

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto: GAZYVA®.
(Obinutuzumab).

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión IV.

Fortaleza: 1000 mg / 40 mL (25 mg/mL).

Presentación: Estuche con 1 vial de 40 mL.

Titular del Registro

Sanitario, país: F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A, Basilea, Suiza.

Fabricante, país: 1. ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Penzberg, Alemania.
Ingrediente Farmacéutico Activo.
2. ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Mannheim, Alemania.
Producto terminado.
3. F. HOFFMANN-LA ROCHE, Kaiseraugst, Suiza.
Acondicionamiento secundario.

Número de Registro

Sanitario: B-15-098-L01-C.

Fecha de inscripción: 12 de agosto de 2015.

Composición:

Cada vial (40 mL) contiene:

Obinutuzumab 1000 mg

Plazo de validez: 36 meses.

Condiciones de

almacenamiento: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar.

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®, por lo que debe estudiarse la conveniencia de suspender los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de comenzar cada infusión de GAZYVA® 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®. 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® mediada por IgE no deben recibir tratamiento con este medicamento.

Síndrome de lisis tumoral

Se han descrito casos de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) durante el tratamiento con GAZYVA®. 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 (ClCr < 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®. 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®. 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® 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.

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 (≥ 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 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®

Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 %	Todos los grados %	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacciones relacionadas con la infusión [†]	21,2	71,6	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	46,8	50,7	Muy frecuente
Trombocitopenia	11,2	17,0	Muy frecuente
Anemia	7,2	12,4	Muy frecuente
Leucopenia	8,7	7,1	Frecuente
Dolor en un ganglio linfático	0	2,1	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias altas	2,1	22,1	Muy frecuente
Sinusitis	1,0	11,8	Muy frecuente
Herpes zóster	1,6	11,0	Muy frecuente
Neumonía	5,4	10,9	Muy frecuente
Infección urinaria	3,1	10,8	Muy frecuente
Rinitis	<1	8,3	Frecuente
Rinofaringitis	<1	5,7	Frecuente
Faringitis	0	4,3	Frecuente
Herpes bucal	<1	3,7	Frecuente
Gripe	<1	3,1	Frecuente
Infección pulmonar	1,4	3,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	2,4	18,0	Muy frecuente
Astenia	1,0	11,3	Muy frecuente
Dolor torácico	<1	4,6	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	<1	30,8	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	<1	9,6	Frecuente
Congestión nasal	0	7,2	Frecuente
Rinorrea	0	4,1	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	1,0	6,4	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	<1	4,2	Frecuente
Hiperuricemia	<1	3,3	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	<1	15,9	Muy frecuente

Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	Grados 3-5 %	Todos los grados %	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Dolor de espalda	<1	13,5	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	1,0	8,8	Frecuente
Dolor óseo	<1	3,6	Frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	<1	2,5	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	<1	14,3	Muy frecuente
Ansiedad	<1	6,2	Frecuente
Depresión	<1	3,6	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Disuria	<1	2,6	Frecuente
Incontinencia urinaria	<1	2,6	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	1,4	3,7 [47]	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Cifra disminuida de neutrófilos	2,1	2,1	Frecuente
Peso aumentado	0	2,1	Frecuente
Cifra disminuida de leucocitos	2,1	2,1	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Insuficiencia cardíaca	1,0	2,1	Frecuente
Fibrilación auricular	1,1	2,1	Frecuente
Trastornos oculares			
Hiperemia ocular	0	2,1	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Carcinoma de células escamosas de la piel	<1	2,1	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	<1	32,4	Muy frecuente
Diarrea	1,9	28,4	Muy frecuente
Dispepsia	0	8,6	Frecuente
Colitis	1,0	2,1	Frecuente
Hemorroides	<1	2,1	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	0	12,6	Muy frecuente
Prurito	<1	10,6	Muy frecuente
Sudores nocturnos	<1	4,1	Frecuente
Eccema	0	2,6	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
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.

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.

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 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 3 % de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la suspensión del tratamiento con GAZYVA®.

Neutropenia e infecciones:

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).

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:

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.

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 11 % y el 5 % 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.

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 (14,7 %), infecciones de las vías respiratorias altas (11,9 %), neutropenia (10,5 %), sinusitis (9,8 %), diarrea (8,4 %), reacciones relacionadas con la infusión (8,4 %), náuseas (7,7 %), fatiga (7,7 %), bronquitis (7,0 %), artralgia (7,0 %), rinofaringitis (6,3 %), infecciones urinarias (6,3 %) y pirexia (5,6 %). Las reacciones adversas de grado 3-5 más frecuentes fueron las siguientes: neutropenia (9,8 %), así como anemia, neutropenia febril, trombocitopenia, septicemia, infección de las vías respiratorias altas e infección urinaria (todas ellas con una frecuencia del 1,4 %).

