Precauciones y advertencias

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

La información proporcionada en *Precauciones y advertencias* corresponde para el uso de MabThera formulación subcutánea en la indicación aprobada “Tratamiento de leucemia linfocítica crónica”. (Para datos relacionados con otras indicaciones, referirse al *Prospecto Información para el Profesional* y a la *Información para el Paciente* de MabThera formulación intravenosa (dosis de 100 mg y 500 mg) o MabThera formulación subcutánea (dosis de 1.400 mg).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

El uso de MabThera puede asociarse con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP.

Se han reportado casos de LMP durante el uso de MabThera en LNH y LLC (*véase Reacciones adversas*). La mayoría de los pacientes lo habían recibido en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de MabThera hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas constituyen señales de alteración neurológica, y si es así, si son indicativos de LMP. Se debe estimar si está clínicamente indicada la consulta con un neurólogo.

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

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, manifestaciones cognitivas, neurológicas o psiquiátricas). Se le debe aconsejar que informe a su pareja o a la persona que lo cuida, acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente.

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

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

Reacciones relacionadas con la administración

MabThera está asociado con reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden vincularse con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede no diferenciarse clínicamente de las reacciones agudas de hipersensibilidad.

Este conjunto de manifestaciones que incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibilidad se describen a continuación. Estas no están específicamente relacionadas con la vía de administración de MabThera y pueden ser observadas con ambas formulaciones.

Se han comunicado reacciones severas relacionadas con la infusión con desenlace fatal durante la etapa de pos-comercialización de MabThera formulación intravenosa, con un inicio que oscila dentro de 30 minutos a 2 horas después de comenzar la primera infusión de MabThera formulación intravenosa. Estas incluyen eventos pulmonares y en algunos casos lisis tumoral rápida y las características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (*véase Reacciones adversas*).

El síndrome de liberación de citoquinas grave se reconoce por presentar disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar relacionado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de lactato dehidrogenasa (LDH) y también con insuficiencia respiratoria aguda y muerte.

La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada por eventos tales como, infiltrados intersticiales o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente (*véase Posología y formas de administración*) y deben recibir medicación sintomática de choque. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez solucionados completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

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

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, los episodios verdaderos de hipersensibilidad se presentan generalmente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatirlos, es decir, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de MabThera.

Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han informado menos frecuentemente que las vinculadas con la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones mencionadas, se informaron algunos casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

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

En el 77% de los pacientes tratados con MabThera formulación intravenosa se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes) (véase *Reacciones adversas*). Generalmente, estos síntomas son reversibles después de la interrupción de la infusión de MabThera y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves, véase "*Reacciones adversas, Síndrome de liberación de citoquinas*".

En pacientes que recibieron MabThera subcutáneo en los estudios clínicos, se han observado reacciones relacionadas con la administración en hasta el 50% de los pacientes. Estas ocurrieron dentro de las 24 horas después de la inyección subcutánea, consistiendo principalmente en eritema, prurito, erupción y reacciones relacionadas con la administración, tales como, dolor, hinchazón, hemorragia y enrojecimiento y fueron generalmente de naturaleza leve a moderada (grados 1 o 2) y transitorias. Las reacciones cutáneas locales fueron muy frecuentes en los ensayos clínicos en los pacientes que recibieron MabThera subcutáneo. Los síntomas incluyeron dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y erupción (véase *Reacciones adversas*). Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron después de 24 horas siguientes a la administración subcutánea de MabThera. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas después de la aplicación subcutánea fueron leves o moderadas y se resolvieron sin necesidad de tratamiento específico.

Antes de comenzar con las inyecciones subcutáneas de MabThera, todos los pacientes deben recibir siempre previamente, una dosis completa de MabThera por infusión intravenosa, utilizando MabThera formulación intravenosa. El mayor riesgo de experimentar una reacción relacionada con la administración es en el ciclo 1. El inicio del tratamiento con MabThera formulación intravenosa permite demorar o detener la infusión intravenosa y lograr de esta manera un mejor manejo de las reacciones relacionadas con la administración.

