



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-2002-627-20-5

VISTO el Expediente 1-0047-2002-627-20-5 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. E I., solicita autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada GAZYVA®/OBINUTUZUMAB, aprobada por CERTIFICADO N° 58.130.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463.

Que obra en las presentes actuaciones el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. e I. los nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada GAZYVA®/ OBINUTUZUMAB, aprobada por CERTIFICADO N° 58.130, adjuntados como documentos IF-2021-36780392-APN-DECBR#ANMAT e IF-

2021-36780533-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2º.-. Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.130, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y textos de prospectos e información para el paciente autorizados Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-2002-627-20-5

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.05.12 12:38:42 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.12 12:38:45 -03:00

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

Gazyva®
Obinutuzumab

Roche Concentrado para solución para infusión intravenosa

Industria alemana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial de 50 ml contiene una dosis única de 1.000 mg de obinutuzumab en 40 ml de concentrado líquido (25 mg/ml), en un excipiente compuesto por: L-histidina 57,6 mg, L-histidina clorhidrato monohidrato 89,6 mg, dihidrato de trehalosa 3.632 mg, poloxámero 188: 8 mg y agua para inyectables c.s.p 40 ml.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Indicaciones

Leucemia Linfática Crónica (LLC)

Gazyva está indicado, en combinación con clorambucilo, para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC), no tratados previamente y con comorbilidades para los que el tratamiento con fludarabina a dosis plena no es adecuado (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Linfoma Folicular (LF)

Gazyva está indicado en combinación con quimioterapia, seguido de terapia de mantenimiento con Gazyva (que no supere los 2 años), para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF), no tratados previamente, que requieran un tratamiento sistémico.

Gazyva está indicado en combinación con bendamustina, seguido de un tratamiento de mantenimiento con Gazyva (que no supere los dos años), para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF), que no hayan respondido a un tratamiento con rituximab, o a un esquema terapéutico que contenga rituximab, o que hayan presentado progresión de la enfermedad (PE) durante o después de dicho tratamiento.

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: L01XC15.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante anti-CD20 humanizado Tipo II del isotipo IgG1 modificado mediante glicoingeniería. Está específicamente dirigido al asa extracelular del antígeno transmembrana CD20 en la superficie de linfocitos pre-B y B maduros malignos y no malignos, pero no en células madres hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales u otros tejidos normales. La modificación mediante glicoingeniería de la parte Fc de obinutuzumab aumenta la afinidad por los receptores Fc γ RIII en células efectoras inmunes, tales como células NK (*natural killer*), macrófagos y monocitos, en comparación con los anticuerpos que no han sido modificados mediante glicoingeniería.

En estudios no clínicos, obinutuzumab induce la muerte celular directa y actúa como mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y de la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA) a través de la incorporación de células efectoras inmunes Fc γ RIII positivas. Además, *in vivo* obinutuzumab media un bajo grado de citotoxicidad dependiente de complemento (CDC). En comparación con el anticuerpo tipo I, obinutuzumab, un anticuerpo tipo II, se caracteriza por una mayor inducción de muerte celular directa con una reducción concomitante de la CDC a una dosis equivalente. Obinutuzumab, anticuerpo modificado por glicoingeniería, se caracteriza por una mayor CCDA y FCDA en comparación con los anticuerpos no modificados por glicoingeniería a una dosis equivalente. En modelos con animales, obinutuzumab media una potente depleción de células B y eficacia antitumoral.

En el estudio clínico pivotal en pacientes con LLC (BO21004/CLL11), el 91% de los pacientes evaluables (40 de 44) tratados con Gazyva experimentó depleción de células B (definido como recuentos de células B CD19+ < 0,07 x 10⁹/l) al finalizar el período de tratamiento y se mantuvo la depleción durante los primeros 6 meses de seguimiento. Se observó una recuperación de las células B dentro de

Revisión abril 2020: FINAL.

2

los 12 a 18 meses de seguimiento en el 35% de los pacientes (14 de 40) sin progresión de la enfermedad y en el 13% (5 de 40) con progresión de la enfermedad.

En el estudio clínico pivotal en pacientes en Linfoma no Hodgkin indolente (LNHi) (GA04753/GADOLIN), el 97% de los pacientes evaluables (171 de 176) tratados con Gazyva experimentaron depleción de células B, al final del período de tratamiento, y el 97% (61 de 63) mantuvo la depleción transcurridos 6 meses después de la última dosis. Se observó una recuperación de las células B dentro de los 12 - 18 meses de seguimiento en el 11% de los pacientes evaluables (5 de 46).

Eficacia clínica y seguridad Leucemia Linfática Crónica

Se llevó a cabo un estudio clínico de fase III, internacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado, en dos etapas y tres grupos de tratamiento (BO21004/CLL11), para investigar la eficacia y la seguridad de Gazyva más clorambucilo (GClb) en comparación con rituximab más clorambucilo (RClb) o clorambucilo (Clb) en monoterapia, en pacientes con LLC no tratados previamente y con comorbilidades.

Previo a la inclusión, los pacientes debían tener LLC CD20+ demostrada, y una o ambas de las siguientes medidas de patologías coexistentes: puntuación de comorbilidad (CIRS) mayor a 6 o función renal reducida con un valor de clearance de creatinina (ClCr) < 70 ml/min.

Se excluyeron los pacientes con función hepática inadecuada, pruebas de la función hepática de grado 3 según Criterios terminológicos comunes para reacciones adversas del *National Cancer Institute* (NCICTCAE) (AST, ALT > 5 x LSN durante > 2 semanas; bilirrubina > 3 x LSN) y función renal inadecuada (ClCr < 30 ml/min). Se excluyeron los pacientes con una puntuación de 4 en la escala CIRS por insuficiencia en uno o varios órganos individuales o sistemas, a excepción de los sistemas de ojos, oídos, nariz, garganta y laringe.

Un total de 781 pacientes fueron asignados en forma aleatoria en el tratamiento con Gazyva más clorambucilo, rituximab más clorambucilo o clorambucilo en monoterapia, en una proporción de 2:2:1, respectivamente. En la fase 1a se comparó Gazyva más clorambucilo con clorambucilo en monoterapia en 356 pacientes, y en la fase 2 Gazyva más clorambucilo con rituximab más clorambucilo en 663 pacientes.

En la mayoría de los pacientes, Gazyva se administró por vía intravenosa con una dosis inicial de 1.000 mg en el día 1, día 8 y día 15 del primer ciclo de tratamiento. A fin de reducir la cantidad de reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes, se realizó una modificación y 140 recibieron la primera dosis de Gazyva en 2 días (día 1 [100 mg] y día 2 [900 mg]) (*véanse Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias*). En los ciclos de tratamiento posteriores (ciclos 2 a 6), los pacientes recibieron 1.000 mg de Gazyva solamente el día 1. El clorambucilo se administró por vía oral a razón de 0,5 mg/kg de peso corporal el día 1 y el día 15 en todos los ciclos de tratamiento (1 a 6).

Los datos demográficos y las características basales estuvieron bien equilibrados entre los distintos grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes eran caucásicos (95%) y de sexo masculino (61%).

La mediana de edad fue de 73 años, y un 44% tenía 75 años de edad o más. Inicialmente, el 22% de los pacientes estaba en estadio de Binet A; el 42%, en estadio de Binet B y el 36%, en estadio de Binet C.

La mediana de la puntuación de comorbilidad fue de 8 y el 76% de los pacientes incorporados tenía una puntuación de comorbilidad superior a 6. La mediana estimada del ClCr fue de 62 ml/min y el 66% tenía ClCr < 70 ml/min. El 42% de los pacientes incluidos tenían ambos, un ClCr < 70 ml/min y una puntuación de comorbilidad mayor de 6. El 34% de los pacientes se incluyeron solo por su puntuación de comorbilidad y el 23% de los pacientes, solo por su función renal reducida.

Las patologías coexistentes notificadas con mayor frecuencia (utilizando un punto de corte de 30% o superior), según la clasificación de órganos del sistema MedDRA, son: trastornos vasculares (73%), trastornos cardíacos (46%), trastornos gastrointestinales (38%), trastornos del metabolismo y de la nutrición (40%), trastornos renales y urinarios (38%), trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (33%).

Los resultados de eficacia para pacientes con LLC no tratada previamente, se resumen en la Tabla 1. Las curvas de Kaplan-Meier para sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) se muestran en las Figuras 1 – 4.

Tabla 1. Resumen de la eficacia del estudio BO21004/CLL11

	Fase 1a		Fase 2	
	Clorambucilo n = 118	Gazyva + clorambucilo n = 238	Rituximab + clorambucilo n = 330	Gazyva + clorambucilo n = 333
	Mediana de tiempo de observación 22,8 meses ^g		Mediana de tiempo de observación 18,7 meses ^g	
Variable principal				
<i>Sobrevida libre de progresión evaluada por el investigador (SLP-INV)^a</i>				
Cantidad de pacientes con evento (%)	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Mediana de duración hasta el evento (meses)	11,1	26,7	15,2	26,7
Hazard ratio (IC del 95%)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada) ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Variables secundarias destacables				
<i>Sobrevida libre de progresión evaluada por el Comité de Revisión Independiente (SLP-CRI)^a</i>				
Cantidad de pacientes con evento (%)	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Mediana de duración hasta el evento (meses)	11,2	27,2	14,9	26,7
Hazard ratio (IC del 95%)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada) ^b	< 0,0001		< 0,0001	

Tabla 1. Resumen de la eficacia del estudio BO21004/CLL11 (continuación)

Revisión abril 2020: FINAL.

5

	Fase 1a		Fase 2	
	Clorambucilo n = 118	Gazyva + clorambucilo n = 238	Rituximab + clorambucilo n = 330	Gazyva + clorambucilo n = 333
	Mediana de tiempo de observación 22,8 meses ^g		Mediana de tiempo de observación 18,7 meses ^g	
Tasa de respuesta al final del tratamiento				
Cantidad de pacientes incluidos en el análisis	118	238	329	333
Pacientes que respondieron al tratamiento (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Pacientes que no respondieron al tratamiento (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Diferencia en tasa de respuesta (IC del 95%)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
Valor p (prueba de chi-cuadrado)	< 0,0001		0,0001	
Cantidad de pacientes que respondieron al tratamiento completo ^c (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
Remisión molecular al final del tratamiento^d				
Cantidad de pacientes incluidos en el análisis	90	168	244	239
ERM negativa ^e (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
ERM positiva ^f (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
Diferencia en tasa ERM, (IC del 95%)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	

Tabla 1. Resumen de la eficacia del estudio BO21004/CLL11 (continuación)

Revisión abril 2020: FINAL.

6

	Fase 1a		Fase 2	
	Clorambucilo n = 118	Gazyva + clorambucilo n = 238	Rituximab + clorambucilo n = 330	Gazyva + clorambucilo n = 333
	Mediana de tiempo de observación 22,8 meses ^g		Mediana de tiempo de observación 18,7 meses ^g	
<i>Sobrevida libre de evento</i>				
Cantidad de pacientes con evento (%)	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0%)	118 (35,4%)
Mediana de duración hasta el evento (meses)	10,8	26,1	14,3	26,1
Hazard ratio (IC del 95%)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
Valor de p (prueba de rango logarítmico estratificada) ^b	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Tiempo hasta nuevo tratamiento antileucémico</i>				
Cantidad de pacientes con evento (%)	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Mediana de duración hasta el evento (meses)	14,8	NA	30,8	NA
Hazard ratio (IC del 95%)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada) ^b	< 0,0001		< 0,0018	

Tabla 1. Resumen de la eficacia del estudio BO21004/CLL11 (continuación)

	Fase 1a		Fase 2	
	Clorambucilo n = 118	Gazyva + clorambucilo n = 238	Rituximab + clorambucilo n = 330	Gazyva + clorambucilo n = 333

Revisión abril 2020: FINAL.

7

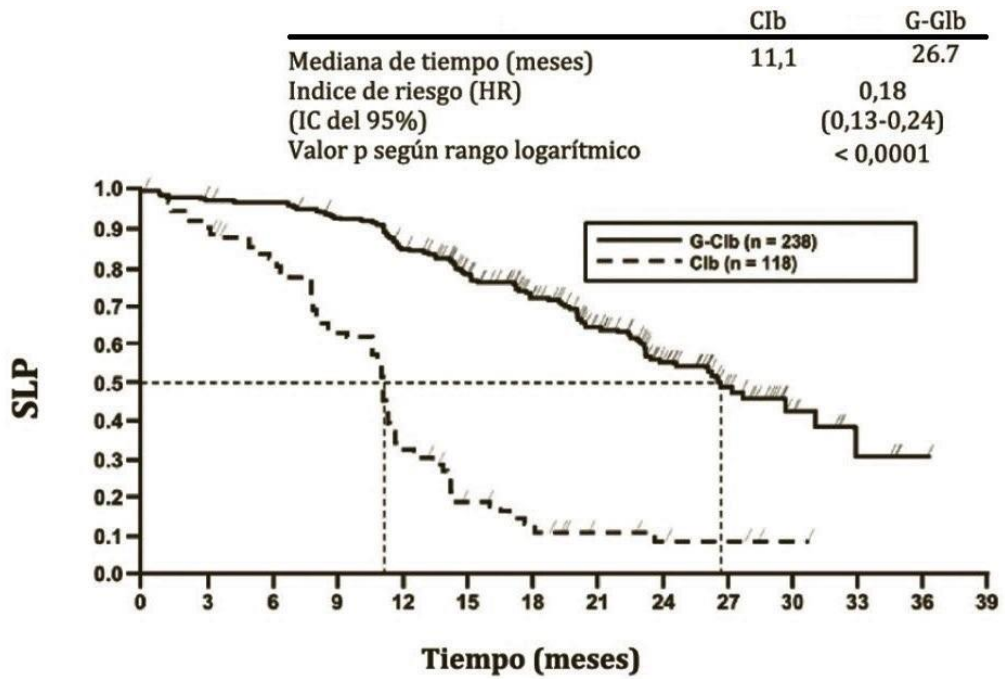
	Mediana de tiempo de observación 22,8 meses ^g		Mediana de tiempo de observación 18,7 meses ^g	
Sobrevida global				
Cantidad de pacientes con evento (%)	57 (48,3%)	93 (39,1%)	147 (44,5%)	121 (36,3%)
Mediana de duración hasta el evento (meses)	66,7	NA	73,1	NA
Hazard ratio (IC del 95%)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada) ^b	0,0196		0,0245	

IC: intervalo de confianza; ERM: enfermedad residual mínima; NA: No alcanzado. ^a Definido como el tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento de progresión, recaída o muerte por cualquier causa según la valoración del investigador. ^b Estratificado por el estadio de Binet al inicio. ^c Incluye 11 pacientes en el grupo Gazyva + Clorambucilo con respuesta completa, con recuperación medular incompleta. ^d Sangre y médula ósea combinadas. ^e La negativización de la ERM se define como un resultado por debajo de 0,0001. ^f Incluye pacientes ERM positivos y pacientes que progresaron o murieron antes de finalizar el tratamiento. ^g La mediana de tiempo de observación para los datos de supervivencia global (SG) corresponden a 62,5 meses en fase 1a y 59,4 meses en fase 2.

