
Gazyva®



Obinutuzumab

1000 mg/40 mL – Concentrado para solución para perfusión

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacológico/Terapéutico

Anticuerpo monoclonal/Agente antineoplásico e inmunomodulador.
Código ATC: L01FA03

1.2 Vía de administración

Perfusión intravenosa.

1.3 Forma farmacéutica

Concentrado para solución para perfusión.

1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Un vial de 40 mL de concentrado contiene 1000 mg de obinutuzumab, que corresponde con una concentración antes de la dilución de 25 mg/mL.

Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 humanizado tipo II de la subclase IgG1 obtenido mediante la humanización del anticuerpo murino B-Ly1 parental y producido a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino mediante técnicas de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Leucemia Linfática Crónica (LLC)

Gazyva está indicado en combinación con clorambucilo para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC), no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para un tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina (véase la sección 3.1).

Linfoma Folicular (LF)

Gazyva en combinación con quimioterapia seguido de Gazyva en terapia de mantenimiento en pacientes que alcanzan algún tipo de respuesta, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular avanzado no tratados previamente (véase la sección 3.1).

Gazyva en combinación con bendamustina seguido de Gazyva en mantenimiento, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF) que no han respondido o han progresado durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un régimen con rituximab.

2.2 Posología y forma de administración

Gazyva se debe administrar bajo la estrecha supervisión de un médico con experiencia, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación.

Posología

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

Los pacientes con una alta carga tumoral y/o un recuento alto de linfocitos en circulación ($>25 \times 10^9/L$) y/o insuficiencia renal (ClCr <70 mL/min) se consideran en riesgo de SLT y deben recibir profilaxis. La profilaxis debe constar de una adecuada hidratación y administración de uricostáticos (por ejemplo, *alopurinol*), o un tratamiento alternativo adecuado como urato oxidasa (por ejemplo, *rasburicasa*), empezando de 12 a 24 horas antes de iniciar la perfusión de Gazyva de acuerdo a la práctica habitual (véase la sección 2.4). Los pacientes deben continuar recibiendo profilaxis repetidas antes de cada siguiente perfusión, si se considera apropiado.

Profilaxis y premedicación para reacciones relacionadas con la perfusión (RRP)

La premedicación para reducir el riesgo de las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) se describe en la tabla 1 (véase también sección 2.4). La premedicación con corticoesteroides está recomendada en pacientes con LF y es obligatoria para pacientes con LLC en el primer ciclo (véase la tabla 1). La premedicación para perfusiones posteriores y otra premedicación se deben administrar como se describe a continuación.

Durante las perfusiones intravenosas de Gazyva, el paciente puede presentar hipotensión como síntoma de RRP. Por lo tanto, se debe considerar la suspensión de los tratamientos antihipertensivos desde 12 horas antes y durante cada perfusión de Gazyva y una hora después de finalizada cada perfusión de Gazyva (véase la sección 2.4).

Tabla 1. Premedicación que se debe administrar antes de la perfusión de Gazyva para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes con LLC y LF (véase la sección 2.4).

Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que requieren premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1: Día 1 para LLC y LF	Todos los pacientes	Corticosteroide intravenoso ^{1,4} (obligatorio para LLC y recomendado para LF)	Debe finalizar al menos 1 hora antes de la perfusión de Gazyva
		Analgésico/antipirético oral ² Antihistamínico ³	Al menos 30 minutos antes de la perfusión de Gazyva.
Ciclo 1: Día 2 sólo para LLC	Todos los pacientes	Corticosteroide intravenoso ¹ (obligatorio)	Debe finalizar al menos 1 hora antes de la perfusión de Gazyva
		Analgésico/antipirético oral ² Antihistamínico ³	Al menos 30 minutos antes de la perfusión de Gazyva.
Todas las perfusiones posteriores para LLC y LF	Pacientes sin RRP durante la perfusión anterior	Analgésico/antipirético oral ²	Al menos 30 minutos antes de la perfusión de Gazyva
	Pacientes con RRP (Grado 1 o 2) en la perfusión anterior	Analgésico/antipirético oral ² Antihistamínico ³	
	Pacientes con RRP de Grado 3 en la perfusión anterior, o Pacientes con recuentos de linfocitos $>25 \times 10^9/L$ antes del siguiente tratamiento	Corticosteroide intravenoso ^{1,4} Analgésico/antipirético oral ² Antihistamínico ³	Debe finalizar al menos 1 hora antes de la perfusión de Gazyva Al menos 30 minutos antes de la perfusión de Gazyva

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

No se debe administrar hidrocortisona ya que no ha sido eficaz para reducir la tasa de RRP.

² Por ejemplo, 1000 mg de acetaminofeno / paracetamol

³ Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina

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

Dosis

Leucemia Linfática Crónica (LLC, en combinación con clorambucilo¹)

Las dosis recomendadas de Gazyva en combinación con clorambucilo para pacientes con LLC se indican en la tabla 2.

Ciclo 1

La dosis recomendada de Gazyva en combinación con clorambucilo es 1000 mg administrados el día 1 y el día 2 (o continuación del día 1), y en el día 8 y día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días.

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

Ciclos 2 – 6

La dosis recomendada de Gazyva en combinación con clorambucilo es 1000 mg administrada en el día 1 de cada ciclo.

Tabla 2. Dosis de Gazyva que se debe administrar durante 6 ciclos de tratamiento de 28 días de duración cada uno para pacientes con LLC.

Ciclo	Día de tratamiento	Dosis de Gazyva
Ciclo 1	Día 1	100 mg
	Día 2 (o continuación del día 1)	900 mg
	Día 8	1000mg
	Día 15	1000 mg
Ciclos 2-6	Día 1	1000 mg

¹ Véase la sección 3.1 para información sobre la dosis de clorambucilo

Duración del tratamiento

Seis ciclos de tratamiento, de 28 días de duración cada uno.

Retrasos u omisiones de dosis

En caso de olvidar una dosis planificada de Gazyva, se debe administrar lo antes posible. No espere hasta la siguiente dosis planificada. Se debe mantener el intervalo de tratamiento planificado entre dosis de Gazyva.

