MabThera®

Rituximab

La información establecida en esta ficha técnica sólo aplica a Mabthera.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MabThera 1400 mg solución para inyección subcutánea

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene 120 mg de rituximab

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

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

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Líquido de transparente a opalescente, de incoloro a amarillento con pH de 5,2 – 5,8 y osmolalidad de 300 – 400 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si MabThera no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides.

Posología

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

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

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

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

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

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

Linfoma no-Hodgkin Folicular

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

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

Terapia de mantenimiento

- Linfoma folicular previamente no tratado

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

- Linfoma folicular en recaída o refractario

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

Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes

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

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

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

Ajuste de dosis durante el tratamiento

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

Poblaciones especiales

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

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

Forma de administración

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

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

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

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

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

Administración de la infusión intravenosa:
Se debe consultar la ficha técnica de MabThera 100 mg y 500 mg concentrado para solución para infusión para información sobre sus instrucciones de uso y forma de administración.

4.3 Contraindicaciones

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

Infecciones graves y activas (ver sección 4.4).

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados en la historia clínica del paciente.

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

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

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

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

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

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

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

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

Reacciones relacionadas con la administración/infusión

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

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

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

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

Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9$/L) pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas muy grave, por lo que deben tratarse extremando las precauciones durante el tratamiento. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión. En estos pacientes 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 x 10^9/L.

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

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

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

En el 77% de los pacientes tratados con la formulación de MabThera intravenoso se han observado todo tipo de reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes) ver sección 4.8. Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la 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, ver síndrome de liberación de citoquinas.

Se han observado reacciones relacionadas con la administración hasta en el 50% de los pacientes tratados con la formulación de MabThera subcutáneo en los ensayos clínicos. Las reacciones ocurrieron dentro de las 24 horas después de la inyección subcutánea, consistiendo principalmente en eritema, prurito, erupción y reacciones relacionadas con la administración tales como dolor, hinchazón y enrojecimiento y fueron generalmente de naturaleza leve a moderada (grado 1 o 2) y transitorias.

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

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

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

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

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

Se debe advertir a los pacientes de contactar con su médico inmediatamente si tiene síntomas que sugieran hipersensibilidad grave o síndrome de liberación de citoquinas en cualquier momento después de la administración del medicamento.

Trastornos Cardiacos

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

Toxicidad hematológica

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

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

Infecciones

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

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

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

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

Se han notificado casos de meningoencefalitis enteroviral incluyendo casos mortales después del uso de rituximab.

Pruebas serológicas falso negativas para infecciones

Debido al riesgo de falsos negativos en las pruebas serológicas para infecciones, se deben considerar herramientas diagnósticas alternativas en el caso de pacientes que presenten síntomas indicativos de enfermedad infecciosa rara, p. ej. Fiebre del Nilo occidental o neuroborreliosis.

Inmunizaciones

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

inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta puede ser menores. En un estudio no aleatorizado de pacientes con LNH de bajo grado con recaídas, que recibieron la formulación de MabThera intravenoso en monoterapia cuando se comparó con el grupo control no tratado sano, el porcentaje de respuesta a la vacunación fue menor con el antígeno de recuerdo del Tétanos (16 % vs 81 %), y con neoantígeno Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs 69 % cuando se determinó un incremento > de 2 veces en el título de anticuerpo).

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

Reacciones de la piel

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

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

Lactancia

Los limitados datos sobre la excrección de MabThera en la leche materna sugieren niveles muy bajos de concentración de rituximab en leche materna (dosis infantil relativa inferior al 0,4%). Los pocos casos de seguimiento en lactantes describen un crecimiento y un desarrollo normal hasta 2 años. Sin embargo, como estos datos son limitados y los resultados a largo plazo en lactantes siguen siendo desconocidos, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con rituximab ni idealmente durante los 6 meses posteriores al tratamiento con rituximab.

Fertilidad

Los estudios en animales no manifiestan efectos dañinos de rituximab o hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20) en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

La información proporcionada en esta sección corresponde al uso de MabThera en oncología. Para información relacionada con indicaciones autoinmunes, ver la ficha técnica de la formulación de MabThera intravenoso.

Resumen del perfil de seguridad

Durante el programa de desarrollo, el perfil de seguridad de la formulación de MabThera subcutáneo fue comparable al de la formulación intravenosa, excepto para las reacciones locales cutáneas.