Si los pacientes no pudieron recibir una dosis completa de MabThera infusión intravenosa previa al cambio, deben continuar los ciclos posteriores con MabThera formulación intravenosa hasta que una dosis intravenosa completa sea administrada exitosamente. Por lo tanto, el cambio a MabThera formulación subcutánea sólo puede ocurrir en el ciclo 2 o en los siguientes.

Como con la formulación intravenosa, MabThera formulación subcutánea debe ser administrada en un contexto en el que los equipos completos de reanimación estén inmediatamente disponibles y bajo la supervisión estricta de un profesional de la salud con experiencia. La premedicación, que incluye un analgésico/antipirético y un antihistamínico, siempre debe ser administrada antes de cada dosis de MabThera formulación subcutánea. También debe ser considerada la premedicación con glucocorticoides.

Los pacientes deben ser observados durante por lo menos 15 minutos después de la administración subcutánea de MabThera. Un período más prolongado puede ser apropiado en aquéllos con un riesgo mayor de reacciones de hipersensibilidad.

Se debe advertir a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su médico si se presentan síntomas que sugieren reacciones de hipersensibilidad severas o síndrome de liberación de citoquinas en cualquier momento después de la administración del medicamento.

Eventos pulmonares

Los eventos pulmonares incluyen hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. Algunas de estas manifestaciones han sido precedidas por broncoespasmo severo y disnea. En algunos casos, los síntomas empeoran con el tiempo, mientras que en otros la mejoría inicial fue seguida por un deterioro clínico.

Por lo tanto, los pacientes que experimentaron eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser estrechamente vigilados hasta que se produzca la resolución completa de sus síntomas. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar pueden estar en mayor riesgo de mala evolución y deben ser tratados con mayor precaución.

La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de eventos tales como infiltrados pulmonares intersticiales o edema, visible en una radiografía de tórax. El síndrome se manifiesta generalmente dentro de una o dos horas de iniciar la primera infusión. Los pacientes que experimentan eventos pulmonares graves deben interrumpir la administración de MabThera inmediatamente (*véase Posología y administración*) y recibir tratamiento sintomático agresivo.

Lisis tumoral rápida

MabThera media la lisis rápida de las células benignas y malignas CD20 positivas. Se ha informado que los signos y síntomas (por ejemplo, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la LDH), concordantes con el síndrome de lisis tumoral (SLT) se produjeron después de la primera infusión intravenosa de MabThera en pacientes con un alto número de linfocitos malignos circulantes. Se debe considerar la profilaxis para SLT para quienes estén en riesgo de desarrollar lisis tumoral rápida (por ejemplo, los que tienen una alta carga tumoral o un número alto ($> 25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, como los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma de células del manto). Estos pacientes deben ser seguidos de cerca y realizarse monitoreos de laboratorio adecuados. Debe proporcionarse una terapia médica apropiada a aquellos que desarrollan signos y síntomas compatibles con lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la posterior terapia con MabThera formulación intravenosa se ha administrado en combinación con la profilaxis para SLT en un número limitado de casos.

Trastornos cardíacos

Se han informado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas, tales como *flutter*/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera formulaciones intravenosa y subcutánea. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente a quienes tengan antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

Toxicidad hematológica

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

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante la monoterapia con MabThera. Cuando MabThera se administra en combinación con quimioterapia, deben realizarse hemogramas completos regulares de acuerdo con la práctica médica habitual.

Infecciones

Durante el tratamiento con MabThera pueden producirse infecciones graves e incluso mortales (véase *Reacciones adversas*). MabThera no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, véase *Contraindicaciones*).

El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de MabThera en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones (véase *Reacciones adversas*).