Linfoma Folicular (LF)

Para pacientes con LF, la dosis recomendada de Gazyva en combinación con quimioterapia se muestra en la tabla 3.

Pacientes con linfoma folicular no tratados previamente

Fase de inducción (en combinación con quimioterapia²)

Gazyva se debe administrar con quimioterapia de la siguiente forma:

- Seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina² o,
- Seis ciclos de 21 días en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona (CHOP), seguido de 2 ciclos adicionales de Gazyva solo u,
- Ocho ciclos de 21 días en combinación con ciclofosfamida, vincristina, y prednisona/ prednisolona/ metilprednisolona (CVP).

Fase de mantenimiento

Los pacientes que alcanzan una respuesta completa o parcial al tratamiento de inducción con Gazyva en combinación con quimioterapia (CHOP o CVP o bendamustina) deben continuar recibiendo Gazyva 1000 mg en monoterapia, como tratamiento de mantenimiento una vez cada 2 meses durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero).

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

Fase de inducción (en combinación con bendamustina²)

Gazyva se debe administrar en seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina².

Fase de mantenimiento

Los pacientes que alcanzaron una respuesta completa o parcial al tratamiento de inducción (es decir, los 6 ciclos iniciales de tratamiento) con Gazyva en combinación con bendamustina o tengan enfermedad estable, deben continuar recibiendo Gazyva 1000 mg en monoterapia, como tratamiento de mantenimiento una vez cada 2 meses, durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero).

Tabla 3. Linfoma Folicular: Dosis de Gazyva que se debe administrar durante el tratamiento de inducción, seguido del tratamiento de mantenimiento

Ciclo	Día de tratamiento	Dosis de Gazyva
Ciclo 1	Día 1	1000 mg
	Día 8	1000mg
	Día 15	1000 mg
Ciclos 2-6 o 2-8	Día 1	1000 mg
Mantenimiento	Cada dos meses durante dos años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero)	1000 mg

²Véase la Sección 3.1 para información sobre la dosis de bendamustina

Duración del tratamiento

Tratamiento de inducción de seis meses aproximadamente (seis ciclos de tratamiento de Gazyva, de 28 días de duración cada uno cuando se combina con bendamustina, u ocho ciclos de tratamiento de Gazyva, de 21 días de duración cada uno cuando se combina con CHOP o CVP) seguido de tratamiento de mantenimiento una vez cada 2 dos meses durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero).

Retrasos u omisiones de dosis

En caso de olvidar una dosis planeada de Gazyva, se debe administrar lo antes posible; no la omita o espere hasta la siguiente dosis planeada.

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

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

Modificación de la dosis durante el tratamiento (todas las indicaciones)

No se recomienda reducir las dosis de Gazyva.

Para el manejo de las reacciones adversas sintomáticas (incluidas las RRP), ver el párrafo siguiente (Manejo de

las RRP o sección 2.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes en la dosis en pacientes de edad avanzada (véase la sección 3.2).

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes en las dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] 30-89 mL/min) (véase la sección 3.2). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gazyva en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 mL/min) (véase las secciones 2.8 y 3.2).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Gazyva se administra por vía intravenosa. Se debe administrar tras dilución como perfusión intravenosa empleando una vía específica (véase la sección 4.6). Las perfusiones de Gazyva no se deben administrar en perfusión rápida o en bolo intravenoso.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, véase la sección 4.6.

En las tablas 4-6 se indican las instrucciones sobre la velocidad de perfusión.

Leucemia linfática crónica (LLC)

Tabla 4. Leucemia linfática crónica: Velocidad de perfusión estándar en ausencia de RRP/hipersensibilidad a la perfusión y recomendaciones en caso de que se produzca una RRP con la perfusión anterior

Ciclo	Día de tratamiento	Velocidad de perfusión
		La velocidad de perfusión puede aumentarse progresivamente, siempre y cuando el paciente pueda tolerarlo. Para el manejo de las RRP que se producen durante la perfusión, consultar "Manejo de las RRP".
Ciclo 1	Día 1 (100 mg)	Administrar a 25 mg/h durante 4 horas. No aumentar la velocidad de perfusión.
	Día 2 (o continuación del Día 1) (900 mg)	Si no se producen RRP durante la perfusión anterior, administrar a 50 mg/h. La velocidad de perfusión se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Si el paciente experimentó una RRP durante la perfusión anterior, comenzar con la administración a 25 mg/h. La velocidad de perfusión se puede aumentar en incrementos hasta de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8 (1000 mg)	Si no se producen RRP durante la perfusión anterior, cuando la velocidad de perfusión final fue de 100 mg/h o más rápida, las perfusiones se pueden iniciar a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.
	Día 15 (1000 mg)	
Ciclos 2-6	Día 1 (1000 mg)	Si el paciente experimentó una RRP durante la perfusión anterior, administrada a 50 mg/h. La velocidad de perfusión se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

Linfoma folicular (LF)

Gazyva se debe administrar a velocidad de perfusión estándar en el Ciclo 1 (véase la Tabla 5). En pacientes que no experimenten reacción relacionada con la perfusión (RRP) de Grado ≥ 3 durante el Ciclo 1, Gazyva puede administrarse como una perfusión de corta duración (PCD) (aproximadamente 90 minutos) a partir del Ciclo 2 en adelante (véase la Tabla 6).

