

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	GAZYVA®. (Obinutuzumab).
<b>Forma farmacéutica:</b>	Concentrado para solución para infusión IV.
<b>Fortaleza:</b>	1000 mg/40 mL.
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 40 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):</b>	1. ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Penzberg, Alemania. Ingrediente farmacéutico activo. 2. ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Mannheim, Alemania. Producto terminado 3. F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Kaiseraugst, Suiza. Acondicionamiento secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	B-15-098-L01.
<b>Fecha de Inscripción:</b>	12 de agosto de 2015.
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo (40 mL) contiene:	
Obinutuzumab	1000 mg
L-Histidina	
L-Histidina clorhidrato monohidrato	
Dihidrato de trehalosa	
Poloxámero 188	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8°C. No congelar. Protéjase de la luz.

**Indicaciones terapéuticas:**

*Leucemia linfocítica crónica:* GAZYVA® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

*Linfoma folicular:* GAZYVA® en combinación con quimioterapia, seguido por el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA®, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular que no han sido tratados previamente.

*Linfoma folicular:* GAZYVA® en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA®, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con rituximab o con un régimen que contuviera rituximab, o después del mismo.

**Contraindicaciones:**

GAZYVA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al obinutuzumab o a alguno de los excipientes.

**Precauciones:**

Debe registrarse (o identificarse) claramente en la historia clínica del paciente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado con objeto de mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:****Reacciones relacionadas con la infusión**

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) observadas con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con GAZYVA® fueron reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que se produjeron fundamentalmente durante la infusión de los 1000 mg iniciales.

En los pacientes con LLC en los que se aplicaron las medidas combinadas para la prevención de las RRI (corticosteroide adecuado, analgésico / antihistamínico por vía oral, omisión de la medicación antihipertensiva) se observó una incidencia reducida de RRI de todos los grados. Las tasas de RRI de grado 3 - 4 (que se basaron en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de aplicar las medidas de mitigación. Se deben adoptar medidas de mitigación para reducir las RRI. La incidencia y la intensidad de los síntomas relacionados con la infusión disminuyeron sustancialmente después de infundir los 1000 mg iniciales; la mayoría de los pacientes no presentaron RRI durante las administraciones posteriores de GAZYVA®.

En la mayoría de los pacientes, independientemente de la indicación, las RRI fueron de grado leve o moderado y se pudieron controlar reduciendo la velocidad o suspendiendo transitoriamente la primera infusión, pero también se han notificado RRI graves y potencialmente mortales que obligaron a instaurar tratamiento sintomático. Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones alérgicas mediadas por la IgE (p. ej., la anafilaxia). Los pacientes con una carga tumoral elevada y/o con una cifra alta de linfocitos circulantes en la LLC ( $>25 \times 10^9/L$ ) pueden tener un riesgo elevado de sufrir RRI graves.

Los pacientes no deberán 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) (tras reanudar la primera infusión o durante una infusión posterior).

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos o pulmonares preexistentes durante toda la infusión y el periodo posterior a ella. Puede aparecer hipotensión durante las infusiones intravenosas de GAZYVA<sup>®</sup>, por lo que debe estudiarse la conveniencia de suspender los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de comenzar cada infusión de GAZYVA<sup>®</sup> y no volver a administrarlos hasta una hora después de terminarla. Si el paciente presenta un riesgo agudo de crisis hipertensiva, deberán sopesarse los beneficios y los riesgos de suspender temporalmente la medicación antihipertensiva.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han identificado reacciones de hipersensibilidad de inicio inmediato (por ejemplo, anafilaxia) y de inicio tardío (por ejemplo, enfermedad del suero) en pacientes tratados con GAZYVA<sup>®</sup>. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante o después de una infusión (p. ej., los síntomas suelen aparecer en pacientes expuestos anteriormente y muy raras veces con la primera infusión), se debe dejar de administrar la infusión y suspender el tratamiento definitivamente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida a GAZYVA<sup>®</sup> mediada por IgE no deben recibir tratamiento con este medicamento. Clínicamente la hipersensibilidad puede ser difícil de diferenciar de las reacciones relacionadas con la infusión.

#### Síndrome de lisis tumoral

Se han descrito casos de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) durante el tratamiento con GAZYVA<sup>®</sup>. Los pacientes considerados en riesgo de sufrir un SLT [p. ej., los que presenten una gran carga tumoral o altas cifras de linfocitos circulantes ( $> 25 \times 10^9/L$ ) o insuficiencia renal (CICr  $< 70$  mL/min)] o cualquier combinación de estas condiciones, deben recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis debe consistir en la hidratación adecuada y la administración de uricostáticos (por ejemplo: alopurinol) o alguna alternativa apropiada, como una urato-oxidasa (por ejemplo: rasburicasa), antes de comenzar la infusión de GAZYVA<sup>®</sup>. Durante los primeros días del tratamiento se vigilará estrechamente a todos los pacientes a los que se considere en riesgo, centrándose especialmente en la función renal y en los valores de potasio y de ácido úrico. Se debe seguir cualquier guía adicional conforme a las prácticas habituales. Para tratar el SLT se deberán corregir las alteraciones hidroelectrolíticas, vigilar la función renal y el equilibrio hidroelectrolítico y administrar tratamiento sintomático, incluida la diálisis, si está indicado.

#### Neutropenia

Se han descrito casos de neutropenia grave y potencialmente mortal, incluida la neutropenia febril, durante el tratamiento con GAZYVA<sup>®</sup>. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que sufran neutropenia, realizando análisis regularmente hasta que se resuelva. Si fuera necesario administrar tratamiento, se hará de acuerdo con las pautas locales, y se planteará la conveniencia de administrar factores estimulantes de las colonias de granulocitos (FECG). Si hay signos de infección concomitante, se instaurará el tratamiento que proceda. También pueden darse casos de neutropenia de inicio tardío (que aparecieron 28 días después de finalizar el tratamiento) o neutropenia prolongada (que persistieron más de 28 días después de haber finalizado o suspendido el tratamiento).

#### Trombocitopenia

Durante el tratamiento con GAZYVA<sup>®</sup> se han observado casos de trombocitopenia grave y potencialmente mortal, incluida la trombocitopenia aguda (que aparecieron en un plazo de 24 horas

después de la infusión). También se han descrito episodios hemorrágicos mortales en el ciclo 1 en pacientes tratados con GAZYVA®. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los episodios hemorrágicos.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar la trombocitopenia, especialmente durante el primer ciclo; se realizarán regularmente análisis hasta que el acontecimiento se resuelva y se planteará la conveniencia de retrasar la administración de la dosis en caso de trombocitopenia grave o potencialmente mortal. Se deja a discreción del médico responsable la decisión de transfundir hemoderivados (es decir, plaquetas) de conformidad con las prácticas del centro. También se debe tener en cuenta, sobre todo durante el primer ciclo, con el uso de cualquier medicamento administrado concomitantemente que pueda empeorar los eventos relacionados con la trombocitopenia, como los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes.

#### Alteraciones de la coagulación, incluida la coagulación intravascular diseminada (CID)

Se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada (CID) en pacientes que recibieron obinutuzumab para el tratamiento del linfoma folicular y de la leucemia linfocítica crónica. En la mayoría de los casos, los eventos consistieron en alteraciones subclínicas (asintomáticas) de las plaquetas y de parámetros analíticos de la coagulación tras la primera infusión, con resolución espontánea por lo general para el día 8. En algunos casos, los eventos se asociaron a RRI o SLT. No se han encontrado factores de riesgo iniciales de CID específicos

#### Empeoramiento de trastornos cardíacos preexistentes

Se han observado arritmias (como fibrilación auricular y taquiarritmia), angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca en pacientes con cardiopatías de fondo que estaban recibiendo GAZYVA®.

Estos episodios pueden aparecer en el contexto de una RRI y a veces son mortales, por lo que es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía. Además, se debe hidratar con cuidado a estos pacientes para evitar una posible hipervolemia.

#### Infecciones

No debe administrarse GAZYVA® en presencia de una infección activa y se procederá con cautela al estudiar la posibilidad de usarlo en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recidivantes. Pueden producirse infecciones graves bacterianas, fúngicas o víricas (en este último caso, de nueva aparición o reactivaciones) durante el tratamiento con GAZYVA® o después del mismo. Se han notificado casos de infecciones mortales.

En los estudios en pacientes con linfoma folicular, se observó una incidencia elevada de infecciones en todas las fases de dichos estudios, incluido el seguimiento; la mayor incidencia se observó durante el mantenimiento. En la fase de seguimiento, las infecciones de grado 3 - 5 se observaron más en los 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 producirse la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en ocasiones da lugar a una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con GAZYVA® se deben realizar pruebas de detección del VHB en todos los pacientes. Como mínimo debe incluir el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo del núcleo del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas

locales. No se debe tratar con GAZYVA® a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento y se les vigilará y tratará según las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) en pacientes tratados con GAZYVA®. Se planteará el diagnóstico de LMP en los pacientes que presenten cambios en las manifestaciones nerviosas preexistentes de reciente aparición. Los síntomas de la LMP son inespecíficos y pueden variar según la región del encéfalo afectada. Son frecuentes los síntomas motores propios de lesiones de las vías corticoespinales (p. ej., debilidad muscular, parálisis y trastornos sensitivos), las anomalías sensitivas, los síntomas cerebelosos y los defectos del campo visual. Pueden aparecer algunos signos o síntomas considerados «corticales» (como afasia y desorientación visual y espacial).

La evaluación de la LMP comprende, entre otras medidas, la consulta con un neurólogo, una exploración mediante resonancia magnética encefálica y una punción lumbar (para determinar si el líquido cefalorraquídeo contiene ADN del virus de John Cunningham). Se debe dejar de administrar el tratamiento con GAZYVA® mientras se esté investigando una posible LMP y suspenderlo definitivamente si ésta se confirma. Si el paciente está recibiendo también quimioterapia o un tratamiento inmunodepresor, se debe estudiar la posibilidad de suspenderlos o reducir la dosis. Se remitirá al paciente a un neurólogo para que éste evalúe y trate la LMP.

#### Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos o atenuados tras el tratamiento con GAZYVA®, por lo que no se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos durante el tratamiento y mientras las cifras de linfocitos B no se hayan normalizado.

*Exposición intrauterina a GAZYVA® y vacunación de los lactantes con vacunas elaboradas con virus vivos:*

Dada la posibilidad de depleción de los linfocitos B en lactantes cuyas madres han estado expuestas a GAZYVA® durante el embarazo, se debe consultar con el médico del niño respecto a la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos y el momento de aplicarlas. Se debe plantear la posibilidad de retrasar la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos de los lactantes cuyas madres hayan estado expuestas a GAZYVA® durante el embarazo hasta que la cifra de linfocitos B de los lactantes se encuentre dentro del intervalo normal.

#### **Efectos indeseables:**

##### Ensayos clínicos

Se llevaron a cabo ensayos clínicos en pacientes con diversas neoplasias hemáticas (por ejemplo, LLC y LNH de baja malignidad) y a los que se había tratado con GAZYVA®, predominantemente en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP, clorambucilo o bendamustina).

En este apartado, se presenta el perfil de seguridad observado en la población de los ensayos clínicos de aproximadamente 4900 pacientes.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Reacciones relacionadas con la infusión, que son más frecuentes en los pacientes con LLC.

- Síndrome de lisis tumoral, que es más frecuente en los pacientes con una masa tumoral elevada, una cifra de linfocitos circulantes alta o insuficiencia renal.
- Trombocitopenia, que puede ser mortal en el ciclo 1.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los diversos ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con GAZYVA® fueron las de reacciones relacionadas con la infusión, neutropenia, diarrea, estreñimiento y tos.

En la tabla 1 se enumeran las reacciones adversas asociadas al uso de GAZYVA® en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia en múltiples indicaciones. Las reacciones adversas enumeradas en esta tabla se encuentran en las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ), frecuentes

( $\geq 1\%$ - $<10\%$ ) e infrecuentes ( $\geq 0,1\%$ - $<1\%$ ). Las reacciones adversas se agregan a la categoría apropiada de la tabla siguiente según la incidencia máxima (diferencia de  $\geq 2\%$  en comparación con el correspondiente grupo comparativo) observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de categorías MedDRA (clase de órgano o sistema afectado).

