

FICHA TÉCNICA. 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO MabThera 100 mg concentrado para solución para perfusión. MabThera 500 mg concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Vial monodosis que contiene rituximab 100 mg/10 mL. Vial monodosis que contiene rituximab 500 mg/50 mL. Cada mL de solución contiene 10 mg de rituximab. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo de células de mamífero en suspensión (ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad e intercambio iónico, incluyendo inactivaciones virales específicas y procedimientos de eliminación. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Concentrado para solución para perfusión. MabThera es un líquido transparente e incoloro. **4. DATOS CLÍNICOS**

4.1 Indicaciones terapéuticas Linfoma no-Hodgkin MabThera está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular estadio III - IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída tras quimioterapia. MabThera está indicado en combinación con quimioterapia CVP en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular estadio III-IV que no hayan sido previamente tratados. MabThera está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular en recaída o refractario que respondan a la terapia de inducción con quimioterapia en combinación o no con MabThera. MabThera está indicado en combinación con quimioterapia CHOP en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas. Para más información ver sección 5.1. Artritis Reumatoide MabThera, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa severa que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

4.2 Posología y forma de administración Forma de administración La solución preparada de MabThera debe administrarse como perfusión i.v. empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no deben administrarse en perfusión rápida o bolus IV. Las perfusiones de MabThera se deben administrar en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación, y bajo la estrecha supervisión de un médico experto. Se deberá siempre administrar premedicación consistente en un antipirético y un medicamento antihistamínico ej. paracetamol y difenhidramina, antes de cada perfusión de MabThera. Se debe también considerar la premedicación con glucocorticoides (ver *Posología*). Los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (ver sección 4.4). Se deberá interrumpir inmediatamente la perfusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas y radiología torácica para detectar infiltración pulmonar. En ningún paciente debe restaurarse la perfusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento la perfusión puede comenzar de nuevo como máximo a la mitad de la velocidad inicial. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves se deberá contemplar seriamente, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento. Las reacciones de grado leve o moderado relacionadas con la perfusión (sección 4.8) se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas. Posología Linfoma no-Hodgkin Se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si MabThera no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides (CHOP o CVP) para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin. Linfoma no-Hodgkin folicular La dosis recomendada de MabThera cuando se emplea como agente único en pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en forma de perfusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. La dosis recomendada de MabThera en combinación con quimioterapia CVP es de 375 mg/m² de superficie corporal durante 8 ciclos (21 días/ciclo), administrada el primer día de cada ciclo de quimioterapia tras la administración IV del componente glucocorticoide de CVP. Retratamiento tras recaída en el linfoma no-Hodgkin Pacientes que respondieron inicialmente a MabThera fueron tratados de nuevo con MabThera con dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en forma de perfusión IV una vez por semana durante cuatro semanas (ver sección 5.1). Tratamiento de mantenimiento Los pacientes que hayan respondido al tratamiento de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera, administrado a dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un período máximo de 2 años. Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes MabThera debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, tras la administración i.v. del componente glucocorticoide del CHOP. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación de MabThera con otras quimioterapias. Primera perfusión La velocidad de perfusión inicial recomendada es de 50 mg/hora; después de los primeros 30 minutos, se puede intensificar en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora. Posteriores perfusiones Se pueden perfundir dosis posteriores de MabThera a una velocidad inicial de 100 mg/hora, e ir aumentando 100 mg/hora a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora. Ajustes de dosis durante el tratamiento No se recomienda reducciones de dosis de MabThera. Cuando MabThera se administre en combinación con quimioterapia CHOP o CVP se deben efectuar las reducciones de dosis estándar de los fármacos quimioterápicos.