Las reacciones locales cutáneas, incluyendo reacciones en el lugar de inyección, fueron muy frecuentes en pacientes que recibieron la formulación de MabThera subcutáneo. En el ensayo fase III SABRINA (BO22334), las reacciones locales cutáneas fueron notificadas

hasta en el 20% de los pacientes que recibieron MabThera subcutáneo. Las reacciones locales cutáneas más frecuentes en el brazo de MabThera subcutáneo fueron eritema en el lugar de la inyección (13%), dolor en el lugar de la inyección (7%), y edema en el lugar de la inyección (4%). Los acontecimientos observados tras la administración subcutánea fueron de intensidad leve o moderada, excepto en un paciente que notificó una reacción local cutánea de intensidad grado 3 (erupción en el lugar de la inyección) tras la primera administración de MabThera subcutáneo (ciclo 2). Las reacciones locales subcutáneas de cualquier grado en el brazo de MabThera subcutáneo fueron más frecuentes durante el primer ciclo subcutáneo (ciclo 2), seguido del segundo, y la incidencia disminuyó con inyecciones posteriores.

Reacciones adversas notificadas por el uso de la formulación de MabThera subcutáneo

El riesgo de reacciones relacionadas con la administración agudas asociado a la formulación de MabThera subcutáneo se evaluó en dos ensayos abiertos que incluyeron pacientes con linfoma folicular durante la inducción y el mantenimiento (SABRINA/BO22334) y sólo durante el mantenimiento (SparkThera/BP22333). En el ensayo SABRINA, se notificaron reacciones graves asociadas con la administración (grado ≥3) en dos pacientes (2%) tras la administración de la formulación de MabThera subcutáneo. Estos acontecimientos fueron de Grado 3, erupción en el lugar de la inyección y sequedad de boca. En el ensayo SparkThera no se notificaron reacciones asociadas a la administración graves.

Reacciones adversas notificadas por el uso de la formulación de MabThera intravenoso

Experiencia en linfoma no-Hodgking y leucemia linfática crónica

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

En pacientes que recibieron MabThera, las reacciones adversas al fármaco (RAFs) observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la 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 perfusiones y fue menor del 1 % después de ocho dosis de MabThera.

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

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

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral), ver sección 4.4
- Infecciones, ver sección 4.4
- Trastornos cardiovasculares, ver sección 4.4

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

En la tabla 1 están incluidas las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con MabThera sólo o en combinación con quimioterapia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a< 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a < 1/1000), muy raras (< 1/10000) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas identificadas sólo durante el seguimiento post-comercialización, y para las que no puede estimarse una frecuencia, se enumeran como “no conocidas”.

Tabla de reacciones adversas

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

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	**Muy Frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Muy raras**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida		Infecciones virales graves[2]		meningoencefalitis enteroviral[2,3]

		+bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B[1]				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, trombocitopenia	anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfoadenopatía		aumento transitorio en los niveles séricos de IgM[4]	Neutropenia tardía[4],
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones relacionadas con la infusión[5], angioedema	hipersensibilidad		anafilaxis,	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas[5], enfermedad del suero	trombocitopenia grave reversible relacionada con la infusión[5]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			depresión, nerviosismo,			
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad	Disgeusia		neuropatía periférica con parálisis del nervio facial[6]	neuropatía craneal, , pérdida de otros sentidos[6]
Trastornos oculares		trastornos del lagrimeo, conjuntivitis			pérdida grave de visión[6]	
Trastornos del oído y del		tinnitus, dolor de oído				pérdida de audición[6]

laberinto						
Trastornos cardiacos		+infarto de miocardio[5,7] , arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardiacos	+fallo ventrículo izquierdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia,	Trastornos cardiacos graves [5, 7]	Insuficien-cia cardiaca[5, 7]	,
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (mayoritaria-mente cutáneas), vasculitis leucocito-clástica	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo[5], enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar , hipoxia	afección pulmonar intersticial[8]	Insuficien-cia respiratoria[5]	infiltración pulmonar,
Trastornos gastrointesti-nales	nausea	vómitos , diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	aumento abdominal		perforación gastrointestinal[8]	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, rash, +alopecia	urticaria, sudación, sudores nocturnos, +trastornos de la piel			reacciones graves de la piel bullosa, Síndrome de Stevens-Johnson,	

					necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)[8]	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal[5]	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administra-ción	fiebre , escalofrío, astenia, cefalea	dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, +fatiga, +temblores, +insuficiencia multiorgánica[5]	dolor en el lugar de infusión			
Exploraciones complemen-tarias	niveles de IgG bajos					

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

[1] incluye reactivación e infecciones primarias, la frecuencia está basada en régimen R-FC en LLC en recaída o refractaria.