**Tabla 1.- Reacciones adversas al uso de GAZYVA®**

<b>Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema</b>	<b>Grados 3-5 %</b>	<b>Todos los grados %</b>	<b>Categoría de frecuencia (todos los grados)</b>
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>			
Reacciones relacionadas con la infusión <sup>‡</sup>	21,2	71,6	Muy frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia	46,8	50,7	Muy frecuente
Trombocitopenia	11,2	15,4	Muy frecuente
Anemia	6,9	12,4	Muy frecuente
Leucopenia	8,7	12,5	Muy frecuente
Neutropenia febril	6,6	7,0	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección de vías respiratorias altas	0	22,1	Muy frecuente
Sinusitis	1,0	12,3	Muy frecuente
Herpes zóster	1,6	11,0	Muy frecuente
Neumonía	5,4	10,9	Muy frecuente
Infección urinaria	2,9	11,8	Muy frecuente
Rinitis	<1	8,3	Muy frecuente
Rinofaringitis	<1	10,8	Frecuente
Faringitis	0	4,3	Frecuente
Herpes bucal	<1	6,3	Frecuente
Gripe	<1	5,2	Frecuente
Infección pulmonar	2,5	4,4	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Pirexia	2,4	20,3	Muy frecuente

<b>Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema</b>	<b>Grados 3-5 %</b>	<b>Todos los grados %</b>	<b>Categoría de frecuencia (todos los grados)</b>
Astenia	1,0	11,8	Muy frecuente
Dolor torácico	<1	5,4	Frecuente
Fatiga	2,5	34,0	Muy frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Tos	<1	30,8	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	<1	9,6	Frecuente
Congestión nasal	0	7,4	Frecuente
Rinorrea	0	3,9	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Hipopotasemia	1,0	7,4	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	1,8	4,2	Frecuente
Hiperuricemia	<1	3,7	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	<1	15,9	Muy frecuente
Dolor de espalda	<1	13,5	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	1,0	10,3	Muy frecuente
Dolor óseo	<1	5,3	Frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	<1	2,5	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Insomnio	<1	14,3	Muy frecuente
Ansiedad	<1	6,2	Frecuente
Depresión	<1	4,7	Frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Disuria	<1	2,7	Frecuente
Incontinencia urinaria	<1	2,9	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipertensión	1,7	6,2	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Cifra disminuida de neutrófilos	2,1	2,1	Frecuente
Peso aumentado	0	2,1	Frecuente
Cifra disminuida de leucocitos	2,1	2,1	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Fibrilación auricular	1,1	2,6	Frecuente
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>			
Carcinoma de células escamosas de la piel	1,2	2,1	Frecuente
Carcinoma basocelular	1,0	2,9	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Estreñimiento	<1	32,4	Muy frecuente
Diarrea	2,5	28,4	Muy frecuente

Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 %	Todos los grados %	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Dispepsia	0	8,6	Frecuente
Hemorroides	<1	2,5	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Alopecia	0	12,6	Muy frecuente
Prurito	<1	10,6	Muy frecuente
Eccema	0	2,9	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	<1	16,8	Muy frecuente

‡ Definido como cualquier evento adverso que se produjera durante la infusión o en las 24 horas siguientes

Más información sobre algunas reacciones adversas medicamentosas:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Los síntomas asociados a RRI que se notificaron con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareos, fatiga, escalofríos, pirexia, hipotensión arterial, rubefacción, hipertensión arterial, taquicardia, disnea y malestar torácico. También se han notificado casos de síntomas respiratorios, como broncoespasmo, irritación de laringe y garganta, sibilancias, edema laríngeo y de síntomas cardíacos, como la fibrilación auricular.

Leucemia linfocítica crónica.

La incidencia de RRI fue del 65 % en la infusión de los 1.000 mg iniciales de GAZYVA® (20 % de los pacientes que sufrieron RRI de grados 3 - 4). En general, 7 % de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la suspensión del tratamiento con GAZYVA®. La incidencia de RRI con las infusiones posteriores fue del 3 % con la segunda dosis de 1.000 mg y del 1 % posteriormente. No se notificaron RRI de grados 3 - 5 después de las infusiones de los 1.000 mg iniciales del ciclo 1.

En los pacientes en los que se aplicaron las medidas recomendadas para la prevención de RRI, se observó una disminución de la incidencia de RRI de todos los grados. Las tasas de RRI de grados 3 - 4 (basadas en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de aplicar las medidas de mitigación.

Linfoma no hodgkiniano

En el ciclo 1, la incidencia global de RRI fue mayor en los pacientes que recibieron GAZYVA® más quimioterapia que en los pacientes del grupo de comparación (grupo de rituximab más clorambucilo). En los pacientes que recibieron GAZYVA® más quimioterapia, la mayor incidencia de RRI se registró el día 1 y disminuyó gradualmente en las infusiones posteriores. Esta tendencia decreciente se mantuvo durante el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® solo.

En total, el 4 % de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la suspensión del tratamiento con GAZYVA®.

En el estudio MO40597, diseñado para caracterizar el perfil de seguridad de infusiones breves (aproximadamente 90 minutos) de GAZYVA® después del ciclo 1 en pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo, la incidencia, la gravedad y los tipos de síntomas de las RRI fueron similares a los observados en pacientes que recibieron infusiones administradas a la velocidad de infusión habitual.



### Neutropenia e infecciones:

#### Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de neutropenia fue mayor en el grupo tratado con GAZYVA® más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo; la neutropenia se resolvió espontáneamente o con el uso de factores estimulantes de las colonias de granulocitos. La incidencia de infección fue del 38 % en el grupo de GAZYVA® más clorambucilo y del 37 % en el grupo de rituximab más clorambucilo (se notificaron eventos de grados 3 - 5 en el 12 % y el 14 %, respectivamente; se notificaron eventos mortales en < 1 % de los pacientes en ambos grupos de tratamiento). También se notificaron casos de neutropenia prolongada (2 % en el grupo de GAZYVA® más clorambucilo y 4 % en el grupo de rituximab más clorambucilo) y de neutropenia de inicio tardío (16 % en el grupo de GAZYVA® más clorambucilo y 12 % en el grupo de rituximab más clorambucilo).

#### Linfoma no hodgkiniano

En el grupo de GAZYVA® más quimioterapia, la incidencia de neutropenia fue mayor que en el grupo de comparación con un riesgo elevado durante el periodo de inducción. La incidencia de neutropenia prolongada y de neutropenia de inicio tardío en el grupo de GAZYVA® más quimioterapia fue del 3 % y del 7 %, respectivamente. La incidencia de infección fue del 78 % en el grupo de GAZYVA® más quimioterapia (los eventos de grados 3 - 5 se registraron en el 22 % y los eventos mortales en el 3 % de los pacientes). En los pacientes que recibieron profilaxis con factores estimulantes de las colonias de granulocitos la incidencia de infecciones de grados 3 - 5 fue menor.

### Trombocitopenia y eventos hemorrágicos:

#### Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de trombocitopenia fue mayor en el grupo tratado con GAZYVA® más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo; especialmente durante el primer ciclo. El 4 % de los pacientes tratados con GAZYVA® más clorambucilo sufrieron una trombocitopenia aguda (que tuvo lugar en las 24 horas siguientes a la infusión de GAZYVA®).

La incidencia total de episodios hemorrágicos fue similar en el grupo tratado con GAZYVA® y en el grupo que recibió rituximab. El número de episodios hemorrágicos mortales estaba equilibrado entre los grupos de tratamiento; sin embargo, todos los eventos en pacientes tratados con GAZYVA® se notificaron en el ciclo 1. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los eventos hemorrágicos.

#### Linfoma no hodgkiniano

La trombocitopenia fue más frecuente durante el ciclo 1 en el grupo que recibió GAZYVA® más quimioterapia. La trombocitopenia que tuvo lugar durante la infusión o en un plazo de hasta 24 horas después de que ésta concluyera (trombocitopenia aguda) se observó más frecuentemente en pacientes tratados con GAZYVA® más quimioterapia que en el grupo de comparación pertinente. La incidencia de eventos hemorrágicos fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los eventos hemorrágicos y los eventos hemorrágicos de grados 3 - 5 se registraron en el 12 % y el 4 % de los pacientes, respectivamente. Aunque los eventos hemorrágicos mortales afectaron a menos del 1 % de los pacientes, ninguno de estos eventos adversos mortales tuvo lugar en el ciclo 1.

#### Alteraciones de la coagulación, incluida la coagulación intravascular diseminada (CID)

Se ha notificado casos de CID en pacientes que recibieron obinutuzumab para el tratamiento del linfoma folicular y de la leucemia linfocítica crónica. En algunos casos, los eventos se asociaron a RRI

o SLT. No se han identificado factores de riesgo iniciales de CID específicos. Se notificaron casos de CID (uno grave y dos no graves) en 3 pacientes de un total de 1135 pacientes tratados con obinutuzumab en los tres mayores ensayos comparativos patrocinados por la empresa y realizados en pacientes con LF y con LLC (CLL11/BO21004, GALLIUM/BO21223 y GADOLIN/GO01297/GAO4753g). Todos los eventos tuvieron lugar en los grupos de tratamiento con obinutuzumab; no se notificó ningún caso en los grupos comparativos. Todos los eventos se produjeron en el plazo de 1-2 días después de la primera infusión. Todos los pacientes prosiguieron el tratamiento (v. Advertencias especiales y precauciones de uso).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con GAZYVA®.

Reactivación de la hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con GAZYVA®.

Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes:

Se han notificado episodios cardíacos mortales en pacientes tratados con GAZYVA®.

Perforación gastrointestinal:

Se han referido casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con GAZYVA®, principalmente en el LNH.

En el estudio GAO4753g, los pacientes del grupo de la bendamustina recibieron únicamente 6 meses de tratamiento de inducción, mientras que los pacientes del grupo de GAZYVA® más bendamustina siguieron bajo tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® después del período de inducción. Durante el período de mantenimiento con GAZYVA®, las reacciones adversas más frecuentes fueron las siguientes: tos (20,3 %), neutropenia (12,7 %), infecciones de las vías respiratorias altas (12,0 %), diarrea (10,1 %), bronquitis (9,5 %), sinusitis (9,5 %), náuseas (8,9 %), fatiga (8,9 %), reacciones relacionadas con la infusión (8,2 %), infecciones urinarias (7,0 %), rinofaringitis (7,0 %), y pirexia (7,0 %) , artralgia (6,3 %), vómitos (5,7%), exantema (5,7%), neumonía (5,1%), disnea (5,1%) y dolor en extremidad (5,1%). . Las reacciones adversas de grado 3-5 más frecuentes fueron las siguientes: neutropenia (10,8 %), neutropenia febril (1,9%) y así como anemia, trombocitopenia, neumonía, sepsis, infección de las vías respiratorias altas e infección urinaria (todas ellas con una frecuencia del 1,3 %)

Alteraciones analíticas

Poco después de la primera infusión de GAZYVA® se ha observado una elevación transitoria de las enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina).

**Posología y modo de administración:**

Instrucciones generales

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

GAZYVA® debe administrarse en infusión intravenosa (i.v.) a través de una vía exclusiva, en un entorno donde se cuente con un equipo completo de reanimación y esté disponible de forma inmediata y bajo la estrecha vigilancia de un médico experimentado. La infusión de GAZYVA® no

debe administrarse en inyección intravenosa lenta o rápida (embolada). Como vehículo de la infusión debe utilizarse una solución isotónica de cloruro de sodio al 0,9 %.

Profilaxis y premedicación del Síndrome de Lisis Tumoral

Se considera que los pacientes con una gran carga tumoral o una cifra de linfocitos circulantes alta (> 25 × 10<sup>9</sup>/L) o insuficiencia renal (ClCr <70 ml/min), corren el riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral y deben recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis debe consistir en la hidratación adecuada y en la administración de uricostáticos (como el alopurinol) o alguna alternativa apropiada, como una urato-oxidasa (por ejemplo: rasburicasa) antes de comenzar la infusión de GAZYVA<sup>®</sup> según la práctica habitual. Si se considera pertinente, los pacientes seguirán recibiendo profilaxis repetida antes de cada infusión posterior.

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

En la tabla 2 se detalla la premedicación para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión. Se recomienda la premedicación con corticosteroides en los pacientes con linfoma folicular; dicha premedicación es obligatoria en los pacientes con LLC en la primera infusión. A continuación, se describe la premedicación que debe administrarse en las siguientes infusiones y otro tipo de premedicación.

Al administrar las infusiones intravenosas (i.v.) de GAZYVA<sup>®</sup> puede producirse hipotensión arterial como síntoma de RRI. En consecuencia, se planteará no administrar la medicación antihipertensiva en las 12 horas anteriores a la infusión, durante cada infusión de GAZYVA<sup>®</sup> y en las primeras horas después de la administración.