Artritis Reumatoide Cada ciclo de MabThera se compone de dos perfusiones i.v. de 1000 mg. La dosis recomendada de MabThera es de 1000 mg en perfusión i.v. seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión i.v. de 1000 mg. La actividad de la enfermedad se vigilará periódicamente. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad y eficacia con más ciclos de terapia con MabThera. En un pequeño estudio de cohorte observacional, aproximadamente 600 pacientes que presentaban evidencias de continuar con actividad de la enfermedad recibieron una repetición del tratamiento 2-5 ciclos de 6 a 12 meses después del ciclo anterior (Ver secciones 4.8 y 5.1). Algunos pacientes después del primer ciclo de tratamiento han desarrollado anticuerpos anti-quiméricos humanos (HACA) (ver sección 5.7). La presencia de los HACA puede estar asociada con un empeoramiento en la perfusión o con reacciones alérgicas después de la segunda perfusión de los ciclos siguientes. Además, en un caso con HACA, ha sido observado fallo en la depleción de células B después de recibir más ciclos de tratamiento. Por tanto el balance beneficio riesgo de la terapia con MabThera debe ser cuidadosamente considerado antes de administrar los siguientes ciclos de MabThera. Si se considera repetir un ciclo de tratamiento no se debería administrar a intervalos menores de 16 semanas. Durante el tratamiento con MabThera se puede continuar con el tratamiento base glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Los pacientes con artritis reumatoide deben recibir tratamiento con 100 mg de metilprednisolona i.v. 30 minutos antes de MabThera para reducir la frecuencia y la intensidad de las reacciones agudas a la perfusión (ver método de administración) Primera perfusión de cada ciclo La velocidad inicial recomendada de la perfusión es de 50 mg/h después de los 30 primeros minutos y se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h. Segunda perfusión de cada ciclo Las dosis posteriores de MabThera se pueden perfundir con una velocidad inicial de 100 mg/h y aumentar, en intervalos de 30 minutos, incrementos de 100 mg/h hasta un máximo de 400 mg/h. Poblaciones especiales Uso en pediatría MabThera no está recomendado para uso en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Ancianos No se requiere ajustar la dosis en los pacientes ancianos (>65 años). **4.3 Contraindicaciones** Contraindicaciones de uso en Linfoma no-Hodgkin MabThera está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquier componente de este producto o a las proteínas murinas. Contraindicaciones de uso en Artritis Reumatoide MabThera está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquier componente de este producto o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas (ver sección 4.4). Insuficiencia cardíaca grave (categoría IV de NYHA) o enfermedades cardíacas descontroladas graves. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Linfoma no-Hodgkin Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células malignas circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$) pueden tener un riesgo elevado de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, deben tratarse únicamente con una extrema precaución y cuando se hayan descartado otras alternativas terapéuticas. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera perfusión. En estos pacientes se debe considerar la utilización de una menor velocidad en la primera perfusión. 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 LDH y puede estar asociado con fallo respiratorio agudo y muerte. El fallo respiratorio agudo puede estar acompañado de infiltración intersticial pulmonar o edema visible a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave (ver sección 4.2) se debe interrumpir la perfusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático agresivo. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguirse de una recaída, se monitorizarán estrechamente estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartadas. Una vez resueltos los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas cuando se trata posteriormente a estos pacientes. En el 10% de los pacientes tratados con MabThera se han observado reacciones adversas relacionadas con la perfusión incluyendo el síndrome de liberación de citoquinas (ver sección 4.8) acompañado de hipotensión y broncoespasmo. Generalmente, estos síntomas son reversibles con la interrupción de la perfusión de MabThera y la administración de un antipirético, un antihistamínico, y ocasionalmente, oxígeno, solución salina IV o broncodilatadores, y glucocorticoides en caso necesario. En caso de reacciones graves, ver síndrome de liberación de citoquinas anteriormente mencionado. Se ha descrito que después de la administración IV de proteínas pueden presentarse reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, de distinta índole. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las auténticas reacciones de hipersensibilidad se presentan típicamente durante los primeros minutos de la perfusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de MabThera. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden asemejarse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (anteriormente descrito). Las reacciones atribuibles a hipersensibilidad se han descrito menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas. Dado que se puede producir hipotensión durante la perfusión con MabThera, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión. Se ha descrito angina pectoris, o arritmias cardíacas tales como flutter y fibrilación auricular, fallo cardíaco o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con historial de enfermedad cardíaca y/o tratamiento quimioterápico cardiotoxic. Aunque MabThera en monoterapia no es un mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. MabThera se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad. Se debe considerar la necesidad de realizar recuentos de sangre total de forma regular, incluyendo recuentos de plaquetas, durante la monoterapia con MabThera. Cuando MabThera se administre en combinación con quimioterapia CHOP o CVP se deben realizar de forma regular recuentos de sangre total de acuerdo a la práctica médica habitual. Se han observado casos muy raros de reactivación de hepatitis B, que incluyeron casos de hepatitis fulminante, en pacientes que fueron tratados con rituximab, si bien la mayoría de estos pacientes habían recibido también quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica pueden haber sido un factor de confusión en la identificación de los casos observados. Cuando rituximab se emplee en combinación con quimioterapia citotóxica, los pacientes con antecedentes de hepatitis B deben ser controlados cuidadosamente para detectar signos de infección activa por el virus de la hepatitis B. Después de la terapia con MabThera no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con ninguna vacuna, especialmente con vacunas de virus vivos. Tampoco se ha estudiado la capacidad para generar una respuesta humoral primaria o anamnésica frente a ninguna vacuna. Artritis Reumatoide Reacciones a la perfusión MabThera está asociado con reacciones a la perfusión que pueden obedecer a la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos, La premedicación i.v. con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estos episodios (ver sección 4.8). La mayoría de las reacciones a la perfusión comunicadas fueron de intensidad leve a moderada. El porcentaje de pacientes afectados disminuye con las sucesivas perfusiones. Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de perfusión de MabThera o suspender la perfusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina i.v. o broncodilatadores, y glucocorticoides, en caso de necesidad. En la mayoría de los casos, la perfusión se pudo