Resultados de los análisis de subgrupos

Los resultados de supervivencia libre de progresión (SLP) del análisis de subgrupos (es decir, sexo, edad, estadios de Binet, CICr, puntuación CIRS, beta-2-microglobulina, estado de IgVH, anomalías cromosómicas, recuento de linfocitos al inicio) estuvieron en línea con los resultados observados en la población por intención de tratar. El riesgo de muerte o de progresión de la enfermedad fue menor en el grupo tratado con GC1b que en el grupo tratado con RC1b y en el grupo tratado Clb, en todos los subgrupos, excepto en el subgrupo de pacientes con delección 17p. En el pequeño subgrupo de pacientes con delección 17p, sólo se observó una tendencia positiva comparado con clorambucilo (HR = 0,42, p = 0,0892); no se observó beneficio comparado con RC1b. Por subgrupos, la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte osciló desde 92% a 58% para GC1b frente a Clb en monoterapia y 72% a 29% para GC1b frente a RC1b.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el investigador en la fase 1a en pacientes con LLC (estudio BO21004/CLL11)



N en riesgo	118	101	89	68	36	18	11	6	4	3	1	0	0	0
Clorambucilo	118	101	89	68	36	18	11	6	4	3	1	0	0	0
G-clorambucilo	238	220	218	207	188	156	122	93	60	34	12	4	1	0

IC: intervalo de confianza; SLP: sobrevida libre de progresión

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de SG en la fase 1a en pacientes con LLC (estudio BO21004/CLL11)

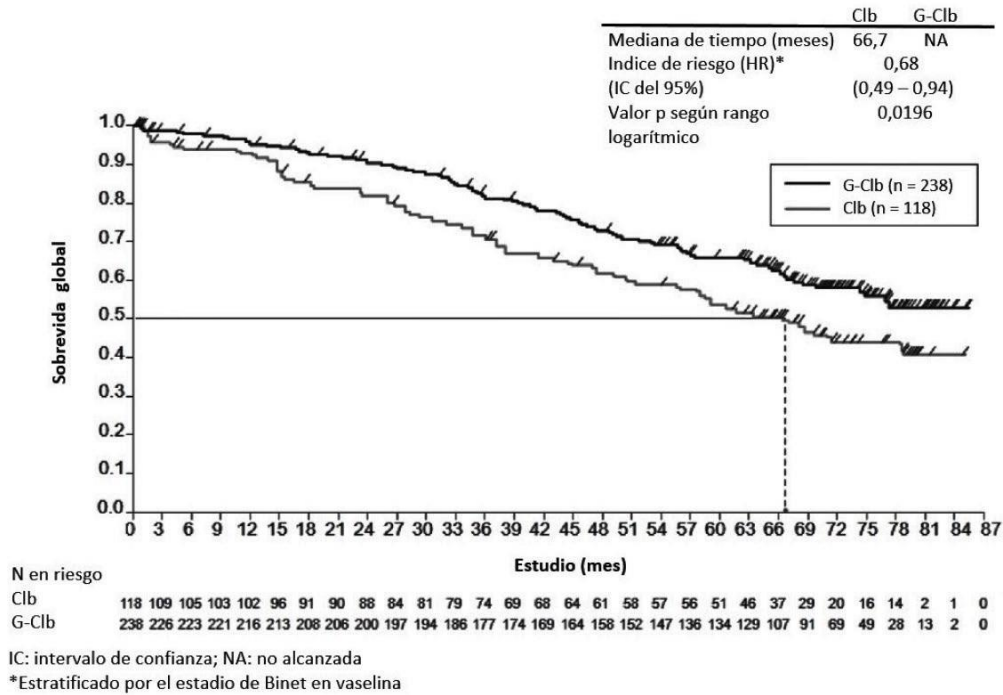
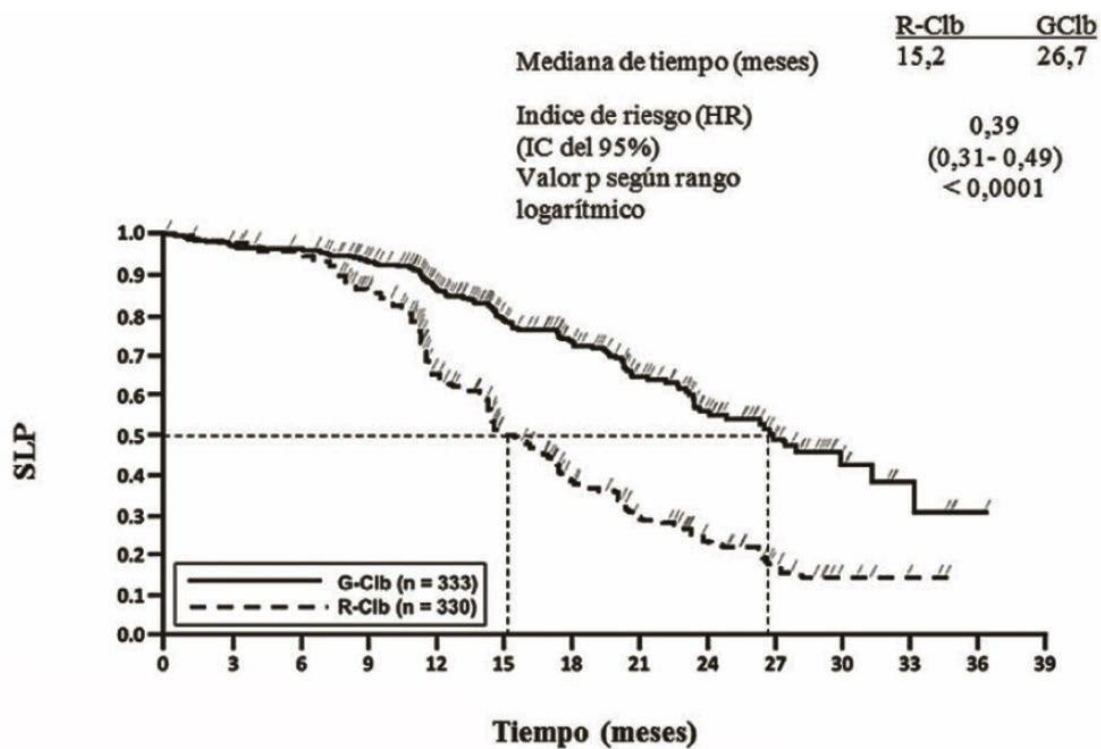


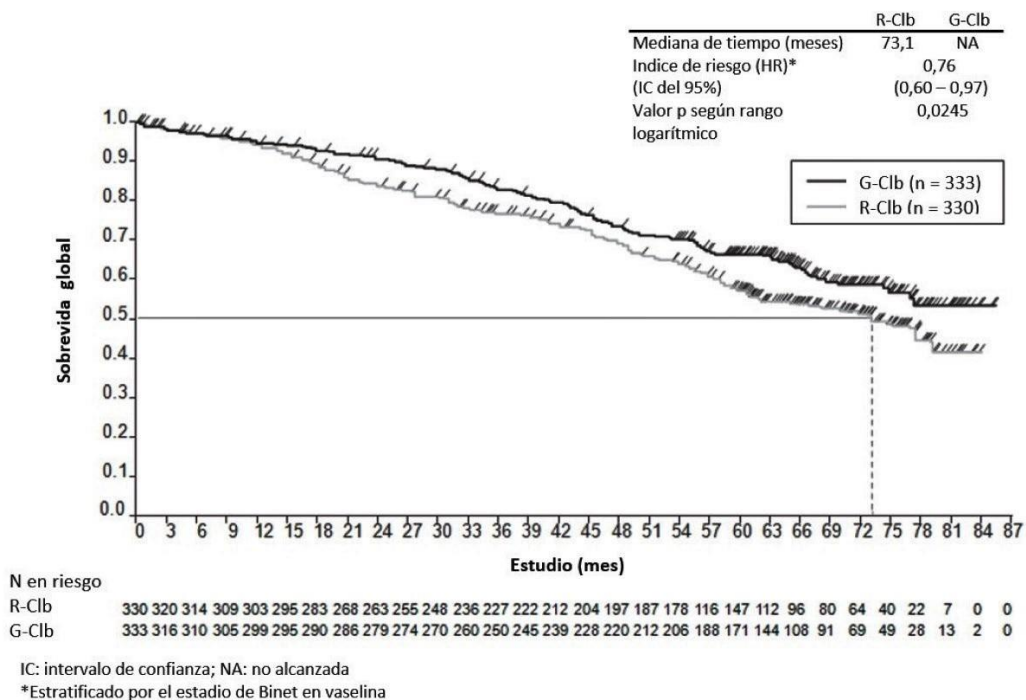
Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el investigador en la fase 2 en pacientes con LLC (estudio BO21004/CLL11)



N en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
R-clorambucilo	330	317	309	259	163	114	72	49	31	14	5	2	0	0
G-clorambucilo	333	307	302	278	213	156	122	93	60	34	12	4	1	0

IC: intervalo de confianza; SLP: sobrevida libre de progresión

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de SG en la fase 2 en pacientes con LLC (estudio BO21004/CLL11)



Calidad de vida

En los cuestionarios QLQC30 y QLQ-CLL-16 que fueron completados durante el período de tratamiento, no se observaron diferencias sustanciales en ninguna de las subescalas. Los datos durante el seguimiento son limitados, especialmente los del grupo tratado con clorambucilo en monoterapia. Sin embargo, hasta la fecha no se han detectado diferencias sustanciales en la calidad de vida durante el seguimiento.

Las evaluaciones de calidad de vida relacionadas con la salud, específicamente en lo relativo al cansancio durante el período de tratamiento, mostraron diferencias que no fueron estadísticamente significativas, lo que sugiere que la adición de Gazyva al régimen de clorambucilo no aumenta la sensación de cansancio en los pacientes.

Linfoma Folicular

Pacientes con linfoma folicular no tratados previamente (estudio BO21223/GALLIUM)

En un estudio clínico de fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado (BO21223/GALLIUM), se evaluaron 1.202 pacientes con LF grados 1-3a avanzado no tratados previamente (estadio II con enfermedad tipo voluminosa/*bulky*, estadio III/IV). Los pacientes con LF grado 3b fueron excluidos de este estudio. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir Gazyva (n=601 pacientes), seguido de Gazyva o rituximab en mantenimiento en pacientes que alcanzaron una respuesta completa o parcial.

Gazyva se administró por infusión intravenosa como una dosis de 1.000 mg en los días 1, 8 y 15 del ciclo 1, y el día 1 de ciclos posteriores. En total, se administraron seis ciclos de Gazyva (cada 28 días)

en combinación con seis ciclos de bendamustina, y un total de ocho ciclos de Gazyva (cada 21 días) en combinación con seis ciclos de CHOP u ocho ciclos de CVP. Gazyva se administró antes que la quimioterapia. Bendamustina se administró de forma intravenosa los días 1 y 2 para todos los ciclos de tratamiento (ciclos 1 – 6) a razón de 90 mg/m²/día cuando se administra en combinación con Gazyva. Se administró la dosis estándar de CHOP y CVP. Después de los ciclos 6 - 8, en combinación con quimioterapia, los pacientes respondedores recibieron Gazyva como terapia de mantenimiento cada dos meses hasta progresión de la enfermedad o hasta 2 años.

Los datos demográficos y las características basales de la población de pacientes estuvieron bien equilibrados entre los grupos de tratamiento; la mediana de la edad era 59 años, el 81% eran caucásicos, el 53% eran mujeres, el 79% tenía una escala FLIPI ≥ 2 y el 7% tenía estadio II (voluminosa/*bulky*), el 35% tenía estadio III y el 57% tenía estadio IV de la enfermedad, el 44% tenía enfermedad tipo voluminosa/*bulky* (> 7 cm), el 34% tenía al menos un síntoma B al inicio y el 97% tenía un estado funcional ECOG de 0 - 1 al inicio. El 57% recibieron bendamustina, el 33% recibieron CHOP y el 10% recibieron quimioterapia de CVP.

Los resultados de eficacia para los pacientes con LF no tratados previamente se resumen en la Tabla 2. Las curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión (SLP) se muestran en la Figura 5.

Tabla 2. Resumen de la eficacia del estudio B21223/GALLIUM en pacientes con LF no tratados previamente

	Rituximab + Quimioterapia seguido de rituximab en mantenimiento n = 601	Gazyva + Quimioterapia seguido de Gazyva en mantenimiento n = 601
	Mediana de tiempo de observación de 34 meses	Mediana de tiempo de observación de 35 meses
Variable principal		
<i>Sobrevida libre de progresión evaluada por el investigador (SLP-INV)^b</i>		
Cantidad de pacientes con evento (%)	144 (24,0%)	101 (16,8%)
HR (IC del 95%)	0,66 [0,51; 0,85]	

Valor p (prueba de rango logarítmico, estratificada) ^a	0,0012	
SLP estimada a los 3 años (IC del 95%)	73,3 [68,8; 77,2]	80,0 [75,9; 83,6]
Variables destacables		
<i>Sobrevida libre de progresión evaluada por el Comité de Revisión Independiente (SLP-CRI)</i>		
Cantidad de pacientes con evento (%)	125 (20,8%)	93 (15,5%)
HR (IC del 95%)	0,71 [0,54; 0,93]	
Valor p (prueba de rango logarítmico, estratificada) ^a	0,0138	

Tabla 2. Resumen de la eficacia del estudio BO21223/GALLIUM en pacientes con LF no tratados previamente (continuación)

	Rituximab + Quimioterapia seguido de rituximab en mantenimiento n = 601	Gazyva + Quimioterapia seguido de Gazyva en mantenimiento n = 601
	Mediana de tiempo de observación de 34 meses	Mediana de tiempo de observación de 35 meses
<i>Tiempo hasta siguiente tratamiento anti-linfoma^d</i>		
Cantidad de pacientes con evento (%)	111 (18,5%)	80 (13,3%)

HR (IC del 95%)	0,68 [0,51; 0,91]	
Valor p (prueba de rango logarítmico, estratificada) ^a	0,0094	
<i>Sobrevida global^d</i>		
Cantidad de pacientes con evento (%)	46 (7,7%)	35 (5,8%)
HR (IC del 95%)	0,75 [0,49; 1,17] ^c	
Valor p (prueba de rango logarítmico, estratificada) ^a	0,21 ^c	

Tabla 2. Resumen de la eficacia del estudio BO21223/GALLIUM en pacientes con LF no tratados previamente (continuación)

	Rituximab + Quimioterapia seguido de rituximab en mantenimiento n = 601	Gazyva + Quimioterapia seguido de Gazyva en mantenimiento n = 601
	Mediana de tiempo de observación de 34 meses	Mediana de tiempo de observación de 35 meses
<i>Tasa de respuesta global^e al final de la inducción^f (QT evaluada por INV)^d</i>		
Respondedores (%) (RC, RP)	522 (86,9%)	532 (88,5%)

Diferencia en tasa de respuesta (%) (IC del 95%)	1,7% [-2,1%; 5,5%]	
Valor p (Test de Cochran-Mantel-Haenszel)	0,33	
Respuesta completa (RC)	143 (23,8%)	117 (19,5%)
Respuesta parcial (RP)	379 (63,1%)	415 (69,1%)

IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio.

^a Los factores de estratificación fueron el régimen quimioterápico, el grupo de riesgo clasificado según FLIPI para linfoma folicular, la región geográfica. ^b Nivel de significancia a este análisis intermedio de eficacia: 0,012.

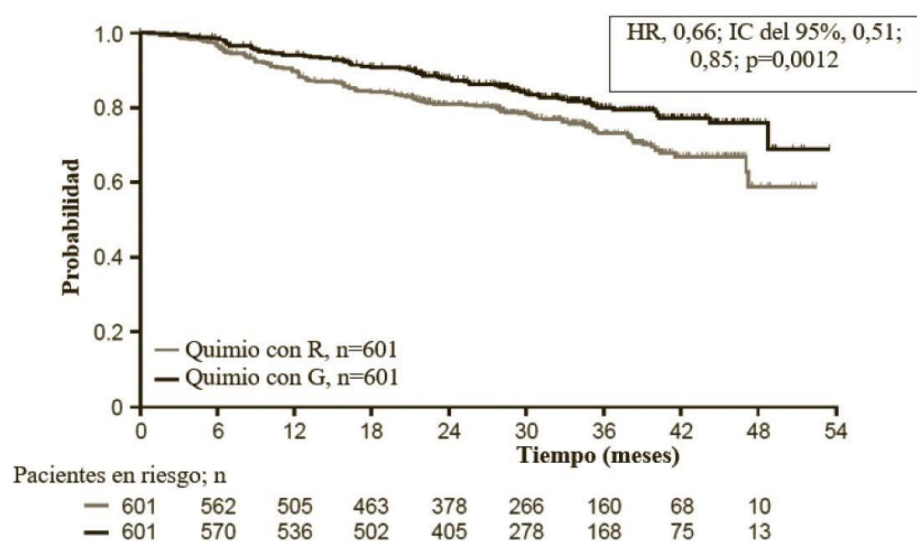
^c Datos aún no maduros. No se alcanzó la mediana en el momento del análisis. ^d

No ajustado por multiplicidad.