**Tabla 2. Premedicación que debe administrarse antes de la infusión de GAZYVA<sup>®</sup> para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión**

Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que necesitan premedicación	Premedicación	Forma de administración
Ciclo 1:  LLC Día 1 Día 2	Todos los pacientes	Corticosteroide i.v. <sup>2</sup>	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA <sup>®</sup>
		Analgésico / antipirético por vía oral <sup>3</sup>	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA <sup>®</sup>
		Antihistamínico <sup>4</sup>	
Todas las infusiones posteriores:  LLC	Pacientes sin RRI durante la infusión anterior	Analgésico / antipirético por vía oral <sup>3</sup>	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA <sup>®</sup>
	Pacientes con una RRI (grado 1 ó 2) con la infusión anterior	Analgésico / antipirético por vía oral <sup>3</sup>	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA <sup>®</sup>
		Antihistamínico <sup>4</sup>	
Pacientes con una RRI de grado 3 con la infusión anterior o Pacientes con una cifra de linfocitos > 25 x 10 <sup>9</sup> /L		Corticosteroide i.v. <sup>1</sup>	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA <sup>®</sup>
		Analgésico / antipirético por vía oral <sup>3</sup>	Al menos 30 minutos antes de la infusión

	antes del siguiente tratamiento	Antihistamínico <sup>4</sup>	de GAZYVA <sup>®</sup>
--	---------------------------------	------------------------------	------------------------

<sup>1</sup> 100 mg de prednisona / prednisolona o 20 mg de dexametasona u 80 mg de metilprednisolona. No debe utilizarse hidrocortisona porque no se ha demostrado que reduzca las tasas de RRI.

<sup>2</sup> Si se administra un esquema de quimioterapia que contenga un corticosteroide el mismo día que GAZYVA<sup>®</sup>, el corticosteroide puede administrarse por vía oral si se hace al menos 60 min antes de la infusión de GAZYVA<sup>®</sup>, en cuyo caso no es necesaria la administración de un corticosteroide i.v. adicional como premedicación.

<sup>3</sup> Por ejemplo, 1.000 mg de acetaminofén / paracetamol.

<sup>4</sup> Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

### Dosis habitual

#### Leucemia Linfocítica Crónica (en combinación con clorambucilo<sup>1</sup>)

##### Ciclo 1

La dosis recomendada de GAZYVA<sup>®</sup> es de 1.000 mg administrados durante el día 1 y el día 2, así como el día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días tal como se muestra en la tabla 3.

Deben prepararse dos bolsas de infusión para la primera dosis: 100 mg para la primera infusión y 900 mg para la segunda infusión. Si la administración de la dosis de 100 mg se concluye sin que sea preciso modificar la velocidad de infusión o sin interrupciones, la dosis de 900 mg puede administrarse el mismo día (sin retrasar la dosis), siempre que durante toda la infusión se cuente con el tiempo, las condiciones y la supervisión médica pertinentes.

Si al administrar los 100 mg iniciales fuera necesario modificar la velocidad de infusión o interrumpir la administración, la infusión de la dosis de 900 mg se administrará al día siguiente (v. Tabla 3).

##### Ciclos 2-6

La dosis recomendada de GAZYVA<sup>®</sup> es de 1000 mg, administrados el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 28 días, tal como se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3. Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA<sup>®</sup> en los pacientes con LLC**

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA <sup>®</sup>	Velocidad de infusión de GAZYVA <sup>®</sup>
<b>Ciclo 1</b>	Día 1	100 mg	Administre la infusión a razón de 25 mg/h durante 4 horas. No aumente la velocidad de infusión.
	Día 2 o día 1 (continuación)	900 mg	Si no se produce alguna RRI durante la infusión previa, se debe administrar a una velocidad de 50 mg/h. Se puede aumentar escalonadamente la velocidad de la infusión por tramos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.  Si el paciente sufre una RRI durante la infusión previa, se comenzará la administración a una velocidad de 25 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

	Día 8	1.000 mg	Si no se produce ninguna RRI durante la infusión previa, administrada a una velocidad de infusión final $\geq$ 100 mg/h, las infusiones deben iniciarse a una velocidad de 100 mg/h para luego aumentar ésta por tramos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 15	1.000 mg	
<b>Ciclos 2 a 6</b>	Día 1	1.000 mg	Si el paciente sufre una RRI durante la infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

#### Dosis retrasadas u omitidas (LLC)

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA<sup>®</sup>, debe administrarse lo antes posible, sin esperar a la siguiente dosis prevista. Entre una dosis de GAZYVA<sup>®</sup> y la siguiente debe mantenerse el intervalo previsto.

#### Linfoma folicular

La dosis recomendada de GAZYVA<sup>®</sup> es de 1000 mg, administrados por vía IV tal como se indica en la tabla 3.

#### Pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo

En los pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo, GAZYVA<sup>®</sup> debe administrarse con quimioterapia del siguiente modo:

- Seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina<sup>2</sup> o,
- Seis ciclos de 21 días en combinación con CHOP, seguidos por 2 ciclos adicionales de GAZYVA<sup>®</sup> solo o,
- Ocho ciclos de 21 días en combinación con CVP.

Los pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento y que presenten una respuesta completa o parcial al tratamiento con GAZYVA<sup>®</sup> más quimioterapia seguirán recibiendo GAZYVA<sup>®</sup> (1000 mg) solo, como tratamiento de mantenimiento, cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo de hasta 2 años.

#### Linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento

En los pacientes con linfoma folicular que han presentado una recidiva después del tratamiento con rituximab o con un esquema terapéutico que contenga rituximab, o aquellos que no responden a este tratamiento, GAZYVA<sup>®</sup> debe administrarse en 6 ciclos de 28 días en combinación con bendamustina<sup>2</sup>.

Los pacientes con linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento que presenten una respuesta completa o parcial o tengan una enfermedad estable deben seguir recibiendo GAZYVA<sup>®</sup> solo, en dosis de 1000 mg, como tratamiento de mantenimiento una vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo de hasta 2 años.

GAZYVA® debe administrarse en el ciclo 1 a la velocidad de infusión habitual. (v. tabla 3). Si el paciente no presenta RRI de grado  $\geq 3$  durante el ciclo 1, se puede administrar GAZYVA® en una infusión breve (aproximadamente 90 minutos) desde el ciclo 2 en adelante

**Tabla 4. Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA® en los pacientes con linfoma folicular**

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA®	Velocidad de infusión
			Si se produce una reacción relacionada con la infusión, se debe ajustar la infusión tal como se indica en la tabla 4.
Ciclo 1	Día 1	1000 mg	Se administra a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Si no se produce alguna reacción relacionada con la infusión durante la infusión previa, cuya velocidad de infusión final fuera $\geq 100$ mg/h, las infusiones pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 min hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 15	1000 mg	
Ciclos 2 - 6	Día 1	1000 mg	Si el paciente sufre una RRI de grado 2 o superior durante la infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
Mantenimiento	Cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o hasta que transcurran 2 años.	1000 mg	

**Tabla 5. Infusión breve. Dosis y velocidad de infusión de Gazyva en los pacientes con LF**

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA®	Velocidad de infusión
			Consúltese en la tabla 5 el tratamiento de las RRI que tienen lugar durante la infusión.
Ciclos 2-6 o 2-8	Día 1	1000 mg	Si no se ha producido ninguna RRI de grado $\geq 3$ durante el ciclo 1:
Mantenimiento	Cada 2 meses hasta la progresión o hasta 2 años	1000 mg	100 mg/h durante 30 minutos y después 900 mg/h durante aproximadamente 60 minutos.

			Si durante la infusión breve previa se ha producido una RRI de grado 1 o 2 con síntomas en curso o una RRI de grado 3, se administrará el obinutuzumab a la velocidad de infusión habitual (v. tabla 3).
--	--	--	--

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA®, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se omitirá ni se esperará hasta la siguiente dosis prevista.

Si antes del día 8 del ciclo 1 o del día 15 del ciclo 1 se producen reacciones adversas que exijan retrasar el tratamiento, dichas dosis deben administrarse tras la resolución de las reacciones adversas. En tales casos, todas las visitas posteriores y el inicio del ciclo 2 se moverán para adaptarse al retraso del ciclo 1.

Durante el mantenimiento, se debe mantener el esquema posológico original en las dosis subsiguientes.

Ajustes posológicos durante el tratamiento (todas las indicaciones)

No se recomienda reducir la dosis de GAZYVA®. El tratamiento de las reacciones adversas sintomáticas (entre ellas, las RRI) se indica en la tabla 6, a continuación y en el apartado “Advertencias y precauciones”.

**Tabla 6. Pautas para la modificación de la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión**

<b>Grado 4 (potencialmente mortales)</b>	Se debe detener la infusión y suspender permanentemente el tratamiento.
<b>Grado 3 (graves)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe interrumpir temporalmente la infusión y tratar los síntomas. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ En los pacientes que presenten RRI de grado 3 durante una infusión convencional, cuando hayan remitido los síntomas, se reanudará la infusión a una velocidad que sea como máximo la mitad de la velocidad previa (la velocidad que se estuviera utilizando en el momento en que se produjo la RRI). Si el paciente no sufre ningún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento (v. tablas 2 y 3).</li> </ul> </li> </ul>

<p><b>Grado 3 (graves)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ En los pacientes con LF que presenten RRI de grado 3 durante una infusión breve, tras la resolución de los síntomas se puede reanudar la infusión a una velocidad que no sea superior a la mitad de la velocidad previa (la velocidad que se estuviera usando en el momento en que se produjo la RRI) ni superior a 400 mg/h. Si se puede realizar toda la infusión sin que el paciente presente una RRI de grado 3, la siguiente infusión debe administrarse a la velocidad habitual.</li> <li>○ <u>En los pacientes con LLC</u> que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más.</li> <li>● Se debe interrumpir la infusión y suspender permanentemente el tratamiento si el paciente sufre por segunda vez una RRI de grado 3.</li> </ul>
<p><b>Grado 1-2 (leves y moderadas)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Se reducirá la velocidad de infusión y se tratarán los síntomas.</li> <li>● Cuando se hayan resuelto los síntomas, se continuará la infusión.</li> <li>● Si el paciente no sufre algún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento <ul style="list-style-type: none"> <li>○ En los pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más.</li> </ul> </li> </ul>

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de GAZYVA® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en geriatría

No se necesitan ajustes posológicos en los pacientes ≥ de 65 años.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado la administración de GAZYVA® en pacientes con una ClCr < 30 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de GAZYVA® en pacientes con insuficiencia hepática.

**Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se ha realizado algún estudio formal de interacción farmacológica, aunque se han llevado a cabo algunos subestudios de interacciones farmacológicas de GAZYVA® con bendamustina, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona), FC (fludarabina, ciclofosfamida) y



clorambucilo. La administración concomitante de GAZYVA® no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de la bendamustina, de FC o de alguno de los componentes del régimen CHOP; por otra parte, no se observaron efectos aparentes de la bendamustina, FC, el clorambucilo o CHOP en la farmacocinética de GAZYVA®. No puede descartarse el riesgo de interacciones con otros medicamentos que el paciente esté recibiendo.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

#### Embarazo

GAZYVA® no debe administrarse durante el embarazo, salvo que los posibles beneficios para la madre justifiquen el riesgo para el feto. Las mujeres en edad de procrear deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con GAZYVA® y los 18 meses posteriores a éste. Se debe considerar la posibilidad de retrasar la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos en los lactantes cuyas madres hayan estado expuestas a GAZYVA® durante el embarazo, hasta que la cifra de linfocitos B de los lactantes vuelva a estar dentro del intervalo normal.

No se han realizado estudios en embarazadas. Un estudio de la función reproductora llevado a cabo en macacos cangrejeros no puso de manifiesto toxicidad embriofetal ni efectos teratógenos, pero sí determinó una depleción completa de los linfocitos B en las crías. Las cifras de linfocitos B se normalizaron y a los 6 meses de edad la función inmunitaria se había restablecido. Además, la concentración sérica de GAZYVA® en las crías fue similar a la observada en las madres el día 28 después del parto, mientras que la concentración en la leche el mismo día fue muy baja, lo que indica que GAZYVA® atraviesa la barrera placentaria.

#### Lactancia

Dado que la IgG humana se secreta en la leche materna y se desconoce el potencial de absorción y daño para el lactante, se aconsejará a las mujeres que dejen de amamantar durante el tratamiento con GAZYVA® y los 18 meses posteriores a la última dosis. Estudios llevados a cabo en animales han demostrado que GAZYVA® se secreta en la leche materna.

#### Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de GAZYVA® en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### Uso en geriatría

##### Leucemia linfocítica crónica

En el estudio fundamental en la LLC, el 46% (156 de 336) de los pacientes tratados con GAZYVA® más clorambucilo eran  $\geq 75$  años (mediana de la edad de 74 años). Entre ellos se produjeron más acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos con desenlace mortal que entre los pacientes menores de 75 años. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes  $\geq 75$  años y los  $< 75$  años en lo que a la eficacia se refiere.

##### Linfoma no hodgkiniano

En los estudios fundamentales en el LNH de baja malignidad, los pacientes de 65 o más años presentaron más eventos adversos graves, y eventos adversos que implicaron la retirada o eventos adversos mortales que los pacientes menores de 65 años. No se observaron diferencias clínicamente importantes en cuanto a la eficacia.