[2] ver también más abajo la sección infección

[3] observada durante la vigilancia postcomercialización

[4] ver también más abajo la sección reacciones adversas hematológicas

[5] ver también más abajo la sección reacciones relacionadas con la infusión. Raramente se han notificado casos mortales

[6] Signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurridos en diferentes tiempos hasta varios meses tras la finalización de la terapia con MabThera

[7] Observados principalmente en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente y/o cardiotoxicidad asociada a quimioterapia. La mayoría de ellas fueron asociadas con reacciones relacionadas con la infusión

[8]Incluye casos mortales

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

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

Además, en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia no conocida, exacerbación de las patologías cardiacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardiaca congestiva o trastornos cardiacos graves (insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó considerablemente en las perfusiones intravenosas siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento de MabThera.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

En los ensayos aleatorizados en el brazo de MabThera se notificó una mayor incidencia en las infecciones localizadas de candida así como de Herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con MabThera en monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años de duración con el brazo de observación, se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con MabThera se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los

virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), enterovirus (meningoencefalitis) y el virus de la hepatitis C (ver sección 4.4). Se han notificado en ensayos clínicos casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron MabThera en combinación con quimioterapia citotóxica. Se ha observado una progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a MabThera con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas de tipo hematológico

En los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2 %, anemia en un 1,1 % y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con MabThera de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5 % vs 2 %) y neutropenia (grado 3/4, 10 % vs 4 %) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, <1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con MabThera en combinación con quimioterapia se notificó normalmente con un aumento en las frecuencias de leucopenia (grado 3/4 R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %) neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de 4 semanas después de la última infusión de MabThera.

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

Reacciones adversas cardiovasculares

Durante los ensayos clínicos con MabThera en monoterapia se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8 % de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con MabThera y el brazo de observación. Los acontecimientos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, fallo del ventrículo izquierdo, isquemia

miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con MabThera en comparación con <1 % de los pacientes del brazo de observación. En los ensayos que evalúan MabThera en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de R-CHOP (14 pacientes, 6,9 %) comparado con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1,5 %). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de MabThera o asociadas a condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad pre-existente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otras reacciones cardiacas de grado 3 y 4 incluido insuficiencia cardiaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

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

Trastornos neurológicos
Durante el periodo de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R-CHOP durante un máximo de 8 ciclos) cuatro pacientes (2 %) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1,5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento.

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

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

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

60 % en el grupo de MabThera durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36 % después de 2 años).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Se han notificado muy raramente casos de Necrolisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, alguno con desenlace mortal.

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

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

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

4.9 Sobredosis

Existe una experiencia limitada, disponible en ensayos clínicos en humanos, con dosis mayores a la aprobada para la formulación de MabThera intravenoso. La dosis intravenosa más alta de MabThera evaluada hasta la fecha en humanos es 5000 mg (2250 mg/m^2), probada en un estudio de escalado de dosis en leucemia linfática crónica. No se identificaron señales adicionales de seguridad.
En los pacientes que experimenten sobredosis se debe interrumpir inmediatamente la infusión y se deben monitorizar estrechamente.

A tres pacientes en el ensayo SABRINA (BO22334) de la formulación de MabThera subcutáneo, se les administró inadvertidamente por vía intravenosa la formulación de MabThera subcutáneo hasta un máximo de dosis de rituximab de 2780 mg sin ningún efecto adverso. Los pacientes que sufran sobredosis o errores de medicación deben ser estrechamente monitorizados.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FA01.

La formulación de MabThera subcutáneo contiene hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), un enzima usado para aumentar la dispersión y absorción de los medicamentos coadministrados cuando se administran subcutáneamente.

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

CD20 se expresa tanto en células B normales como en tumorales, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo ni se elimina de la superficie celular. CD20 no circula en plasma como antígeno libre, y, por esta razón, no compite por la unión con los anticuerpos.
El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B. Los mecanismos posibles de la lisis celular mediada por efector incluyen citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) como resultado de la unión de C1q, y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediada por uno o más receptores Fcγ de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células NK (*natural killer*). También se ha demostrado que la unión del rituximab al antígeno CD20 de los linfocitos B induce la muerte celular por apoptosis.

Tras completarse la administración de la primera dosis de MabThera, los recuentos de células B periféricas disminuyeron por debajo de lo normal. En los pacientes tratados de neoplasias hematológicas, la recuperación de células B comenzó a los 6 meses de tratamiento y en general se recuperaron los niveles normales en 12 meses después de finalizado el tratamiento, aunque en algunos pacientes puede tardar más (hasta un tiempo medio de recuperación de 23 meses después de la terapia de inducción). En pacientes con artritis reumatoide se observa una depleción inmediata de células B en sangre periférica después de las dos perfusiones de 1000 mg de MabThera separadas por un intervalo de 14 días. El recuento de células B en sangre periférica empieza a aumentar desde la semana 24 y la evidencia de repoblación se observa, en la mayoría de los pacientes, en la semana 40, independientemente de que MabThera se administre en monoterapia o en combinación con metotrexato.

<u>Experiencia clínica de la formulación de MabThera subcutáneo en Linfoma no-Hodgkin</u>

La experiencia clínica de la formulación de MabThera subcutáneo en Linfoma no-Hodgkin se basa en los datos de un ensayo clínico de fase III (SABRINA BO22334) en pacientes con linfoma folicular (LF) y de un ensayo fase IB confirmatorio de búsqueda de dosis

(SparkThera BP22333) en pacientes con LF. Los resultados del ensayo BP22333 se detallan en la sección 5.2.