Se han informado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con la formulación intravenosa de MabThera, que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a quimioterapia citotóxica. Los informes son confusos tanto por el estado de la enfermedad subyacente como por la quimioterapia citotóxica.

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

Inmunizaciones

En pacientes con LNH no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con MabThera; por tanto, no se recomiendan estas vacunas.

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas inactivadas; sin embargo, con éstas los porcentajes de respuesta pueden ser menores. En un estudio no aleatorizado de pacientes con LNH de bajo grado con recidivas, que recibieron la formulación intravenosa de MabThera en monoterapia cuando se comparó con el grupo control no tratado sano, el porcentaje de respuesta a la vacunación fue menor con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% comparado con 81%), y con neoantígeno *Keyhole Limpet Haemocyanin* (KLH) (4% comparado con 76% cuando se determinó un incremento > de 2 veces en el título de anticuerpo).

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

Reacciones cutáneas

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, tales como necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal (*véase Reacciones adversas*). En caso de un evento de este tipo, con presunta relación con MabThera, el tratamiento debe suspenderse en forma permanente.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de MabThera sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha sugieren que MabThera podría tener un efecto nulo o insignificante sobre esta habilidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a MabThera en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados de los estudios en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a MabThera durante el embarazo.

Se han observado efectos similares en estudios en animales (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). Por estos motivos, MabThera no debe administrarse a mujeres embarazadas a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

En los ensayos de toxicidad llevados a cabo en monos cynomolgus, no se han hallado indicios de embriotoxicidad intrauterina. Las crías de animales nacidas de madres expuestas a MabThera presentaron una depleción de las poblaciones de linfocitos B durante el período posnatal.

La formulación subcutánea contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) (*véase Composición*). Los estudios farmacocinéticos y toxicológicos en animales demuestran reducción en el 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 manifestarse después de la administración en bolo accidental intravenoso de un solo vial de la formulación subcutánea de MabThera en los seres humanos, con base en los supuestos más conservadores posibles.

Con el fin de reducir el riesgo potencial adicional de toxicidad embriofetal resultante de la exposición a rHuPH20, las pacientes que conciban mientras estén siendo tratadas con MabThera formulación subcutánea deben discontinuar el tratamiento con dicha formulación.

Lactancia

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

Fertilidad

Los estudios en animales no han revelado efectos deletéreos de rituximab o hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) en los órganos reproductores.

Interacciones

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

La administración conjunta con MabThera no parece influir sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no se registró ningún efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de MabThera.

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

Reacciones adversas

La información proporcionada a continuación se refiere al uso de MabThera en oncología.

Para información relacionada con las indicaciones autoinmunes, consultar el *Prospecto Información para el Profesional* y la *Información para el Paciente* de MabThera formulación intravenosa.

Resumen del perfil de seguridad

Durante el programa de desarrollo, el perfil de seguridad de MabThera formulación subcutánea fue similar al de la formulación intravenosa, excepto por las reacciones cutáneas locales.

Dichas reacciones, incluyendo las que se presentan en el sitio de inyección, fueron muy frecuentes ($\geq 1/10$) en pacientes que recibieron MabThera formulación subcutánea. Se observaron eventos similares en el estudio SAWYER (BO25341) en pacientes con leucemia linfocítica crónica con la formulación subcutánea de MabThera 1.600 mg y se informaron en hasta el 42% de los pacientes en el grupo MabThera formulación subcutánea. La mayoría de las reacciones cutáneas locales frecuentes fueron eritema en el sitio de inyección (26%), dolor en el sitio de inyección (16%) y edema en el sitio de inyección (5%).

Los eventos observados luego de la administración subcutánea fueron de intensidad leve o moderada, con excepción de dos pacientes en el estudio SAWYER (BO25341) que experimentaron reacciones cutáneas locales de grado 3 (eritema, dolor e inflamación en el sitio de inyección). Las reacciones cutáneas locales de cualquier grado en el grupo de MabThera formulación subcutánea fueron más frecuentes durante el primer ciclo subcutáneo (ciclo 2), seguido por el segundo, y la incidencia disminuyó con inyecciones posteriores.