### Insuficiencia renal

### Leucemia linfocítica crónica

En el estudio fundamental en la LLC, el 27% (90 de 336) de los pacientes tratados con GAZYVA® más clorambucilo tenían una insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [CICr] <50 mL/min). Estos pacientes sufrieron más eventos adversos graves y eventos adversos mortales que los asociados a un CICr ≥50 mL/min (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con un CICr <50 mL/min y los pacientes con un CICr ≥50 mL/min en lo que a la eficacia se refiere. Se excluyó del estudio a los pacientes con un CICr <30 mL/min (Ensayos clínicos/Eficacia)

### Linfoma no hodgkiniano

En los estudios fundamentales en el LNH de baja malignidad, el 7,7 % de los pacientes (GAO4753g: 14 de 204) y el 5 % de los pacientes (BO21223: 35 de 698) tenían una insuficiencia renal moderada (CICr <50 mL/min). Estos pacientes sufrieron más eventos adversos graves, eventos adversos de grado 3 a 5 y eventos adversos que implicaran la retirada del tratamiento (pacientes del estudio BO21223 solamente) que los asociados a un CICr ≥50 mL/min (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales). Se excluyó de los estudios a los pacientes con un CICr <40 mL/min (Ensayos clínicos/Eficacia).

### Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Gazyva en pacientes con insuficiencia hepática.

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

No se han realizado estudios de los efectos de GAZYVA® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A los pacientes con síntomas relacionados con la infusión se les debe aconsejar que no conduzcan vehículos ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

### **Sobredosis:**

No hay datos de sobredosis procedentes de ensayos clínicos en el ser humano. En los ensayos clínicos con GAZYVA® se han administrado dosis de entre 50 mg y 2000 mg por infusión. No se observó que la incidencia y la intensidad de las reacciones adversas notificadas en esos estudios dependieran de la dosis.

En los pacientes que reciban una sobredosis se interrumpirá la infusión o se reducirá de inmediato la infusión y se instaurará una estrecha vigilancia. Se tendrá en cuenta que deben realizarse hemogramas periódicos y que el riesgo de infección es mayor mientras haya depleción de linfocitos B.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01FA03.

Grupo farmacoterapéutico: L - agentes antineoplásicos e inmunomodulantes, L01 - agentes antineoplásicos, L01F - anticuerpos monoclonales y anticuerpos farmacos conjugados, L01FA - Inhibidores de CD20 (grupos de diferenciación 20).

GAZYVA® es un anticuerpo monoclonal recombinante anti-CD20 de tipo II e isotipo IgG1, humanizado y modificado por glicoingeniería. Va dirigido específicamente contra el dominio extracelular del antígeno transmembrana CD20 presente en la superficie de los linfocitos pre-B y de los linfocitos B maduros, tanto malignos como no malignos, pero no así en la de los hemocitoblastos, los linfocitos pro-B, los plasmocitos normales u otros tejidos normales.

La modificación del fragmento Fc de GAZYVA® mediante glicoingeniería determina que la afinidad de este anticuerpo por los receptores FcγRIII presentes en células inmunitarias efectoras como las células citolíticas naturales (NK) y los macrófagos y monocitos sea mayor que la de los anticuerpos no sometidos a dicha modificación.

En los estudios preclínicos se observó que GAZYVA® induce la muerte celular directa e interviene en los mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y de fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA) por medio del reclutamiento de células efectoras del sistema inmunitario que expresan los receptores FcγRIII. Además, muestra una baja citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En modelos animales, GAZYVA® causa una profunda depleción de linfocitos B y muestra una gran eficacia antineoplásica.

Comparado con los anticuerpos anti-CD20 de tipo I, el anticuerpo de tipo II GAZYVA® se caracteriza por inducir una mayor actividad citocida directa y una menor CDC. Comparado con los anticuerpos anti-CD20 no modificados por glicoingeniería, GAZYVA® se caracteriza por una mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y una mayor fagocitosis dependiente de anticuerpos, consecuencia de la citada modificación por glicoingeniería. Ello se traduce en una mayor depleción de linfocitos B y una mayor eficacia antineoplásica en los modelos animales.

#### Efectos farmacodinámicos

En el ensayo clínico fundamental en pacientes con LLC BO21004/CLL11, el 91% (40 de 44) de los pacientes valorables tratados con GAZYVA® presentaban depleción de linfocitos B (definida como una cifra de linfocitos B CD19+  $<0,07 \times 10^9/L$ ) al final del periodo de tratamiento, y permanecieron en ese estado durante los primeros 6 meses de seguimiento. En el 35% (14 de 40) de los pacientes sin enfermedad progresiva y en el 13% (5 de 40) de los pacientes con enfermedad progresiva, las cifras de linfocitos B se recuperaron al cabo de 12 a 18 meses de seguimiento.

En el ensayo clínico fundamental en pacientes con LNH de baja malignidad (GAO4753/GADOLIN), el 97 % (171 de 176) de los pacientes evaluables tratados con GAZYVA® presentaron una disminución del número de linfocitos B al final del periodo de tratamiento, y en el 97 % (61 de 63) se mantuvo la disminución del número de linfocitos B durante más de 6 meses después de la última dosis. Se observó una recuperación de la cifra de linfocitos B en un plazo de 12-18 meses de seguimiento en el 11 % (5 de 46) de los pacientes evaluables.

#### Ensayos clínicos / Eficacia

##### Leucemia linfocítica crónica

Se llevó a cabo un ensayo clínico internacional y multicéntrico de fase III, aleatorizado y sin enmascaramiento, que se desarrolló en dos etapas y con tres grupos (BO21004/CLL11); en él se compararon la seguridad y la eficacia de GAZYVA® más clorambucilo, de rituximab más clorambucilo y de clorambucilo solo en pacientes aquejados de leucemia linfocítica crónica no tratada anteriormente y de otras afecciones concomitantes.

Se requería que, antes de incorporarse al estudio, los pacientes presentaran una LLC CD20+ documentada y al menos uno de dos indicadores de afecciones concomitantes, a saber: una

puntuación de comorbilidad [puntuación total en la Escala de Valoración Acumulativa de Enfermedades (*Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS)] superior a 6 y una CICr <70 mL/min como indicativa de afectación de la función renal. Se excluyó a los pacientes con función hepática inadecuada (grado 3 de los NCI-CTC en las pruebas de la función hepática [AST, ALT más de 5 veces por encima del LSN durante >2 semanas; bilirrubina más de 3 veces por encima del LSN]) y con función renal inadecuada (CICr <30 mL/min).

Un total de 781 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 2:2:1, a recibir GAZYVA® más clorambucilo, rituximab más clorambucilo o clorambucilo solo. La etapa 1 comparó GAZYVA® más clorambucilo con el clorambucilo solo en 356 pacientes, y la etapa 2 comparó GAZYVA® más clorambucilo con el rituximab más clorambucilo en 663 pacientes. Los resultados relativos a la eficacia se resumen en la tabla 5 y en las figuras 1-3.

La mayoría de los pacientes recibieron GAZYVA® por vía IV. en una dosis inicial de 1000 mg administrada el día 1, el día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento. Para reducir la incidencia de RRI en los pacientes, se introdujo una enmienda en virtud de la cual 140 pacientes recibieron la primera dosis de GAZYVA® administrada en 2 días (día 1 [100 mg] y día 2 [900 mg]) (v. 2.2 Posología y administración). En cada ciclo de tratamiento posterior (ciclos 2-6), los pacientes recibieron 1000 mg de GAZYVA® sólo el día 1. El clorambucilo se administró por vía oral en dosis de 0,5 mg/kg el día 1 y el día 15 de todos los ciclos de tratamiento (1-6).

Las características demográficas y las características iniciales estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes reclutados eran de raza blanca (95%) y de sexo masculino (61%). La mediana de la edad fue de 73 años; el 44% de los pacientes tenían 75 años o más. Al inicio del estudio, el 22% de los pacientes tenían una LLC de estadio A según la clasificación de Binet, el 42% una LLC de estadio B y el 36% una LLC de estadio C. La mediana de la puntuación de comorbilidad fue de 8, y el 76% de los pacientes reclutados tenían una puntuación de comorbilidad superior a 6. La mediana del CICr calculado fue de 62 mL/min, y el 66% de los pacientes tenían un CICr <70 mL/min. El 42% de los pacientes incluidos en el estudio tenían tanto un CICr <70 mL/min como una puntuación de comorbilidad >6. El 34% de los pacientes fueron reclutados basándose solo en la puntuación de la comorbilidad, y el 23% de los pacientes reclutados sólo tenían una insuficiencia renal.

Las afecciones médicas coexistentes notificadas con mayor frecuencia (utilizando un valor límite ≥30%), por clases de órganos y sistemas del 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%.

La variable principal de valoración del estudio fue la sobrevida libre de progresión evaluada por el investigador (SLP-INV). Además, un comité de revisión independiente (CRI) valoró la progresión en todos los pacientes, y se evaluó la SLP determinada por el CRI (SLP-CRI).

Las principales variables secundarias de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta al final del tratamiento, la remisión molecular al final del tratamiento (estado de enfermedad residual mínima) y variables basadas en el tiempo transcurrido hasta el evento (supervivencia sin eventos, nuevo tratamiento de la leucemia). Los datos de la supervivencia global de la etapa 1 se presentan en la figura 2. Se seguirá haciendo el seguimiento de la supervivencia global de la etapa 2, cuyos datos aún no son maduros.

**Tabla 7 Resumen de la eficacia en el estudio BO21004 (CLL11)**

	Etapa 1		Etapa 2	
	Clorambucilo N= 118	GAZYVA® + clorambucilo N= 238	Rituximab + Clorambucilo N= 330	GAZYVA® + Clorambucilo N= 333
	Mediana del periodo de observación de 22,8 meses		Mediana del periodo de observación de 18,7 meses	
<i>SLP evaluada por los investigadores (SLP-INV)*</i>				
N.º (%) de pacientes con eventos	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60.3%)	104 (31.2%)
Mediana del tiempo transcurrido hasta el evento de (meses)	11,1	26,7	15.2	26.7
HR (IC 95%)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada <sup>†</sup> )	<0,0001		<0,0001	
<i>SLP evaluada por el CRI (SLP-CRI)*</i>				
N.º (%) de pacientes con eventos	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Mediana del tiempo transcurrido hasta el evento (meses)	11,2	27,2	14,9	26,7
HR (IC 95%)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada <sup>†</sup> )	<0,0001		<0,0001	
<i>Tasa de respuesta al final del tratamiento</i>				
N.º de pacientes incluidos en el análisis	118	238	329	333
Pacientes con respuesta (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Pacientes sin respuesta (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Diferencia entre las tasas de respuesta (IC 95%)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p (prueba de la $\chi^2$ )	<0,0001		0,0001	
Número de pacientes con respuesta completa <sup>‡</sup> (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
<i>Remisión molecular al final del tratamiento<sup>§</sup></i>				
N.º de pacientes incluidos en el análisis	90	168	244	239

ERM: resultado negativo <sup>†</sup> (%)	0 (0%) 90 (100%)	45 (26,8%) 123 (73,2%)	6 (2,5%) 238 (97,5%)	61 (25,5%) 178 (74,5%)
ERM: resultado positivo <sup>†</sup> (%)				
Diferencia entre las tasas de ERM (IC 95%)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
<i>Supervivencia sin eventos</i>				
N.º (%) de pacientes con eventos	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	10,8	26,1	14,3	26,1
HR (IC 95%)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada <sup>†</sup> )	<0,0001		<0,0001	
<i>Tiempo transcurrido hasta el inicio de un nuevo tratamiento de la leucemia</i>				
N.º (%) de pacientes con eventos	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	14,8	-	30,8	-
HR (IC 95%)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada <sup>†</sup> )	<0,0001		<0,0018	
<i>Supervivencia global</i>				
N.º (%) de pacientes con eventos	24 (20,3%)	22 (9,2%)	41 (12,4 %)	28 (8,4 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	NA	NA	NA**	NA**
HR (IC 95%)	0,41 [0,23; 0,74]		0,66 [0,41; 1,06]**	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada <sup>†</sup> )	0,0022		0,0849**	

CRI: Comité de revisión independiente; ERM: enfermedad residual mínima; HR: cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*); IC: intervalo de confianza; sobrevida libre de progresión.

\* Definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de la progresión, la recidiva o el fallecimiento por cualquier causa según la evaluación de los investigadores.

† Estratificada según el estadio de la clasificación de Binet al inicio del estudio.

‡ Incluye a 11 pacientes del grupo de GCIb con una respuesta completa y recuperación incompleta de la médula ósea.

§ Sangre y médula ósea en conjunto.