Ensayo BO22334 (SABRINA)
Ensayo fase III en dos etapas, abierto, aleatorizado, controlado, multicéntrico e internacional, en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente, para investigar la no inferioridad del perfil farmacocinético, además de la eficacia y de la seguridad de la formulación de MabThera subcutáneo en combinación CHOP o CVP frente a la formulación de MabThera intravenoso en combinación con CHOP o CVP.

El objetivo de la primera etapa era calcular la dosis de rituximab subcutáneo que permitiera obtener valores comparables de $C_{mínima}$ en suero entre la formulación de MabThera subcutáneo y la formulación de MabThera intravenoso, cuando se administra como parte del tratamiento de inducción cada 3 semanas (ver sección 5.2).
La etapa 1 incluyó a pacientes (n= 127) con linfoma folicular (LF) CD20 positivo de grado 1, 2 ó 3a previamente no tratados.
El objetivo de la etapa 2 era proporcionar datos adicionales de seguridad y eficacia de rituximab subcutáneo en comparación con rituximab intravenoso utilizando la dosis subcutánea de 1400 mg establecida en la etapa 1. En la etapa 2 se incluyeron pacientes (n=238) con linfoma folicular (LF) CD20 positivo de grado 1, 2 ó 3a previamente no tratados.

El diseño global del ensayo fue idéntico entre ambas etapas y los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento:

- Formulación de MabThera subcutáneo (n=205): el primer ciclo con la formulación de MabThera intravenoso, más 7 ciclos de la formulación de MabThera subcutáneo, en combinación con un máximo de 8 ciclos de quimioterapia CHOP o CVP, administrados cada 3 semanas.
  La formulación de MabThera intravenoso se utilizó a la dosis habitual de 375 mg/m^2 de superficie corporal.
  La formulación de MabThera subcutáneo se administró a una dosis fija de 1400 mg.
  Los pacientes que lograron al menos una respuesta parcial (RP) pasarán al tratamiento de mantenimiento con formulación de MabThera subcutáneo una vez cada 8 semanas durante 24 meses.

- MabThera intravenoso (n=205): 8 ciclos de MabThera intravenoso en combinación con un máximo de 8 ciclos de quimioterapia CHOP o CVP administrados cada 3 semanas. MabThera intravenoso se utilizó a la dosis habitual de 375 mg/m2.
  Los pacientes que lograron al menos una RP pasaron al tratamiento de mantenimiento con la formulación de MabThera intravenoso una vez cada 8 semanas durante 24 meses.

Los resultados de eficacia clave para el análisis agrupado de 410 pacientes en las etapas 1 y 2 del ensayo SABRINA se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de eficacia para SABRINA (BO22334) (Población con intención de tratar)

		Etapas 1 y 2 agrupadas N = 410	
		Formulación de Rituximab intravenoso (n=205)	**Formulación de Rituximab Subcutáneo (n=205)**
TRG[a]	**Respuesta estimada**	**84,9% (n=174)**	**84,4% (n=173)**
	95% IC	**[79,2%,89,5%]**	**[78,7%,89,1%]**
TRC[a]	**Respuesta estimada**	**31,7% (n=65)**	**32,2% (n=66)**
	95% IC	**[25,4%,38,6%]**	**[25,9%,39,1%]**
SLP[b]	**Proporción de SLP con evento**	**34,6% (n=71)**	**31,7% (n=65)**
	Hazard ratio (95% IC)	**0,90 [0,64%, 1,26%]**	

TRG – Tasa de Respuesta Global
TRC – Tasa de Respuesta Completa
SLP – Supervivencia Libre de Progresión (proporción libre de evento, progresión /recaida de la enfermedad o muerte por cualquier causa)
[a] Al final de la Inducción
[b] - en el momento del análisis final (58 meses de mediana de seguimiento)

Los análisis exploratorios mostraron que las tasas de respuesta entre los subgrupos de área de superficie corporal, quimioterapia y género, no fueron notablemente diferentes de las de la población ITT.

Inmunogenicidad

Los datos del programa de desarrollo de la formulación de MabThera subcutáneo indican que la formación de anticuerpos anti-rituximab después de la administración de MabThera subcutáneo es comparable a la observada después de la administración de MabThera intravenoso. En el ensayo SABRINA (BO22334) la incidencia de anticuerpos anti-rituximab inducidos o aumentados por el tratamiento fue baja y similar a el grupo de administración intravenoso y en el de administración subcutánea (1,9% vs. 2%, respectivamente). La incidencia de anticuerpos anti-rHuPH20 inducidos o aumentados por el tratamiento fue 8% en el grupo de administración intravenoso comparado con 15% en el

grupo de administración subcutánea, y ninguno de los pacientes con resultado positivo para anticuerpos anti-rHuPH20 dió positivo para anticuerpos neutralizantes.