^e Evaluado conforme a los criterios modificados de Cheson 2007.

^f Final de la inducción = final de la fase de inducción, no incluye el mantenimiento en monoterapia.

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión evaluada por el investigador en pacientes con LF no tratados previamente (estudio BO21223/GALLIUM)



Quimio con R: Rituximab más quimioterapia, Quimio con G: Gazyva más quimioterapia, HR: índice de riesgo, IC: intervalo de confianza.

Resultados de los análisis de los subgrupos

Los resultados de los análisis de los subgrupos (no ajustados por multiplicidad) fueron, en general, consistentes con los resultados observados en la población de LF, avalando la robustez del resultado global. Los subgrupos evaluados incluyeron IPI, FLIPI, enfermedad tipo voluminosa/*bulky*, síntomas B basales, estadio Ann Arbor y ECOG basal. En pacientes con puntuación en la escala FLIPI 0 - 1 (bajo riesgo), no se observó diferencia entre Gazyva más quimioterapia y rituximab más quimioterapia (SLP evaluada por el Investigador HR: 1,17 [IC del 95%: 0,63; 2,19]; 40 eventos de SLP). Este subgrupo comprendía el 21% (253/1.202) de la población ITT LF y experimentó el 16,3% (40/245) de los eventos de SLP.

Además, los análisis exploratorios de los subgrupos de SLP en los regímenes de quimioterapia (bendamustina, CHOP y CVP) fueron consistentes con los resultados observados en la población tratada con Gazyva más quimioterapia. Los HR observados por subgrupo de quimioterapia fueron los siguientes: CHOP (n = 398) HR: 0,77 (IC del 95%: 0,50; 1,20), CVP (n = 118) HR: 0,63 (IC del 95%: 0,32; 1,21) y bendamustina (n = 686) HR: 0,61 (IC del 95%: 0,43; 0,86).

Resultados notificados por el paciente

En base al cuestionario FACT-Lym recogido durante las fases de tratamiento y seguimiento, los pacientes de ambos grupos de tratamiento experimentaron mejorías clínicamente significativas en los síntomas relacionados con el linfoma, definidas por un aumento \pm 3 puntos de incremento comparado con el estado basal, según la subescala de Linfoma, un aumento de \pm 6 puntos comparado con el estado basal FACT-Lym TOI y un aumento \pm 7 puntos comparado con el estado basal según la puntuación total FACT-Lym. Las puntuaciones de utilidad EQ-5D fueron similares al inicio, durante las fases de tratamiento y seguimiento. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la CVRS o las medidas del estado de salud.

Debido al diseño abierto, los resultados reportados por el paciente deben ser interpretados con precaución.

Pacientes con linfoma folicular que no han respondido o han progresado durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un régimen con rituximab (estudio GAO4753g/GADOLIN)

En un estudio clínico de fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado (GAO4753g/GADOLIN), se evaluaron 396 pacientes con Linfoma no Hodgkin indolente (LNHi) que no respondieron durante el tratamiento o que progresaron en los 6 meses siguientes a la última dosis de rituximab o de un régimen con rituximab (incluyendo rituximab en monoterapia como parte del tratamiento de inducción o mantenimiento). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir bendamustina (B) en monoterapia (n = 202) o Gazyva en combinación con bendamustina (G + B) (n = 194) durante 6 ciclos, cada uno de 28 días de duración. Los pacientes del grupo G + B que no tuvieron progresión de la enfermedad (es decir, pacientes con respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) o enfermedad estable (EE)) al final de la fase de inducción, continuaron recibiendo Gazyva en mantenimiento una vez cada dos meses durante dos años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurriera primero). Los pacientes fueron estratificados según la región, subtipo LNHi (folicular frente a no folicular), tipo rituximab refractario (ya sea refractario a la monoterapia previa con rituximab o a rituximab en combinación con quimioterapia) y número de tratamientos previos (≤ 2 frente a > 2).

Los datos demográficos y las características basales estuvieron bien equilibrados entre los dos grupos de tratamiento (mediana de edad de 63 años, la mayoría de los pacientes eran caucásicos [88%] y de sexo masculino [58%]). La mayor parte tenía linfoma folicular (81%). La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial fue de 3 años y la mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (rango 1 a 10); el 44% de los pacientes habían recibido un tratamiento previo y el 34% de los pacientes habían recibido dos tratamientos previos.

Gazyva se administró por infusión intravenosa como una dosis de 1.000 mg en los días 1, 8 y 15 del ciclo 1, el día 1 de los ciclos 2 - 6, y en pacientes que no tuvieron progresión de la enfermedad, una vez cada dos meses durante dos años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurriera primero). Bendamustina se administró en forma intravenosa, los días 1 y 2 para todos los ciclos de tratamiento (ciclos 1 - 6) a razón de 90 mg/m²/día en combinación con Gazyva o 120 mg/m²/día en monoterapia. En pacientes tratados con G+B, el 79,4% de los pacientes recibieron los seis ciclos de tratamiento en comparación con el 66,7% de los pacientes del grupo B.

El análisis principal basado en la evaluación del Comité de Revisión Independiente (CRI) mostró una reducción estadísticamente significativa del 45% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte, en pacientes con LNHi que recibieron G+B seguido de Gazyva en mantenimiento, en comparación con pacientes que recibieron bendamustina en monoterapia. La reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte observada en la población LNHi está impulsada por el subgrupo de pacientes con LF.

La mayoría de los pacientes del estudio GAO4753g/GADOLIN tenían LF (81,1%). Los resultados de eficacia del análisis principal de la población con LF se muestran en la Tabla 3 y en las Figuras 6 y 8. El 11,6% de los pacientes tenía linfoma de la zona marginal (LZM) y el 7,1% tenía linfoma linfocítico pequeño (LLP). En la población no-LF el HR de la SLP evaluada por el CRI fue 0,94 (IC del 95%: 0,49; 1,90).

No se pueden establecer conclusiones definitivas sobre la eficacia en las subpoblaciones con LZM y LLP.

En el análisis final, la mediana de tiempo de observación fue de 45,9 meses (rango: 0 – 100,9 meses) para pacientes con LF en el grupo B y de 57,3 meses (rango: 0,4 – 97,6 meses) para pacientes en el grupo de G+B, lo que representa 25,6 meses y 35,2 meses de seguimiento medio en el grupo de B y G+B respectivamente, desde el análisis principal. Solo fueron comunicadas las variables evaluadas por el investigador (INV) en el análisis final debido a que las evaluaciones del CRI no continuaron. Sobre todo, los resultados de eficacia evaluadas por el investigador fueron consistentes con lo observado en el análisis principal. La sobrevida global (SG) en los pacientes con LF fue estable sin más seguimiento (véase Figura 7); el HR para el riesgo de muerte fue del 0,71 (IC del 95%: 0,51 – 0,98).

del análisis principal de eficacia del estudio GAO4753g/GADOLIN en
Tabla 3. Resumen pacientes
 con LF^a

	Bendamustina n = 166	Gazyva + bendamustina seguido de Gazyva en mantenimiento n = 155
	Mediana de tiempo de observación: 20 meses	Mediana de tiempo de observación: 22 meses
Variable principal en población con LF		
<i>Sobrevida libre de progresión evaluada por el Comité de Revisión Independiente (SLP-CRI)</i>		
Cantidad de pacientes con evento (%)	90 (54,2%)	54 (34,8%)
Mediana de duración hasta el evento (meses) (IC del 95%)	13,8 (11,4; 16,2)	NA (22,5; 0)
HR (IC del 95%)	0,48 [0,34; 0,68]	
Valor p (prueba de rango logarítmico, estratificada) ^b	< 0,0001	
Variables secundarias		
<i>Sobrevida libre de progresión evaluada por el Investigador (SLP-INV)</i>		
Cantidad de pacientes con evento (%)	102 (61,4%)	62 (40,0%)
Mediana de duración (meses) de SLP (IC del 95%)	13,7 (11,0; 15,5)	29,2 (17,5; 0)
HR (IC del 95%)	0,48 [0,35; 0,67]	

Revisión abril 2020: FINAL.

19

del análisis principal de eficacia del estudio GAO4753g/GADOLIN en

Valor p (prueba de rango logarítmico, estratificada) ^b	< 0,0001
---	----------

Tabla 3. Resumen pacientes con LF^a (continuación)

	Bendamustina n = 166	Gazyva + bendamustina seguido de Gazyva en mantenimiento n = 155
	Mediana de tiempo de observación: 20 meses	Mediana de tiempo de observación: 22 meses
<i>Mejor respuesta global evaluada por el Comité de Revisión Independiente (MRG-CRI)^c</i>		
Cantidad de pacientes incluidos en el análisis	161	153
Pacientes que respondieron al tratamiento (%) (RC/RP)	124 (77,0%)	122 (79,7%)
Diferencia en tasa de respuesta (IC del 95%)	2,72 [-6,74; 12,18]	
Valor de p (Test de Cochran-Mantel-Haenszel)	0,6142	
Cantidad de pacientes con respuesta completa (%)	31 (19,3%)	24 (15,7%)
Cantidad de pacientes con respuesta parcial (%)	93 (57,8%)	98 (64,1%)
Cantidad de pacientes con enfermedad estable (%)	18 (11,2%)	13 (8,5%)
<i>Duración de la respuesta evaluada por el Comité de Revisión Independiente (DR-CRI)</i>		
Cantidad de pacientes incluidos en el análisis	127	122

del análisis principal de eficacia del estudio GAO4753g/GADOLIN en

Cantidad de pacientes con evento (%)	74 (58,3%)	36 (29,5%)
Mediana de duración (meses) de DR (IC del 95%)	11,9 (8,8; 13,6)	NA (25,4; 0)
HR (IC del 95%)	0,36 [0,24; 0,54]	

**Tabla 3. Resumen
pacientes con LF^a (continuación)**

	Bendamustina n = 166	Gazyva + bendamustina seguido de Gazyva en mantenimiento n = 155
	Mediana de tiempo de observación: 20 meses	Mediana de tiempo de observación: 22 meses
<i>Sobrevida global (aún no madura)</i>		
Cantidad de pacientes con evento (%)	36 (21,7%)	25 (16,1%)
Mediana de duración de evento (meses)	NA	NA
HR (IC del 95%)	0,71 [0,43; 1,19]	
Valor p (prueba de rango logarítmico, estratificada) ^b	0,1976	

IC: intervalo de confianza; NA: No alcanzado; HR: Hazard Ratio. ^a Pacientes con LF que no han respondido o han progresado durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un régimen con rituximab. ^b Los factores de estratificación para el análisis fueron de tipo refractario (rituximab en monoterapia frente a rituximab + quimioterapia) y los tratamientos previos (≤ 2 frente a > 2). Folicular frente a no folicular también fue un factor de estratificación para el estudio, pero no es aplicable en el análisis del subgrupo de pacientes con LF.

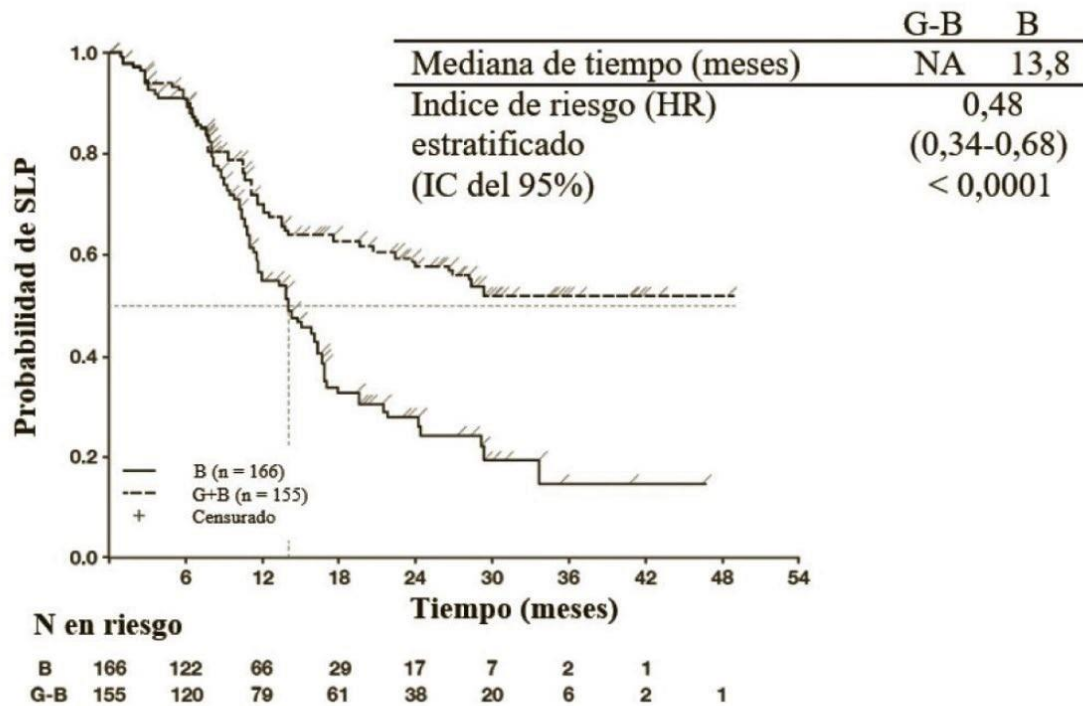
^c Mejor respuesta dentro de los 12 meses del inicio del tratamiento.

del análisis principal de eficacia del estudio GAO4753g/GADOLIN en

Revisión abril 2020: FINAL.

22

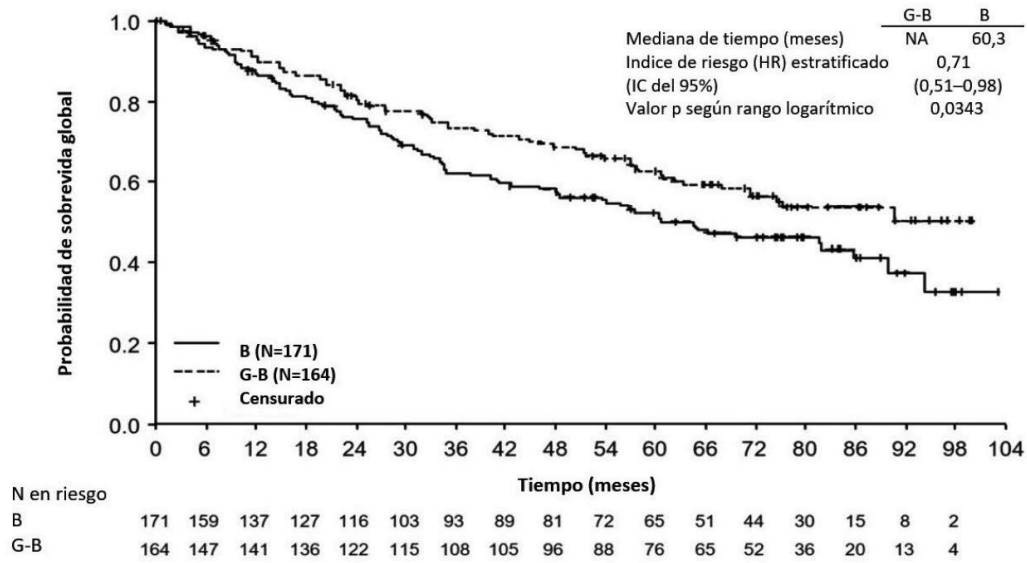
Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el CRI en pacientes con LF^a (estudio GAO4753g/GADOLIN)



B: bendamustina; IC: intervalo de confianza, G-B: obinutuzumab más bendamustina, HR: índice de riesgo; NA: no alcanzado; SLP: sobrevida libre de progresión.