¶ La negatividad de la ERM se define como un resultado 0,0001.

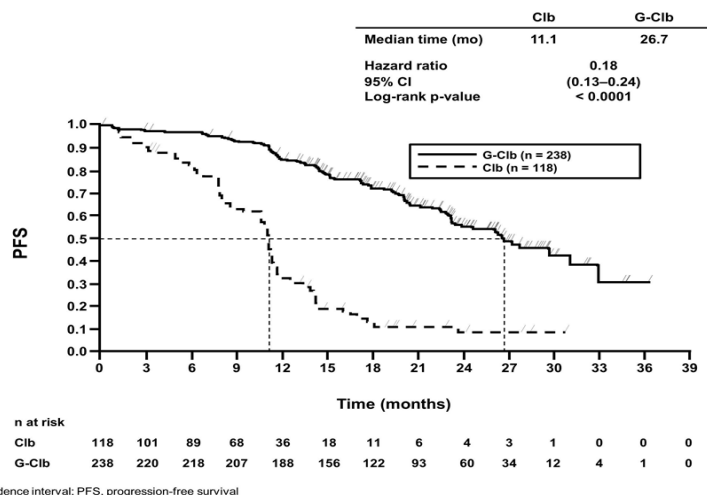
\\ Incluye a los pacientes con ERM y a los pacientes que presentaron una progresión de la enfermedad o fallecieron antes de concluir el tratamiento.

NA = No alcanzada

\*\* Los datos aún no son maduros.

Los resultados del análisis de subgrupos de la SLP (es decir, sexo, edad, estadio de la clasificación de Binet, CICr, puntuación en la escala CIRS, microglobulina  $\beta_2$ , estado del gen IGVH, anomalías cromosómicas, cifra de linfocitos al inicio del estudio) eran congruentes con los observados en el conjunto de la población por intención de tratar. El riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte fue menor en el grupo de GAZYVA<sup>®</sup> más clorambucilo (GC1b) que en el grupo de rituximab más clorambucilo (RC1b) y el grupo de clorambucilo solo (C1b) en todos los subgrupos. El hazard ratio fue de 0,08-0,42 con GC1b en comparación con C1b y de 0,28-0,71 con GC1b en comparación con RC1b.

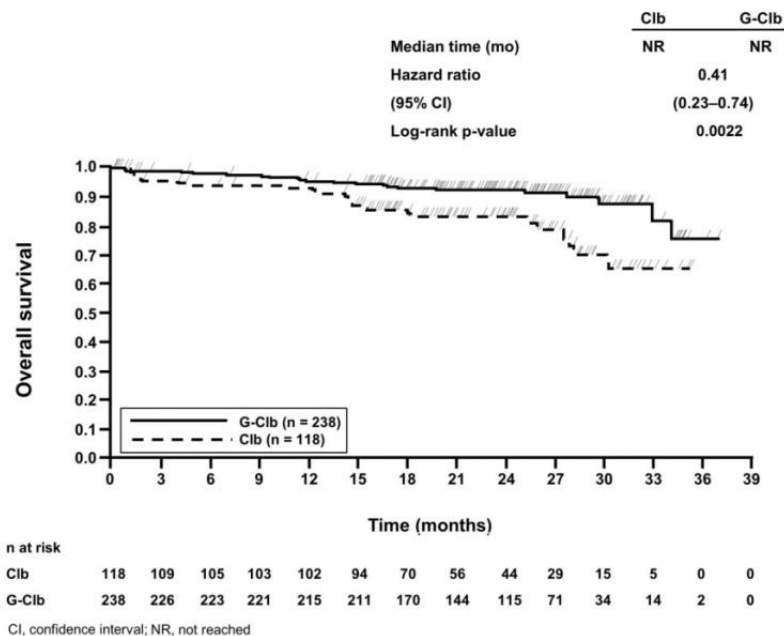
**Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión evaluada por el investigador (etapa 1)**



CI, confidence interval; PFS, progression-free survival

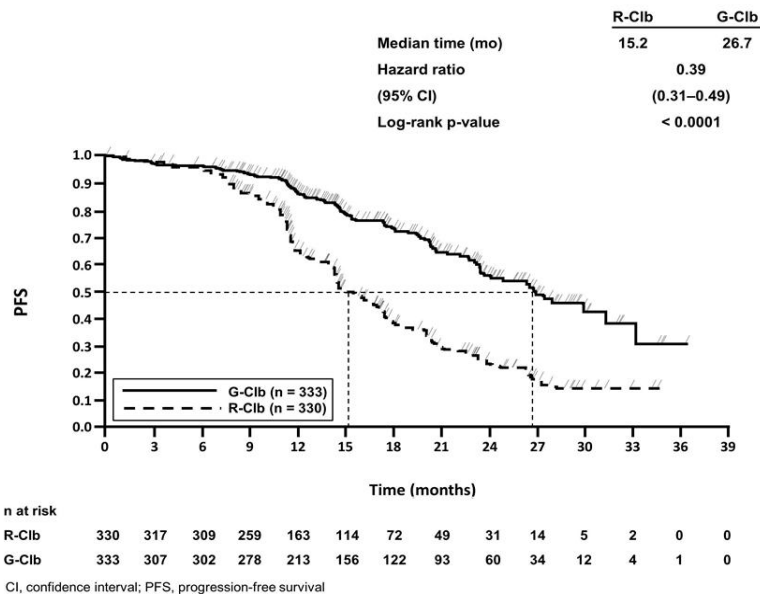
De arriba abajo: Median time (mo) = Mediana del tiempo (meses); Hazard ratio = Hazard ratio; 95% CI = (IC 95%); Log-rank p-value = p (rangos logarítmicos); PFS = SLP; Time (months) = Tiempo (meses); n at risk = n en riesgo; C1b = C1b; G-C1b = G-C1b; CI, confidence interval = IC: intervalo de confianza; PFS, progression-free survival = SLP: sobrevida libre de progresión.

**Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global (etapa 1)**



De arriba abajo: Median time (mo) = Mediana del tiempo (meses); Hazard ratio = *Hazard ratio*; 95% CI = (IC 95%); Log-rank p-value = *p* (rangos logarítmicos); Overall survival = Supervivencia global; Time (months) = Tiempo (meses); n at risk = *n* en riesgo; Clb = Clb; G-Clb = G-Clb; CI, confidence interval = IC: intervalo de confianza; NR, not reached = NA: no alcanzado.

**Figura 3 Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión evaluada por el investigador (etapa 2)**





De arriba abajo: Median time (mo) = Mediana del tiempo (meses); Hazard ratio = *Hazard ratio*; 95% CI = (IC 95%); Log-rank p-value = *p* (rangos logarítmicos); PFS = SLP; Time (months) = Tiempo (meses); n at risk = *n* en riesgo; R-Clb = R-Clb; G-Clb = G-Clb; CI, confidence interval = IC: intervalo de confianza; PFS, progression-free survival = SLP: sobrevida libre de progresión.

### Resultados percibidos por los pacientes

No se observaron diferencias sustanciales en ninguna de las subescalas de los cuestionarios QLQC30 y QLQ-CLL-16 administrados durante el periodo de tratamiento. Los datos del seguimiento son limitados, en especial los del grupo del clorambucilo solo. Sin embargo, hasta la fecha no se han identificado diferencias notables de la calidad de vida durante el seguimiento.

Las evaluaciones de la calidad de vida relacionada con la salud, específicas de la fatiga durante el periodo de tratamiento, no mostraron diferencias estadísticamente significativas lo que apunta a que la adición de GAZYVA® al tratamiento con clorambucilo no aumenta la sensación de fatiga en los pacientes.

### Linfoma no hodgkiniano (linfoma folicular)

#### Pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo

En un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado y sin enmascaramiento (BO21223/GALLIUM), se evaluó a 1202 pacientes con linfoma folicular en estadio II (masa tumoral voluminosa)/III/IV que no habían recibido previamente tratamiento. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, a recibir GAZYVA® o rituximab en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP o bendamustina), y a continuación tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® o rituximab en los pacientes que habían presentado una respuesta completa o parcial.

Los datos demográficos y las características iniciales de la población de pacientes con linfoma folicular estaban adecuadamente equilibrados (la mediana de la edad fue de 59 años, la mayoría de los pacientes [81 %] eran de raza blanca y de sexo femenino [53 %]). El 79 % tenían una puntuación en el índice FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)  $\geq 2$ ; el 7 % tenían una enfermedad en estadio II (masa tumoral voluminosa), el 35 %, en estadio III y el 57 %, en estadio IV. El 57 % de los pacientes recibieron bendamustina; el 33 %, CHOP; y el 10 %, CVP. El 44 % tenían una masa tumoral voluminosa ( $>7$  cm), el 34 % tenían al menos un síntoma B al inicio del estudio y el 97 % tenían al inicio del estudio un estado general de 0-1 según la escala del ECOG.

GAZYVA® (1000 mg) se administró por vía i.v. (tal como se indica en 2.2 *Posología y forma de administración*) antes de la quimioterapia. La bendamustina se administró por vía i.v. los días 1 y 2 en todos los ciclos de tratamiento (ciclos 1-6) en una dosis de 90 mg/m<sup>2</sup> al día cuando se administró en combinación con GAZYVA®. Se administró el esquema posológico habitual de CHOP y CVP. Después de los ciclos 6-8, en los que GAZYVA® se administró en combinación con quimioterapia, se administró tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® cada 2 meses durante 2 años en los pacientes con respuesta o hasta la progresión de la enfermedad.

Los resultados relativos a la eficacia se resumen en la tabla 8. En la figura 4 se muestran las curvas de Kaplan-Meier de la SLP.

**Tabla 8. Resumen de la eficacia en pacientes con linfoma folicular del estudio BO21223 (GALLIUM)**

	<b>Rituximab + quimioterapia y posteriormente mantenimiento con rituximab N = 601</b>	<b>GAZYVA® + quimioterapia y posteriormente mantenimiento con GAZYVA® N = 601</b>
	<b>Mediana del periodo de observación 34 meses</b>	<b>Mediana del periodo de observación 35 meses</b>
<b>Variable de valoración principal</b>		
<b>SLP evaluada por el investigador<sup>§</sup> (SLP-INV)</b> N.º (%) de pacientes con eventos HR [IC 95 %] <i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos estratificada*) Estimación de la SLP a los 2 años [IC 95 %] Estimación de la SLP a los 3 años [IC 95 %]	144 (24,0 %) 0,66 [0,51, 0,85] 0,0012 80,9 [77,4, 84,0] 73,3 [68,8, 77,2]	101 (16,8 %) 0,66 [0,51, 0,85] 0,0012 87,7 [84,6, 90,1] 80,0 [75,9, 83,6]
<b>Variables de valoración fundamentales</b>		
<b>SLP evaluada por el CRI<sup>§</sup> (SLP-CRI)</b> N.º (%) de pacientes con eventos HR [IC 95 %] <i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos estratificada*) Estimación de la SLP a los 2 años [IC 95 %] Estimación de la SLP a los 3 años [IC 95 %]	125 (20,8 %) 0,71 [0,54, 0,93] 0,0138 82,0 [78,5, 85,0] 77,9 [73,8, 81,4]	93 (15,5 %) 0,71 [0,54, 0,93] 0,0138 87,2 [84,1, 89,7] 81,9 [77,9, 85,2]
<b>Tiempo transcurrido hasta la administración del siguiente tratamiento contra el linfoma</b> N.º (%) de pacientes con eventos HR [IC 95 %] <i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos estratificada*)	111 (18,5 %) 0,68 [0,51, 0,91] 0,0094	80 (13,3 %) 0,68 [0,51, 0,91] 0,0094
<b>Supervivencia global</b> N.º (%) de pacientes con eventos	46 (7,7 %)	35 (5,8 %)

HR [IC 95 %] <i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos estratificada*)	0,75 [0,49, 1,17] <sup>¶</sup> 0,21 <sup>¶</sup>	
<b>Tasa de respuesta global** al final de la inducción<sup>‡</sup> (evaluada por el INV, TC)</b>		
Pacientes con respuesta (%) (RC, RP)	522 (86,9 %)	532 (88,5 %)
Diferencia entre las tasas de respuesta (%) [IC 95 %]	1,7 % [-2,1 %, 5,5 %]	
<i>p</i> (prueba de Cochran-Mantel-Haenszel)	0,33	
Respuesta completa (RC)	143 (23,8 %)	117 (19,5 %)
IC 95 % (Clopper-Pearson)	[20,4 %, 27,4 %]	[16,4 %, 22,9 %]
Respuesta parcial (RP)	379 (63,1 %)	415 (69,1 %)
IC 95 % (Clopper-Pearson)	[59,1 %, 66,9 %]	[65,2 %, 72,7 %]
<b>Tasa de conversión desde el final de la inducción</b>		
Pacientes con RP al final de la inducción	222	271
Conversión de RP a RC	97 (43,7 %)	134 (49,4 %)
Diferencia entre las tasas (%) [IC 95 %]	5,7 % [-3,1 %, 14,6 %]	
<b>Tasa de respuesta global al final del tratamiento de mantenimiento</b>		
Pacientes evaluados al final del mantenimiento	533	525
Pacientes con respuesta (%) (RC, RP)	341 (64,0 %)	371 (70,7 %)
Diferencia entre las tasas de respuesta (%) [IC 95 %]	6,7 % [1,0 %, 12,4 %]	
<i>p</i> (prueba de Cochran-Mantel-Haenszel)	0,0197	
Respuesta completa (RC)	195 (36,6 %)	205 (39,0 %)
IC 95 % (Clopper-Pearson)	[32,5 %, 40,8 %]	[34,9 %, 43,4 %]
Respuesta parcial (RP)	146 (27,4 %)	166 (31,6 %)
IC 95 % (Clopper-Pearson)	[23,7 %, 31,4 %]	[27,7 %, 35,8 %]

CRI: Comité de revisión independiente; HR: cociente de riesgos instantáneos; IC: intervalo de confianza; NA = no alcanzada; SLP: sobrevida libre de progresión.