El porcentaje global de pacientes en los que se encontró que tenían anticuerpos anti-rHuPH20 generalmente permaneció constante durante el periodo de seguimiento en ambas cohortes. No se conoce la relevancia clínica del desarrollo de anticuerpos anti-rituximab o anti-rHuPH20 después del tratamiento con Mabthera subcutáneo. No hubo impacto aparente de la presencia de anticuerpos anti-rituximab o anti-rHuPH20 y la seguridad o eficacia.

Experiencia clínica de MabThera concentrado para solución para infusión en linfoma no-Hodgkin

Linfoma folicular

Tratamiento inicial, en combinación con quimioterapia

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

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

Los resultados de otros tres ensayos aleatorizados en los que se utilizó MabThera en combinación con un régimen de quimioterapia distinto de CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferón-α) han demostrado también mejorías significativas en las tasas de respuesta, en parámetros dependientes del tiempo, así como en supervivencia global. La tabla 3 resume los resultados clave de los cuatro ensayos.

Tabla 3. Resumen de los resultados clave de cuatro ensayos aleatorizados de fase III para evaluar el beneficio de MabThera con diferentes regímenes de quimioterapia en linfoma folicular

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

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

Terapia de mantenimiento

Linfoma folicular previamente no tratado

En un ensayo de fase III, prospectivo, abierto, internacional y multicéntrico, a 1193 pacientes con linfoma folicular avanzado no tratados previamente se les administró terapia de inducción con R-CHOP (n= 881); R-CVP (n= 268) o R-FCM (n=44) a criterio del investigador. Un total de 1078 respondieron a la terapia de inducción, de los cuales 1018 fueron aleatorizados a terapia de mantenimiento con MabThera (n=505) u observación

(n=513). Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estado de la enfermedad. El tratamiento de MabThera consistió en una infusión de MabThera 375mg/m^2 de superficie corporal administrada cada 2 meses hasta progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años.

El análisis primario predeterminado se llevó a cabo en una mediana de tiempo de observación de 25 meses desde la aleatorización, la terapia de mantenimiento con MabThera arrojó resultados clínicamente relevantes y estadísticamente significativos en la variable principal Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (SLP), comparado con los pacientes en observación con linfoma folicular previamente no tratado (tabla 4).

También se observó beneficio significativo del mantenimiento con MabThera en las variables secundarias del análisis primario: supervivencia libre de evento (SLE), tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma (TNTL), tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia (TNTQ) y tasa de respuesta global (TRG/) (tabla 4).
Los datos procedentes del seguimiento de los pacientes en el estudio (mediana de seguimiento de 9 años) confirmaron el beneficio a largo plazo de la terapia de mantenimiento con MabThera en términos de SLP, SLE, TNLT y TNCT (Tabla 4).

Tabla 4. Resumen de los resultados de eficacia para el mantenimiento con MabThera vs. observación en el análisis primario con protocolo definido y tras una mediana de seguimiento de 9 años (análisis final)

	Análisis primario (mediana de FU: 25 meses)		**Análisis final (mediana de FU: 9,0 años)**	
	Observación N=513	**MabThera N=505**	**Observación N=513**	**MabThera N=505**
Eficacia primaria				
Supervivencia libre de progresión (mediana)	NR	NR	4,06 años	10,49 años
valor de p logarítmico-ordinal	<0,0001		<0,0001	
hazard ratio (95% IC)	0,50 (0,39; 0,64)		0,61 (0,52; 0,73)	
reducción del riesgo	50%		39%	
Eficacia secundaria				
Supervivencia global (mediana)	NR	NR	NR	NR
valor de p logarítmico-ordinal	0,7246		0,7948	
hazard ratio (95% IC)	0,89 (0,45; 1,74)		1,04 (0,77; 1,40)	
reducción del riesgo	11%		-6%	
Supervivencia libre de evento (mediana)	38 meses	NR	4,04 años	9,25 años
valor de p logarítmico-ordinal	<0,0001		<0,0001	
hazard ratio (95% IC)	0,54 (0,43; 0,69)		0,64 (0,54; 0,76)	
reducción del riesgo	46%		36%	