^a Pacientes con LF que no respondieron o progresaron durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o de un régimen con rituximab.

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con LF al final del análisis (estudio GAO4753g/GADOLIN)

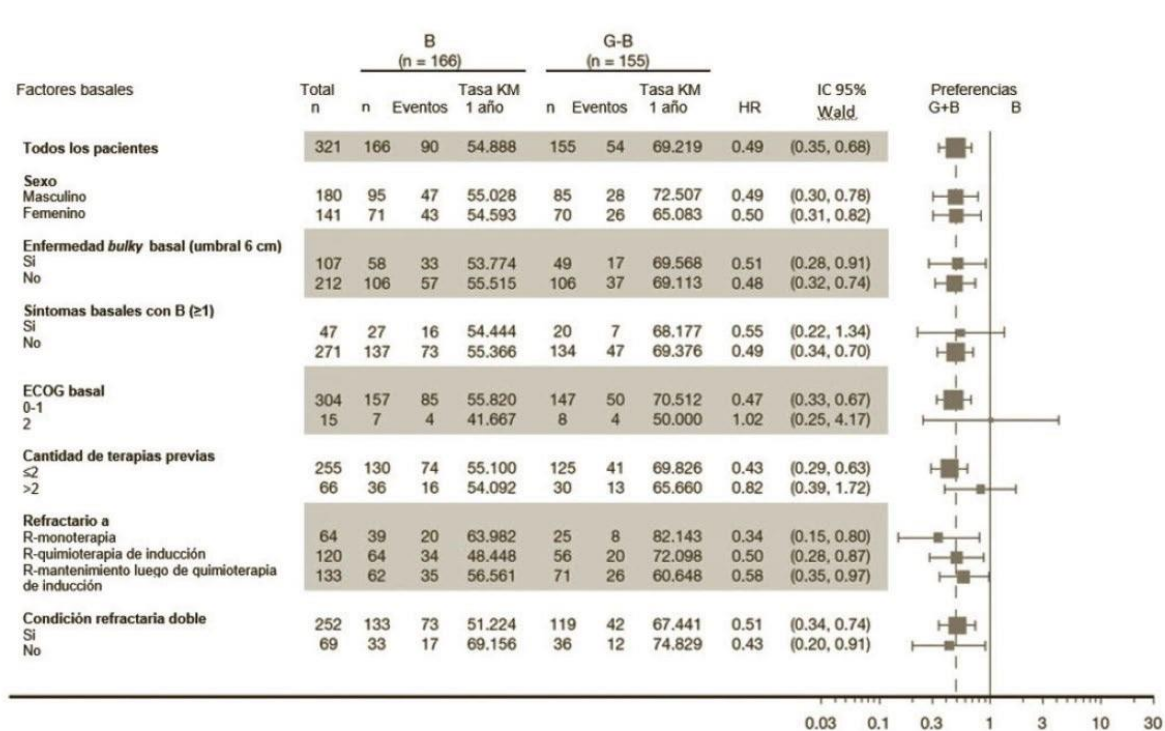


B: bendamustina; IC: intervalo de confianza, G-B: obinutuzumab más bendamustina, HR: índice de riesgo; NA: no alcanzado; SG: sobrevida global

Resultados de los análisis de los subgrupos

En general los resultados de los análisis de los subgrupos fueron coherentes con los resultados observados en la población con LF, avalados por la solidez de los resultados globales.

Figura 8. SLP en pacientes del subgrupo con LF evaluada por el CRI^{a, b} (estudio GA04753g/GADOLIN)



Indice de riesgo (HR) no estratificado demostrado. Eje X con escala logarítmica.
 B: bendamustina; IC: intervalo de confianza; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*;
 G+B: obinutuzumab+bendamustina; HR: índice de riesgo; KM: *Kaplan-Meier*; R: rituximab.

^a Los análisis especificados previamente realizados sobre la población por intención de tratar (ITT) se repitieron en la población con LF; el análisis del estado de doble refractario fue exploratorio (es decir, no responde o progresión de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses de la última dosis de un régimen de agente alquilante). ^b Pacientes con LF que no respondieron o progresaron durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un régimen con rituximab.

Resultados informados por el paciente

Debido al diseño abierto, los resultados reportados por el paciente deben ser interpretados con precaución. De acuerdo con el cuestionario FACT-Lym y la escala del índice EQ-5D recogidos durante el tratamiento y durante los períodos de seguimiento, la calidad de vida relacionada con la salud en el estudio pivotal se mantuvo en general sin ninguna diferencia significativa entre los grupos. No obstante, la adición de Gazyva con bendamustina en pacientes con LF retrasó el tiempo hasta el empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud, medido por la puntuación TOI FACT-Lym en 2,2 meses (mediana de 5,6 frente a 7,8 meses en -B y G+B respectivamente, HR = 0,83, IC del 95%: 0,60; 1,13).

Inmunogenicidad

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen considerablemente de varios factores, como la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología y la solidez del ensayo frente a las cantidades de Gazyva/anticuerpos presentes en la circulación, la manipulación de las muestras, el momento de la recolección de las muestras, la medicación concomitante y enfermedades subyacentes.

Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a Gazyva con la incidencia de anticuerpos a otros medicamentos puede ser engañosa.

Se evaluó a los pacientes del estudio pivotal BO21004/CLL11 en diferentes momentos para determinar anticuerpos antiterapéuticos (ATA) a Gazyva. En el grupo de pacientes tratados con Gazyva, 8 de 140 pacientes en la fase aleatorizada y 2 de 6 en la fase preinclusión obtuvieron resultados positivos para ATA a los 12 meses de seguimiento. De estos pacientes, ninguno experimentó reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad que se consideraron relacionadas con ATA, ni se vio afectada su respuesta clínica.

Ningún paciente con LNHi tratado en el estudio GA04753g/GADOLIN desarrolló HAHa (Anticuerpo Humano Anti-Humano) después del inicio. En el estudio BO21223/GALLIUM, 1/565 pacientes (0,2% de los pacientes con valoración posbasal) desarrollaron HAHa al completar la inducción. Aunque no se conoce la importancia clínica de HAHa, no se puede descartar una correlación potencial entre HAHa y la evolución clínica.

Población pediátrica

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

Propiedades farmacocinéticas

Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional para analizar los datos farmacocinéticos en 469 pacientes con LNHi, 342 pacientes con LLC y 130 pacientes con DBLC de los estudios de fase I, fase II y fase III tratados con obinutuzumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia.

Absorción

Obinutuzumab se administra por vía intravenosa, por lo tanto, no hay absorción. No se han realizado estudios sobre otras vías de administración. A partir del modelo farmacocinético poblacional, después de la infusión del día 1 del ciclo 6 en pacientes con LLC, la mediana de $C_{\text{máx}}$ estimada fue de 465,7 $\mu\text{g/ml}$ y el valor $\text{ABC}(\tau)$ fue de 8.961 $\mu\text{g}\cdot\text{día/ml}$ y en los pacientes con LNHi la mediana de $C_{\text{máx}}$ estimada fue de 539,3 $\mu\text{g/ml}$ y el valor $\text{ABC}(\tau)$ fue de 10.956 $\mu\text{g}\cdot\text{día/ml}$.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución en el compartimiento central (2,98 litros en pacientes con LLC y 2,97 litros en pacientes con LNHi), se aproxima al volumen sérico, lo que indica que la distribución está restringida principalmente al plasma y al líquido intersticial.

Biotransformación

No se ha estudiado directamente el metabolismo de obinutuzumab. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.

Eliminación

El clearance de obinutuzumab es de aproximadamente 0,11 litros/día en pacientes con LLC y 0,08 litros/día en pacientes con LNHi con una mediana de vida media de eliminación de 26,4 días en pacientes con LLC y 36,8 días en pacientes con LNHi. La eliminación de obinutuzumab comprende dos vías paralelas que describen el clearance, una vía de clearance lineal y una vía de clearance no lineal, que cambia en función del tiempo. Durante el tratamiento inicial, predomina la vía de clearance de tiempo variable no lineal y por consiguiente, la vía de clearance principal. A medida que el tratamiento continúa, el impacto de esta vía disminuye y predomina la vía de clearance lineal. Esto es indicativo de la distribución del fármaco en función de la diana (DMAO), donde la abundancia inicial de células CD20 causa la eliminación rápida de obinutuzumab de la circulación. No obstante, una vez que la mayoría de las células CD20 se une con obinutuzumab, el impacto de la DMAO en la farmacocinética se minimiza.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

En el análisis farmacocinético poblacional, se comprobó que el sexo es una covariable que explica parte de la variabilidad entre pacientes, con un clearance en estado estacionario 22% mayor (C_{Lee}) y un volumen de distribución (V) 19% mayor en pacientes de sexo masculino. No obstante, los resultados del análisis poblacional han demostrado que las diferencias en exposición no son significativas (con una mediana estimada de ABC y C_{máx} en pacientes con LLC de 11.282 µg•día/ml y 578,9 µg/ml en pacientes de sexo femenino y de 8.451 µg•día/ml y 432,5 µg/ml en pacientes de sexo masculino, respectivamente, en el ciclo 6 ABC y C_{máx} en pacientes con LNHi de 13.172 µg•día/ml y 635,7 µg/ml en pacientes de sexo femenino y de 9.769 µg•día/ml y 481,3 µg/ml en pacientes de sexo masculino, respectivamente), lo que indica que no es necesario ajustar la dosis según el sexo del paciente.

Pacientes pediátricos

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de obinutuzumab en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional de obinutuzumab demostró que la edad no afectaba a su farmacocinética. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de obinutuzumab

entre pacientes menores de 65 años (n = 375), pacientes de entre 65 y 75 años (n = 265) y pacientes de más de 75 años (n = 171).

Pacientes con insuficiencia renal

El análisis farmacocinético poblacional de obinutuzumab demostró que el clearance de creatinina no afecta a su farmacocinética. La farmacocinética de obinutuzumab en pacientes con clearance de creatinina leve (ClCr 50 a 89 ml/min, n = 464) o insuficiencia renal moderada (ClCr 30 a 49 ml/min, n = 106) fue similar a la de pacientes con función renal normal (ClCr \geq 90 ml/min, n = 383). Los datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr 15 a 29 ml/min) son limitados (n = 8); por lo tanto, no es posible recomendar dosis específicas.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal en pacientes con insuficiencia hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios para establecer el potencial carcinogénico de obinutuzumab.

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar el efecto de obinutuzumab en la fertilidad. En ensayos de toxicidad de dosis repetidas en monos cynomolgus, obinutuzumab no presentó reacciones adversas en los órganos reproductivos masculinos y femeninos.

Un estudio de toxicidad de desarrollo pre y posnatal mejorado (ePPND) en hembras de monos cynomolgus embarazadas no mostró evidencia de efectos teratogénicos. Sin embargo, una dosis semanal de obinutuzumab desde el día 20 posterior al coito hasta el parto dio como resultado una depleción completa de células B en las crías de monos a unas dosis intravenosas semanales de obinutuzumab de 25 y 50 mg/kg (2 a 5 veces la exposición clínica basada en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC). La exposición de las crías en el día 28 posparto sugiere que obinutuzumab puede atravesar la barrera placentaria. Las concentraciones séricas en las crías 28 días después del parto se encontraban en el intervalo de concentraciones del suero materno, mientras que las concentraciones en la leche materna el mismo día eran muy bajas (menos de 0,5% de los niveles séricos maternos correspondientes), lo que sugiere que la exposición de las crías se debe haber producido en el útero. Los recuentos de células B volvieron a los niveles normales y la función inmunológica se restableció durante los 6 meses posteriores al nacimiento.

En un estudio de 26 semanas de duración realizado en monos cynomolgus, se observaron reacciones de hipersensibilidad y se atribuyeron al reconocimiento extraño del anticuerpo humanizado (basado en una exposición clínica de 0,7 a 6 veces sobre los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC en estado estacionario después de la administración semanal de 5, 25 y 50 mg/kg). Los hallazgos incluyeron reacciones anafilácticas o anafilactoides agudas y una mayor prevalencia de inflamación sistémica e infiltrados compatibles con

reacciones de hipersensibilidad mediadas por el complejo inmune, como arteritis/periarteritis, glomerulonefritis e inflamación serosa/adventicial. Estas reacciones llevaron a la terminación no planificada de 6/36 animales tratados con obinutuzumab durante las fases de dosificación y recuperación; estos cambios fueron parcialmente reversibles. No se ha observado toxicidad renal con relación causal atribuible a obinutuzumab en seres humanos.

Posología y formas de administración

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

Gazyva debe ser administrado bajo la estrecha supervisión de un médico experimentado, y en un entorno que disponga en forma inmediata de un equipo completo de reanimación.

Posología

Profilaxis y premedicación para el síndrome de lisis tumoral (SLT)

Los pacientes con una alta carga tumoral y/o un recuento alto de linfocitos en circulación ($> 25 \times 10^9/l$) y/o insuficiencia renal ($ClCr < 70$ ml/min), se consideran en riesgo de SLT y deben recibir profilaxis. La profilaxis debe constar de una adecuada hidratación y administración de uricostáticos (por ejemplo, *allopurinol*), o un tratamiento alternativo adecuado como urato oxidasa (por ejemplo, *rasburicasa*), empezando de 12 a 24 horas antes de iniciar la infusión de Gazyva de acuerdo con la práctica habitual (véase *Precauciones y advertencias*). Los pacientes deben continuar recibiendo profilaxis repetidas antes de cada siguiente infusión, si se considera apropiado.

Profilaxis y premedicación para reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

La premedicación para reducir el riesgo de las RRI se describe en la Tabla 4 (véase también *Precauciones y advertencias*). La premedicación con corticosteroides está recomendada en pacientes con LF y es obligatoria para todos los pacientes con LLC en el primer ciclo (véase *Tabla 4*). La premedicación para las infusiones posteriores y otra premedicación se deben administrar como se describe a continuación.

Durante las infusiones intravenosas de Gazyva, el paciente puede presentar hipotensión como síntoma de RRI. Por lo tanto, se debe considerar la suspensión de los tratamientos antihipertensivos desde 12 horas antes y durante cada infusión de Gazyva y una hora después de finalizada cada infusión de Gazyva (véase *Precauciones y advertencias*).

Tabla 4. Premedicación que se debe administrar antes de la infusión de Gazyva para reducir el riesgo de RRI en pacientes con LLC y LF (véase Precauciones y advertencias)

Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que requieren premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1: Día 1 para LLC y LF	Todos los pacientes	Corticosteroide intravenoso ^{1,4} (obligatorio para LLC, recomendado para LF)	Debe finalizar por lo menos 1 hora antes de la infusión de Gazyva
		Analgésico/antipirético oral ²	Como mínimo 30 minutos antes de la infusión de Gazyva
		Antihistamínico ³	
Ciclo 1: Día 2 solo para LLC	Todos los pacientes	Corticosteroide intravenoso ¹ (obligatorio)	Debe finalizar por lo menos 1 hora antes de la infusión de Gazyva
		Analgésico/antipirético oral ²	Como mínimo 30 minutos antes de la infusión de Gazyva
		Antihistamínico ³	
Todas las infusiones posteriores para LLC y LF	Pacientes sin RRI durante la infusión anterior	Analgésico/antipirético oral ²	Como mínimo 30 minutos antes de la infusión de Gazyva
	Pacientes con RRI (grados 1 o 2) en la infusión anterior	Analgésico/antipirético oral ² Antihistamínico ³	
	Pacientes con RRI de grado 3 en la infusión anterior, o Pacientes con recuentos de	Corticosteroide intravenoso ^{1,4}	Debe finalizar por lo menos 1 hora antes de la infusión de Gazyva

¹ 100 mg de prednisona/prednisolona o 20 mg de dexametasona u 80 mg de metilprednisolona.