Reacciones adversas reportadas con el uso de MabThera formulación subcutánea

El riesgo de reacciones agudas relacionadas con la administración asociado con la formulación subcutánea de MabThera fue evaluado en un estudio clínico.

En el estudio SAWYER (BO25341), en pacientes con leucemia linfocítica crónica con la formulación subcutánea de MabThera 1.600 mg, reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) se comunicaron en cuatro pacientes (5%) después de la administración de MabThera formulación subcutánea. Estos eventos fueron trombocitopenia de grado 4 y ansiedad, eritema en el sitio de inyección y urticaria de grado 3.

No se han observado casos de anafilaxia o reacciones graves de hipersensibilidad, síndrome de liberación de citoquinas o síndrome de lisis tumoral después de la administración subcutánea durante el programa de desarrollo subcutáneo.

Reacciones adversas reportadas con el uso de MabThera formulación intravenosa

Experiencia en linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

El perfil de seguridad global de MabThera en linfoma no-Hodgkin (LNH) y en leucemia linfocítica crónica (LLC) se basa en los datos de pacientes de los ensayos clínicos y del seguimiento pos-comercialización. Estos pacientes fueron tratados con MabThera en monoterapia (como tratamiento de inducción o de mantenimiento después de la inducción) o en combinación con quimioterapia.

En pacientes que recibieron MabThera, las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las relacionadas con la infusión y en la mayoría de los pacientes ocurrieron durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor que el 1% después de ocho dosis de MabThera.

Las infecciones (predominantemente bacterianas y virales) se presentaron en aproximadamente el 30 - 55% de los pacientes con LNH y en el 30 - 50% de aquéllos con LLC durante los estudios clínicos.

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

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral) (véase *Precauciones y advertencias*).
- Infecciones (véase *Precauciones y advertencias*).
- Trastornos cardiovasculares (véase *Precauciones y advertencias*).

Otras reacciones adversas graves al medicamento incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP (véase *Precauciones y advertencias*).

En la Tabla 3 están incluidas las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento informadas con MabThera tanto solo como en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede ser estimada con los datos disponibles). Las reacciones adversas al medicamento identificadas sólo durante el seguimiento pos-comercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como “frecuencia no conocida”.

Lista tabulada de reacciones adversas

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante el seguimiento pos-comercialización

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|--|--|---|--|--|--|---------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Infecciones bacterianas, infecciones virales, *bronquitis | Sepsis, *neumonía, *infección febril, *herpes zóster, *infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, *bronquitis aguda, *sinusitis, hepatitis B ¹ | | Infecciones virales graves ² - | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia, leucopenia, *neutropenia febril, *trombocitopenia | Anemia, *pancitopenia, *granulocitopenia | Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía | | Aumento transitorio de los niveles séricos de IgM ³ | Neutropenia tardía ³ |

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante el seguimiento pos-comercialización (continuación)

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|---|---|--|----------------------------------|--------------|---|---|
| Trastornos del sistema inmunológico | Reacciones relacionadas con la infusión ⁴ , angioedema | Hipersensibilidad | | Anafilaxia | Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero | Trombocitopenia grave reversible relacionada con la infusión ⁴ |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Hiper glucemia, pérdida de peso, edema eriférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia | | | | |
| Trastornos psiquiátricos | | | Depresión, nerviosismo | | | |
| Trastornos del sistema nervioso | | Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad | Disgeusia (alteración del gusto) | | Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial ⁵ | Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵ |
| Trastornos oculares | | Trastornos del lagrimeo, conjuntivitis | | | Pérdida grave de la visión ⁵ | |

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante el seguimiento pos-comercialización (continuación)