reanudar al 50% de la velocidad anterior (p. ej., de 100 mg/h a 50 mg/h), una vez desaparecidos todos los síntomas. Después de la administración i.v. de proteínas entre ellas MabThera se han notificado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad. Los medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como la epinefrina (adrenalina), los antihistamínicos y los glucocorticoides deben estar disponibles para su uso inmediato por si ocurre una reacción alérgica durante la administración de MabThera. La presencia de los HACA puede estar asociada con un empeoramiento en la perfusión o con reacciones alérgicas después de la segunda perfusión de los ciclos siguientes (ver sección 5.7) Durante los estudios clínicos, 10/990 (1%) pacientes con artritis reumatoide, que habían recibido la primera perfusión de MabThera a cualquier dosis, experimentaron una reacción adversa durante la perfusión (ver sección 4.8). No existen datos sobre la seguridad de MabThera para los pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (categoría III de NYHA) o enfermedad cardiovascular descontrolada grave. En pacientes tratados con MabThera en los que pre-existe una isquemia miocárdica se ha descrito la aparición de síntomas de isquemia miocárdica como angina de pecho e infarto de miocardio, así como fibrilación auricular y flutter. Por lo tanto, si el paciente refiere antecedentes de cardiopatía, se sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la perfusión antes de aplicar MabThera y se vigilará estrechamente a los pacientes durante el tratamiento. Dado que se puede observar hipotensión durante la perfusión de MabThera, se analizará si es necesario suspender la medicación antihipertensiva 12 horas antes de la perfusión de MabThera. **Infecciones** Durante el tratamiento con MabThera pueden tener lugar infecciones graves, incluso fatales (ver sección 4.8). No debe administrarse MabThera a pacientes con una infección activa y/o grave (es decir tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas, ver sección 4.3) ni a aquellos con inmunodeficiencia grave (p. ej., hipogammaglobulinemia o a los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos). Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar MabThera a pacientes que refieran antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves (ver sección 4.8). Se evaluará de inmediato y se tratará convenientemente a todo paciente que manifieste signos y síntomas de infección después del tratamiento con MabThera. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con MabThera, en estos pacientes debe ser re-evaluado cualquier riesgo potencial de infecciones antes de administrar los ciclos siguientes de MabThera. Se han notificado casos muy poco frecuentes de reactivación de la hepatitis B entre pacientes con linfoma no-Hodgkin que habían recibido rituximab en combinación con la quimioterapia citotóxica (ver *Linfoma no-Hodgkin*). **Vacunación** No hay datos relativos al uso de las vacunas en pacientes con depleción de linfocitos B después del tratamiento con MabThera (ver sección 5.7). Los médicos deberán revisar el estado de vacunación de los pacientes que se estén considerando para el tratamiento con MabThera y seguir las directrices locales/nacionales para la vacunación de los adultos contra las enfermedades infecciosas. La vacunación deberá finalizar por lo menos cuatro semanas antes de la primera administración de MabThera. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a pacientes con depleción de linfocitos B. **Uso concomitante/ secuencial con otros FAMES** No está recomendado el uso concomitante de MabThera y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoide. No hay datos suficientes en los estudios clínicos para valorar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores del TNF) tras la terapia con MabThera (ver sección 4.5). Si se administra un agente biológico y/o un FAME después de la terapia con MabThera los pacientes deben ser estrechamente observados por si hubiese signos de infección. **Neoplasias**

malignas Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con MabThera en pacientes con artritis reumatoide (ver sección 4.8) no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento, sin embargo los datos existentes no muestran un aumento del riesgo **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Actualmente, existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con MabThera. La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de MabThera entre los pacientes con artritis reumatoide. Los pacientes con títulos de anticuerpos anti-murinos o anti-químicos humanos (HAMA/HACA) pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. La tolerancia de combinaciones simultáneas o secuenciales de MabThera con quimioterapia, aparte de la quimioterapia CHOP o CVP, o con agentes capaces de provocar depleción de células B normales, no está bien definida. En una pequeña cohorte de pacientes con artritis reumatoide, 110 pacientes recibieron posteriormente terapia con otro FAME (incluidos biológicos). Los pacientes, generalmente con las células B periféricas deplecionadas, recibieron FAMES 4-6 meses después de la terapia con MabThera. El ratio de relevancia clínica de infecciones fue de 7,8 por 100 pacientes año. **4.6 Embarazo y lactancia** **Embarazo** No existen datos suficientes sobre la utilización de MabThera en mujeres embarazadas. Como se sabe que la IgG atraviesa la barrera placentaria, rituximab puede provocar en el feto depleción de células B. Por este motivo MabThera no debería administrarse a una mujer embarazada a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial. Durante el tratamiento y hasta 12 meses después de la terapia con MabThera las mujeres en edad fértil deberían usar métodos contraceptivos eficaces debido al largo tiempo de retención de rituximab en pacientes con depleción de células B. En los estudios de toxicidad llevados a cabo en monos cynomolus 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. No se han examinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos, de madres expuestas a MabThera. **Lactancia** Se desconoce si rituximab se excreta en la leche materna. Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG materna se elimina en la leche, y que se ha detectado rituximab en la leche de monas en período de lactancia, las mujeres tratadas con MabThera no deberían amamantar a sus hijos durante el tratamiento ni durante los 12 meses siguientes. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No se han llevado a cabo estudios con MabThera sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas, notificadas hasta la fecha, no indican que tal efecto sea probable.