Tabla 5. Linfoma folicular: Velocidad de perfusión estándar y recomendaciones en caso de que se produzca una RRP con la perfusión anterior

Ciclo	Día de tratamiento	Velocidad de perfusión
Ciclo 1	Día 1 (1000 mg)	La velocidad de perfusión puede aumentarse progresivamente, siempre y cuando el paciente pueda tolerarlo. Para el manejo de las RRP que se producen durante la perfusión, consultar "Manejo de las RRP".
	Día 8 (1000 mg)	Administrar a 50 mg/h. La velocidad de perfusión se puede aumentar en intervalos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.
	Día 15 (1000 mg)	Si no se producen RRP o si se produce una RRP de Grado 1 durante la perfusión anterior, cuando la velocidad de perfusión final fue 100 mg/h o más rápida, las perfusiones se pueden iniciar a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse en intervalos de 100 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.
Ciclos 2-6 o 2-8	Día 1 (1000 mg)	Si el paciente experimentó una RRP de Grado 2 o superior durante la perfusión anterior, administrada a 50 mg/h. La velocidad de perfusión se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.
Mantenimiento	Cada dos meses durante dos años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero)	

Tabla 6. Linfoma folicular: Perfusión de corta duración y recomendaciones en caso de que se produzca una RRP con la perfusión anterior

Ciclo	Día de tratamiento	Velocidad de perfusión
Ciclos 2-6 o 2-8	Día 1 (1000 mg)	Para el manejo de las RRP que se producen durante la perfusión, consultar "Manejo de las RRP".
Mantenimiento	Cada dos meses durante dos años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero)	Si no se producen RRP de Grado ≥ 3 durante el Ciclo 1: 100 mg/h durante 30 minutos, seguido de 900 mg/h durante aproximadamente 60 minutos.
		Si se producen RRP de Grado 1-2 con síntomas en curso o RRP de Grado 3 durante la PCD anterior, administre la siguiente perfusión de obinutuzumab a la velocidad estándar (véase la Tabla 5).

Manejo de las RRP (todas las indicaciones)

El manejo de las RRP puede requerir una interrupción temporal, la reducción de la velocidad de perfusión o la suspensión del tratamiento con Gazyva, según se describe a continuación (véase también la sección 2.4).

- Grado 4 (potencialmente mortal): se debe parar la perfusión y suspender de forma permanente el tratamiento.
- Grado 3 (grave): se debe detener temporalmente la perfusión y tratar los síntomas. Una vez resueltos los síntomas, se puede reiniciar la perfusión a una velocidad que no exceda la mitad de la velocidad anterior (es decir, la velocidad que se estaba utilizando en el momento en que se produjo la RRP) y, si el paciente no presenta ningún síntoma de RRP, se puede volver a aumentar la velocidad de perfusión a los incrementos e intervalos que sean adecuados para la dosis de tratamiento (véase las tablas 4-6).

Para pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 (ciclo 1) dividida en dos días, la velocidad de perfusión del día 1 se puede volver a aumentar hasta 25 mg/h después de 1 hora, pero no aumentar más.

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

- Grado 1-2 (leve a moderada): se puede reducir la velocidad de perfusión y tratar los síntomas. Se puede continuar la perfusión una vez resueltos los síntomas y, si el paciente no presenta ningún síntoma de RRP, se puede volver a aumentar la velocidad de perfusión a los incrementos e intervalos que resulten adecuados para la dosis de tratamiento (véase las tablas 4-6). Para pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 (ciclo 1) dividida en dos días, la velocidad de perfusión del día 1 se puede volver a aumentar hasta 25 mg/h después de 1 hora, pero no aumentar más.

Manejo de RRP producidas durante la PCD

- Grado 4 (potencialmente mortal): se debe detener la perfusión y suspender de forma permanente el tratamiento.
- Grado 3 (grave): se debe detener temporalmente la perfusión y tratar los síntomas. Una vez resueltos los síntomas, se puede reiniciar la perfusión a una velocidad que no exceda la mitad de la velocidad anterior (es decir, la velocidad que se estaba utilizando en el momento en que se produjo la RRP) y no mayor de 400 mg/h.

Si el paciente presenta una segunda RRP de Grado 3 después de reanudar la perfusión, se debe detener la perfusión y suspenderse de forma permanente el tratamiento. Si el paciente es capaz de completar la perfusión sin más reacciones de Grado 3, la siguiente perfusión debe administrarse a una velocidad no superior a la velocidad estándar.

- Grado 1-2 (leve a moderada): se puede reducir la velocidad de perfusión y tratar los síntomas. Se puede continuar la perfusión una vez resueltos los síntomas y, si el paciente no presenta ningún síntoma de RRP, se puede volver a aumentar la velocidad de perfusión a los incrementos e intervalos que resulten adecuados para la dosis de tratamiento (véase las tablas 5-6).

2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse (o indicarse) claramente el nombre y número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

En base a un análisis de subgrupos en linfoma folicular no tratado previamente, la eficacia en pacientes FLIPI de bajo riesgo (0-1) es actualmente inconclusa (véase la sección 3.1). La terapia de elección para estos pacientes debe considerar cuidadosamente el perfil global de seguridad de Gazyva más quimioterapia y la situación específica del paciente.

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP)

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas con más frecuencia en los pacientes tratados con Gazyva fueron RRP, principalmente durante la perfusión de los primeros 1000 mg. Las RRP pueden estar relacionadas con el síndrome de liberación de citoquinas que también ha sido notificado en pacientes tratados con Gazyva. Se observó una reducción en la incidencia de las RRP de todos los grados, en los pacientes con LLC para los que se tomaron todas las medidas necesarias para la prevención de RRP según se describe en la sección 2.2 (dosis adecuadas de corticosteroide, analgésico/antihistamínico oral, omisión de antihipertensivos en la mañana de la primera perfusión y administración de la dosis del día 1 del ciclo 1 a lo largo de 2 días). Las tasas de RRP de grado 3-4 (que se observaron en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de la implementación de las medidas de prevención. Se deben seguir las medidas de prevención

para reducir las RRP (véase la sección 2.2). La incidencia y la gravedad de los síntomas relacionados con la perfusión disminuyeron sustancialmente después de la perfusión de los primeros 1000 mg, y la mayoría de los pacientes no presentó síntomas de RRP durante las administraciones posteriores de Gazyva (véase la sección 2.8).