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|--|----------------|---|---|--|--|----------------------------------|
| Trastornos del oído y del laberinto | | Tinnitus, dolor de oído | | | | Pérdida de audición ⁵ |
| Trastornos cardíacos | | *Infarto de miocardio ^{4 y 6} , arritmia, *fibrilación auricular, taquicardia, *trastornos cardíacos | *Insuficiencia del ventrículo izquierdo, *taquicardia supraventricular, *taquicardia ventricular, *angina, *isquemia miocárdica, bradicardia | Trastornos cardíacos graves ^{4 y 6} | Insuficiencia cardíaca ^{4 y 6} | |
| Trastornos vasculares | | Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión | | | Vasculitis (mayoritariamente cutáneas), vasculitis leucocitoclástica | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Broncoespasmo ⁴ , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis | Asma, Bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia | Infiltrados pulmonares intersticiales ⁷ | Insuficiencia respiratoria ⁴ | Infiltrados pulmonares |

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante el seguimiento pos-comercialización (continuación)

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|--|------------------------------|--|------------------------|--------------|--|-------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas | Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta | Aumento abdominal | | Perforación gastrointestinal ⁷ | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Prurito, erupción, *alopecia | Urticaria, sudación, sudores nocturnos, *trastornos de la piel | | | Reacciones mucocutáneas graves de hipersensibilidad con cambios ampollares: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) ⁷ | |

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con LNH y LLC tratados con MabThera como monoterapia/mantenimiento o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos o durante el seguimiento pos-comercialización (continuación)

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|--|---------------------------------------|---|-------------------------------|-------|----------------------------------|------------------------|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor | | | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | | | Insuficiencia renal ⁴ | |
| Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración | Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea | Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, *fatiga, *temblores, *insuficiencia multiorgánica ⁴ | Dolor en el sitio de infusión | | | |
| Exploraciones complementarias | Niveles de IgG bajos | | | | | |

Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción se tuvo en cuenta todos los grados de la reacción (de leve a grave), exceptuando las reacciones marcadas con “*” donde el cálculo de la frecuencia se realizó teniendo en cuenta sólo las reacciones graves (\geq del grado 3 de NCI *Criterios Comunes de Toxicidad*). Sólo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos.

¹ Incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recidiva o refractaria

² Véase también en “Precauciones y advertencias, Infecciones”.

³ Véase también en “Precauciones y advertencias, Toxicidad hematológica”.

⁴ Véase también en “Precauciones y advertencias, Reacciones relacionadas con la administración”. Raramente se han notificado casos mortales.

⁵ Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurredos en diferentes tiempos hasta varios meses después de la finalización de la terapia con MabThera.

⁶ Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada con quimioterapia. La mayoría de ellas se vincularon con reacciones relacionadas con la infusión.

⁷ Incluye casos mortales.

Los siguientes eventos han sido comunicados como reacciones adversas durante los ensayos clínicos; sin embargo, fueron reportados con una incidencia menor o similar (< 2% de diferencia entre los grupos) en el grupo de MabThera comparado con el grupo control: toxicidad hematológica, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre, shock séptico, superinfección pulmonar, infección de implante, septicemia por estafilococo, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trombosis venosa, edema de miembros inferiores, fracción de eyeción anormal, deterioro general de la salud física, caída, insuficiencia multiorgánica, trombosis venosa profunda de las extremidades, hemocultivo positivo, control inadecuado de la diabetes mellitus.

El perfil de seguridad de MabThera en combinación con otras quimioterapias (por ejemplo, MCP, CHIP-IN) es comparable con el que se describe para la combinación de MabThera y CVP, CHOP o FC en poblaciones equivalentes.

Los signos y síntomas que sugieren una reacción relacionada con la infusión fueron reportados en más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos que involucraron MabThera formulación intravenosa, y fueron predominantemente observados durante la primera infusión, generalmente en las primeras dos horas. Estos síntomas consistieron principalmente en fiebre, escalofríos y rigidez.

Otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/*rash*, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (tales como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta el 12% de los pacientes al momento del primer ciclo del tratamiento con rituximab en combinación con quimioterapia. Reacciones adicionales informadas en algunos casos fueron: infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

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

En los ensayos aleatorizados en el grupo de MabThera se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de *Candida*, así como de herpes zóster. Se informaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con MabThera como monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años de duración con el grupo de observación, se registraron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo algunas de grados 3 o 4. No se observó toxicidad acumulada en las infecciones que se manifestaron durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con MabThera, se han comunicado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría había recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (citomegalovirus, virus de la varicela zóster y virus del herpes simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C.

Se han informado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP después de progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia citotóxica.

En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grados 3 - 4, fue 2% en R-FC comparado con 0% en FC. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a MabThera con esta enfermedad preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

En los ensayos clínicos con MabThera formulación intravenosa administrado como monoterapia durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grados 3 y 4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes.

Durante el tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años se informó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grados 3 y 4, 5% versus 2%) y neutropenia (grados 3 y 4, 10% versus 4%) comparado con el grupo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grados 3 y 4, < 1%) y no hubo diferencias entre los grupos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes con información disponible para la recuperación de células B después de la finalización del tratamiento de inducción con MabThera, transcurrieron 12 meses o más para que los niveles de células B volvieran a los valores normales.

Durante los ciclos de tratamiento en los ensayos con MabThera formulación intravenosa en combinación con quimioterapia, leucopenia grados 3 y 4 (R-CHOP 88% versus CHOP 79%, R-FC 23% versus FC 12%) y neutropenia grados 3 y 4 (R-CVP 24% versus CVP 14%, R-CHOP 97% versus CHOP 88%, R-FC 30% versus FC 19% en pacientes con LLC no tratados previamente), pancitopenia grados 3 y 4 (R-FC 3% versus FC 1% en pacientes con LLC no tratados previamente), generalmente se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola.

Sin embargo, este aumento de los valores de neutropenia en pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció con un mayor porcentaje de infecciones e infestaciones en comparación con aquellos tratados sólo con quimioterapia. Los estudios con MabThera formulación intravenosa, en pacientes con LLC previamente no tratados y en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC, la neutropenia se prolongó (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) u ocurridos en un inicio tardío (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$, después de los 42 días siguientes a la última dosis, en pacientes sin neutropenia prolongada anterior, o que se recuperaron antes del día 42) luego del tratamiento con MabThera y FC. No se observó una diferencia relevante entre los grupos de tratamiento con respecto a anemia de grados 3 y 4 o trombocitopenia. No se observaron diferencias para la incidencia de anemia. Se informaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos después de más de 4 semanas posteriores a la última infusión con MabThera.

En el estudio de primera línea para LLC, la anemia de grados 3 y 4 fue reportada por el 4% de los pacientes tratados con R-FC comparado con el 7% de los que recibieron FC, y la trombocitopenia de grados 3 y 4 por el 7% de los pacientes del grupo R-FC en comparación con el 10% en el grupo FC. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, se informaron reacciones adversas de anemia de grados 3 y 4 por el 12% de los pacientes tratados con R-FC en comparación con el 13% de los que recibieron FC. La trombocitopenia de grados 3 y 4 fue reportada por el 11% de los pacientes en el grupo R-FC en comparación con el 9% en el grupo FC.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de *Binet* los pacientes en el grupo de R-FC experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al grupo de FC (R-FC 83% comparado con FC 71%). En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grados 3 y 4 en el 11% de pacientes en el grupo R-FC en comparación con el 9% en el grupo FC.

En estudios de MabThera en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström se han observado aumentos transitorios en los niveles séricos de IgM después del inicio del tratamiento, que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El incremento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un período de 4 meses.

En los estudios pos-comercialización se han comunicado casos de trombocitopenia aguda reversible relacionada con la infusión.