4.8 Reacciones adversas **Linfoma no-Hodgkin** **Linfoma Folicular no-Hodgkin** **Monoterapia** Los datos siguientes están basados en 356 pacientes tratados en estudios clínicos con brazo único de MabThera administrado como monoterapia (ver sección 5.7). La mayoría de los pacientes recibieron 375 mg/m² de MabThera semanalmente durante 4 semanas. Estos incluyen 39 pacientes con enfermedad de bulky (lesiones ≥ 10 cm) y 58 pacientes que recibieron más de un ciclo de MabThera (60 re-tratamientos). Treinta y siete pacientes recibieron ocho dosis de 375 mg/m² y otros 25 pacientes recibieron cuatro dosis en concentraciones distintas a 375 mg/m² y dosis únicas de hasta 500 mg/m² en los ensayos Fase I. La tabla siguiente recoge las reacciones adversas que fueron consideradas como al menos posiblemente relacionadas con MabThera durante o hasta 12 meses tras el tratamiento. Las reacciones adversas se han agrupado de acuerdo a la escala de cuatro grados de toxicidad común del National Cancer Institute (NCI). **Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas observadas en $\geq 1\%$ de los 356 pacientes con linfoma no-Hodgkin que fueron tratados con MabThera en monoterapia en los ensayos clínicos.** También se han observado las siguientes reacciones adversas (<1%): alteraciones de la coagulación, asma, alteración pulmonar, bronquiolitis obliterante, hipoxia, distensión del abdomen, dolor en el lugar de perfusión, bradicardia, linfadenopatía, nerviosismo, depresión, disgeusia. **Reacciones relacionadas con la perfusión** Más del 50% de los pacientes presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, observándose predominantemente durante la primera perfusión, generalmente durante la primera a segunda hora. Estas reacciones son generalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyen rubor, angioedema, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de la garganta, rinitis, vómitos y dolor tumoral. Estos síntomas se acompañaron de hipotensión y broncoespasmo en aproximadamente el 10% de los casos. Los pacientes experimentaron, con menor frecuencia, exacerbación de las condiciones cardíacas preexistentes, tales como angina pectoris o insuficiencia cardíaca congestiva. La incidencia de síntomas relacionados con la perfusión disminuye sustancialmente con las perfusiones posteriores (ver sección 4.4). **Infecciones** MabThera indujo la depleción de células B en el 70% a 80% de los pacientes pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. Las infecciones, independientemente de la evaluación de su causa, se observaron en el 30,3% de los 356 pacientes: el 18,8% de los pacientes tuvieron infecciones bacterianas, el 10,4% tuvieron infecciones víricas, el 1,4% tuvieron infecciones fúngicas y el 5,9% tuvieron infecciones de etiología desconocida. Las reacciones infecciosas graves (grado 3 ó 4), incluyendo sepsis, se observaron en el 3,9% de los pacientes, en el 1,4% durante el período de tratamiento y en el 2,5% durante el período de seguimiento. Dado que estos casos se dieron en ensayos clínicos con brazo único, no pudo determinarse la contribución de MabThera o del linfoma no-Hodgkin subyacente y su tratamiento previo en el desarrollo de estas infecciones. **Reacciones adversas de tipo hematológico** Las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes son, en general, leves y reversibles. La trombocitopenia y la neutropenia graves (grado 3 y 4) se observaron en el 1,7% y el 4,2% de los pacientes respectivamente, y la anemia grave en el 1,1% de los pacientes. Se ha comunicado un único acontecimiento de anemia aplásica transitoria (aplasia eritrocitaria pura) y acontecimientos infrecuentes de anemia hemolítica a continuación del tratamiento con MabThera. **Reacciones cardiovasculares** Las reacciones cardiovasculares se observaron en el 18,8% de los pacientes durante el período de tratamiento. Las reacciones adversas más comúnmente observadas fueron hipotensión e hipertensión. Dos pacientes (0,6%) presentaron arritmia grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) durante la perfusión de MabThera y un paciente con historial de infarto de miocardio tuvo angina de pecho que evolucionó a infarto de miocardio 4 días después. **Subpoblaciones** **Pacientes ancianos (≥ 65 años):** La incidencia de cualquier reacción adversa y de reacciones adversas grado 3 y 4 fueron similares en ancianos (N=94) y pacientes más jóvenes (N=237) (88,3% versus 92,0% para cualquier reacción adversa y 16,0% versus 18,1% para las reacciones adversas grado 3 y 4). **Enfermedad bulky** Los pacientes con enfermedad bulky (N=39) tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas que los pacientes sin enfermedad bulky (N=195) (25,6% versus 15,4%). La incidencia de cualquier reacción adversa fue similar en estos dos grupos (92,3% en la enfermedad bulky versus 89,2% en la enfermedad no-bulky). **Retratamiento** El porcentaje de pacientes en los que se observó cualquier reacción adversa en el retratamiento (N=60) con ciclos posteriores de MabThera fue similar al porcentaje de pacientes en los que se observó cualquier reacción adversa, así como reacciones adversas de grado 3 y 4, en el tratamiento inicial (N=203) (95,0% versus 89,7% para cualquier reacción adversa y 13,3% versus 14,8% para las reacciones adversas grado 3 y 4). **Reacciones adversas observadas en otros ensayos clínicos en monoterapia** En un ensayo clínico se ha observado un caso de enfermedad del suero empleando MabThera en monoterapia para el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes. **Combinación con quimioterapia CVP** Los datos siguientes provienen de 321 pacientes incluidos en un ensayo clínico en fase III aleatorizado en el que se comparó MabThera más CVP (R-CVP) frente a CVP solo (162 R-CVP, 159 CVP). Las diferencias entre los grupos de

TABLA 1

	Todos los grados	Grado 3 y 4
Sistema corporal		
Reacción adversa	%	%
Cualquier reacción adversa	91.0	17.7
Generales		
Fiebre	48.3	0.6
Escalofríos	31.7	2.2
Astenia	18.0	0.3
Cefalea	12.6	0.6
Irritación de garganta	7.6	-
Dolor abdominal	7.0	0.6
Dolor de espalda	4.5	0.3
Dolor	4.2	-
Rubor	4.2	-
Dolor de pecho	2.2	-
Malestar	2.0	-
Dolor en la localización del tumor	1.7	-
Síndrome de enfriamiento	1.4	-
Dolor de cuello	1.1	-
Sistema cardiovascular		
Hipotensión	9.8	0.8
Hipertensión	4.5	0.3
Taquicardia	1.4	-
Arritmia	1.4	0.6
Hipotensión Ortostática	1.1	-
Sistema digestivo		
Náuseas	17.1	0.3
Vómitos	6.7	0.3
Diarrea	4.2	-
Dispepsia	2.8	-
Anorexia	2.8	-
Disfagia	1.4	0.3
Estomatitis	1.4	-
Estreñimiento	1.1	-
Sistema sanguíneo y linfático		
Leucopenia	12.4	2.8
Neutropenia	11.2	4.2
Trombocitopenia	9.6	1.7
Anemia	3.7	1.1
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Angioedema	10.7	0.3
Hiper glucemia	5.3	0.3
Edema periférico	4.8	-
Aumento de la LDH	2.2	-
Hipocalcemia	2.2	-
Edema facial	1.1	-
Disminución de peso	1.1	-
Sistema musculoesquelético		
Mialgia	8.1	0.3
Artralgia	5.9	0.6
Hipertonía	1.4	-
Dolor	1.1	0.3
Sistema nervioso		
Vértigo	7.3	-
Parestesia	2.5	-
Ansiedad	2.2	-
Insomnio	2.2	-
Vasodilatación	1.7	-
Hipoestesia	1.4	-
Agitación	1.4	-
Sistema respiratorio		
Broncoespasmo	7.9	1.4
Rinitis	7.3	0.3
Aumento de la tos	5.1	0.3
Disnea	2.2	0.8
Dolor torácico	1.1	-
Enfermedad respiratoria	1.1	-
Piel y anejos		
Prurito	12.4	0.3
Enrojecimiento	11.2	0.3
Urticaria	7.3	0.8
Sudores nocturnos	2.8	-
Sudación	2.8	-
Sentidos especiales		
Trastornos del lagrimeo	3.1	-
Conjuntivitis	1.4	-
Dolor de oído	1.1	-
Tinnitus	1.1	-