No se debe administrar hidrocortisona, ya que no ha sido efectiva para reducir la tasa de RRI.

² Por ejemplo, 1.000 mg de acetaminofeno/paracetamol.

³ Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

⁴ Si se administra un régimen de quimioterapia que incluya un corticoide el mismo día que Gazyva, el corticosteroide puede administrarse como un medicamento oral, siempre que se administre por lo menos 60 minutos antes de Gazyva, en cuyo caso no se requiere corticosteroide intravenoso adicional como premedicación.

	linfocitos > 25 x 10 ⁹ /l antes del siguiente tratamiento	Analgésico/antipirético oral ² Antihistamínico ³	Como mínimo 30 minutos antes de la infusión de Gazyva
--	--	---	---

Dosis Leucemia Linfática Crónica (LLC, en combinación con clorambucilo)

Las dosis recomendadas de Gazyva en combinación con clorambucilo para pacientes con LLC se indican en la Tabla 5; para mayor información sobre la dosis de clorambucilo véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*.

Ciclo 1: La dosis recomendada de Gazyva en combinación con clorambucilo es de 1.000 mg, administrados el día 1 y el día 2 (o continuación del día 1), y en el día 8 y día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días.

Se deben preparar dos bolsas para la infusión del día 1 y día 2 (100 mg para el día 1 y 900 mg para el día 2). Si la infusión de la primera bolsa se completa sin modificarse la velocidad de infusión o sin interrupciones, la segunda bolsa se podrá administrar el mismo día (no es necesario posponer la dosis ni repetir la premedicación), siempre y cuando el tiempo sea adecuado, y las condiciones y la supervisión médica estén disponibles durante toda la infusión. Si durante los primeros 100 mg se produjera algún cambio en la velocidad de infusión o interrupción, la segunda bolsa se debe administrar al día siguiente.

Ciclos 2 al 6: La dosis recomendada de Gazyva en combinación con clorambucilo es 1.000 mg administrada en el día 1 de cada ciclo.

Tabla 5. Dosis de Gazyva que se debe administrar durante 6 ciclos de tratamiento de 28 días de duración cada uno para pacientes con LLC

Ciclos	Días de tratamiento	Dosis de Gazyva
Ciclo 1	Día 1	100 mg
	Día 2 o continuación del Día 1	900 mg
	Día 8	1.000 mg
	Día 15	1.000 mg

Ciclos 2 - 6	Día 1	1.000 mg
--------------	-------	----------

Duración del tratamiento: Seis ciclos de tratamiento, de 28 días de duración cada uno.

Retrasos y omisiones de dosis: Si se omite una dosis planificada de Gazyva, se debe administrar lo antes posible; no se debe esperar hasta la siguiente dosis planificada. Se debe mantener el intervalo de tratamiento planificado entre dosis de Gazyva.

Linfoma folicular (LF)

Para pacientes con LF, la dosis recomendada de Gazyva en combinación con quimioterapia se muestra en la Tabla 6.

Pacientes con linfoma folicular no tratados previamente

Fase de inducción (en combinación con quimioterapia; para mayor información sobre la dosis de bendamustina véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas): Gazyva debe administrarse con quimioterapia de la siguiente forma:

- Seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina, o
- Seis ciclos de 21 días en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona (CHOP), seguido de 2 ciclos adicionales de Gazyva en monoterapia, u
- Ocho ciclos de 21 días en combinación con ciclofosfamida, vincristina y prednisona/prednisolona/metilprednisolona (CVP).

Fase de mantenimiento: Los pacientes que alcanzan una respuesta completa o parcial al tratamiento de inducción con Gazyva en combinación con quimioterapia (CHOP o CVP o bendamustina) deben continuar recibiendo Gazyva 1.000 mg en monoterapia, como tratamiento de mantenimiento una vez cada 2 meses durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero).

Pacientes con linfoma folicular que no han respondido o han progresado durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un régimen con rituximab

Fase de inducción (en combinación con bendamustina; para mayor información sobre la dosis de bendamustina véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas): Gazyva se debe administrar en seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina.

Fase de mantenimiento: Los pacientes que alcanzaron una respuesta completa o parcial al tratamiento de inducción (es decir, los 6 ciclos iniciales de tratamiento) con Gazyva en combinación con bendamustina o tengan enfermedad estable, deben continuar recibiendo Gazyva 1.000 mg en monoterapia, como tratamiento de mantenimiento una vez cada 2 meses, durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero).

Tabla 6. Linfoma folicular: Dosis de Gazyva que se debe administrar durante el tratamiento de inducción, seguido del tratamiento de mantenimiento

Ciclos	Días de tratamiento	Dosis de Gazyva
Ciclo 1	Día 1	1.000 mg
	Día 8	1.000 mg
	Día 15	1.000 mg
Ciclos 2 – 6 o 2 - 8	Día 1	1.000 mg
Mantenimiento	Cada 2 meses durante dos años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero)	1.000 mg

Duración del tratamiento: Tratamiento de inducción de seis meses aproximadamente (seis ciclos de tratamiento de Gazyva, de 28 días de duración cada uno cuando se lo combina con bendamustina, u ocho ciclos de tratamiento con Gazyva, de 21 días de duración cada uno cuando se lo combina con CHOP o CVP) seguido de tratamiento de mantenimiento una vez cada dos meses durante dos años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero).

Retrasos u omisiones de dosis: Si no se administra una dosis prevista de Gazyva, la misma debe ser administrada lo antes posible; no la omita o espere hasta la siguiente dosis programada.

Si se produce toxicidad antes del día 8 del ciclo 1 o del día 15 del ciclo 1, que requiriera retraso del tratamiento, estas dosis se deben administrar después de la resolución de la toxicidad. En estos casos, se cambiarán todas las visitas posteriores y el inicio del ciclo 2 para adaptarse al retraso en el ciclo 1.

Durante la fase de mantenimiento, conservar el calendario de dosificación original para dosis posteriores.

Modificación de la dosis durante el tratamiento (para todas las indicaciones) No se recomienda reducir las dosis de Gazyva.

Para el manejo de las reacciones adversas sintomáticas (incluidas las RRI), véase *Manejo de las RRI o Precauciones y advertencias*.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gazyva en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos al respecto.

Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes en la dosis en pacientes de edad avanzada (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes en la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (clearance de creatinina [ClCr] 30 - 89 ml/min) (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gazyva en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) (*véanse Reacciones adversas y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gazyva en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede realizar una recomendación posológica específica.

Formas de administración

Gazyva se administra por vía intravenosa. Se debe administrar después de la dilución como infusión intravenosa utilizando una vía específica (*véase Observaciones particulares*). Las infusiones de Gazyva no se deben administrar en infusión rápida o en bolo intravenoso.

Las instrucciones para la dilución de Gazyva previa a la administración se encuentran especificadas en *Observaciones particulares*.

En las Tablas 7 y 8 se detallan las instrucciones sobre la velocidad de infusión.

Tabla 7. Leucemia linfocítica crónica: Velocidad de infusión estándar en ausencia de RRI/hipersensibilidad a la infusión y recomendaciones en caso de que se produzca una RRI con la infusión anterior

Ciclos	Días de tratamiento	Velocidad de infusión La velocidad de infusión puede aumentarse progresivamente, siempre y cuando el paciente pueda tolerarlo. Para el manejo de las RRI que se producen durante la infusión, véase <i>Manejo de las RRI</i>
Ciclo 1	Día 1 (100 mg)	Administrar a 25 mg/hora durante 4 horas. No aumentar la velocidad de infusión.
	Día 2 (o continuación del Día 1) (900 mg)	Si no se producen RRI durante la infusión anterior, administrar a 50 mg/hora. La velocidad de infusión se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta una velocidad máxima de 400 mg/hora. Si el paciente experimentó una RRI durante la infusión anterior, comenzar con la administración a 25 mg/hora. La velocidad de infusión se puede aumentar en incrementos hasta de 50 mg/hora cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/hora.
	Día 8 (1.000 mg)	Si no se producen RRI durante la infusión anterior, cuando la velocidad de infusión final fue 100 mg/hora o más rápida, las infusiones se pueden iniciar a una velocidad de 100 mg/hora y aumentarse en incrementos de 100 mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora. Si el paciente experimentó una RRI durante la infusión anterior, administrada a 50 mg/hora. La velocidad de infusión se puede aumentar en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/hora.
	Día 15 (1.000 mg)	
Ciclos 2 - 6	Día 1 (1.000 mg)	

Tabla 8. Linfoma folicular: Velocidad de infusión estándar en ausencia de RRI/hipersensibilidad a la infusión y recomendaciones en caso de que se produzca una RRI con la infusión anterior

Ciclos	Días de tratamiento	Velocidad de infusión La velocidad de infusión puede aumentarse progresivamente, siempre y cuando el paciente pueda tolerarlo. Para el manejo de las RRI que se producen durante la infusión, véase <i>Manejo de las RRI</i>

Ciclo 1	Día 1 (1.000 mg)	Administrar a 50 mg/hora durante 4 horas. La velocidad de infusión se puede aumentar, en intervalos de 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.
	Día 8 (1.000 mg)	Si no se producen RRI o si se produce una RRI de grado 1 durante la infusión anterior, cuando la velocidad de infusión final fue 100 mg/hora o más rápida, las infusiones se pueden iniciar a una velocidad de 100 mg/hora y aumentarse en intervalos de 100 mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora.
	Día 15 (1.000 mg)	
Ciclos 2 - 6 o 2 - 8	Día 1 (1.000 mg)	Si el paciente experimentó una RRI de grado 2 o superior durante la infusión anterior, administrada a 50 mg/hora. La velocidad de infusión se puede aumentar en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora.
Mantenimiento	Cada 2 meses durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero)	

Manejo de las RRI (todas las indicaciones)

El manejo de las RRI puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la velocidad de infusión o la suspensión del tratamiento con Gazyva, según se describe a continuación (*véase también Precauciones y advertencias*).

- **Grado 4 (potencialmente mortal):** Detener la infusión y suspender de forma permanente el tratamiento.
- **Grado 3 (grave):** Se debe detener temporalmente la infusión y tratar los síntomas. Una vez resueltos los síntomas, se puede reiniciar la infusión a una velocidad que no exceda la mitad de la velocidad anterior (es decir, la velocidad que se estaba utilizando en el momento en que se produjo la RRI) y, si el paciente no presenta ningún síntoma de RRI, se puede volver a aumentar la velocidad de infusión a los incrementos e intervalos que sean adecuados para la dosis del tratamiento (*véanse las Tablas 7 y 8*). Para pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 (ciclo 1) dividida en dos días, la velocidad de infusión del día 1 se puede volver a aumentar hasta 25 mg/hora después de 1 hora, pero no aumentar más.

Si el paciente presenta una segunda RRI de grado 3 se debe detener la infusión y suspenderse de forma permanente el tratamiento.

- *Grados 1 - 2 (leve a moderada)*: Se puede reducir la velocidad de infusión y tratar los síntomas. Se puede continuar la infusión una vez resueltos los síntomas y, si el paciente no presenta ningún síntoma de RRI, se puede volver a aumentar la velocidad de infusión medida los incrementos e intervalos que resulten adecuados para la dosis del tratamiento (*véanse las Tablas 7 y 8*). Para pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 (ciclo 1) dividida en dos días, la velocidad de infusión del día 1 se puede volver a aumentar hasta 25 mg/hora después de 1 hora, pero no aumentar más.

Contraindicaciones

Gazyva está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a obinutuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados (o mencionados) en la historia clínica del paciente.

En base a un análisis de subgrupos en linfoma folicular no tratado previamente, la eficacia en pacientes FLIPI de bajo riesgo (0 - 1) es actualmente inconclusa (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). La terapia de elección para estos pacientes debe considerar cuidadosamente el perfil global de seguridad de Gazyva más quimioterapia y la situación específica del paciente.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas con más frecuencia en los pacientes tratados con Gazyva fueron RRI, principalmente durante la infusión de los primeros 1.000 mg. Las RRI pueden estar relacionadas con el síndrome de liberación de citoquinas que también ha sido notificado en pacientes tratados con Gazyva. Se observó una reducción en la incidencia de las RRI de todos los grados, en los pacientes con LLC para los que se tomaron todas las medidas necesarias para la prevención de RRI según se describe en *Posología y formas de administración* (dosis adecuadas de corticosteroide, analgésico/antihistamínico oral, omisión de antihipertensivos en la mañana de la primera infusión y administración de la dosis del día 1 del ciclo 1 a lo largo de 2 días). Las tasas de RRI de grados 3 - 4 (que se observaron en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de la implementación de las medidas de prevención. Se deben seguir las medidas de prevención para reducir las RRI (*véase Posología y formas de administración*). La incidencia y la gravedad de los síntomas relacionados con la infusión disminuyeron sustancialmente después de la infusión de los primeros 1.000 mg, y la mayoría de los pacientes no presentó síntomas de RRI durante las administraciones posteriores de Gazyva (*véase Reacciones adversas*).

En la mayoría de los pacientes, independientemente de la indicación, las RRI fueron de leves a moderadas y se pudieron tratar reduciendo la velocidad de la primera infusión o suspendiéndola en forma temporal, pero también se notificaron casos de RRI graves y potencialmente mortales que requirieron tratamiento sintomático. Desde el punto de vista clínico, las RRI pueden ser imposibles de distinguir de las reacciones alérgicas mediadas por la inmunoglobulina E (IgE) (por ejemplo, anafilaxia). Los pacientes con una alta carga tumoral y/o en LLC con un recuento de linfocitos circulantes elevado [$> 25 \times 10^9/l$] pueden tener un riesgo mayor de presentar RRI graves. Los pacientes con insuficiencia renal (CICr < 50 ml/min), y los pacientes con Escala de Valoración Acumulativa de Enfermedades (CIRS) > 6 y CICr < 70 ml/min tienen un riesgo mayor de RRI, incluyendo RRI graves (véase *Reacciones adversas*). Para el manejo de las RRI véase *Posología y formas de administración*.

Los pacientes no deben recibir más infusiones de Gazyva si presentan:

- síntomas respiratorios agudos potencialmente mortales,
- una RRI de grado 4 (es decir, potencialmente mortal), o
- un segundo episodio de una RRI de grado 3 (prolongada/recurrente) (después de reanudar la primera infusión o durante una infusión posterior).

Los pacientes que tienen patologías cardíacas o pulmonares preexistentes se deben someter a un seguimiento estricto durante toda la infusión y durante el período posterior a la infusión. Es posible que el paciente presente hipotensión durante las infusiones intravenosas de Gazyva. Por lo tanto, se debe considerar la suspensión de los tratamientos antihipertensivos desde 12 horas antes de cada infusión de Gazyva, durante su administración y hasta una hora después de finalizada. Se debe evaluar a los pacientes con riesgo agudo de crisis hipertensiva para determinar los beneficios y los riesgos de suspender su medicación antihipertensiva.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata (por ejemplo, anafilaxia) o tardía (por ejemplo, enfermedad del suero) en pacientes tratados con Gazyva. Desde un punto de vista clínico, la hipersensibilidad puede resultar difícil de distinguir de las RRI. Los síntomas de hipersensibilidad pueden producirse después de la exposición previa y muy raramente con la primera infusión. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante o después de la infusión, se debe detener la infusión y suspender de forma permanente el tratamiento. No se debe tratar a los pacientes con hipersensibilidad a obinutuzumab conocida (véase *Contraindicaciones*).