Trastornos cardiovasculares

Durante los ensayos clínicos con MabThera formulación intravenosa como monoterapia, se informaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las más frecuentes. Se notificaron casos de arritmia de grados 3 y 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión.

Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grados 3 y 4 fue comparable entre los pacientes tratados con MabThera formulación intravenosa y el grupo de observación. Los eventos cardíacos, como fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), insuficiencia del ventrículo izquierdo (< 1%), isquemia miocárdica (< 1%) fueron reportados como reacciones adversas graves) en el 3% de los pacientes tratados con MabThera formulación intravenosa en comparación con < 1% de los del grupo de observación. En los ensayos que evalúan MabThera formulación intravenosa en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grados 3 y 4, predominantemente arritmias supraventriculares, tales como taquicardia y *flutter*/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (6,9%) comparado con el grupo de CHOP (1,5%).

Todas estas arritmias ocurrieron en el contexto de la infusión de MabThera formulación intravenosa o se asociaron con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular (*véase Precauciones y advertencias*). No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grados 3 y 4, incluidas insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias. En LLC, la incidencia global de los trastornos cardíacos de grados 3 y 4 fue menor o equivalente tanto en los ensayos de primera línea de tratamiento (4% R-FC comparado con 3% FC) como en los estudios de recidiva o refractarios (4% R-FC comparado con 4% FC).

En los estudios pos-comercialización se observaron eventos cardíacos severos, incluyendo insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio, principalmente en pacientes con una condición cardíaca previa y/o con quimioterapia cardiotóxica y mayormente asociado con reacciones relacionadas con la infusión. Se reportaron muy raros casos de vasculitis, predominantemente cutánea, como vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Insuficiencia respiratoria/insuficiencia e infiltrados pulmonares en el contexto de reacciones relacionadas con la infusión (*véase Precauciones y advertencias*). En adición a los eventos pulmonares asociados con las infusiones, se han comunicado casos de infiltrados pulmonares intersticiales, algunos con desenlace fatal.

Trastornos neurológicos

Durante el período de tratamiento (fase del tratamiento de inducción que consta de R-CHOP como mínimo durante más de ocho ciclos), cuatro pacientes (2%) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo.

No hubo diferencias en la incidencia de otros eventos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento. En LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso de grados 3 o 4 fue menor, tanto en ensayos de primera línea de tratamiento (4% R-FC comparado con 4% FC) como en estudios de recidiva o refractarios (3% R-FC comparado con 3% FC).

Se han informado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/síndrome leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En estos casos se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Raramente se notificaron casos de neuropatía craneal, como pérdida severa de la visión, pérdida de la audición, pérdida de otros sentidos como parálisis del nervio facial, que acaecieron en diferentes tiempos durante muchos meses después de la finalización de la terapia con MabThera formulación intravenosa.

Trastornos gastrointestinales

Se ha observado perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte, en pacientes que reciben MabThera formulación intravenosa en combinación con quimioterapia para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin.

Exploraciones complementarias

Niveles de IgG

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

En pacientes pediátricos tratados con MabThera se ha observado un número pequeño de casos, espontáneos y en la bibliografía, de hipogammaglobulinemia, en algunas circunstancias grave y que requirió terapia prolongada de reemplazo de inmunoglobulina. No se conocen las consecuencias de la depleción prolongada de células B en esta población.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado muy raramente casos de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal.

Subpoblaciones de pacientes

MabThera formulación intravenosa como monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La incidencia de cualquier reacción adversa al medicamento (RAM) y de RAM de grados 3 y 4 fue similar en ancianos (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (88,3% versus 92,0% para cualquier RAM y 16,0% versus 18,1% para las RAM de grados 3 y 4).

MabThera formulación intravenosa como terapia de combinación

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La incidencia de reacciones adversas sanguíneas y linfáticas de grados 3 y 4 fue más elevada en ancianos (≥ 65 años de edad) comparado con los más jóvenes, con LLC en recidiva o refractaria no tratados previamente.