TNLT (mediana)	NR	NR	6,11 años	NR
valor de p logarítmico-ordinal	0,0003		<0,0001	
hazard ratio (95% IC)	0,61 (0,46; 0,80)		0,66 (0,55; 0,78)	
reducción del riesgo	39%		34%	
TNCT (mediana)	NR	NR	9,32 años	NR
valor de p logarítmico-ordinal	0,0011		0,0004	
hazard ratio (95% IC)	0,60 (0,44; 0,82)		0,71 (0,59; 0,86)	
reducción del riesgo	40%		39%	
Tasa de respuesta global*	55%	74%	61%	79%
valor de p de la prueba chi-cuadrado	<0,0001		<0,0001	
odds ratio (95% IC)	2,33 (1,73; 3,15)		2,43 (1,84; 3,22)	
Tasa de respuesta completa (CR/CRu)*	48%	67%	53%	67%
valor de p de la prueba chi-cuadrado	<0,0001		<0,0001	
odds ratio (95% IC)	2,21 (1,65; 2,94)		2,34 (1,80; 3,03)	

* al final del mantenimiento o de la observación; resultados del análisis final basados en la mediana de seguimiento de 73 meses.
FU: seguimiento; NR: no establecido en la fecha de corte del ensayo, TNCT: tiempo hasta nuevo tratamiento de quimioterapia; TNLT: tiempo hasta nuevo tratamiento de linfoma.

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

Linfoma folicular en recaída o refractario

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

El análisis de eficacia final incluyó a todos los pacientes aleatorizados en ambas fases del ensayo. Tras una mediana de tiempo de observación de 31 meses, el resultado de los

pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario incluidos en la fase de inducción, con R-CHOP mejoró significativamente comparado con CHOP (ver Tabla 5).

Tabla 5. Fase de inducción: resumen de los resultados de eficacia de CHOP *vs.* R-CHOP (tiempo de observación 31 meses de mediana)

	CHOP	R-CHOP	valor de p	Reducción del riesgo[1)]
Eficacia primaria				
TRG [2)]	74%	87%	0,0003	Nd
RC [2)]	16%	29%	0,0005	Nd
RP [2)]	58%	58%	0,9449	Nd

[1)] Las estimaciones fueron calculadas por hazard ratio

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

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

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

Tabla 6. Fase de mantenimiento: resumen de los resultados de eficacia de MabThera vs. Observación (tiempo de observación 28 meses de mediana)

Variable de eficacia	**Estimación según las curvas de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo hasta evento (meses)**			**Reducción del riesgo**
	Observación (N = 167)	**MabThera (N=167)**	**Valor de p logarítmico-ordinal**	
Supervivencia libre de progresión (SLP)	*14,3*	*42.2*	*<0,0001*	*61%*
Supervivencia global (SG)	*NA*	*NA*	*0,0039*	*56%*
Tiempo hasta un nuevo tratamiento del linfoma	*20,1*	*38,8*	*<0,0001*	*50%*
Supervivencia libre de enfermedad[a]	*16,5*	*53,7*	*0,0003*	*67%*
Análisis de subgrupos				
SLP				
CHOP	*11,6*	*37,5*	*<0,0001*	*71%*
R-CHOP	*22,1*	*51,9*	*0,0071*	*46%*
RC	*14,3*	*52,8*	*0,0008*	*64%*
RP	*14,3*	*37,8*	*<0,0001*	*54%*
SG				
CHOP	*NA*	*NA*	*0,0348*	*55%*
R-CHOP	*NA*	*NA*	*0,0482*	*56%*

NA: no alcanzado; [a]: sólo aplicable a pacientes que consiguieron una CR

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

Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes

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

El análisis final de eficacia incluyó todos los pacientes aleatorizados (197 CHOP, 202 R-CHOP), y obtuvo una mediana de tiempo de seguimiento de aproximadamente 31 meses. Los dos grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a las características basales y el estatus de la enfermedad. El análisis final confirmó que el tratamiento con R-CHOP estaba asociado con una mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la duración de la supervivencia libre de eventos (variable principal de eficacia, donde los eventos fueron fallecimiento, recaída o progresión del linfoma o instauración de un nuevo tratamiento anti-linfoma) (p=0,0001). La estimación de la duración media de la supervivencia libre de eventos fue de 35 meses según las curvas de Kaplan Meier en el brazo tratado con R-CHOP frente a 13 meses en el brazo con CHOP, lo cual representa una reducción del riesgo del 41 %. A 24 meses, la estimación de la supervivencia global fue del 68,2 % en el brazo con R-CHOP frente al 57,4 % en el brazo con CHOP. Un análisis posterior de la duración de la supervivencia global, durante un periodo de seguimiento de 60 meses de mediana, confirmó el beneficio del tratamiento de R-CHOP sobre el CHOP (p=0,0071), lo cual representa una reducción del riesgo del 32 %.