En la mayoría de los pacientes, independientemente de la indicación, las RRP fueron de leves a moderadas y se pudieron tratar reduciendo la velocidad de la primera perfusión o suspendiéndola de forma temporal, pero también se notificaron casos de RRP graves y potencialmente mortales que requirieron tratamiento sintomático. Desde el punto de vista clínico, las RRP pueden ser imposibles de distinguir de las reacciones alérgicas mediadas por la inmunoglobulina E (IgE) (por ejemplo, anafilaxis). Los pacientes con una alta carga tumoral y/o en LLC con un recuento de linfocitos circulantes elevado [$>25 \times 10^9/L$] pueden tener un riesgo mayor de presentar RRP graves. Los pacientes con insuficiencia renal (ClCr < 50 mL/min), y los pacientes con Escala de Valoración Acumulativa de Enfermedades (CIRS) > 6 y ClCr < 70 mL/min tienen un riesgo mayor de RRP, incluyendo RRP graves (véase la sección 2.8). Para el manejo de las RRP véase la sección 2.2 Posología y forma de administración.

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

- Síntomas respiratorios agudos potencialmente mortales,
- Una RRP de grado 4 (es decir, potencialmente mortal) o
- Un segundo episodio de una RRP de grado 3 (prolongada/recurrente) (después de reanudar la primera perfusión o durante una perfusión posterior).

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

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata (ej. anafilaxis) o tardía (ej. enfermedad del suero) en pacientes tratados con Gazyva. Desde un punto de vista clínico, la hipersensibilidad puede resultar difícil de distinguir de las reacciones relacionadas con la perfusión. Los síntomas de hipersensibilidad pueden producirse después de la exposición previa y muy raramente con la primera perfusión. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante o después de la perfusión, se debe detener la perfusión y suspender de forma permanente el tratamiento. No se debe tratar a los pacientes con hipersensibilidad a obinutuzumab conocida (véase la sección 2.3).

Síndrome de lisis tumoral (SLT).

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) con Gazyva. Los pacientes que se consideran en riesgo de SLT (por ejemplo, pacientes con una alta carga tumoral y/o un recuento de linfocitos circulantes elevado [$>25 \times 10^9/L$] y/o insuficiencia renal [ClCr <70 mL/min]) deben recibir profilaxis. La profilaxis debe constar de una adecuada hidratación y administración de uricostáticos (por ejemplo, *allopurinol*), o un tratamiento alternativo adecuado como urato oxidasa (por ejemplo, *rasburicasa*), empezando de 12 a 24 horas antes de la perfusión de Gazyva de acuerdo a la práctica habitual (véase la sección 2.2). Todos los pacientes considerados de riesgo se deben monitorizar cuidadosamente durante los primeros días de tratamiento con especial atención en la función renal, el potasio, y los valores de ácido úrico. Se debe seguir cualquier recomendación adicional de acuerdo a la práctica habitual. Para el tratamiento del SLT, se deben corregir las anomalías de los electrolitos, realizar un seguimiento estricto de la función renal y del balance de líquidos y proporcionar el tratamiento soporte, incluyendo diálisis, según esté indicado.

Neutropenia

Se han notificado casos de neutropenia grave y potencialmente mortal, incluida neutropenia febril, durante el tratamiento con Gazyva. Los pacientes que presentan neutropenia se deben someter a un estricto seguimiento mediante análisis de laboratorio periódicos hasta su resolución. Si se requiere tratamiento, se debe administrar según las guías locales y se debe considerar la administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSF). Cualquier signo de infección concomitante se debe tratar de forma adecuada. En caso de neutropenia grave o potencialmente mortal se debe considerar retrasar la dosis. Se recomienda encarecidamente que los pacientes con neutropenia grave de más de una semana de duración reciban profilaxis antimicrobiana durante el periodo de tratamiento hasta su resolución a Grado 1 o 2. Además se debe considerar profilaxis antiviral y antifúngica (véase la sección 2.2). Puede producirse neutropenia tardía (≥ 28 días después de finalizado el tratamiento) o neutropenia prolongada (de más de 28 días de duración una vez finalizado o interrumpido el tratamiento). Los pacientes con insuficiencia renal (ClCr < 50 mL/min) tienen un riesgo mayor de neutropenia (véase la sección 2.8).

Trombocitopenia

Se han observado casos de trombocitopenia graves y potencialmente mortales, incluida trombocitopenia aguda (en las 24 horas posteriores a la perfusión), durante el tratamiento con Gazyva. Los pacientes con insuficiencia renal (ClCr < 50 mL/min) tienen un riesgo mayor de trombocitopenia (véase la sección 2.8). Se han notificado también acontecimientos hemorrágicos mortales en el ciclo 1 en pacientes tratados con Gazyva. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los acontecimientos hemorrágicos.

Se debe realizar un seguimiento estricto de los pacientes para detectar casos de trombocitopenia, especialmente durante el primer ciclo. También se deben realizar análisis de laboratorio periódicos hasta que se resuelva el acontecimiento y se debe considerar retrasar las dosis en casos de trombocitopenia graves o potencialmente mortales. La transfusión de productos sanguíneos (por ejemplo, plaquetas) según la práctica clínica queda a criterio del facultativo a cargo del tratamiento.

También se debe tener en cuenta el uso de algunas terapias concomitantes que posiblemente puedan agravar los acontecimientos relacionados con trombocitopenia, como inhibidores plaquetarios y anticoagulantes, especialmente durante el primer ciclo.

Anomalías de la coagulación, incluida la coagulación intravascular diseminada (CID)

Se han notificado casos de CID, incluidos acontecimientos mortales, en estudios clínicos y en la vigilancia posterior a la comercialización en pacientes tratados con Gazyva. En la mayoría de los casos se trataba de CID no manifiesta, con la aparición de cambios subclínicos (asintomáticos) en las plaquetas y parámetros de coagulación de laboratorio pasados 1-2 días de la primera perfusión, con resolución espontánea normalmente al cabo de una a dos semanas, sin necesidad de suspender el medicamento ni de realizar una intervención específica. En algunos casos, los acontecimientos se asociaron a RRP o SLT. No se identificaron factores de riesgo basal específicos para la CID. Los pacientes de los que se sospeche que presentan CID no manifiesta deben ser vigilados estrechamente con parámetros de coagulación como las plaquetas y la observación clínica para detectar signos o síntomas de CID manifiesta. Gazyva debe suspenderse al inicio de la primera aparición de sospecha de CID manifiesta y debe iniciarse el tratamiento adecuado.