\* Los factores de estratificación fueron el esquema de quimioterapia, el grupo de riesgo según el índice FLIPI relativo al linfoma folicular y la región geográfica.

<sup>¶</sup> Los datos aún no están maduros. La mediana no se había alcanzado en el momento del análisis.

<sup>‡</sup> Final de la inducción = final de la fase de inducción; no incluye el mantenimiento con monoterapia.

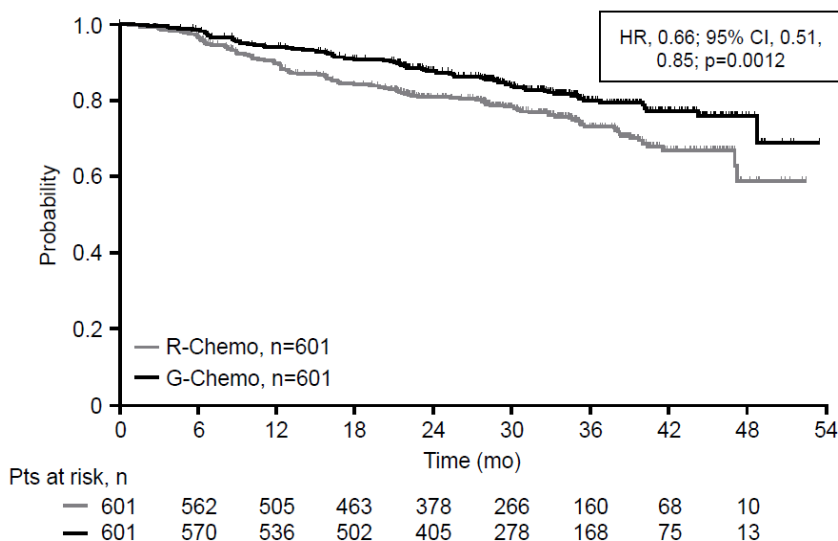
\*\* Evaluada según los criterios de Cheson del 2007 modificados.

<sup>§</sup> Nivel de significación en este análisis provisional de la eficacia: 0,012.

Se contó con datos sobre las tasas de respuesta al final de la inducción, evaluadas mediante tomografía por emisión de positrones, de 297/601 pacientes en el grupo de GAZYVA<sup>®</sup> más quimioterapia y de 298/601 pacientes en el grupo del rituximab más quimioterapia del estudio. Las

tasas de respuesta completa al final de la inducción, evaluadas mediante tomografía por emisión de positrones, fueron del 62,3 % en el grupo de GAZYVA® más quimioterapia y del 56,7 % en el grupo del rituximab más quimioterapia. Las tasas de respuesta global fueron similares en ambos grupos, con una diferencia del 4,3 % a favor del grupo de GAZYVA® más quimioterapia (85,9 % en el grupo de GAZYVA® más quimioterapia frente al 81,5 % en el grupo de rituximab más quimioterapia).

**Figura 4. Estimaciones de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión en pacientes con linfoma folicular evaluada por el investigador**



De arriba abajo: HR = HR; 95% CI = IC 95%; Probability = Probabilidad; R-Chemo = R-quimio; G-Chemo = G-quimio; Time (months) = Tiempo (meses); Pts at risk, n = Pacientes en riesgo, n.

G-quimio: GAZYVA® más quimioterapia; HR: cociente de riesgos instantáneos; IC: intervalo de confianza; R-quimio: rituximab más quimioterapia

#### Resultados de los análisis de subgrupo

En general, los resultados de los análisis de subgrupos fueron coherentes con los resultados observados en la población de pacientes con linfoma folicular, lo que respalda la robustez del resultado global. Los subgrupos evaluados incluyeron el IPI, el FLIPI, el esquema de quimioterapia, la masa tumoral voluminosa, los síntomas B al inicio del estudio, el estadio según la clasificación de Ann Arbor y el estado general según la escala del ECOG al inicio del estudio.

#### Linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento

En un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado y sin enmascaramiento (GAO4753g/GADOLIN), se evaluó a 396 pacientes con LNH de baja malignidad que no habían respondido o habían presentado una progresión de la enfermedad durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un esquema que contuviera rituximab. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, a recibir bendamustina (B) sola (n = 202) o GAZYVA® en combinación con bendamustina (G + B) (n = 194) durante 6 ciclos, cada uno de ellos de 28 días de

duración. Los pacientes del grupo de G + B que no habían presentado una progresión de la enfermedad (es decir, los pacientes con una respuesta completa [RC], una respuesta parcial [RP] o una enfermedad estable [EE]) al final de la inducción siguieron recibiendo tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® hasta la progresión o hasta completar 2 años (lo que antes ocurriera).

Los datos demográficos y las características iniciales estaban adecuadamente equilibrados (la mediana de la edad fue de 63 años; la mayoría de los pacientes eran de raza blanca [88 %] y varones [58 %]). La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial fue de 3 años, y la mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (intervalo: 1-10); el 44 % de los pacientes habían recibido 1 tratamiento previo y el 34 %, 2 tratamientos previos.

GAZYVA® se administró por vía i.v. en una dosis de 1000 mg los días 1, 8 y 15 del ciclo 1, el día 1 de los ciclos 2-6 y, en pacientes que no presentaban una progresión de la enfermedad, cada 2 meses hasta completar 2 años o hasta la progresión de la enfermedad. La bendamustina se administró por vía i.v. los días 1 y 2 en todos los ciclos de tratamiento (ciclos 1-6) en una dosis de 90 mg/m<sup>2</sup> al día cuando se administró en combinación con GAZYVA® o en una dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> al día cuando se administró sola.

El análisis principal demostró una reducción estadística y clínicamente significativa del 45 % del riesgo de progresión de la enfermedad o fallecimiento, según la evaluación del CRI, en pacientes con LNH de baja malignidad que recibieron G + B y a continuación tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® en comparación con la bendamustina sola (valor p de la prueba de rangos logarítmicos estratificada = 0,0001). Las tasas de respuesta según la evaluación del CRI al final del tratamiento de inducción y la mejor respuesta global evaluada por el CRI en un plazo de 12 meses desde el inicio del tratamiento fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

La mayoría (81,1 %) de los pacientes tenían un linfoma folicular (LF). Los resultados sobre la eficacia del análisis principal en la población con linfoma folicular se muestran en la tabla 9 y las figuras 5 y 6. Entre los pacientes con linfoma no folicular, el 11,6 % tenían un linfoma de la zona marginal (LZM) y el 7,1 % tenían un linfoma linfocítico bien diferenciado (linfoma linfocítico de células pequeñas [LLP]). No pueden extraerse conclusiones sobre la eficacia en el linfoma de la zona marginal y el linfoma linfocítico de células pequeñas.

En el análisis final, la mediana de tiempo de observación fue de 45,9 meses (intervalo: 0-100,9 meses) en los pacientes con LF del grupo de B y de 57,3 meses (intervalo: 0,4-97,6 meses) en los pacientes del grupo de G + B, lo cual corresponde a 25,6 meses y 35,2 meses más de mediana de seguimiento en los grupos de B y de G + B, respectivamente, tras el análisis principal. En el análisis final tan solo se presentaron las variables de valoración evaluadas por el investigador (INV) ya que no se continuaron haciendo las evaluaciones del CRI. En general, los resultados de eficacia fueron coherentes con los observados en el análisis principal. La supervivencia global (SG) en pacientes con LF se mantuvo estable con un seguimiento más prolongado (véase la figura 7); la HR para el riesgo de muerte fue de 0,71 (IC 95 %: 0,51, 0,98).

**Tabla 9. Resumen del análisis principal de la eficacia en pacientes con linfoma folicular del estudio GAO4753g (GADOLIN)**

	<b>Bendamustina N = 166</b>	<b>G + B y a continuación tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® N = 155</b>
	<b>Mediana del período de observación de 20 meses</b>	<b>Mediana del período de observación de 22 meses</b>
<b>Variable de valoración principal en la población con linfoma folicular</b>		
<b>SLP evaluada por el CRI (SLP-CRI)</b>		
N.º (%) de pacientes con eventos	90 (54,2 %)	54 (34,8 %)
Mediana de la duración de la SLP (meses)	13,8	NA
HR [IC 95 %]	0,48 [0,34, 0,68]	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada*)	<0,0001	
<b>Variables de valoración secundarias</b>		
<b>SLP evaluada por el investigador (SLP-INV)</b>		
N.º (%) de pacientes con eventos	102 (61,4 %)	62 (40,0 %)
Mediana de la duración de la SLP (meses)	13,7	29,2
HR [IC 95 %]	0,48 [0,35, 0,67]	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada*)	<0,0001	
<b>Mejor respuesta global (MRG) (evaluada por el CRI)<sup>§</sup></b>		
N.º de pacientes incluidos en el análisis	161	153
Pacientes con respuesta (%) (RC, RP)	124 (77,0 %)	122 (79,7 %)
Diferencia entre las tasas de respuesta (%) [IC 95 %]	2,72 [-6,74, 12,18]	
p (prueba de Cochran-Mantel-Haenszel)	0,6142 <sup>¶</sup>	
<b>Duración de la respuesta (evaluada por el CRI)</b>		
N.º de pacientes incluidos en el análisis	127	122
N.º (%) de pacientes con eventos	74 (58,3 %)	36 (29,5 %)
Mediana de la duración de la respuesta (meses)	11,9	NA
HR [IC 95 %]	0,36 [0,24, 0,54]	

	<b>Bendamustina N = 166</b>	<b>G + B y a continuación tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® N = 155</b>
<b>Supervivencia global</b>		
N.º (%) de pacientes con eventos	36 (21,7 %)	25 (16,1 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	NA <sup>¶</sup>	NA <sup>¶</sup>
HR [IC 95 %]	0,71 [0,43, 1,19] <sup>¶</sup>	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada*)	0,1976 <sup>¶†</sup>	
<b>Tasa de respuesta global al final de la inducción‡ (evaluada por el CRI)</b>		
Pacientes evaluados al final del tratamiento	155	149
Pacientes con respuesta (%) (RC, RP)	97 (62,6 %)	105 (70,5 %)
Diferencia entre las tasas de respuesta (%) [IC 95 %]	7,89 [-3,05, 18,83]	
p (prueba de Cochran-Mantel-Haenszel)	0,1713	
Respuesta completa (RC)	21 (13,5 %)	14 (9,4 %)
Respuesta parcial (RP)	76 (49,0 %)	91 (61,1 %)
Enfermedad estable (EE)	15 (9,7 %)	12 (8,1 %)
Enfermedad progresiva (EP)	15 (9,7 %)	15 (10,1 %)
No se pudo evaluar	4 (2,6 %)	3 (2,0 %)
No consta (NC):	24 (15,5 %)	14 (9,4 %)

CRI: Comité de revisión independiente; HR: cociente de riesgos instantáneos; IC: intervalo de confianza; NA = no alcanzada; SLP: sobrevida libre de progresión.