TABLA 2		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas	Incidencia N (%)	
	CHOP	R-CHOP
Cualquier reacción adversa	152 (67)	185 (79)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas*	9 (4)	13 (6)
Vómitos	8 (4)	7 (3)
Dolor abdominal	6 (3)	4 (2)
Diarrea	5 (2)	6 (3)
Estreñimiento*	1 (<1)	7 (3)
Estomatitis	1 (<1)	4 (2)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia*	108 (47)	129 (55)
Leucopenia	106 (46)	111 (47)
Trombocitopenia	18 (8)	17 (7)
Neutropenia febril*	8 (4)	14 (6)
Hematotoxicidad	12 (5)	9 (4)
Anemia	5 (2)	6 (3)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Astenia	10 (4)	5 (2)
Pirexia	6 (3)	7 (3)
Trastornos del sistema nervioso		
Trastornos sensoriales	4 (2)	7 (3)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia*	15 (7)	30 (13)
Trastornos de la piel	2 (<1)	4 (2)
Infecciones e infestaciones		
Infección neutropénica	18 (8)	15 (6)
Sepsis	5 (2)	3 (1)
Infección del tracto urinario	4 (2)	3 (1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	6 (3)	3 (1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	1 (<1)	4 (2)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hiper glucemia	5 (2)	4 (2)
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad*	-	10 (4)
Trastornos cardíacos		
Trastornos cardíacos	6 (3)	2 (<1)

de la fase de mantenimiento del estudio. Se administró MabThera a dosis de 375 mg/m² superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años. **Tabla 3. Fase de mantenimiento: Resumen de las reacciones adversas grado 3 y 4, observadas en ≥2% de los 332 pacientes con linfoma no-Hodgkin de ambos grupos (observación o mantenimiento con MabThera)** *Reacciones adversas observadas con una mayor incidencia (≥2% de diferencia) en el grupo de mantenimiento con MabThera en comparación con el grupo en observación y que, por lo tanto, podrían ser atribuibles a MabThera. **Reacciones relacionadas con la perfusión** Durante el tratamiento de mantenimiento se observaron en un 41% de los pacientes trastornos generales (principalmente astenia, pirexia, síndrome pseudo-gripal, dolor) y en un 7% de los pacientes trastornos del sistema inmunológico (hipersensibilidad) estos signos y síntomas fueron no graves e indicativos de una reacción relacionada con la perfusión. Se observaron reacciones graves relacionadas con la perfusión (definidas como reacciones adversas graves las que comienzan durante la perfusión con rituximab o al día siguiente) en <1% de los pacientes tratados con MabThera en mantenimiento. **Infecciones** La proporción de pacientes con infecciones grado 1 a 4 fue del 25% en el grupo en observación y del 45% en el grupo de MabThera, con infecciones grado 3-4 el 3% de los pacientes en observación y el 11% en el grupo que recibieron terapia de mantenimiento con MabThera. Las infecciones grado 3 a 4 observadas en ≥1% en el brazo de MabThera fueron neumonía (2%), infecciones del tracto respiratorio (2%), infección febril (1%) y herpes zoster (1%). En una alta proporción de infecciones (de todos los grados), el agente infeccioso no fue especificado o aislado, sin embargo, de los que fueron especificados, los agentes que se observaron más frecuentemente fueron fundamentalmente bacterias (observación 2%, MabThera 10%), virus (observación 7%, MabThera 11%) y hongos (observación 2%, MabThera 4%). No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones durante los dos años del periodo de mantenimiento. **Reacciones hematológicas** Se observó leucopenia (todos los grados) en el 21% de los pacientes en observación vs 29% de los pacientes en el brazo de MabThera, y se observó neutropenia en el 12% de los pacientes en observación y en el 23% de los pacientes con MabThera. Hubo una mayor incidencia de neutropenia grado 3-4 (observación 4%, MabThera 10%) y leucopenia (observación 2%, MabThera 5%) en el brazo de MabThera en comparación con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia grado 3 a 4 (observación 1%, MabThera <1%) fue baja. **Trastornos cardíacos** La incidencia de trastornos cardíacos grado 3 a 4 fue equiparable para los dos grupos de tratamiento (4% en observación, 5% con MabThera). Los efectos cardíacos observados como reacciones adversas graves fueron <1% de los pacientes en observación y un 3% de los pacientes con MabThera: fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), fallo ventrículo izquierdo (<1%), isquemia miocárdica (<1%) **Niveles de IgG** En ambos grupos, el de observación y el de MabThera después del tratamiento de inducción, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior normal (LLN) (<7 g/L) En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del LLN, pero permaneció constante durante el tratamiento con MabThera. La proporción de pacientes con niveles de IgG por debajo del LLN fue alrededor del 60% para el grupo de MabThera durante el periodo de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36% tras 2 años). **Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes Combinación con quimioterapia CHOP** La tabla siguiente recoge las reacciones adversas clínicas grado 3 y 4, incluyendo infecciones grado 2, obtenidas de un ensayo clínico en fase III aleatorizado en el que se comparó MabThera más CHOP (R-CHOP) frente a CHOP sólo en una población de 398 pacientes incluidos para evaluar la seguridad. Las reacciones que se mencionan se observaron con una incidencia mayor del 2% con R-CHOP comparado con el CHOP sólo y por tanto,