Empeoramiento de patologías cardíacas preexistentes

En pacientes con enfermedad cardíaca subyacente, han ocurrido arritmias (como fibrilación auricular y taquiarritmia), angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con Gazyva (véase la sección 2.8). Estos acontecimientos pueden ocurrir como parte de una RRP y pueden ser mortales. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca se deben someter a un estricto seguimiento. Además, se debe proceder con precaución al hidratar a estos pacientes a fin de evitar una posible sobrecarga de líquidos.

Infecciones

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

Los pacientes (LLC) con CIRS > 6 y ClCr < 70 mL/min tienen un riesgo mayor de infecciones, incluyendo las infecciones graves (véase la sección 2.8). En los estudios en pacientes con linfoma folicular, se observó una elevada incidencia de infecciones en todas las fases de los estudios, incluido el seguimiento; con la incidencia más elevada en la fase de mantenimiento. Durante la fase de seguimiento, se observaron más infecciones de grado 3-5 en pacientes que recibieron Gazyva más bendamustina en la fase de inducción.

Reactivación de hepatitis B

En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, incluido Gazyva, puede ocurrir la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos puede llevar a una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte (véase la sección 2.8). En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la Hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con Gazyva. Al menos debe incluir el estado del antígeno de superficie hepatitis B (HBsAg) y del anticuerpo core hepatitis B (HBcAb). Esto puede ser complementado con otros marcadores apropiados de acuerdo a las guías locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con Gazyva. En pacientes con serología positiva de hepatitis B se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y se deben monitorizar y tratar siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con Gazyva (véase la sección 2.8). Se debe considerar el diagnóstico de LMP en cualquier paciente que presente una nueva aparición de manifestaciones neurológicas preexistentes o cambios en dichas manifestaciones. Los síntomas de LMP no son específicos y pueden variar según la región del cerebro afectada. Los síntomas motores con hallazgos en el tracto corticoespinal (por ejemplo, debilidad muscular, parálisis y alteraciones sensoriales), anomalías sensoriales, síntomas cerebelares y defectos del campo visual son frecuentes. Pueden ocurrir algunos signos o síntomas considerados «corticales» (como afasia o desorientación visual y espacial). La evaluación de la LMP incluye, entre otras, la consulta a un neurólogo, estudios por imágenes de resonancia magnética (MRI) del cerebro y una punción lumbar (análisis del líquido cefalorraquídeo para detectar ADN del virus de John Cunningham). Se debe suspender el tratamiento con Gazyva mientras se estudia la posible existencia de LMP y se debe interrumpir de forma permanente en caso de confirmarse el diagnóstico de LMP. También se debe considerar la interrupción o reducción de cualquier quimioterapia o terapia inmunosupresora concomitante. Se debe derivar el paciente a un neurólogo para la evaluación y el tratamiento de la LMP.

Vacunación

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

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

Debido a la potencial depleción de células B en lactantes de madres que han estado expuestas a Gazyva durante el embarazo, se debe monitorizar en estos lactantes la depleción de células B y se debe retrasar la vacunación con vacunas de virus vivos hasta que se haya recuperado el recuento de células B del lactante. Se debe acordar con el pediatra, la seguridad y el momento adecuado de vacunación (véase la sección 2.6).

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Interacciones farmacocinéticas

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

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

Interacciones farmacodinámicas

No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento y hasta que los niveles de células B se recuperen, debido al efecto inmunosupresor de obinutuzumab (véase la sección 2.4).

La combinación de obinutuzumab con clorambucilo, bendamustina, CHOP O CVP puede aumentar el riesgo de neutropenia (véase la sección 2.4).

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

No se mostraron evidencias de toxicidad embrionofetal o efectos teratogénicos en un ensayo de reproducción en monos *cynomolgus*, sin embargo, se observó una depleción completa de linfocitos B en sus crías. Los recuentos de células B volvieron a niveles normales en las crías y la función inmunológica se restableció dentro de los seis meses siguientes al nacimiento. Las concentraciones séricas de obinutuzumab fueron similares en las crías y las madres en el día 28 tras el parto, mientras que las concentraciones en la leche en el mismo día fueron muy bajas, lo que sugiere que obinutuzumab atraviesa la barrera placentaria (véase la sección 3.3). No hay datos del uso de obinutuzumab en mujeres embarazadas. Gazyva no se debe administrar a mujeres embarazadas a menos que el posible beneficio supere el riesgo potencial.

En caso de exposición durante el embarazo, se puede esperar depleción de las células B en los lactantes debido a las propiedades farmacológicas del medicamento. Se debe valorar el retrasar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados en lactantes nacidos de madres que han sido expuestas a Gazyva durante el embarazo, hasta que se haya recuperado el recuento de células B del lactante (véase la sección 2.4).

Lactancia

Estudios en animales muestran que obinutuzumab se excreta en la leche materna (véase sección 3.3).

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

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar el efecto de obinutuzumab en la fertilidad. No se han observado efectos adversos en los órganos reproductivos masculinos y femeninos en estudios de toxicidad con dosis repetidas en monos *cynomolgus* (véase la sección 3.3).

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

2.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) de los ensayos clínicos se identificaron durante la inducción, el mantenimiento y el seguimiento para el Linfoma no Hodgkin indolente (LNHi) incluyendo LF, y para el tratamiento y el seguimiento para la LLC, en tres estudios clínicos pivotaes;

- BO21004/CLL11, (N=781): Pacientes con LLC no tratados previamente
- BO21223/GALLIUM (N=1390): Pacientes con LNHi no tratados previamente (el 86% de los pacientes tenían LF)
- GAO4753g/GADOLIN (N=409): Pacientes con LNHi (el 81% de los pacientes tenían LF) que no han respondido o han progresado durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un régimen con rituximab.