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han notificado casos de SLT con Gazyva. Los pacientes que se consideran en riesgo de SLT (por ejemplo, pacientes con una alta carga tumoral y/o un recuento de linfocitos circulantes elevado [$> 25 \times 10^9/l$] y/o insuficiencia renal [CICr < 70 ml/min]) deben recibir profilaxis. La profilaxis debe constar de una adecuada hidratación y administración de uricostáticos (por ejemplo, *allopurinol*), o un tratamiento alternativo adecuado como urato oxidasa (por ejemplo, *rasburicasa*), empezando de 12 a 24 horas antes de la infusión de Gazyva de acuerdo con la práctica estándar (véase *Posología y formas de administración*). Todos los pacientes considerados de riesgo se deben monitorizar cuidadosamente

durante los primeros días de tratamiento con especial atención en la función renal, el potasio, y los valores de ácido úrico. Se debe seguir cualquier recomendación adicional de acuerdo con la práctica habitual. Para el tratamiento del SLT, se deberán corregir las anomalías de los electrolitos, realizar un seguimiento estricto de la función renal y del balance de líquidos y proporcionar el tratamiento soporte, incluyendo diálisis según esté indicado.

Neutropenia

Se han notificado casos de neutropenia grave y potencialmente mortal, incluida neutropenia febril, durante el tratamiento con Gazyva. Los pacientes que presentan neutropenia se deben someter a un estricto seguimiento mediante análisis de laboratorio periódicos hasta su resolución. Si requiere tratamiento, se debe administrar de acuerdo con los lineamientos locales y se debe considerar la administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSF). Cualquier signo de infección concomitante se debe tratar de forma adecuada. En caso de neutropenia grave o potencialmente mortal se debe considerar retrasar la dosis. Se recomienda especialmente que los pacientes con neutropenia grave de más de una semana de duración reciban profilaxis antimicrobiana durante el período de tratamiento hasta su resolución a grados 1 o 2. Además se debe considerar profilaxis antiviral y antifúngica (*véase Posología y formas de administración*). Puede producirse neutropenia tardía (de más de 28 días de duración una vez finalizado o interrumpido el tratamiento). Los pacientes con insuficiencia renal (CICr < 50 ml/min) tienen un riesgo mayor de neutropenia (*véase Reacciones adversas*).

Trombocitopenia

Se han observado casos de trombocitopenia graves y potencialmente mortales, incluida trombocitopenia aguda (en las 24 horas posteriores a la infusión), durante el tratamiento con Gazyva. Los pacientes con insuficiencia renal (CICr < 50 ml/min) tienen un riesgo mayor de trombocitopenia (*véase Reacciones adversas*). Se han notificado también eventos hemorrágicos mortales en el ciclo 1 en pacientes tratados con Gazyva. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los acontecimientos hemorrágicos.

Se debe realizar un seguimiento estricto de los pacientes para detectar casos de trombocitopenia, especialmente durante el primer ciclo. También se deben realizar análisis de laboratorio periódicos hasta que se resuelva el acontecimiento y se debe considerar retrasar las dosis en casos de trombocitopenia graves o potencialmente mortales. La transfusión de hemoderivados (por ejemplo, plaquetas), de acuerdo con la práctica habitual, queda a criterio del médico a cargo del tratamiento. También se debe tener en cuenta el uso de algunas terapias concomitantes que posiblemente puedan agravar los eventos relacionados con trombocitopenia, como inhibidores plaquetarios y anticoagulantes, especialmente durante el primer ciclo.

Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes

En pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, han ocurrido arritmias (como fibrilación auricular y taquiarritmia), angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca

durante el tratamiento con Gazyva (véase *Reacciones adversas*). Estos eventos pueden ocurrir como parte de una RRI y pueden ser mortales. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca se deben someter a un estricto seguimiento. Además, se debe proceder con precaución al hidratar a estos pacientes a fin de evitar una posible sobrecarga de líquidos.

Infecciones

Gazyva no se debe administrar en presencia de infecciones activas y se debe proceder con precaución al considerar el uso de Gazyva en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. Se pueden producir infecciones graves bacterianas, fúngicas y víricas, nuevas o reactivadas, durante el tratamiento con Gazyva y una vez finalizado este. Se han notificado casos de infecciones mortales.

Los pacientes con (LLC) con CIRS > 6 y ClCr < 70 ml/min tienen un riesgo mayor de infecciones, incluyendo las infecciones graves (véase *Reacciones adversas*). En los estudios de linfoma folicular, se observó una elevada incidencia de infecciones en todas las fases de los estudios, incluyendo el seguimiento; con la incidencia más elevada en la fase de mantenimiento. Durante la fase de seguimiento, se observaron más infecciones de grados 3 - 5 en pacientes que recibieron Gazyva más bendamustina en la fase de inducción.

Reactivación de la hepatitis B

En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, incluido Gazyva, puede ocurrir la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos puede llevar a una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte (véase *Reacciones adversas*). En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento con Gazyva. Al menos debe incluir el estado del antígeno de superficie hepatitis B (HBsAg) y del anticuerpo del núcleo de la hepatitis B (HBcAb). Esto puede ser complementado con otros marcadores apropiados de acuerdo con los procedimientos locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con Gazyva. En pacientes con serología positiva para hepatitis B se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y se deben monitorizar y tratar siguiendo las normativas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con Gazyva (véase *Reacciones adversas*). Se debe considerar el diagnóstico de LMP en cualquier paciente que presente una nueva aparición de manifestaciones neurológicas preexistentes o cambios en dichas manifestaciones. Los síntomas de LMP no son específicos y pueden variar según la región del cerebro afectada. Los síntomas motores con hallazgos en el tracto corticoespinal (por ejemplo, debilidad muscular, parálisis y trastornos sensoriales), anomalías sensoriales, síntomas cerebelosos y defectos del campo visual. Pueden ocurrir algunos signos o síntomas considerados como “corticales” (como afasia o desorientación visual y espacial). La evaluación de LMP incluye, entre otras, la consulta con un neurólogo, estudios de imágenes por resonancia magnética cerebral y una punción lumbar (análisis del líquido cefalorraquídeo para detectar ADN del virus de John Cunningham [VJC]). Se debe suspender el tratamiento con Gazyva mientras se estudia la posible existencia de LMP y se debe interrumpir de

forma permanente en caso de confirmarse el diagnóstico de LMP. También se debe considerar la interrupción o reducción de cualquier quimioterapia o terapia inmunosupresora concomitante. Se debe derivar al paciente a un neurólogo para la evaluación y tratamiento de la LMP.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la aplicación de vacunas de virus vivos o atenuados después del tratamiento con Gazyva y no se recomienda la aplicación de vacunas de virus vivos durante el tratamiento y hasta la recuperación de las células B.

Exposición en el útero a obinutuzumab y vacunación en recién nacidos con vacunas de virus vivos

Debido a la potencial depleción de células B en lactantes de madres que han estado expuestas a Gazyva durante el embarazo, se debe monitorizar en estos lactantes la depleción de células B y se debe retrasar la vacunación con vacunas de virus vivos hasta que se haya recuperado el recuento de células B del lactante. Se debe acordar con el pediatra, la seguridad y el momento adecuado de vacunación (*véase Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Gazyva sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. RRI son muy frecuentes durante la primera infusión de Gazyva, y en pacientes que experimenten síntomas de RRI se debe aconsejar que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas se reduzcan.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento con Gazyva y durante un período de 18 meses después del tratamiento.

Embarazo

No se mostraron evidencias de toxicidad embriofetal o efectos teratogénicos en un ensayo de reproducción en monos cynomolgus; sin embargo, se observó una depleción completa de linfocitos B en sus crías. Los recuentos de células B volvieron a niveles normales en las crías y la función inmunológica se restableció dentro de los seis meses siguientes al nacimiento. Las concentraciones séricas de obinutuzumab fueron similares en las crías y las madres en el día 28 después del parto, mientras que las concentraciones en la leche en el mismo día fueron muy bajas, lo que sugiere que obinutuzumab atraviesa la barrera placentaria (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). No existen datos del uso de obinutuzumab en mujeres embarazadas.

Gazyva no se debe administrar a mujeres embarazadas a menos que el posible beneficio supere el riesgo potencial.

En caso de exposición durante el embarazo, se puede esperar depleción de las células B en los lactantes debido a las propiedades farmacológicas del medicamento. Se debe considerar la postergación de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados en lactantes nacidos de madres que han sido expuestas a Gazyva durante el embarazo, hasta que se haya recuperado el recuento de células B del lactante (*véase Precauciones y advertencias*).

Lactancia

Estudios en animales muestran que obinutuzumab se excreta en la leche materna (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

Dado que la IgG humana se excreta en la leche materna y que se desconoce su potencial de absorción y daño al lactante, se debe recomendar a las mujeres que interrumpan la lactancia durante el tratamiento con Gazyva y por un período de 18 meses después de la última dosis de Gazyva.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar el efecto de obinutuzumab en la fertilidad. No se han observado reacciones adversas en los órganos reproductivos masculinos y femeninos en estudios de toxicidad con dosis repetidas en monos cynomolgus (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

Interacciones

No se han efectuado estudios formales de interacciones entre medicamentos, aunque se han llevado a cabo subestudios limitados de interacciones entre medicamentos para Gazyva con bendamustina, CHOP), FC (fludarabina, ciclofosfamida) y clorambucilo.

No se puede descartar el riesgo de interacciones con otros medicamentos administrados en forma simultánea.

Interacciones farmacocinéticas

Obinutuzumab no es un sustrato, inhibidor o un inductor de las enzimas citocromo P450 (CYP450) o uridina difosfato glucuronil transferasas (UGT) y transportadores como glicoproteína-P. Por lo tanto, no se esperan interacciones farmacocinéticas con medicamentos para los que se conoce que se metabolizan por estos sistemas enzimáticos.

La administración conjunta con Gazyva no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de bendamustina, FC, clorambucilo o los componentes individuales de CHOP. Además, la administración de bendamustina, FC, clorambucilo o CHOP no tuvo efectos visibles en la farmacocinética de Gazyva.

Interacciones farmacodinámicas

No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento y hasta que los niveles de células B se recuperen, debido al efecto inmunosupresor de obinutuzumab (*véase Precauciones y advertencias*).

La combinación de obinutuzumab con clorambucilo, bendamustina, CHOP o CVP puede aumentar el riesgo de neutropenia (*véase Precauciones y advertencias*).

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) descritas a continuación, se identificaron durante la inducción, el mantenimiento y el seguimiento para el linfoma no Hodgkin indolente (LNAi), incluyendo LF, y para el tratamiento y el seguimiento para la LLC, en tres estudios clínicos pivotaes:

- BO21004/CLL11 (n = 781): Pacientes con LLC no tratados previamente.
- BO21223/GALLIUM (n = 1.390): Pacientes con LNHi no tratados previamente (86% de los pacientes presentaban LF).
- GAO4753g/GADOLIN (n = 409): Pacientes con LNHi (81% de los pacientes presentaban LF) que no han respondido o han progresado durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un régimen con rituximab.

En estos ensayos se estudió Gazyva en combinación con clorambucilo para LLC, y con bendamustina, CHOP o CVP seguido de Gazyva como tratamiento de mantenimiento para LNHi. Los estudios BO21223/GALLIUM y GAO4753g/GADOLIN incluyeron pacientes con LNHi, incluyendo LF. Por ello, con el fin de proporcionar la información de seguridad más completa, se ha realizado el análisis de las reacciones adversas que se presentan a continuación en toda la población de estudio (es decir, LNHi).

En la Tabla 9 se resumen las RAM de los estudios pivotaes (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM y GAO4753g/GADOLIN) que ocurrieron con mayor incidencia (diferencia de $\geq 2\%$) en comparación con el grupo comparador relevante en al menos un estudio pivotal en:

- Pacientes con LLC tratados con Gazyva más clorambucilo, en comparación con los pacientes tratados con clorambucilo en monoterapia o con rituximab más clorambucilo (estudio BO21004/CLL11).

- Pacientes con LNHi no tratados previamente, tratados con Gazyva más quimioterapia (bendamustina, CHOP, CVP) seguido de Gazyva en mantenimiento en pacientes que alcanzan una respuesta, en comparación con los pacientes tratados con rituximab más quimioterapia seguido de rituximab en mantenimiento en pacientes que alcanzan una respuesta (estudio BO21223/GALLIUM).
- Pacientes con LNHi que no han respondido o han progresado durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un régimen con rituximab tratados con Gazyva más bendamustina seguido de Gazyva en mantenimiento en algunos pacientes, en comparación con bendamustina sola (estudio GAO4753g/GADOLIN).

Las incidencias presentadas en la Tabla 9 (todos los grados y grados 3 - 5) son la incidencia más alta de las RAM notificadas en cualquiera de los tres estudios.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla de reacciones adversas

Tabla 9. Resumen de las RAM que se produjeron con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$ frente al grupo comparador) en los pacientes^a tratados con Gazyva más quimioterapia^c

Clasificación por órganos y sistemas	Todos los grados Gazyva + quimioterapia^c (LLC, LNHi) seguido de Gazyva en mantenimiento (LNHi)	Grados 3 - 5^b Gazyva + quimioterapia^c (LLC, LNHi) seguido de Gazyva en mantenimiento (LNHi)
Frecuencias		
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis ^d , infección del tracto urinario, neumonía ^d , herpes zóster ^d , nasofaringitis	
Frecuentes	Herpes oral, rinitis, faringitis, infección pulmonar, gripe	Infecciones del tracto urinario, neumonía, infección pulmonar, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, herpes zóster
Poco frecuentes		Nasofaringitis, rinitis, gripe, herpes oral
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>		

Frecuentes	Carcinoma de células escamosas de la piel, carcinoma de células basales	Carcinoma de células escamosas de la piel, carcinoma de células basales
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Muy frecuentes	Neutropenia ^d , trombocitopenia, anemia, leucopenia	Neutropenia, trombocitopenia
Frecuentes	Neutropenia febril	Anemia, leucopenia, neutropenia febril

Tabla 9. Resumen de las RAM que se produjeron con una mayor incidencia (diferencia \geq 2% frente al grupo comparador) en los pacientes^a tratados con Gazyva más quimioterapia^c (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Todos los grados Gazyva + quimioterapia^c (LLC, LNHi) seguido de Gazyva en mantenimiento (LNHi)	Grados 3 - 5^b Gazyva + quimioterapia^c (LLC, LNHi) seguido de Gazyva en mantenimiento (LNHi)
Frecuencias		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		
Frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, hiperuricemia, hipocalemia	Síndrome de lisis tumoral, hipocalemia
Poco frecuentes		Hiperuricemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Muy frecuentes	Insomnio	
Frecuentes	Depresión, ansiedad	
Poco frecuentes		Insomnio, depresión, ansiedad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Muy frecuentes	Dolor de cabeza	
Poco frecuentes		Dolor de cabeza
<i>Trastornos cardíacos</i>		
Frecuentes	Fibrilación auricular	Fibrilación auricular

Clasificación por órganos y sistemas	Todos los grados Gazyva + quimioterapia^c (LLC, LNHi) seguido de Gazyva en mantenimiento (LNHi)	Grados 3 - 5^b Gazyva + quimioterapia^c (LLC, LNHi) seguido de Gazyva en mantenimiento (LNHi)
Frecuencias		

Revisión abril 2020: FINAL.