TABLA 3		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas	Incidencia N (%)	
	Observación	MabThera
Cualquier reacción adversa	38 (23)	61 (37)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Astenia	4 (2)	1 (<1)
Infecciones e infestaciones		
Neumonía	1 (<1)	3 (2)
Infecciones del tracto respiratorio*	-	3 (2)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia*	7 (4)	17 (10)
Leucopenia*	4 (2)	8 (5)
Hematotoxicidad	3 (2)	2 (1)
Trastornos del sistema nervioso		
Trastornos sensoriales	2 (1)	3 (2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia*	-	3 (2)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	2 (1)	3 (2)
Trastornos cardíacos		
Trastornos cardíacos*	4 (2)	6 (4)

podría ser atribuible al R-CHOP (corte de incidencia absoluta 2%). Las reacciones adversas se han agrupado de acuerdo a la escala de cuatro grados de toxicidad común del National Cancer Institute of Canada (NCIC). **Tabla 4. Incidencia en exceso (≥2%) de reacciones adversas grado 3 y 4 (incluyendo infecciones grado 2) con R-CHOP comparado con CHOP (corte general al 2%) en pacientes con linfoma no-Hodgkin. Reacciones relacionadas con la perfusión** Las reacciones grado 3 y 4 relacionadas con la perfusión (definidas como aquellas que se dieron al comienzo, durante o dentro del primer día tras la perfusión de MabThera) se observaron en el 9% de los pacientes en el momento del primer ciclo con R-CHOP. La incidencia de las reacciones grado 3 y 4 relacionadas con la perfusión disminuyó a menos del 1% en el octavo ciclo de R-CHOP. Los signos y síntomas fueron consistentes con los observados en monoterapia (ver secciones 4.4 y 4.8, **Reacciones adversas, monoterapia**) e incluyeron fiebre, escalofríos, hipotensión, hipertensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, náuseas, vómitos, dolor y características del síndrome de lisis tumoral. En casos aislados se observaron reacciones adicionales en el momento de la terapia con R-CHOP como fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular y edema pulmonar. **Infecciones** La proporción de pacientes con infecciones grado 2 a 4 y/o neutropenia febril fue del 55,4% en el grupo R-CHOP y del 51,5% en el grupo CHOP. La neutropenia febril (es decir sin informe de infección concomitante documentada) se observó, solamente durante el periodo de tratamiento, en el 20,8% en el grupo R-CHOP y en el 15,3% en el grupo CHOP. La incidencia global de las infecciones grado 2 a 4 fue del 45,5% en el grupo R-CHOP y del 42,3% en el grupo CHOP sin que existiera diferencia en la incidencia de infecciones bacterianas o fúngicas. Las infecciones fúngicas grado 2 a 4 fueron más frecuentes en el grupo R-CHOP (4,5% vs 2,6% en el grupo CHOP). Esta diferencia fue debida a una mayor incidencia de infecciones localizadas por Cándida durante el periodo de tratamiento. La incidencia de infección grado 2 a 4 por herpes zoster, incluyendo herpes zoster oftálmico, fue mayor en el grupo R-CHOP (4,5%) que en el grupo CHOP (1,5%), observándose durante el tratamiento en 7 de un total de 9 casos en el grupo R-CHOP. **Reacciones hematológicas** Tras cada ciclo de tratamiento, se observó más frecuentemente leucopenia (88% vs 79%) y neutropenia grados 3 y 4 (97% vs 88%) en el grupo R-CHOP que en el grupo CHOP. No hubo evidencia de que la neutropenia fuera más prolongada en el grupo con R-CHOP. No se observó diferencia entre los dos brazos de tratamiento con respecto a la anemia grado 3 y 4 (19% en el grupo CHOP vs 14% en el grupo R-CHOP) y a la trombocitopenia (16% en el grupo CHOP vs 15% en el R-CHOP). El tiempo de recuperación de todas las anomalías hematológicas fue comparable en los dos grupos de tratamiento. **Eventos cardíacos** La incidencia de las arritmias cardíacas grado 3 y 4, predominantemente arritmias supraventriculares tales como taquicardia y fibrilación/flutter auricular, fue mayor en el grupo R-CHOP (14 pacientes, 6,9%) si se compara con el grupo CHOP (3 pacientes, 1,5%). Todas estas arritmias se dieron en el contexto de una perfusión de MabThera o bien estuvieron asociadas con situaciones predisponentes tales como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad respiratoria y cardiovascular pre-existentes. No se

TABLA 4	R-CHOP	CHOP
	N=202	N=196
	%	%
Infecciones e infestaciones		
Bronquitis	11.9	8.2
Herpes zoster	4.0	1.5
Bronquitis aguda	2.5	0.5
Sinusitis	2.5	-
Trastornos respiratorios		
Disnea	8.9	3.6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Escalofríos	3.5	1.0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	2.5	0.5
Trastornos cardíacos		
Fibrilación atrial	2.5	0.5