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

En la tabla 7 se resumen todas las RAM incluyendo aquellas de los estudios pivotaes (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM y GAO4753g/GADOLIN) que ocurrieron con mayor incidencia (diferencia ≥ 2 %) en comparación con el grupo comparador relevante en al menos un estudio pivotal en:

- Pacientes con LLC tratados con Gazyva más clorambucilo, en comparación con los pacientes tratados con clorambucilo en monoterapia o con rituximab más clorambucilo (estudio BO21004/CLL11).
- Pacientes con LNHi no tratados previamente, tratados con Gazyva más quimioterapia (bendamustina, CHOP, CVP) seguido de Gazyva en mantenimiento en pacientes que alcanzan una respuesta, en comparación con los pacientes tratados con rituximab más quimioterapia seguido de rituximab en mantenimiento en pacientes que alcanzan una respuesta (estudio BO21223/GALLIUM).
- Pacientes con LNHi que no han respondido o han progresado durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un régimen con rituximab tratados con Gazyva más bendamustina seguido de Gazyva en mantenimiento en algunos pacientes, en comparación con bendamustina sola (estudio GAO4753g/GADOLIN).

Las incidencias presentadas en la Tabla 7 (todos los grados y Grados 3-5) son la incidencia más alta de las RAM notificadas en cualquiera de los tres estudios.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla de reacciones adversas

Tabla 7. Resumen de las RAM que se produjeron en los pacientes[#] tratados con Gazyva + quimioterapia*.

Clasificación por órganos y sistemas Frecuencia	Todos los Grados Gazyva + quimioterapia* (LLC, LNHi) seguido de Gazyva en mantenimiento (LNHi)	Grados 3-5[†] Gazyva + quimioterapia* (LLC, LNHi) seguido de Gazyva en mantenimiento (LNHi)
Infecciones e infestaciones		
<i>Muy frecuente</i>	Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis [§] , infección del tracto urinario, neumonía, herpes zoster [§] , nasofaringitis.	
<i>Frecuente</i>	Herpes oral, rinitis, faringitis, infección pulmonar, gripe.	Infecciones del tracto urinario, neumonía, infección pulmonar, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, herpes zoster
<i>Poco frecuente</i>	Reactivación de hepatitis B	Nasofaringitis, rinitis, gripe, herpes oral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
<i>Frecuente</i>	Carcinoma de células escamosas de la piel, carcinoma de células basales.	Carcinoma de células escamosas de la piel, carcinoma de células basales
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
<i>Muy frecuente</i>	Neutropenia [§] , trombocitopenia, anemia, leucopenia	Neutropenia, trombocitopenia
<i>Frecuente</i>	Neutropenia febril	Anemia, leucopenia, neutropenia febril.
<i>Poco frecuente</i>	Coagulación intravascular diseminada ^{##}	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
<i>Frecuente</i>	Síndrome de lisis tumoral, hiperuricemia, hipocalcemia	Síndrome de lisis tumoral, hipocalcemia
<i>Poco frecuente</i>		Hiperuricemia
Trastornos psiquiátricos		
<i>Muy frecuente</i>	Insomnio	
<i>Frecuente</i>	Depresión, ansiedad	
<i>Poco frecuente</i>		Insomnio, depresión, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso		
<i>Muy frecuente</i>	Dolor de cabeza	
<i>Poco frecuente</i>		Dolor de cabeza
<i>Frecuencia no conocida</i>	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	
Trastornos cardiacos		
<i>Frecuente</i>	Fibrilación auricular	Fibrilación auricular
Trastornos vasculares		
<i>Frecuente</i>	Hipertensión	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
<i>Muy frecuente</i>	Tos	

<i>Frecuente</i>	Congestión nasal, rinorrea, dolor orofaríngeo	
<i>Poco frecuente</i>		Tos, dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales		
<i>Muy frecuente</i>	Diarrea, estreñimiento	
<i>Frecuente</i>	Dispepsia, hemorroides, perforación gastrointestinal	Diarrea
<i>Poco frecuente</i>		Estreñimiento, hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
<i>Muy frecuente</i>	Alopecia, prurito	
<i>Frecuente</i>	Eczema	
<i>Poco frecuente</i>		Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
<i>Muy frecuente</i>	Artralgia [§] , dolor de espalda, dolor en las extremidades	
<i>Frecuente</i>	Dolor torácico musculoesquelético, dolor óseo	Dolor en las extremidades
<i>Poco frecuente</i>		Artralgia, dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor óseo
Trastornos renales y urinarios		
<i>Frecuente</i>	Disuria, incontinencia urinaria	
<i>Poco frecuente</i>		Disuria, incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
<i>Muy frecuente</i>	Pirexia, astenia, fatiga	
<i>Frecuente</i>	Dolor torácico	Pirexia, astenia, fatiga
<i>Poco frecuente</i>		Dolor torácico
Exploraciones complementarias		
<i>Frecuente</i>	Recuento disminuido de leucocitos, recuento disminuido de neutrófilos, aumento de peso	Recuento disminuido de leucocitos, recuento disminuido de neutrófilos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
<i>Muy frecuente</i>	Reacciones relacionadas con la perfusión	Reacciones relacionadas con la perfusión
<p>[#]Sólo se notificó la frecuencia más alta observada en los ensayos (basado en los estudios BO21004/pacientes con LLC no tratados previamente, BO21223/pacientes con LNHi avanzado no tratados previamente y GAO4753g/pacientes con LNHi refractarios a rituximab)</p> <p>^{##}Se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada, incluidos acontecimientos mortales, en estudios clínicos y en la vigilancia posterior a la comercialización de pacientes tratados con Gazyva (ver sección 2.4).</p> <p>[†] No se han observado reacciones adversas Grado 5 con una diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento</p> <p>[*] Quimioterapia: Clorambucilo en LLC, bendamustina, CHOP, CVP en LNHi incluyendo LF</p> <p>[§] observado también durante el tratamiento de mantenimiento con una incidencia al menos 2% mayor en el grupo de Gazyva (BO21223)</p>		

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las incidencias presentadas en las siguientes secciones, si se refieren a LNHi son la incidencia más alta de las RAM notificadas en cualquiera de los estudios pivotaes (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

El estudio MO40597 fue diseñado para evaluar el perfil de seguridad de las perfusiones de corta duración (aproximadamente 90 minutos) a partir del Ciclo 2, en pacientes con LF no tratado previamente (véase la sección 3.1 Propiedades farmacodinámicas).