46

Tabla 9. Resumen de las RAM que se produjeron con una mayor incidencia (diferencia \geq 2% frente al grupo comparador) en los pacientes^a tratados con Gazyva más quimioterapia^c (continuación)

<i>Trastornos vasculares</i>		
Frecuentes	Hipertensión	Hipertensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Muy frecuentes	Tos	
Frecuentes	Congestión nasal, rinorrea, dolor orofaríngeo	
Poco frecuentes		Tos, dolor orofaríngeo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Muy frecuentes	Diarrea, estreñimiento	
Frecuentes	Dispepsia, hemorroides	Diarrea
Poco frecuentes		Estreñimiento, hemorroides
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Muy frecuentes	Alopecia, prurito	
Frecuentes	Eczema	
Poco frecuentes		Prurito

Tabla 9. Resumen de las RAM que se produjeron con una mayor incidencia (diferencia \geq 2% frente al grupo comparador) en los pacientes^a tratados con Gazyva más quimioterapia^c (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Todos los grados Gazyva + quimioterapia^c (LLC, LNHi) seguido de Gazyva en mantenimiento (LNHi)	Grados 3 - 5^b Gazyva + quimioterapia^c (LLC, LNHi) seguido de Gazyva en mantenimiento (LNHi)
Frecuencias		
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Muy frecuentes	Artralgia ^d , dolor de espalda, dolor en las extremidades	
Frecuentes	Dolor torácico musculoesquelético, dolor óseo	Dolor en las extremidades
Poco frecuentes		Artralgia, dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor óseo
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
Frecuentes	Disuria, incontinencia urinaria	
Poco frecuentes		Disuria, incontinencia urinaria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>		
Muy frecuentes	Fiebre, astenia, fatiga	
Frecuentes	Dolor torácico	Fiebre, astenia, fatiga
Poco frecuentes		Dolor torácico

Tabla 9. Resumen de las RAM que se produjeron con una mayor incidencia (diferencia \geq 2% frente al grupo comparador) en los pacientes^a tratados con Gazyva más quimioterapia^c (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas Frecuencias	Todos los grados Gazyva + quimioterapia ^c (LLC, LNHi) seguido de Gazyva en mantenimiento (LNHi)	Grados 3 - 5 ^b Gazyva + quimioterapia ^c (LLC, LNHi) seguido de Gazyva en mantenimiento (LNHi)
<i>Exploraciones complementarias</i>		
Frecuentes	Recuento disminuido de leucocitos, recuento disminuido de neutrófilos, aumento de peso	Recuento disminuido de leucocitos, recuento disminuido de neutrófilos
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		
Muy frecuentes	RRI	RRI

^a Con mayor incidencia (diferencia \geq 2% entre los grupos de tratamiento). Sólo se notificó la frecuencia más alta observada en los ensayos (basado en los estudios BO21004/pacientes con LLC no tratados previamente, BO21223/pacientes con LNHi avanzado no tratados previamente y GAO4753g/pacientes con LNHi refractarios a rituximab). ^b No se han observado reacciones adversas grado 5 con una diferencia \geq 2% entre los grupos de tratamiento. ^c Quimioterapia: clorambucilo en LLC; bendamustina, CHOP, CVP en LNHi, incluyendo LF. ^d Observado también durante el tratamiento de mantenimiento con una incidencia al menos 2% mayor en el grupo Gazyva (BO21223).

En el estudio GAO4753g/GADOLIN, los pacientes del grupo bendamustina recibieron solo 6 meses de tratamiento de inducción, mientras que los pacientes del grupo Gazyva más bendamustina (G+B), después del tratamiento de inducción, continuaron con un tratamiento de mantenimiento con Gazyva.

Durante el período de mantenimiento en el estudio GAO4753g/GADOLIN, las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (20%), neutropenia (13%), infección del tracto respiratorio superior (12%), sinusitis (10%), diarrea (10%), bronquitis (10%), náuseas (9%), fatiga (9%), RRI (8%), infecciones del tracto urinario (7%), nasofaringitis (7%), fiebre (7%), artralgia (6%), vómitos (6%), erupción (6%), neumonía (5%), disnea (5%) y dolor en las extremidades (5%). Las reacciones adversas más frecuentes de grados 3 - 5 fueron neutropenia (10%), neutropenia febril (2%) y anemia, trombocitopenia, neumonía, sepsis, infección del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario (todas al 1%).

El perfil de las reacciones adversas de pacientes con LF fue coherente con la población total LNHi en ambos estudios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Revisión abril 2020: FINAL.

49

Las incidencias que se describen en las siguientes reacciones adversas seleccionadas, si se refieren a LNHi son la incidencia más alta de las RAMs notificadas en cualquiera de los estudios pivotaes (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Los síntomas asociados con RRI informados más frecuentemente ($\geq 5\%$) fueron náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareos, fatiga, escalofríos, fiebre, hipotensión, rubefacción, hipertensión, taquicardia, disnea y malestar en el pecho. También se notificaron síntomas respiratorios como broncoespasmo, irritación de la laringe y la garganta, sibilancias, edema laríngeo y síntomas cardíacos, como fibrilación auricular (véase *Precauciones y advertencias*).

Leucemia Linfática Crónica

La incidencia de RRI fue mayor en el grupo de Gazyva más clorambucilo en comparación con el grupo de rituximab con clorambucilo. La incidencia de las RRI fue del 66% con la infusión de los primeros 1.000 mg de Gazyva (el 20% de los pacientes experimentó RRI de grados 3 - 4) En general, el 7% de los pacientes experimentó una RRI que condujo a la suspensión de Gazyva. La incidencia de RRI en las infusiones siguientes fue del 3% con la segunda dosis de 1.000 mg y del 1% con las dosis siguientes. No se notificaron RRI de grados 3 - 5 después de las primeras infusiones de 1.000 mg del ciclo 1.

Se observó una reducción en la incidencia de las RRI de todos los grados, en los pacientes para los que se tomaron las medidas recomendadas para la prevención de RRI según se describe en *Posología y formas de administración*. Las tasas de RRI de grados 3 - 4 (que se observaron en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de la implementación de las medidas de prevención.

Linfoma no Hodgkin indolente incluyendo Linfoma Folicular

En el 12% de los pacientes se produjeron RRI de grados 3 - 4. En el ciclo 1, la incidencia total de RRI fue mayor en los pacientes tratados con Gazyva más quimioterapia en comparación con los pacientes incluidos en el grupo comparador. En pacientes tratados con Gazyva más quimioterapia, la incidencia de RRI fue mayor el día 1 y disminuyó gradualmente con las infusiones posteriores. Esta tendencia decreciente continuó durante el tratamiento de mantenimiento con Gazyva en monoterapia.

Después del ciclo 1, la incidencia de RRI en las infusiones posteriores fue comparable entre los grupos de Gazyva y del comparador. En general, el 4% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión, dando lugar a la interrupción de Gazyva.

Neutropenia e infecciones Leucemia Linfática Crónica

La incidencia de neutropenia fue mayor en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo (41%) que en el grupo tratado con rituximab más clorambucilo, y se resolvió espontáneamente o con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. La incidencia de infección fue del 38% en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo y del 37% en el grupo tratado con rituximab más clorambucilo (se informaron eventos de grados 3 - 5 en el 12% y en el 14% de los pacientes, respectivamente, y eventos mortales en $< 1\%$ en ambos grupos de tratamiento). También se comunicaron casos de neutropenia prolongada (2% en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo y 4% en el grupo tratado

con rituximab más clorambucilo) y neutropenia de inicio tardío (16% en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo y 12% en el grupo tratado con rituximab más clorambucilo) (véase *Precauciones y advertencias*).

Linfoma no Hodgkin indolente incluyendo Linfoma Folicular

La incidencia de neutropenia de grados 1 - 4 (50%) fue mayor frente al grupo comparador, con un riesgo mayor durante el período de inducción. La incidencia de neutropenia prolongada y neutropenia tardía fue del 3% y 8%, respectivamente. La incidencia de infección fue del 81% en el grupo tratado con Gazyva más quimioterapia (se notificaron eventos de grados 3 - 5 en el 22% de los pacientes y eventos mortales en el 3% de los pacientes). Los pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis tuvieron una menor tasa de infecciones de grados 3 - 5 (véase *Precauciones y advertencias*).

Trombocitopenia y eventos hemorrágicos Leucemia Linfática Crónica

La incidencia de trombocitopenia fue mayor en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo que en el grupo tratado con rituximab más clorambucilo, (16% versus 7%) especialmente durante el primer ciclo. El 4% de los pacientes tratados con Gazyva más clorambucilo experimentó trombocitopenia aguda (dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de Gazyva) (véase *Precauciones y advertencias*). La incidencia total de eventos hemorrágicos fue similar en el grupo tratado con Gazyva y en el grupo tratado con rituximab. El número de eventos hemorrágicos mortales fue similar en los grupos de tratamiento; sin embargo, todos los acontecimientos en pacientes tratados con Gazyva fueron notificados en el ciclo 1. No fue notificado ningún evento de trombocitopenia grado 5. No se ha establecido una clara relación entre los acontecimientos de trombocitopenia y hemorrágicos.

Linfoma no Hodgkin indolente incluyendo Linfoma Folicular

La incidencia de trombocitopenia fue del 15%. En el ciclo 1, se produjo trombocitopenia con mayor frecuencia en el grupo tratado con Gazyva más quimioterapia. La trombocitopenia producida durante o en las 24 horas siguientes a la finalización de la infusión (trombocitopenia aguda) se observó con mayor frecuencia en pacientes en el grupo tratado con Gazyva más quimioterapia que en el grupo comparador. La incidencia de eventos hemorrágicos fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los acontecimientos hemorrágicos y los acontecimientos hemorrágicos de grados 3 - 5 se produjeron en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente. A pesar de que los eventos hemorrágicos mortales se produjeron en menos del 1% de los pacientes; ninguno de los eventos adversos mortales se produjo en el ciclo 1.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada Leucemia Linfática Crónica

En el estudio pivotal BO21004/CLL11, el 46% de los pacientes (156 de 336) con LLC tratados con Gazyva más clorambucilo tenía 75 o más años (edad media: 74 años). Estos pacientes experimentaron más eventos adversos graves y eventos adversos mortales que los pacientes de menos de 75 años de edad.

Linfoma no Hodgkin indolente incluyendo Linfoma Folicular

En los estudios pivotaes (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) en pacientes con LNHi, los pacientes de 65 años o más, experimentaron más eventos adversos graves y eventos adversos que llevaron a la retirada o a la muerte, que los pacientes menores de 65 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal Leucemia Linfática Crónica

En el estudio pivotal BO21004/CLL11, el 27% de los pacientes (90 de 336) tratados con Gazyva más clorambucilo tenían insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina [ClCr] < 50 ml/min). Estos pacientes experimentaron más eventos adversos graves y eventos adversos mortales que los pacientes con un ClCr \geq 50 ml/min (véanse *Posología y formas de administración, Precauciones y advertencias, y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Los pacientes con un ClCr < 30 ml/min fueron excluidos del estudio (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Linfoma no Hodgkin indolente incluyendo Linfoma Folicular

En los estudios pivotaes (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) en pacientes con LNHi, el 5% (35 de 698) y el 7% (14 de 204) de los pacientes tratados con Gazyva, respectivamente, tenían insuficiencia renal moderada (ClCr < 50 ml/min). Estos pacientes experimentaron más eventos adversos graves, eventos adversos que de grados 3 a 5 y eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento (solo pacientes en BO21223) que los pacientes con un ClCr \geq 50 ml/min (véanse *Posología y formas de administración, y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Los pacientes con un ClCr < 40 ml/min fueron excluidos de los estudios (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Información adicional sobre la seguridad proveniente de estudios clínicos

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Se ha informado LMP en pacientes tratados con Gazyva (véase *Precauciones y advertencias*).

Reactivación de hepatitis B

Se comunicaron casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con Gazyva (véase *Precauciones y advertencias*).

Perforación gastrointestinal

Se han informado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con Gazyva, principalmente en LNHi. En estudios pivotaes en LNHi hasta, un 1% de los pacientes sufrió perforación gastrointestinal.

Revisión abril 2020: FINAL.

52

Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes

Han ocurrido casos de arritmias (tales como, fibrilación auricular y taquiarritmia), angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con Gazyva (véase *Precauciones y advertencias*). Estos eventos pueden manifestarse como parte de una reacción relacionada con la infusión y pueden ser mortales.

Anomalías de laboratorio

Se ha observado una elevación transitoria de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT], alcalina fosfatasa) poco tiempo después de la primera infusión de Gazyva.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

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

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

Sobredosificación

No se cuenta con experiencia de sobredosis en los estudios clínicos en seres humanos. En estudios clínicos con Gazyva, se administraron dosis desde 50 mg hasta 2.000 mg inclusive por infusión. La incidencia e intensidad de las reacciones adversas informadas en estos estudios no parecieron depender de la dosis.

En el caso de pacientes que experimentan sobredosis se debe interrumpir o reducir inmediatamente la infusión y se debe realizar un seguimiento estrecho. Se debe considerar la necesidad de realizar seguimiento periódico del hemograma y del mayor riesgo de infecciones, en pacientes con depleción de células B.

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

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

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

Revisión abril 2020: FINAL.

53

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

Observaciones particulares

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en “*Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*”.

Período de validez

Vida útil de la solución para infusión que contiene el producto después de la disolución

Después de la disolución se ha demostrado una estabilidad química y física en solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) a concentraciones de 0,4 mg/ml a 20 mg/ml durante 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C seguido de 48 horas (incluido el tiempo de infusión) a una temperatura ≤ 30°C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución preparada para infusión debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa en forma inmediata, el tiempo de almacenamiento hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y, normalmente, no deben exceder las 24 horas a 2°C-8°C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

Precauciones especiales de conservación

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

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

Para las condiciones de conservación del medicamento tras su dilución, véase “*Período de validez*”.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la dilución

Gazyva debe ser preparado por un profesional de la salud empleando técnicas asépticas para asegurar la esterilidad de la disolución preparada. No agitar el vial.

Revisión abril 2020: FINAL.

54

Para ciclos 2 - 6 en pacientes con LLC y para todos los ciclos en pacientes con LF

Extraer 40 ml de concentrado líquido del vial y diluir dentro de una bolsa de infusión de policloruro de vinilo (PVC) o de poliolefina sin PVC que contenga una solución acuosa estéril y libre de pirógenos de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección.

Ciclo 1 sólo en pacientes con LLC

En la dosis inicial de 1.000 mg para distinguir entre las dos bolsas de infusión, se recomienda utilizar bolsas de distintos tamaños para diferenciar entre la dosis de 100 mg para el día 1 del ciclo 1 y la dosis de 900 mg para el día 1 (continuación) o día 2 del ciclo 1. Para preparar las dos bolsas de infusión, extraer 40 ml de concentrado líquido del vial y diluir 4 ml dentro de una bolsa de infusión de 100 ml de PVC o de poliolefina sin PVC y los restantes 36 ml en una bolsa de infusión de PVC o de poliolefina sin PVC que contenga 250 ml de una solución acuosa estéril y libre de pirógenos de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Cada bolsa de infusión debe ser claramente etiquetada y conservada según las condiciones estipuladas en el ítem “*Periodo de validez*”.

Tabla 10.

Dosis de Gazyva que se debe administrar	Cantidad requerida de Concentrado de Gazyva	Tamaño de bolsa de infusión de PVC o de poliolefina sin PVC
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1.000 mg	40 ml	250 ml

No emplear otros diluyentes, como la solución de glucosa (5%) (*véase Incompatibilidades*).

La bolsa se debe invertir cuidadosamente para mezclar la solución a fin de evitar la formación de espuma en cantidad excesiva. La solución diluida no se debe agitar ni congelar.

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración.

No se han observado incompatibilidades entre Gazyva a intervalos de concentraciones de 0,4 mg/ml a 20,0 mg/ml después de la dilución de Gazyva en solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), y:

- Bolsas de PVC, polietileno (PE), polipropileno o poliolefina.
- Juegos de infusión de PVC, poliuretano (PUR) o PE.
- Filtros en línea opcionales con superficies de contacto con el producto de polietersulfona (PES), una llave de paso de tres vías para ayudar con la infusión hecha de policarbonato (PC), y catéteres hechos de polieteruretano (PEU).

Revisión abril 2020: FINAL.

55

Eliminación

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

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

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Vial de 50 ml con 1.000 mg/40 ml (25mg/ml) envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58.130.

Elaborado por: Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Alemania.

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

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

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

Fecha de última revisión: abril 2020.

RI+EMA (II0036)+ANMAT (C° Biol+Nvo link RA)+CDS: 8.0C+9.0C.

Revisión abril 2020: FINAL.

56

Revisión abril 2020: FINAL.