TABLA 5	Población agrupada de los estudios de la fase II		Población del estudio de la fase III	
	MTX+Placebo N=189 n (%)	Rituximab+MTX N=232 n (%)	MTX+Placebo N=209 n (%)	Rituximab+MTX N=308 n (%)
Reacciones agudas a la perfusión*				
Hipertensión	10 (5%)	22 (9%)	11 (5%)	21 (7%)
Náuseas	14 (7%)	19 (8%)	5 (2%)	22 (7%)
Erupción	6 (3%)	18 (8%)	9 (4%)	17 (6%)
Fiebre	1 (<1%)	12 (5%)	7 (3%)	15 (5%)
Prurito	1 (<1%)	14 (6%)	4 (2%)	12 (4%)
Urticaria	0	2 (<1%)	3 (1%)	10 (3%)
Rinitis	2 (1%)	6 (3%)	4 (2%)	8 (3%)
Irritación faríngea	0	5 (2%)	0	6 (2%)
Sofocos de calor	4 (2%)	2 (<1%)	0	6 (2%)
Hipotensión	11 (6%)	10 (4%)	1 (<1%)	5 (2%)
Escalofríos	3 (2%)	13 (6%)	6 (3%)	3 (<1%)
Infecciones e infestaciones				
Cualquier infección	56 (30%)	85 (37%)	78 (37%)	127 (41%)
Infecciones tracto urinario	8 (4%)	14 (6%)	17 (8%)	15 (5%)
Infección tracto respiratorio superior	28 (15%)	31 (13%)	26 (12%)	48 (16%)
Inf. tracto respiratorio inferior/neumonía	10 (5%)	9 (4%)	5 (2%)	8 (3%)
Trastornos generales				
Astenia	0	3 (1%)	1 (<1%)	6 (2%)
Trastornos gastrointestinales				
Dispepsia	3 (2%)	9 (4%)	0	7 (2%)
Epigastralgia	3 (2%)	7 (3%)	1 (<1%)	4 (1%)
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Hipercolesterolemia	1 (<1%)	3 (1%)	0	6 (2%)
Trastornos musculoesqueléticos				
Artralgias/dolores musculoesqueléticos	8 (4%)	18 (7%)	6 (3%)	17 (7%)
Calambres musculares	0	1 (<1%)	2 (1%)	7 (2%)
Artrosis	1 (<1%)	4 (2%)	0	6 (2%)
Sistema nervioso				
Parestesias	2 (1%)	4 (2%)	1 (<1%)	8 (3%)
Migraña	0	4 (2%)	2 (1%)	5 (2%)