El análisis de todas las variables secundarias (índices de respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, duración de la respuesta) confirma el efecto del tratamiento con R-CHOP cuando se compara con CHOP. El índice de respuestas completas tras el ciclo 8 fue de 76,2 % en el grupo con R-CHOP y de 62,4 % en el grupo con CHOP (p=0,0028). El riesgo de progresión de la enfermedad se redujo en un 46 % y el riesgo de recaída en un 51 %. En todos los subgrupos de pacientes (sexo, edad, IPI ajustado por edad, estadio Ann Arbor, ECOG, β2 microglobulina, LDH, albúmina, síntomas- B, enfermedad bulky, localizaciones extranodulares, afectación de médula ósea), las relaciones de riesgo para la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global (R-CHOP comparado con CHOP) fueron menos de 0,83 y 0,95, respectivamente. El R-CHOP se asoció con mejoría en el resultado del tratamiento tanto de pacientes de alto como de bajo riesgo, de acuerdo al IPI ajustado por edad.

Datos de laboratorio

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética de rituximab tras la administración de dosis únicas de 375 mg/ m^2, 625 mg/ m^2 y 800 mg/ m^2 de Mabthera subcutáneo se comparó con 375 mg/ m^2 de MabThera intravenoso en pacientes con LF. La absorción de rituximab es lenta tras la administración subcutánea, alcanzando las concentraciones máximas alrededor del día 3 tras la administración. Se estimó una biodisponibilidad absoluta de 71% basado en un análisis farmacocinético poblacional. La exposición a rituximab aumentó de forma dosis-proporcional en el rango de dosis de 375 mg/m^2 a 800 mg/m^2 subcutaneo. Los parámetros farmacocinéticos tales como aclaramiento, volumen de distribución, y semivida de eliminación fueron comparables entre ambas formulaciones.

Ensayo clínico BP22333 (SparkThera)

Ensayo fase Ib en dos etapas para investigar la farmacocinética, seguridad y tolerancia de la formulación de MabThera subcutáneo en pacientes con linfoma folicular (LF) como parte del tratamiento de mantenimiento. En la etapa 2, la formulación de MabThera subcutáneo se administró a una dosis fija de 1400 mg como inyección subcutánea durante el tratamiento de mantenimiento, tras al menos un ciclo de la formulación de MabThera intravenoso en pacientes con LF que habían respondido previamente a la formulación de MabThera intravenoso en la inducción.

En la tabla 7 se recoge la comparación de los datos de la mediana de C_{max} determinada para la formulación de MabThera subcutáneo y la formulación intravenosa.

Tabla 7. Ensayo clínico BP22333 (SparkThera): Absorción – Parámetros farmacocinéticos de MabThera SC comparado con MabThera IV

	MabThera subcutáneo	MabThera intravenoso
Mediana de C_{max} determinada (cada 2 meses) µg/mL	201	209
Mediana de C_{max} prevista (cada 3 meses) µg/mL	189	184

La mediana del T_{max} en la formulación de MabThera subcutáneo fue aproximadamente 3 días comparado con la T_{max} que ocurre en o casi al final de la infusión de la formulación intravenosa.

Ensayo clínico BO22334 (SABRINA)

Después del primer ciclo de MabThera intravenoso, se administró la formulación de MabThera subcutáneo a una dosis fija de 1400 mg durante 6 ciclos por vía subcutánea en

la inducción a intervalos de 3 semanas, en pacientes con LF previamente no tratados y en combinación con quimioterapia. La C_{max} sérica de rituximab en el ciclo 7 fue similar entre los dos brazos de tratamiento, con una media geométrica (CV%) de 250,63 (19,01) µg/mL and 236,82 (29,41) µg/mL para la formulación intravenosa y subcutánea, respectivamente, con una media geométrica del cociente $C_{max, SC}/C_{max, IV}$ de 0,941 (90% IC: 0,872, 1,015).

Distribución/Eliminación

En la tabla 8 se recogen la media geométrica de la C_{min} y la media geométrica del AUCτ del ensayo BP22333 y BO22334.

Tabla 8. Distribución/Eliminación – Parámetros farmacocinéticos de MabThera subcutáneo comparado con MabThera intravenoso

Ensayo BP22333 (SparkThera)				
	Media geométrica de C_{min} (cada 2 meses) µg/mL	Media geométrica de C_{min} (cada 3 meses) µg/mL	Media geométrica de AUCτ ciclo 2 (cada 2 meses) µg.día/mL	Media geométrica de AUCτ ciclo 2 (cada 3 meses) µg.día/mL
MabThera formulación subcutánea	32,2	12,1	5430	5320
MabThera formulación intravenosa	25,9	10,9	4012	3947
Ensayo BO22334 (SABRINA)				
	Media geométrica, Valores de C_{min} en la pre-dosis del ciclo 8		Media geométrica, Valores de AUC en el ciclo 7 µg.día/mL	
MabThera formulación subcutánea	134,6		3778	
MabThera formulación intravenosa	83,1		2734	