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP)

Los síntomas asociados con RRP notificados más frecuentemente ($\geq 5\%$) fueron náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareo, fatiga, escalofríos, pirexia, hipotensión, rubefacción, hipertensión, taquicardia, disnea y malestar en el pecho. También se notificaron síntomas respiratorios como broncoespasmo, irritación de la laringe y la garganta, sibilancias, edema laríngeo y síntomas cardíacos como fibrilación auricular (véase la sección 2.4).

Leucemia Linfática Crónica

La incidencia de RRP fue mayor en el grupo de Gazyva más clorambucilo en comparación con el grupo de rituximab con clorambucilo. La incidencia de RRP fue del 66 % con la perfusión de los primeros 1000 mg de Gazyva (el 20 % de los pacientes experimentó una RRP de grado 3-4). En total, el 7 % de los pacientes experimentó una RRP que llevó a la suspensión de Gazyva. La incidencia de RRP en las perfusiones siguientes fue del 3 % con la segunda dosis de 1000 mg y del 1 % con las dosis siguientes. No se notificaron RRP de grado 3-5 después de las primeras perfusiones de 1000 mg del ciclo 1.

Se observó una reducción en la incidencia de las RRP de todos los Grados, en los pacientes para los que se tomaron las medidas recomendadas para la prevención de RRP según se describe en la sección 2.2. Las tasas de RRP de Grado 3-4 (que se observaron en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de la implementación de las medidas de prevención.

Linfoma no Hodgkin indolente incluyendo Linfoma Folicular

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

Tras el ciclo 1, la incidencia de RRP en perfusiones posteriores fue comparable entre los grupos de Gazyva y del comparador. En general, el 4% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión, dando lugar a la interrupción de Gazyva.

Perfusión de Corta Duración en pacientes con Linfoma Folicular

En el estudio MO40597, en el que se evaluó la seguridad de la PCD, una mayor proporción de pacientes presentaron RRP de cualquier grado en el Ciclo 2 en comparación con la proporción de pacientes que presentaron RRP después de perfusión estándar en el Ciclo 2 en el estudio BO21223 (10/99 [10,1%] frente a 23/529 [4,3%] respectivamente; las RRP atribuidas por el investigador a cualquier componente de la terapia de estudio). Ningún paciente presentó RRP de grado ≥ 3 después de la PCD en el ciclo 2 en el estudio MO40597; 3/529 (0,6%) presentaron RRP de grado ≥ 3 en el ciclo 2 en el estudio BO21223. Los signos y síntomas de la RRP fueron similares en ambos estudios.

Las reacciones relacionadas con la perfusión observadas en el estudio MO40597 / GAZELLE se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8 Estudio MO40597/GAZELLE Perfusión de Corta Duración: Reacciones relacionadas con la Perfusión^a por Ciclo (Población Evaluable de Seguridad)

CTCAE Grado	C1 En general (perfusión estándar)	C1 ^b por día				C2 ^c	C3	C4	C5	C6	C7	Sobre todos los ciclos de inducción
		Día 1	Día 2 ^d	Día 8	Día 15							
Todos los grados	65/113 (57,5%)	57/113 (50,4%)	4/51 (7,8%)	6/112 (5,4%)	5/111 (4,5%)	13/110 (11,8%)	9/108 (8,3%)	7/108 (6,5%)	6/107 (5,6%)	5/105 (4,8%)	2/55 (3,6%)	71/113 (62,8%)
Grado ≥3	6/113 (5,3%)	5/113 (4,4%)	1/51 (2,0%)	0	0	0	0	0	1/107 (0,9%)	0	0	7/113 (6,2%)

C=ciclo; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE por sus siglas en inglés); RRP=reacción relacionada con la perfusión

^a Reacción relacionada con la perfusión definida como cualquier evento que ocurrió durante o dentro de las 24 horas posteriores al final de la perfusión del tratamiento de estudio y que el investigador consideró que estaban relacionadas con cualquier componente de la terapia.

^b C1 comprendió tres perfusiones a la velocidad de perfusión estándar, administradas a intervalos semanales

^c Los pacientes recibieron perfusiones de corta duración a partir de C2. El denominador en C2 y ciclos posteriores representa el número de pacientes que recibieron PCD en ese ciclo.

^d Pacientes tratados con bendamustina en el Día 2 del Ciclo1.

Neutropenia e infecciones

Leucemia Linfática Crónica

La incidencia de neutropenia fue mayor en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo (41%) que en el grupo tratado con rituximab más clorambucilo, y se resolvió espontáneamente o con el uso de factores estimulantes de las colonias de granulocitos. La incidencia de infección fue del 38 % en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo y del 37 % en el grupo tratado con rituximab más clorambucilo (se notificaron acontecimientos de grado 3-5 en el 12 % y en el 14 % de los pacientes, respectivamente, y acontecimientos mortales en <1 % en ambos grupos de tratamiento). También se notificaron casos de neutropenia prolongada (2 % en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo y 4 % en el grupo tratado con rituximab más clorambucilo) y neutropenia de inicio tardío (16 % en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo y 12 % en el grupo tratado con rituximab más clorambucilo) (véase la sección 2.4).

Linfoma no Hodgkin indolente incluyendo Linfoma Folicular

La incidencia de neutropenia de Grado 1-4 (50%) fue mayor frente al grupo comparador, con un riesgo mayor durante el período de inducción. La incidencia de neutropenia prolongada y neutropenia tardía fue del 3% y 8%, respectivamente. La incidencia de infección fue del 81% en el grupo tratado con Gazyva más quimioterapia (se notificaron acontecimientos de Grado 3-5 en el 22% de los pacientes, y acontecimientos mortales en el 3% de los pacientes). Los pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis tuvieron una menor tasa de infecciones de Grado 3-5 (véase la sección 2.4).