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 ($> 25 \times 10^9/L$) 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® 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® 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® y en las primeras horas después de la administración.

Tabla 2. Premedicación que debe administrarse antes de la infusión de GAZYVA® 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. ²	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA®
		Analgesico / antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA®
		Antihistamínico ⁴	
Todas las infusiones posteriores: LLC	Pacientes sin RRI durante la infusión anterior	Analgesico / antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA®
	Pacientes con una RRI (grado 1 ó 2) con la infusión anterior	Analgesico / antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA®
		Antihistamínico ⁴	
	Pacientes con una RRI de grado 3 con la infusión anterior o Pacientes con una cifra de linfocitos > 25 x 10 ⁹ /L antes del siguiente tratamiento	Corticosteroide i.v. ¹	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA®
		Analgesico / antipirético por vía oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA®
		Antihistamínico ⁴	

¹100 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.

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

³ Por ejemplo, 1.000 mg de acetaminofén / paracetamol.

⁴ Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

Dosis habitual

Leucemia Linfocítica Crónica (en combinación con clorambucilo¹)

Ciclo 1

La dosis recomendada de GAZYVA® 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.

Ciclos 2-6

La dosis recomendada de GAZYVA® 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® en los pacientes con LLC

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA®	Velocidad de infusión de GAZYVA®
Ciclo 1	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 ≥ 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	
Ciclos 2 a 6	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®, debe administrarse lo antes posible, sin esperar a la siguiente dosis prevista. Entre una dosis de GAZYVA® y la siguiente debe mantenerse el intervalo previsto.

Linfoma folicular

Tratamiento de inducción (en combinación con bendamustina):

La dosis recomendada de GAZYVA® es de 1000 mg administrados el día 1, el día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días, seguida por 1000 mg administrados el día 1 sólo en cada ciclo de tratamiento de 28 días posterior (ciclos 2 - 6), tal como se muestra en la tabla 4.

Terapia de mantenimiento:

Los pacientes que respondan al tratamiento de inducción (es decir, los 6 primeros ciclos de tratamiento), o que tengan una enfermedad estable, deben seguir recibiendo GAZYVA® solo, en dosis de 1000 mg como tratamiento de mantenimiento una vez cada 2 meses, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que hayan transcurrido 2 años (lo que antes ocurra).

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 ≥ 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	
Mantenimiento	Cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o hasta que transcurran 2 años.	1000 mg	

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA®, se debe administrar tan pronto como sea posible, sin esperar hasta la siguiente dosis prevista. Durante la inducción, el intervalo de tratamiento previsto para GAZYVA® debe mantenerse entre las dosis. Durante el mantenimiento, se debe mantener la pauta posológica 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 5, a continuación y en el apartado “Advertencias y precauciones”.

Tabla 5. Pautas para la modificación de la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión

Grado 4 (potencialmente mortales)	Se debe detener la infusión y suspender permanentemente el tratamiento.
Grado 3 (graves)	• Se debe interrumpir temporalmente la infusión y tratar los síntomas. • Cuando hayan remitido los síntomas, se reanuda 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 de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento. - 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. • Se debe interrumpir la infusión y suspender permanentemente el tratamiento si el paciente sufre por segunda vez una RRI de grado 3.
Grado 1-2 (leves y moderadas)	• Se reducirá la velocidad de infusión y se tratarán los síntomas. • Cuando se hayan resuelto los síntomas, se continuará la infusión. • 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. - 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.

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 $\geq$ 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 $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$.

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.

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: L01XC15.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunoestimulantes, otros agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

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.

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 µg/mL y el valor del ABC (τ) fue de 8961 µg·d/mL; en pacientes con LNH indolente la mediana calculada de la C_{máx} fue de 539,3 µg/mL y el valor del ABC (τ) fue de 10956 µg·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 cronovariable, 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 (Clee) 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 µg•d/mL y de 578,9 µg/mL en las mujeres y de 8451 µg•h/mL y 432,5 µg/mL en los varones, respectivamente, en el ciclo 6; ABC y C_{máx} en pacientes con LNH indolente de 13172 µg•d/mL y 635,7 µg/mL en las mujeres y de 9769 µg•d/mL y 481,3 µg/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.

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

Instrucciones para la dilución

La preparación de GAZYVA® debe realizarla asépticamente un profesional sanitario.

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® 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® 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.

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

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.

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: 2018-05-09.