En un análisis farmacocinético poblacional en 403 pacientes con linfoma folicular que recibieron MabThera por vía subcutánea y/o intravenosa, en perfusiones únicas o múltiples de MabThera como agente único o en combinación con quimioterapia, el aclaramiento no específico (CL_1) de la población estimada, el aclaramiento específico inicial (CL_2) probablemente contribuido por las células B o la carga tumoral, y el volumen de distribución del compartimento central (V1) fueron 0,194 L/día, 0,535 L/día, y 4,37 L/día, respectivamente. La mediana de la semivida de eliminación terminal estimada de la

formulación de MabThera subcutáneo fue de 29,7 días (intervalo de 9,9 a 91,2 días). El análisis del conjunto de los datos contiene 6003 muestras cuantificables de 403 pacientes a los que se administró rituximab SC y/o IV en los ensayos BP22333 (3736 muestras de 277 pacientes) y BO22334 (2267 muestras de 126 pacientes). Veintinueve (0,48%) observaciones post-dosis (todas del ensayo BP22333) estuvieron por debajo de los límites de cuantificación. No hubo pérdidas de los valores de las covariables a excepción los recuentos basales de células B. La carga tumoral basal sólo estuvo disponible en el ensayo BO22334.

Poblaciones especiales

En el ensayo clínico BO22334 se observó un efecto entre el tamaño corporal y el grado de exposición notificado en el ciclo 7, entre la formulación de rituximab subcutáneo 1400 mg cada 3 semanas y la formulación de rituximab intravenoso 375 mg/m^2 cada 3 semanas, con unas Cmin de 2,29, 1,31, and 1,41 en pacientes con baja, media y alta área de superficie corporal (ASC), respectivamente (baja ASC ≤ 1,70 m^2; 1.70 m^2 < media ASC, < 1.90 m^2; alta ASC ≥ 1.90 m^2). Los correspondientes valores del AUCτ fueron 1,66, 1,17 y 1,32.

No hubo evidencia de dependencia clínicamente relevante de la edad o el sexo en la farmacocinética de rituximab.

Se detectaron anticuerpos anti-rituximab solo en 13 pacientes y no dieron lugar a ningún aumento clínicamente relevante en el aclaramiento en el estado estacionario.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

No se han llevado a cabo pruebas estándar para investigar la mutagenicidad, ya que esas pruebas no son relevantes para esta molécula. No se han realizado estudios en animales a largo plazo para establecer el potencial carcinogénico de rituximab.
No se han realizado estudios específicos para determinar los efectos de rituximab o rHuPH20 en la fertilidad. En general, en ensayos de toxicidad en monos cinomolgos no se

observó efecto dañino en los órganos reproductores en hombres o mujeres. Adicionalmente, se mostró que rHuPH20 no tiene efectos en la calidad del semen.

En estudios del desarrollo embriofetal en ratones, rHuPH20 provocó disminución del peso y pérdidas de implantación del feto, a unas exposiciones sistémicas consideradas superiores a la exposición terapéutica humana.
No hay evidencia de dismorfogéneis (es decir, teratogénesis) resultante de la exposición sistémica a rHuPH20.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20)
L-histidina
Clorhidrato de L-histidina monohidrato
α,α-trehalosa dihidrato
L-metionina
Polisorbato 80 (E433)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre la formulación de MabThera subcutáneo con el material de polipropileno o de policarbonato de la jeringa, con las agujas de transferencia o inyección de acero inoxidable o con los tapones de polietileno de cono Luer.

6.3 Periodo de validez

Tras la primera apertura
Una vez transferida la solución de la formulación de MabThera subcutáneo del vial a la jeringa, es física y químicamente estable durante 48 horas a 2 °C - 8 °C y, posteriormente, durante 8 horas a 30ºC a la luz difusa del día.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, la preparación debe realizarse bajo condiciones asépticas controladas y validadas. El tiempo de almacenamiento hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Para las condiciones de conservación tras apertura, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial monodosis de vidrio tipo I transparente, con tapón de goma butílica, sellado con aluminio y un disco extraíble de plástico rosa que contiene 1400 mg/11,7 mL de rituximab.

Cada envase contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

MabThera se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes. Utilice una aguja y una jeringa estéril para preparar MabThera. Se incluye un adhesivo en los viales que especifica la dosis, la vía de administración y la indicación. Este adhesivo se debe retirar del vial y pegar en la jeringa antes de su uso. Los siguientes puntos deben seguirse relacionados con el uso y la eliminación de jeringas y otros productos punzantes:

- Las agujas y jeringas no deben reutilizarse.
- Coloque todas las agujas y jeringas usadas en un contenedor de objetos punzantes (recipiente para desechos a prueba de pinchazo).

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

6.7 Presentación

Formulación subcutánea

Vial de 11.7 mL (1400 mg/11.7 mL)	1

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de 16 de agosto de 2023

Fabricado para F. Hoffmann - La Roche S.A., Basilea, Suiza por F. Hoffmann - La Roche S.A., Kaiseraugst, Suiza.