Enfermedad voluminosa o bulky

Los pacientes con enfermedad voluminosa o *bulky* tienen una incidencia mayor de RAM de grados 3 y 4 que aquellos sin esta característica (25,6% versus 15,4%). La incidencia de cualquier RAM fue similar en estos dos grupos (92,3% en pacientes con enfermedad voluminosa o *bulky* versus 89,2% en los que no la tienen.)

MabThera formulación intravenosa como retratamiento con monoterapia

El porcentaje de pacientes que reportaron cualquier RAM de grados 3 y 4 y RAMs después del retratamiento con más ciclos de MabThera formulación intravenosa fue similar al de aquellos que informaron cualquier RAM y RAMs de grados 3 y 4 después de la exposición inicial (95,0% versus 89,7% para cualquier reacción adversa y 13,3% versus 14,8% para las RAMs de grados 3 y 4).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de MabThera® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

Sobredosificación

La experiencia disponible acerca de las sobredosis de la formulación intravenosa de MabThera procedente de estudios clínicos en seres humanos es limitada. La dosis intravenosa máxima hasta la fecha es 5.000 mg (2.250 mg/m²), evaluada en un estudio de aumento de dosis en pacientes con leucemia linfocítica crónica. No se identificaron señales de seguridad adicionales. Los pacientes que experimenten sobredosis deberán interrumpir inmediatamente la infusión y ser monitorizados estrechamente.

Tres pacientes con diagnóstico de Linfoma Folicular incluidos en el estudio SABRINA (BO22334) MabThera fueron tratados inadvertidamente con la formulación SC 1.400 mg por vía IV a una dosis máxima de rituximab de 2.780 mg sin reacciones adversas. Los pacientes que experimentaron sobredosis o errores en la medicación con MabThera SC deben ser monitorizados cuidadosamente.

Se debe considerar la necesidad de un seguimiento periódico del recuento de células sanguíneas y del aumento del riesgo de infecciones mientras los pacientes estén con depleción de células B.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre la formulación subcutánea de MabThera y el material de polipropileno o policarbonato de la jeringa, o las agujas para transferencia e inyección de acero inoxidable, y los taponos cónicos Luer de polietileno.

Período de validez

Una vez transferida del vial a la jeringa, la solución de MabThera formulación subcutánea se mantiene física y químicamente estable durante 48 horas a 2°C - 8°C y, posteriormente, durante 8 horas a 30°C en luz difusa.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado de inmediato. Caso contrario, la preparación debe realizarse bajo condiciones controladas y mediante técnicas asépticas validadas. El tiempo y las condiciones de almacenamiento antes de usar son responsabilidad del usuario.

Precauciones especiales de conservación

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

Para las condiciones de conservación después de abrir por primera vez, véase “*Período de validez*”.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

MabThera se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes. Se incluye un adhesivo en los viales que especifica la dosis, la vía de administración y la indicación. Este adhesivo se debe retirar del vial y pegar en la jeringa antes de su uso. Se deben cumplir estrictamente las siguientes instrucciones referentes al uso y a la eliminación de jeringas y otros objetos medicinales punzantes:

- Nunca reutilizar agujas y jeringas.
- Colocar todas las agujas y jeringas en un recipiente descartable para objetos punzantes.

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

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Vial con 1.600 mg/13,4 ml (120mg/ml)

envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 46.821.

Fabricado para:

F. Hoffmann-La Roche S.A.,
Basilea, Suiza

Por:

F. Hoffmann-La Roche S.A.,
Kaiseraugst, Suiza

Importado por:

Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico.

**Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)**

Fecha de la última revisión: Noviembre 2017.

Aprobación: 27/04/2018.

Disposición ANMAT N° DI-4212-APN-ANMAT (RI+EMA+CDS: 28.0C).