angioneurótico, prurito generalizado; Trastornos inmunitarios: Anafilaxia, reacción anafiláctico. *Ciclos múltiples* Los datos limitados de los estudios clínicos sobre la administración de ciclos múltiples de tratamiento para pacientes con artritis reumatoide, muestran que tienen un perfil de efectos adversos similares a los observados tras la primera exposición. Sin embargo, según los datos disponibles, después de repetir las exposiciones a rituximab, el empeoramiento de la perfusión o las reacciones alérgicas y el fallo en la depleción de células B tras rituximab, no se puede excluir para pacientes con HACA positivos. La incidencia de reacciones agudas a la perfusión después de posteriores ciclos de tratamiento, fue generalmente más baja que la incidencia después de la primera perfusión de MabThera. *Reacciones agudas a la perfusión* Los síntomas que indican una reacción aguda a la perfusión (prurito, fiebre, urticaria/erupción, escalofríos, fiebre, tiritona, estornudos, edema angioneurótico, irritación de garganta, tos y broncoespasmo, acompañados, o no, de hipotensión o hipertensión) se dieron en 79/540 (15%) pacientes tras la primera exposición a MabThera; en un estudio, en el que se comparó el efecto de un régimen glucocorticoideo, estos episodios fueron observados en 5/149 (3%) pacientes después de la primera perfusión del placebo de rituximab y en 42/192 (22%) tras la primera perfusión de 1000 mg de rituximab. La premedicación i.v. con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la intensidad de estos episodios. Entre los pacientes que habían recibido 1000 mg de rituximab sin la premedicación glucocorticoidea, 18/65 (28%) experimentaron una reacción aguda a la perfusión, frente a 24/127 (19%) que habían recibido premedicación i.v. con glucocorticoides, respectivamente. *Infecciones* La tasa de infección se aproximó a 0,9 por paciente-año entre los pacientes tratados con MabThera. Las infecciones consistieron sobre todo en infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario. La incidencia de infecciones clínicamente significativas, algunas de ellas mortales, llegó a 0,05 por paciente-año entre los pacientes tratados con MabThera. *Neoplasias malignas* Los datos clínicos, sobre todo el número de ciclos repetidos, están muy limitados para evaluar la incidencia potencial de neoplasias malignas después de una exposición a rituximab, sin embargo los datos actuales no sugieren un incremento del riesgo. La evaluación de seguridad a largo plazo se está realizando. *Cardiovascular* En los estudios clínicos fueron observados eventos cardíacos en el 11% de los pacientes. En estudios controlados con placebo fueron observados eventos cardíacos graves de forma equivalente en los pacientes tratados con MabThera y con placebo (2%). *Experiencia post-comercialización* En los continuos programas post-comercialización de vigilancia de seguridad de MabThera se han observado las siguientes reacciones adversas graves: *Linfoma no Hodgkin* **Tabla 6. Reacciones adversas graves observadas durante los programas post-comercialización** *Asociado con reacciones relacionadas con la perfusión. Se han observado casos mortales. ¹Signos y síntomas de neuropatía craneal. Se presenta varias veces hasta varios meses tras completar la terapia con MabThera. ²En el tratamiento con rituximab se han observado infecciones virales serias, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de ellas mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab 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 del herpes (Cytomegalovirus, virus de Varicela Zoster, y el virus del Herpes Simplex), los virus JC (Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)) y virus de la Hepatitis C. ³Neutropenia observada tras más de 4 semanas después de la última perfusión de MabThera. ⁴En estudios post-comercialización con rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström se han observado aumentos transitorios de niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que podían estar asociados con hiperviscosidad y signos relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta al menos el nivel basal dentro de un periodo máximo de 4 meses. ⁵Observada principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca y/o quimioterapia cardiotoxicidad previa y fueron en su mayor parte asociadas con reacciones relacionadas con la perfusión. ⁶Se han observado casos muy raros de reactivación de hepatitis B, la mayoría de los cuales se dieron en pacientes que fueron tratados con rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica. ⁷Incluyendo casos mortales. **4.9 Sobredosis** No existe experiencia de sobredosis en los ensayos clínicos realizados en humanos. Sin embargo, no se han probado dosis únicas superiores a 1000 mg en ensayos clínicos controlados. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Citrato sódico; Polisorbato 80; Cloruro de sodio; Hidróxido de sodio; Ácido clorhídrico; Agua para inyección **6.2 Incompatibilidades** No se han descrito incompatibilidades entre MabThera y las bolsas o equipos de perfusión de cloruro de polivinilo o polietileno. **6.3 Periodo de validez** 30 meses. La solución preparada de MabThera es física y químicamente estable durante 24 horas entre 2°C-8°C y, posteriormente, durante 12 horas a temperatura ambiente. Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada para perfusión debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C-8°C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar los viales en nevera (entre 2°C y 8°C). Mantener el recipiente en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente** Vial de vidrio tipo I, transparente, monodosis, sin conservantes, con tapón de goma butílica, con 100 mg de rituximab en 10 mL (10 mg/mL), envase con 2 viales, o 500 mg de rituximab en 50 mL (10 mg/mL), envase con 1 vial. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** MabThera se suministra en viales monodosis, apirógenos, estériles, sin conservantes. Retirar de forma aséptica la cantidad necesaria de MabThera, y diluir dentro de una bolsa para perfusión que contenga una solución estéril y exenta de pirógenos de cloruro sódico 0,9% ó dextrosa al 5% en agua, hasta una concentración calculada de rituximab de 1 a 4 mg/mL. Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma. Se debe tomar precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El producto no contiene ningún conservante anti-microbiano ni agentes bacteriostáticos, por lo que se debe cumplir las técnicas asépticas. Antes de la administración se debe inspeccionar visualmente si los productos parenterales contienen partículas o alteración del color. Cualquier producto no empleado o desechado debe ser eliminado de acuerdo a los requerimientos locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Roche Registration Limited. 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City AL7 1TW Reino Unido **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/98/067/001 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 2 de Junio 1998. Fecha de la última revalidación: 28 de Julio 2003 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 23 de enero de 2007 **11. PRESENTACIÓN Y PVP** MabThera 100 mg Concentrado para solución para perfusión, envase conteniendo 2 viales: PVL 501,62 €, PVP (IVA) 568,38 € CN 657890. MabThera 500 mg Concentrado para solución para perfusión, envase conteniendo 1 vial: PVL 1.247,00 €, PVP (IVA) 1.343,58 € CN 657882. Con receta médica. Especialidad farmacéutica de uso hospitalario.

TABLA 6	
Infecciones e infestaciones	
Muy escasas (<1/10.000):	Infecciones virales serias ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Escasas (≥1/10.000, <1/1.000):	Neutropenia tardía ²
Muy escasas (<1/10.000):	Panцитopenia Anemia aplásica Aumento transitorio de los niveles de IgM ³
Sistema cardiovascular	
Escasas (≥1/10.000, <1/1.000):	*Reacciones cardíacas graves ⁴
Muy escasas (<1/10.000):	*Fallo cardíaco ⁴ *Infarto de miocardio ⁴
Trastornos del oído y del laberinto	
Muy escasas (<1/10.000):	*Pérdida auditiva
Trastornos oculares	
Muy escasas (<1/10.000):	*Pérdida de visión grave
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy escasas (<1/10.000):	*Fallo multiorgánico
Trastornos del sistema inmune	
Nada frecuentes (≥1/1.000, <1/100):	Reacciones relacionadas con la perfusión
Escasas (≥1/10.000, <1/1.000):	Anafilaxia
Muy escasas (<1/10.000):	*Síndrome de lisis tumoral *Síndrome de liberación de citoquinas Enfermedad del suero Reactivación de hepatitis B ⁵
Trastornos del sistema nervioso	
Muy escasas (<1/10.000):	Neuropatía craneal Neuropatía periférica Parálisis del nervio facial Pérdida de otros sentidos
Trastornos renales y urinarios	
Muy escasas (<1/10.000):	*Fallo renal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Escasas (≥1/10.000, <1/1.000):	*Broncoespasmo
Muy escasas (<1/10.000):	*Fallo respiratorio Infiltrados pulmonares Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Muy escasas (<1/10.000):	Perforaciones gastrointestinales ⁶
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy escasas (<1/10.000):	Reacciones cutáneas bullas graves Necrosis epidérmica tóxica ⁷
Trastornos vasculares	
Muy escasas (<1/10.000):	Vasculitis (principalmente cutánea) Vasculitis leucocitoclástica