57



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO DE PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 57 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.27 20:37:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.27 20:37:52 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Gazyva® 1.000 mg
Concentrado para solución para infusión intravenosa
Obinutuzumab
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea toda la *Información para el paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el paciente*.

Contenido de la *Información para el paciente*

1. Qué es Gazyva y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de recibir Gazyva
3. Cómo es el tratamiento con Gazyva
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Gazyva
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES GAZYVA Y PARA QUÉ SE UTILIZA Qué es Gazyva

Gazyva contiene el principio activo obinutuzumab el cual pertenece a un grupo de medicamentos denominados “anticuerpos monoclonales”. Los anticuerpos actúan atacando dianas específicas en nuestro cuerpo.

Para qué se utiliza Gazyva

Gazyva se puede utilizar en adultos para tratar dos tipos diferentes de cáncer

Revisión abril 2020: FINAL.

1

- **Leucemia Linfática Crónica** (también llamada LLC)

Gazyva se utiliza en pacientes que no hayan recibido ningún tratamiento anterior para la LLC y que tengan otras enfermedades, que hacen que sea poco probable que los pacientes sean capaces de tolerar una dosis completa de un medicamento diferente llamado fludarabina, utilizado para tratar la LLC.

Gazyva se utiliza junto con otro medicamento para el cáncer llamado clorambucilo.

- **Linfoma Folicular** (también llamado FL)

Gazyva se utiliza en pacientes que no han recibido ningún tratamiento para FL.

Gazyva se utiliza también en pacientes que han recibido al menos un tratamiento anterior con un medicamento llamado rituximab o cuyo LF ha vuelto a aparecer o ha empeorado durante o después de este tratamiento.

Al inicio del tratamiento de LF, Gazyva se utiliza junto con otros medicamentos para el cáncer.

Gazyva se puede utilizar en monoterapia como máximo durante 2 años como “tratamiento de mantenimiento”.

Cómo actúa Gazyva

- La LLC y LF son tipos de cáncer que afectan a los glóbulos blancos llamados “linfocitos B”. Los “linfocitos B” afectados se multiplican demasiado rápido y viven demasiado tiempo. Gazyva se une a dianas en la superficie de los “linfocitos B” afectados y provoca su muerte.
- Cuando Gazyva se administra a pacientes con LLC o LF junto con otros medicamentos para el cáncer, se retrasa el tiempo de empeoramiento de su enfermedad.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR GAZYVA

No debe administrarse Gazyva si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a obinutuzumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Gazyva*).

Consulte con su médico si tiene dudas.

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Gazyva si:

- Tiene una infección, o ha tenido una infección en el pasado de larga duración o sigue repitiéndose.

Revisión abril 2020: FINAL.

2

- Ha tomado antes, o le han administrado medicamentos que afectan a su sistema inmune (como quimioterapia o medicamentos inmunosupresores).
- Está tomando medicamentos para la hipertensión o medicamentos para reducir la coagulación de la sangre. Es posible que su médico deba cambiar la forma de administración de éstos.
- Ha tenido antes problemas cardíacos.
- Ha tenido antes problemas cerebrales (como problemas de memoria, dificultad de movimiento o sensibilidad en el cuerpo, problemas en la vista).
- Ha tenido antes problemas de respiración o pulmonares.
- Ha tenido antes un tipo de enfermedad del hígado llamada hepatitis B.
- Está a punto de recibir una vacuna o si es posible que necesite de una en un futuro cercano.

Si se encuentra en cualquiera de los casos anteriores, o si no está seguro, consulte con su médico antes de recibir Gazyva.

Preste atención a las siguientes reacciones adversas

Gazyva puede provocar algunas reacciones adversas graves. Usted debe informar a su médico inmediatamente. Estas incluyen:

Reacciones relacionadas con la infusión

- Informe inmediatamente a su médico si presenta alguna de las reacciones relacionadas con la infusión, incluidas al comienzo de *la Sección 4. Posibles reacciones adversas*. Las reacciones relacionadas con la infusión pueden ocurrir durante la infusión o hasta las 24 horas siguientes a la misma.
- Si tiene reacciones relacionadas con la infusión es posible que requiera tratamiento adicional o que sea necesario reducir la velocidad de la infusión o detenerla. Cuando estos síntomas desaparezcan o mejoren, se puede continuar con la infusión. Es más probable que estas reacciones ocurran durante la primera infusión. Es posible que su médico decida interrumpir el tratamiento con Gazyva si tiene una reacción grave relacionada con la infusión.
- Antes de cada infusión de Gazyva, se le administrarán medicamentos que ayudarán a reducir posibles reacciones relacionadas con la infusión o “el síndrome de lisis tumoral”. El síndrome de lisis tumoral es una complicación potencialmente mortal causado por cambios químicos en la sangre debido a la ruptura de las células cancerígenas que se están muriendo (*véase la Sección 3. Cómo es el tratamiento con Gazyva*).

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (también llamada LMP)

Revisión abril 2020: FINAL.

3

- La LMP es una infección cerebral muy rara y potencialmente mortal, que se ha comunicado con el uso de Gazyva.
- Informe inmediatamente a su médico si tiene pérdida de la memoria, problemas para hablar, dificultad para caminar o problemas en la vista.
- Si tenía alguno de estos síntomas antes del tratamiento con Gazyva, informe inmediatamente a su médico si nota cualquier cambio en ellos. Es posible que necesite tratamiento médico.

Infecciones

Informe a su médico inmediatamente si experimenta algún signo de infección después del tratamiento con Gazyva (*véase la Sección 4. Posibles reacciones adversas – Infecciones*).

Niños y adolescentes

No administre Gazyva a niños o adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que no se dispone de información sobre su uso en este grupo etario.

Uso de Gazyva con otros medicamentos

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Ello incluye los fármacos de venta libre y las hierbas medicinales.

Embarazo, lactancia y métodos anticonceptivos

Embarazo

- Informe a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o tiene intención de quedar embarazada. Su médico le ayudará a evaluar el beneficio de continuar con Gazyva frente al riesgo para su bebé.
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Gazyva, informe a su médico lo antes posible. Esto se debe a que el tratamiento con Gazyva puede afectar a su salud o la de su bebé.

Lactancia

- No amamante a su bebé durante el tratamiento con Gazyva ni en los 18 meses después de finalizar el tratamiento con Gazyva. Esto se debe a que pequeñas cantidades del medicamento podrían pasar a la leche materna.

Anticoncepción

- Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Gazyva.

Revisión abril 2020: FINAL.

4

- Siga utilizando un método anticonceptivo eficaz durante los 18 meses después de finalizar el tratamiento con Gazyva.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Gazyva afecte a su capacidad para conducir, ir en bicicleta o utilizar herramientas o máquinas. Sin embargo, si tiene una reacción relacionada con la infusión (*véase la Sección 4. Posibles reacciones adversas*), no conduzca, no vaya en bicicleta, ni utilice máquinas hasta que haya pasado la reacción.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON GAZYVA Cómo se administra Gazyva

Gazyva se administra bajo la supervisión de un médico con experiencia en dicho tratamiento. Se aplica dentro de una vena (vía intravenosa) en forma de goteo (infusión) durante un lapso de varias horas.

Tratamiento con Gazyva

Leucemia Linfática Crónica

- Se le administrarán 6 ciclos de tratamiento con Gazyva en combinación con otro medicamento para el cáncer, llamado clorambucilo. Cada ciclo tiene una duración de 28 días.
- El día 1 de su primer ciclo, se le administrará muy lentamente parte de su primera dosis de Gazyva de 100 mg. Su médico vigilará con atención las reacciones relacionadas con la infusión.
- Si no tiene ninguna reacción relacionada con la infusión después de la primera parte de su dosis, es posible que se le administre el resto de la primera dosis (900 mg) el mismo día.
- Si tiene una reacción relacionada con la infusión después de la primera parte de su dosis, se le administrará el resto de la primera dosis el día 2.

A continuación, se indica el calendario de administración normal.

Ciclo 1: incluye tres dosis de Gazyva en 28 días:

- Día 1: parte de su primera dosis (100 mg).
- Día 2 o día 1 (continuación): resto de la primera dosis (900 mg).
- Día 8: dosis completa (1.000 mg).
- Día 15: dosis completa (1.000 mg).

Ciclos 2, 3, 4, 5 y 6: una única dosis de Gazyva en 28 días:

- Día 1: dosis completa (1.000 mg).

Linfoma Folicular

Revisión abril 2020: FINAL.

5

- Se le administrarán 6 u 8 ciclos de tratamiento con Gazyva en combinación con otros medicamentos para el cáncer. Cada ciclo tiene una duración de 28 o 21 días dependiendo de qué otro tipo de medicamentos contra el cáncer se administren junto con Gazyva.
- Esta fase de inducción está seguida por una “fase de mantenimiento”. Durante este tiempo se le administrará Gazyva cada 2 meses hasta 2 años, siempre que su enfermedad no progrese. Dependiendo del estado de su enfermedad después de los ciclos de inicio de tratamiento, su médico decidirá si recibirá tratamiento en la fase de mantenimiento.

A continuación, se indica el calendario de administración normal:

Fase de inducción

Ciclo 1: incluye tres dosis de Gazyva en 28 o 21 días, dependiendo de qué otros medicamentos para el cáncer se administren junto con Gazyva:

- Día 1: dosis completa (1.000 mg).
- Día 8: dosis completa (1.000 mg).
- Día 15: dosis completa (1.000 mg).

Ciclos 2 - 6 o 2 - 8: una única dosis de Gazyva en 28 o 21 días, dependiendo de qué otros medicamentos para el cáncer se administren junto con Gazyva:

- Día 1: dosis completa (1.000 mg).

Fase de mantenimiento

- Dosis completa (1.000 mg) una vez cada 2 meses hasta 2 años siempre que su enfermedad no progrese.

Medicamentos administrados antes de cada infusión

Antes de cada infusión de Gazyva, se le administrarán medicamentos para disminuir la posibilidad de contraer reacciones relacionadas con la infusión o el síndrome de lisis tumoral. Estos medicamentos pueden incluir, entre otros:

- líquidos,
- medicamentos para reducir la fiebre,
- medicamentos para reducir el dolor (analgésicos),
- medicamentos para reducir la inflamación (corticosteroides),
- medicamentos para reducir una reacción alérgica (antihistamínicos),
- medicamentos para prevenir el síndrome de lisis tumoral (tales como, alopurinol).

Si omite la dosis de Gazyva

Si falta a una visita médica, concierte otra lo antes posible. Para que el medicamento sea lo más efectivo posible, es importante seguir la pauta de administración establecida.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

Revisión abril 2020: FINAL.

6

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir reacciones adversas, aunque no todos los pacientes los experimentan. Se han informado las siguientes reacciones adversas con este fármaco:

Reacciones adversas graves

Reacciones relacionadas con la infusión

Informe de inmediato a su médico si experimenta alguno de los siguientes síntomas durante la infusión o hasta 24 horas después de su infusión.

Reacciones comunicadas frecuentemente:

- Náuseas.
- Fatiga.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.
- Diarrea.
- Fiebre, enrojecimiento de la piel o escalofríos.
- Vómitos.
- Falta de aire.
- Presión arterial alta o baja.
- Latidos cardíacos rápidos.
- Malestar en el pecho.

Reacciones comunicadas con menor frecuencia:

- Latidos cardíacos irregulares.
- Inflamación de la garganta o las vías respiratorias.
- Sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar), dificultad para respirar, opresión en el pecho o irritación de la garganta.

Si tiene alguno de los síntomas anteriores, informe inmediatamente a su médico.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una infección cerebral muy rara y potencialmente mortal, que se ha informado con el uso de Gazyva.

Informe inmediatamente a su médico si usted experimenta:

- Pérdida de memoria.
- Problemas para hablar.
- Dificultad para caminar.
- Problemas con la vista.

Si tenía alguno de estos síntomas antes del tratamiento con Gazyva o si nota cualquier cambio en ellos, informe de inmediato a su médico. Es posible que necesite tratamiento médico.

Revisión abril 2020: FINAL.

7

Infecciones

Puede ser más probable que contraiga infecciones durante y después del tratamiento con Gazyva. A menudo, se trata de resfriados, pero ha habido casos de infecciones más graves. También se han notificado casos de reaparición de un tipo de enfermedad del hígado llamada “hepatitis B” en pacientes que habían tenido hepatitis B anteriormente.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta algún signo de infección durante y después del tratamiento con Gazyva. Se incluyen:

- Fiebre.
- Tos.
- Dolor torácico.
- Fatiga.
- Erupción dolorosa.
- Dolor de garganta.
- Ardor al orinar.
- Sensación de debilidad o malestar general.

Si tuvo infecciones recurrentes o crónicas, antes de iniciar el tratamiento con Gazyva, informe a su médico.

Otras reacciones adversas:

Informe a su médico si experimenta alguna de las siguientes reacciones adversas:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) •

Fiebre.

- Infección pulmonar.
- Dolor de cabeza.
- Dolor en las articulaciones, dolor de espalda.
- Sensación de debilidad.
- Sensación de cansancio.
- Dolor en brazos y piernas.
- Diarrea, estreñimiento.
- Insomnio.
- Pérdida de cabello (alopecia), picazón.
- Infección del tracto urinario, inflamación de la nariz y la garganta, herpes zóster.
- Cambios en los análisis de sangre:
 - Anemia (niveles bajos de glóbulos rojos).
 - Niveles bajos de todos los tipos de glóbulos blancos (combinados).
 - Niveles bajos de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco).
 - Nivel bajo de plaquetas (un tipo de glóbulo que facilita la coagulación de la sangre).
- Infección de las vías respiratorias superiores (infección de nariz, faringe, laringe y senos), tos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes) •

Herpes labial.

Revisión abril 2020: FINAL.

- Depresión, ansiedad.
- Gripe (influenza).
- Aumento de peso.
- Secreción nasal o congestión nasal.
- Eczema.
- Dolor en la boca y la garganta.
- Dolor muscular y óseo en el pecho.
- Cáncer de piel (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales).
- Dolor de huesos.
- Latidos irregulares del corazón (fibrilación auricular).
- Problemas al orinar, incontinencia urinaria.
- Tensión sanguínea elevada.
- Problemas digestivos (por ejemplo, ardor de estómago), hemorroides.
- Cambios en los análisis de sangre con:
 - Niveles bajos de linfocitos (un tipo de glóbulo blanco), fiebre asociada con niveles bajos de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco).
 - Aumento de potasio, fosfato o ácido úrico, que pueden causar problemas renales (parte del síndrome de lisis tumoral).
 - Disminución de potasio.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Perforación en el estómago o en los intestinos (perforación gastrointestinal, especialmente en casos donde el cáncer compromete a los tubos gastrointestinales).

Informe a su médico si experimenta alguna de las reacciones adversas que se indicaron previamente.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

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

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

5. CONSERVACIÓN DE GAZYVA

Revisión abril 2020: FINAL.

9

Los profesionales sanitarios conservarán Gazyva en el hospital o clínica. A continuación, se detallan las condiciones de almacenamiento:

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el vial, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar. No agitar.
- Conservar los viales en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

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. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL Composición de Gazyva

- El principio activo es obinutuzumab. Cada vial de 50 ml contiene una dosis única de 1.000 mg de obinutuzumab en 40 ml de concentrado líquido (25 mg/ml).
- Los otros ingredientes son: L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, dihidrato de trehalosa, poloxámero 188 y agua para inyectables.

Aspecto de Gazyva y contenido del envase

Gazyva es un concentrado para solución para infusión intravenosa y es un líquido de aspecto incoloro a ligeramente marrón.

Se suministra en un vial de 50 ml que contiene una dosis única de 1.000 mg de obinutuzumab en 40 ml de concentrado líquido (25 mg/ml), envase con 1 vial.

Fecha de última revisión: abril 2020.

RI+EMA (II0036)+ANMAT (C° Biol+Nvo link RA)+CDS: 8.0C+9.0C.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO INFORMACION PARA EL PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.27 20:38:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.27 20:38:48 -03:00