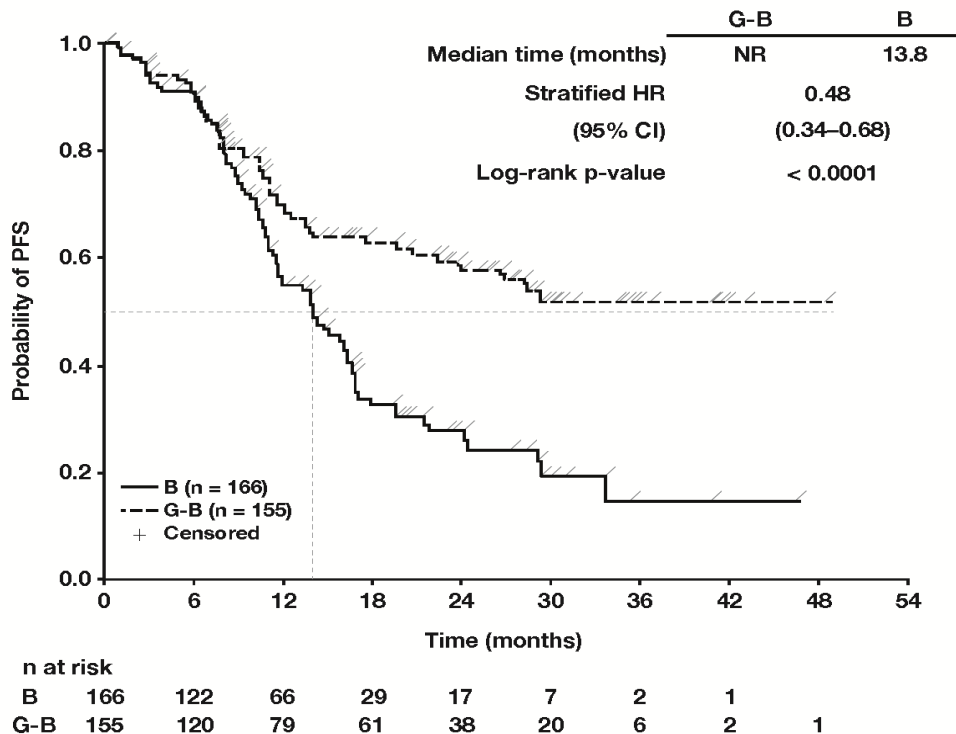
\* Los factores de estratificación fueron el subtipo de LNH de baja malignidad (folicular en comparación con el no folicular: no se utilizó en el análisis de los pacientes con linfoma folicular), el tipo resistente al tratamiento (monoterapia con rituximab en comparación con rituximab + quimioterapia) y las terapias previas ( $\leq 2$  frente a  $> 2$ ).

§ Mejor respuesta en un plazo de 12 meses desde el inicio del tratamiento.

¶ Los datos aún no están maduros.

‡ Final de la inducción: final de la fase de inducción; no incluye el tratamiento de mantenimiento con monoterapia.

**Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión evaluada por el CRI en**



B, bendamustine; CI, confidence interval; G-B, obinutuzumab plus bendamustine; HR, hazard ratio; NR, not reached; PFS, progression-free survival

De arriba abajo: G-B = G-B; B = B; Median time (months) = Mediana del tiempo (meses); Stratified HR = HR estratificada; (95% CI) = (IC 95%); Long-rank p-value = *p* (rangos logarítmicos); Probability of PFS = Probabilidad de SLP; Censored = Datos bajo censura estadística; Time (months) = Tiempo (meses); n at risk = *n* en riesgo.

B: bendamustina; G-B: obinutuzumab más bendamustina; HR: cociente de riesgos instantáneos; IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado; SLP: sobrevida libre de progresión.

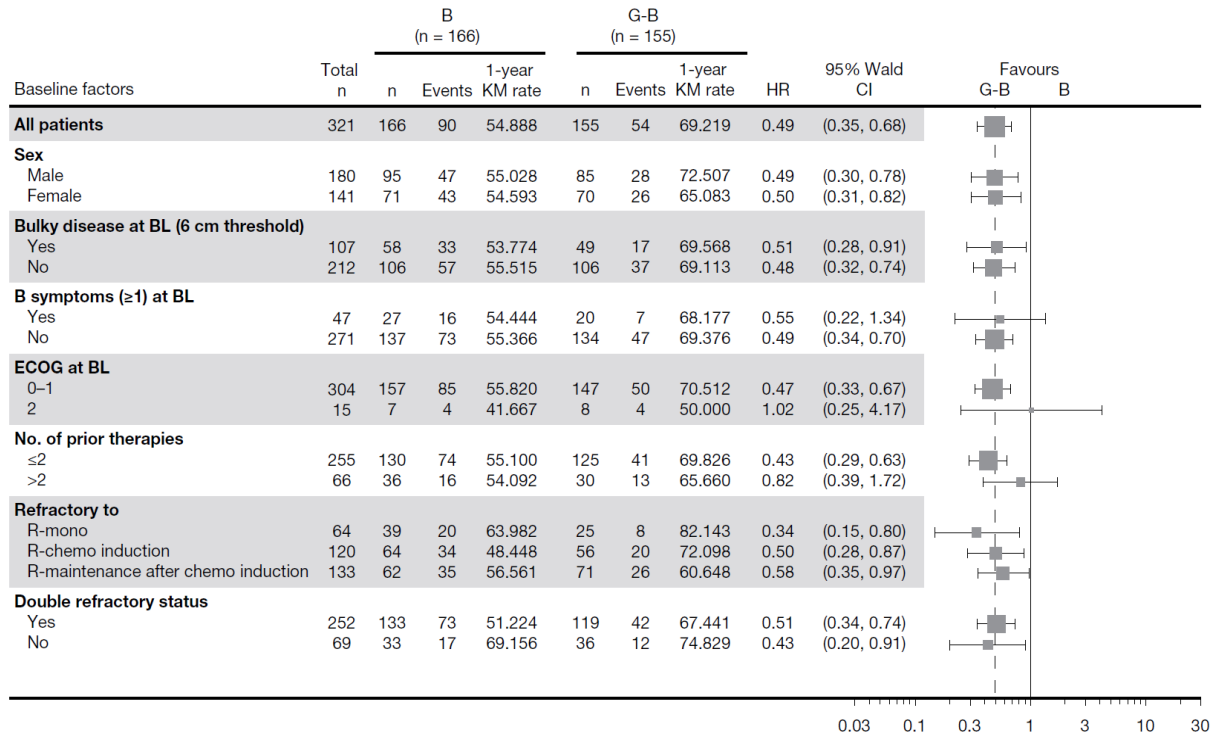
Pacientes con linfoma folicular

Resultados de los análisis de subgrupos

Los resultados de los análisis de subgrupos estaban en general en consonancia con los observados en la población global de pacientes con linfoma folicular, lo que respalda la robustez del resultado global.



**Figura 6. Gráfico de bosque de los análisis de subgrupos en los pacientes con linfoma folicular**



Unstratified HR is displayed. X-axis with logarithmic scale.

B, bendamustine; BL, baseline; chemo, chemotherapy; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; G-B, obinutuzumab plus bendamustine; HR, hazard ratio; KM, Kaplan-Meier; R-chemo, rituximab plus chemotherapy; R-maintenance, rituximab maintenance; R-mono, rituximab monotherapy

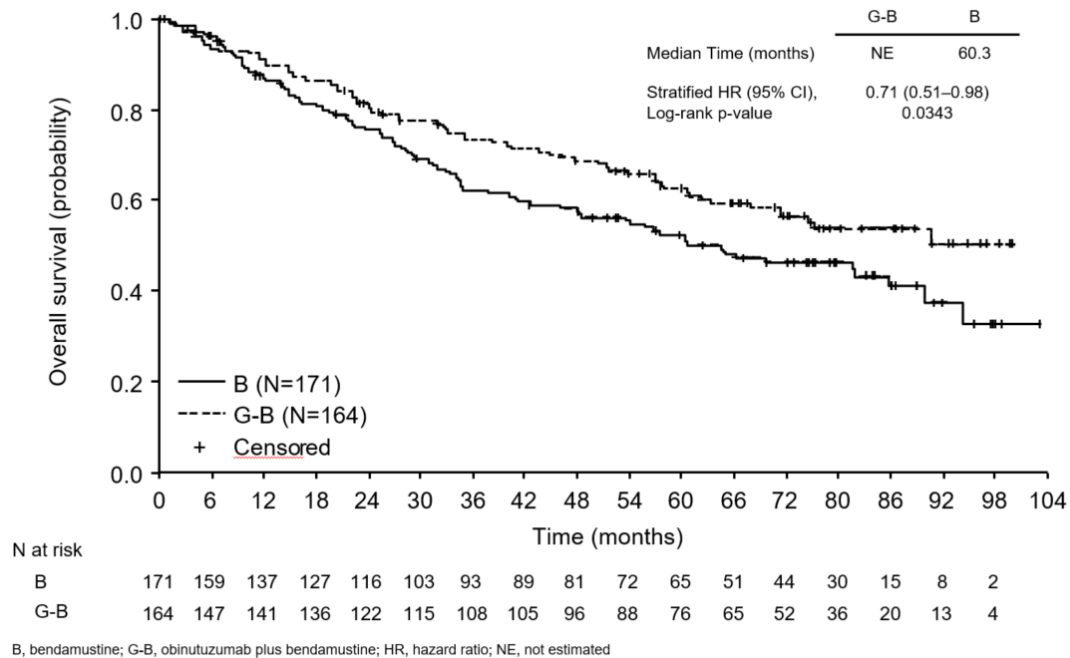
De arriba abajo: G-B = G-B; B = B; Baseline factors = Factores iniciales; Total = Total; Events = Eventos; 1-year KM rate =

Tasa KM a 1 año; HR = HR; 95% Wald CI = IC 95% de Wald; Favours = A favor de; All patients = Todos los pacientes ; Sex = Sexo; Male = Masculino; Female = Femenino; Bulky disease at BL (6 cm threshold) = Masa voluminosa al IE (valor liminar: 6 cm); Yes = Sí; No = No; B symptoms (≥1) at BL = Síntomas B (≥1) al IE; ECOG at BL = Puntuación en la escala del ECOG al IE; No. of prior therapies = N.º de terapias previas; Refractory to = Resistente a; R-mono = R-mono; R-chemo induction = R-quimio inducción; R-maintenance after chemo = R-mantenimiento tras quimio inducción; Double refractory status = Estado resistente doble.

Se muestra la HR no estratificada. Eje X con escala logarítmica.

B: bendamustina; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este de los EE.UU.); G-B: obinutuzumab más bendamustina; HR: cociente de riesgos instantáneos; IC: intervalo de confianza; IE: inicio del estudio; KM: Kaplan-Meier; quimio: quimioterapia; R-quimio: rituximab más quimioterapia; R-mantenimiento: mantenimiento con rituximab; R-mono: rituximab en monoterapia.

**Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con LF en el análisis final**



B = bendamustina; G-B = obinutuzumab más bendamustina; HR = cociente de riesgos instantáneos; n. e. = no estimado.

De arriba abajo: Median time (months) = Mediana de tiempo (meses); NE = n.e.; Stratified HR (95% CI) = HR estratificado (IC 95%); Log-rank p-value = prueba de rangos logarítmicos, valor de p; Overall survival (probability) = Supervivencia global (probabilidad); Censored = censurados para el análisis estadístico; Time (months) = Tiempo (meses); N at risk = N en riesgo.

**Estudio de una infusión breve (MO40597/GAZELLE)**

La seguridad de una infusión breve (aproximadamente 90 minutos) de obinutuzumab administrado en combinación con CHOP, CVP o quimioterapia con bendamustina se evaluó en un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en 113 pacientes con linfoma folicular avanzado sin tratamiento previo (estudio MO40597/GAZELLE).

Los pacientes recibieron el primer ciclo de obinutuzumab a la velocidad de infusión habitual en los días 1, 8 y 15 del ciclo 1. Los pacientes que no presentaron ninguna RRI de grado  $\geq 3$  durante el primer ciclo recibieron la infusión breve desde el ciclo 2 en adelante.

La variable principal de valoración del estudio fue la proporción de pacientes que presentaron una RRI de grado  $\geq 3$  asociada a la infusión breve durante el ciclo 2, entre los pacientes que habían recibido previamente 3 administraciones de obinutuzumab a la velocidad de infusión habitual durante el ciclo 1 sin presentar ninguna RRI de grado  $\geq 3$ .

No se observó ninguna RRI de grado  $\geq 3$  en los pacientes que recibieron una infusión breve en el ciclo 2. Después del ciclo 2, solo 1 paciente presentó una RRI de grado 3 (hipertensión en el ciclo 5).

No se observó ninguna RRI potencialmente mortal, mortal o grave después de las infusiones de 90 minutos.

### Resultados referidos por los pacientes

#### Pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo

Teniendo en cuenta los resultados del cuestionario FACT-Lym obtenidos durante los periodos de tratamiento y de seguimiento, ambos grupos presentaron mejorías clínicamente importantes de los síntomas relacionados con el linfoma, que se definieron como un aumento de  $\geq 3$  puntos en la subescala del linfoma respecto al valor inicial, un aumento de  $\geq 6$  puntos en el índice de desenlaces del estudio (TOI) de FACT-Lym respecto al valor inicial y un aumento de  $\geq 7$  puntos en la puntuación total del cuestionario FACT-Lym respecto al valor inicial. Las puntuaciones de utilidad del cuestionario EQ-5D fueron similares al inicio del estudio, durante el tratamiento y el seguimiento. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en lo que se refiere a las mediciones de la calidad de vida relacionada con la salud o del estado de salud.

#### Linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento

Considerando los resultados del cuestionario FACT-Lym y la escala del índice EQ-5D obtenidos durante los periodos de tratamiento y de seguimiento, la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo generalmente en el estudio fundamental sin que hubiera diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, la adición de GAZYVA<sup>®</sup> a la bendamustina retrasó el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la calidad de vida determinado mediante la puntuación en el índice de desenlaces del estudio (TOI) de FACT-Lym (HR = 0,83; IC 95 %: 0,60, 1,13).

#### Inmunogenicidad

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, como la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, la robustez del ensayo respecto a las cantidades de GAZYVA<sup>®</sup>/anticuerpos circulantes, la manipulación de las muestras, el calendario de recogida de éstas, los tratamientos farmacológicos concomitantes y la enfermedad de fondo. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos frente a GAZYVA<sup>®</sup> con la de anticuerpos frente a otros productos puede ser engañosa.

En varios momentos del ensayo fundamental en la LLC, BO21004/CLL11, se llevaron a cabo determinaciones de anticuerpos contra GAZYVA<sup>®</sup>. Entre los pacientes que recibieron GAZYVA<sup>®</sup>, 8 de 140 pacientes de la fase aleatorizada y 2 de 6 pacientes de la fase de preinclusión tenían anticuerpos dirigidos contra el fármaco al cabo de 12 meses de seguimiento. Ninguno de ellos presentó reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad que se consideraran relacionadas con los anticuerpos dirigidos contra el fármaco, y tampoco resultó afectada la respuesta clínica.

Después de la evaluación realizada en la situación inicial, no se observaron HAHA (anticuerpos humanos antihumanos) en los pacientes con LNH de baja malignidad tratados en el estudio GAO4753g/GADOLIN. En el estudio BO21223/GALLIUM, 1/565 paciente (0,2% de los pacientes en los que se realizó una evaluación posterior a la inicial) desarrolló HAHA al finalizar la inducción. Aunque no se conoce la trascendencia clínica de los HAHA, no puede descartarse una posible correlación entre los HAHA y el curso clínico.

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

Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional para analizar los datos farmacocinéticos en 469 pacientes con LNH indolente, 342 con LLC y 130 con linfoma difuso de linfocitos B grandes de estudios de fase I, II y III que recibieron GAZYVA®.

#### Absorción

GAZYVA® se administra por vía intravenosa.

No se han realizado estudios con otras vías de administración. Según el modelo farmacocinético poblacional, después de la infusión del día 1 del ciclo 6 en pacientes con LLC, la mediana calculada de la  $C_{máx}$  era de 465,7  $\mu\text{g/mL}$  y el valor del ABC ( $\tau$ ) fue de 8961  $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$ ; en pacientes con LNH indolente la mediana calculada de la  $C_{máx}$  fue de 539,3  $\mu\text{g/mL}$  y el valor del ABC ( $\tau$ ) fue de 10956  $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$ .

#### Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución del compartimento central (2,72 L) se aproxima al volumen sérico, lo que indica que la distribución se limita en su mayor parte al plasma y el líquido intersticial.

#### Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo de GAZYVA®. El aclaramiento de los anticuerpos se produce principalmente por catabolismo.

#### Eliminación

El aclaramiento de GAZYVA® fue aproximadamente 0,11 L/día en pacientes con LLC y de 0,08 L/día en pacientes con LNH indolente; la mediana de la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) fue de 26,4 días en los pacientes con LLC y de 36,8 días en los pacientes con LNH indolente.

La eliminación de GAZYVA® comprende dos vías paralelas que describen el aclaramiento: una lineal y otra no lineal que varía en función del tiempo. Durante el tratamiento inicial, predomina la vía no lineal cronovariante, principal responsable del aclaramiento. A medida que el tratamiento prosigue, esta vía pierde importancia y pasa a predominar la vía de aclaramiento lineal. Esto es indicativo de la distribución del fármaco en función de la diana (DFFD), donde la abundancia inicial de células B CD20+ causa la eliminación rápida de GAZYVA® de la circulación. No obstante, una vez que la mayoría de las células CD20 se une a obinutuzumab, se reduce el impacto de la DFFD en la farmacocinética.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

En el análisis farmacocinético poblacional se observó que el sexo era un factor estadísticamente significativo en la variabilidad interindividual: en los varones el aclaramiento en el estado de equilibrio (C<sub>lee</sub>) era un 18 % más alta y el volumen de distribución (V) era un 19 % mayor. Sin embargo, los resultados del análisis poblacional han demostrado que las diferencias en la exposición no eran significativas (con una mediana estimada del ABC y la  $C_{máx}$  en pacientes con LLC de 11282  $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$  y de 578,9  $\mu\text{g/mL}$  en las mujeres y de 8451  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  y 432,5  $\mu\text{g/mL}$  en los varones, respectivamente, en el ciclo 6; ABC y  $C_{máx}$  en pacientes con LNH indolente de 13172  $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$  y 635,7  $\mu\text{g/mL}$  en las mujeres y de 9769  $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$  y 481,3  $\mu\text{g/mL}$  en los varones, respectivamente), lo que indica que no es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

### Población geriátrica

El análisis farmacocinético poblacional de GAZYVA® puso de manifiesto que la edad no afecta a la farmacocinética de este medicamento. No se observaron diferencias significativas de la farmacocinética de GAZYVA® entre los pacientes menores de 65 años (n = 454), los de entre 65 y 75 años (n = 317) y los de más de 75 años (n = 190).

### Población pediátrica

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de GAZYVA® en niños.

### Insuficiencia renal

El análisis farmacocinético poblacional de GAZYVA® puso de manifiesto que el aclaramiento de creatinina no afecta a la farmacocinética de este medicamento. En los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [ClCr]: 50 - 89 mL/min, n = 464) o moderada (ClCr: 30 - 59 mL/min, n = 106), la farmacocinética de GAZYVA® era similar a la observada en los pacientes con normofunción renal (ClCr: <90 mL/min, n = 383). Se dispone de pocos datos farmacocinéticos (n = 8) de pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr: 15 - 29 mL/min), por lo que no es posible formular recomendaciones posológicas.

### Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio formal de farmacocinética ni se han obtenido datos de farmacocinética poblacional en pacientes con insuficiencia hepática.

### Datos No clínicos sobre seguridad

#### Carcinogenicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinógeno de GAZYVA®

#### Genotoxicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial genotóxico de GAZYVA®.

#### Trastornos de la fecundidad

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar los efectos de GAZYVA®a en la fecundidad. En estudios de toxicidad de dosis múltiples en el macaco cangrejero no se observó ningún efecto adverso sobre los órganos reproductivos masculinos o femeninos.

#### Toxicidad para la función reproductora

Se llevó a cabo un estudio mejorado de toxicidad para el desarrollo prenatal y posnatal (ePPND por su sigla en inglés) en hembras de macaco cangrejero preñadas, las cuales recibieron dosis intravenosas semanales de GAZYVA® [la media del  $ABC_{0-168h}$  en el estado de equilibrio (139 días después del apareamiento) era 125 000 y 250 000 ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}$ )/mL con 25 y 50 mg/kg, respectivamente. La media de  $C_{\text{máx}}$  era 1220 y 2470  $\mu\text{g}/\text{mL}$  con 25 y 50 mg/kg, respectivamente] durante la gestación (periodo de la organogénesis; desde 20 días después del apareamiento hasta el parto). No se observó ningún efecto teratógeno en la progenie expuesta, pero los linfocitos B habían desaparecido por completo 28 días después del parto. Las exposiciones de las crías 28 días después del parto indican que GAZYVA® puede atravesar la barrera placentaria. Las concentraciones en el suero de las crías 28 días después del parto estaban dentro del intervalo de concentraciones del suero materno, mientras que las concentraciones en la leche materna del mismo día eran muy bajas (inferiores al

0,5% de las concentraciones séricas maternas correspondientes), lo que indica que la exposición de las crías tuvo que ser prenatal. Las cifras de linfocitos B se normalizaron, y 6 meses después del parto la función inmunitaria se había restablecido.

#### Otros efectos

En un estudio de 26 semanas en macacos cangrejero se registraron reacciones de hipersensibilidad y se atribuyeron al reconocimiento del anticuerpo humanizado como extraño [con la administración semanal de 5, 25 y 50 mg/kg, en el estado de equilibrio (día 176), la C<sub>máx</sub> era 377, 1530 y 2920 µg/mL, respectivamente, y el ABC<sub>0-168 h</sub> era 39 800, 183 000 y 344 000 (µg•h)/mL, respectivamente]. Se registraron reacciones anafilácticas o anafilactoides agudas y una mayor prevalencia de inflamaciones e infiltrados sistémicos atribuibles a reacciones de hipersensibilidad mediadas por inmunocomplejos, como arteritis o periarteritis, glomerulonefritis e inflamaciones de la serosa o la adventicia. Estas reacciones determinaron la retirada no programada del estudio de 6 de los 36 animales tratados con GAZYVA<sup>®</sup> durante las fases de administración y de recuperación; las alteraciones fueron parcialmente reversibles. En el ser humano no se ha observado ninguna manifestación de nefrotoxicidad relacionada causalmente con GAZYVA<sup>®</sup>.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

##### Instrucciones para la dilución

La preparación de GAZYVA<sup>®</sup> debe realizarla asépticamente un profesional sanitario. Para preparar GAZYVA<sup>®</sup> se debe utilizar una aguja y una jeringa estériles.

*Para los ciclos 2 - 6 en la LLC y para todos los ciclos en el linfoma folicular*

Se extraen 40 mL del concentrado líquido de GAZYVA<sup>®</sup> y se diluyen en una bolsa de infusión de PVC o poliolefina sin PVC de 250 mL que contiene solución salina isotónica (0,9 %) estéril y apirógena.

*Preparación de las bolsas de infusión para la dosis del día 1 del ciclo 1 administrada en 2 días sólo en la LLC:*

Para garantizar la distinción de las dos bolsas de infusión para la dosis inicial de 1000 mg, se recomienda utilizar bolsas de diferentes tamaños para diferenciar la dosis de 100 mg del día 1 del ciclo 1 y la dosis de 900 mg del día 1 (continuación) o el día 2 del ciclo 1. Para preparar las 2 bolsas de infusión, se extraen 40 mL de concentrado líquido de GAZYVA<sup>®</sup> del vial y se diluyen 4 mL en una bolsa de infusión de 100 ml y los 36 mL restantes en una bolsa de infusión de 250 mg de PVC o de poliolefina sin PVC que contenga solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % estéril y apirógena. Se debe rotular claramente cada bolsa de infusión.

<b>Dosis de GAZYVA<sup>®</sup> que debe administrarse</b>	<b>Cantidad necesaria de concentrado líquido de GAZYVA<sup>®</sup></b>	<b>Tamaño de la bolsa de infusión de PVC o de poliolefina sin PVC</b>
100 mg	4 mL	100 mL
900 mg	36 mL	250 mL
1.000 mg	40 mL	250 mL

Inviértase la bolsa suavemente para mezclar la solución sin que se produzca demasiada espuma.

Los medicamentos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para descartar la presencia de partículas o cambios de color.

Se ha comprobado que la solución preparada para su uso mantiene la estabilidad física y química durante 24 horas a 2-8 °C, seguidas de otras 24 horas a temperatura ambiente ( $\leq 30$  °C) y de una infusión que no dure más de 24 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para infusión preparada debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación de la solución preparada para su uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y en general no deberían sobrepasar las 24 horas a 2-8 °C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

GAZYVA® no contiene conservantes antimicrobianos, por lo que deben tomarse precauciones para que no se produzca una contaminación microbiológica de la infusión durante la preparación.

#### Incompatibilidades

No se observaron incompatibilidades entre GAZYVA® y las bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno o poliolefina, los equipos de infusión de cloruro de polivinilo, poliuretano o polietileno, los filtros facultativos para vía intravenosa con superficies de contacto con el producto de polietersulfona, las llaves de tres vías para infusión fabricadas con policarbonato o los catéteres de poliuretano, cuando se utilizaron concentraciones de entre 0,4 mg/mL y 20,0 mg/mL tras diluir GAZYVA® con solución salina isotónica al 0,9 %. El producto diluido no se debe agitar ni congelar.

No deben usarse otros diluyentes, como soluciones glucosadas (al 5 %), ya que no se ha estudiado su uso.

#### Eliminación de medicamentos no utilizados / caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura doméstica. Utilice los sistemas de recogida disponibles localmente.

**Fecha de aprobación / revisión del texto: 2022-07-18.**