Perfusión de Corta Duración en pacientes con Linfoma Folicular

En el estudio MO40597, en el que se evaluó la seguridad de la PCD, se notificó neutropenia como reacción adversa en una mayor proporción de pacientes en comparación con el estudio BO21223 en el que los pacientes recibieron perfusión de duración estándar (69/113 [61,1%] vs 247/595 [41,5%] respectivamente, durante la inducción). La mediana y el rango de los valores del recuento de neutrófilos fueron similares en ambos estudios en cada tiempo de evaluación. Se notificó neutropenia febril en una proporción similar de pacientes en MO40597 y BO21223 (6/113 [5,3%] vs 31/595 [5,2%], respectivamente). Se notificó infección con menos frecuencia en el estudio MO40597 que en el estudio BO21223 (45/113 [39,8%] vs 284/595 [47,7%], respectivamente).

Trombocitopenia y acontecimientos hemorrágicos

Leucemia Linfática Crónica

La incidencia de trombocitopenia fue mayor en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo que en el grupo tratado con rituximab más clorambucilo, (16% vs 7%) especialmente durante el primer ciclo. El 4 % de los pacientes tratados con Gazyva más clorambucilo experimentó trombocitopenia aguda (dentro de las 24 horas posteriores a la perfusión de Gazyva) (véase la sección 2.4). La incidencia total de acontecimientos hemorrágicos fue similar en el grupo tratado con Gazyva y en el grupo tratado con rituximab. El número de acontecimientos hemorrágicos mortales fue similar en los grupos de tratamiento; sin embargo, todos los acontecimientos en pacientes tratados con Gazyva fueron notificados en el ciclo 1. No fue notificado ningún acontecimiento de trombocitopenia Grado 5. No se ha establecido una relación clara entre los acontecimientos de trombocitopenia y hemorrágicos.

Linfoma no Hodgkin indolente incluyendo Linfoma Folicular

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

Perfusión de Corta Duración en pacientes con linfoma folicular

En el estudio MO40597, en el que se evaluó la seguridad de la PCD, se notificó trombocitopenia como reacción adversa en una mayor proporción de pacientes en comparación con el estudio BO21223 en el que los pacientes recibieron una perfusión de duración estándar (21/113 [28,6%] vs 63/595 [10,6%], respectivamente, durante la inducción). La mediana y el rango de los valores del recuento de plaquetas fueron similares en ambos estudios en cada tiempo de evaluación. Ningún evento de trombocitopenia reportado en MO40597 se asoció con hemorragia.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Leucemia Linfática Crónica

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

Linfoma no Hodgkin indolente incluyendo Linfoma Folicular

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

Insuficiencia renal

Leucemia Linfática Crónica

En el estudio pivotal BO21004/LLC11, el 27 % de los pacientes (90 de 336) tratados con Gazyva más clorambucilo tenían insuficiencia renal moderada (ClCr < 50 mL/min). Estos pacientes experimentaron más acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos mortales que los pacientes con un ClCr \geq 50 mL/min (véase las secciones 2.2, 2.4 y 3.2). Los pacientes con un ClCr < 30 mL/min fueron excluidos del estudio (véase la sección 3.1).

Linfoma no Hodgkin indolente incluyendo Linfoma Folicular

En los estudios pivotaes (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) en pacientes con LNHi, el 5% (35 de 698) y el 7% (14 de 204) de los pacientes tratados con Gazyva, respectivamente, tenían insuficiencia renal moderada (ClCr < 50 mL/min). Estos pacientes experimentaron más acontecimientos adversos graves, acontecimientos adversos de Grado 3 a 5 y acontecimientos adversos que llevaron a la retirada del tratamiento (solo pacientes en BO21223) que los pacientes con un ClCr \geq 50 mL/min (véase la sección 2.2 y 3.2). Los pacientes con un ClCr < 40 mL/min fueron excluidos de los estudios (véase la sección 3.1).

Información de seguridad adicional obtenida de la experiencia de los estudios clínicos

Empeoramiento de patologías cardiacas preexistentes

Han ocurrido casos de arritmias (tales como fibrilación auricular y taquiarritmia), angina pectoris, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca cuando se trató con Gazyva (véase la sección 2.4). Estos acontecimientos pueden ocurrir como parte de una RRP y puede ser mortal.

Anomalías de laboratorio

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Al igual que al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Peru) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono: 01-630-2930.

Los pacientes deben comunicar cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto a su médico o su químico farmacéutico.

2.9 Sobredosis

No se tiene experiencia de sobredosis en los estudios clínicos en humanos. En estudios clínicos con Gazyva, se administraron dosis desde 50 mg hasta 2000 mg inclusive por perfusión. La incidencia y la intensidad de las reacciones adversas notificadas en estos estudios no parecieron depender de la dosis.

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

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FA03

Mecanismo de acción

Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante anti-CD20 humanizado tipo II del isotipo IgG1 modificado por glicoingeniería. Actúa específicamente sobre el bucle extracelular del antígeno transmembrana CD20 en la superficie de linfocitos pre-B y B maduros malignos y no malignos, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células de plasma normales u otro tejido normal.

La modificación por glicoingeniería de la parte Fc de obinutuzumab aumenta la afinidad por los receptores de FcγRIII en células efectoras inmunes, tales como células natural killer (NK), macrófagos y monocitos, en comparación con los anticuerpos que no han sido modificados por glicoingeniería.

En estudios preclínicos, obinutuzumab induce la muerte celular directa y media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) mediante el reclutamiento de células efectoras inmunes FcγRIII positivas. Además, in vivo, obinutuzumab media un bajo grado de citotoxicidad dependiente de complemento (CDC). En comparación con el anticuerpo tipo I, obinutuzumab, un anticuerpo tipo II, se caracteriza por una mayor inducción de muerte celular directa con una reducción concomitante de la CDC a una dosis equivalente. Obinutuzumab, anticuerpo modificado por glicoingeniería, se caracteriza por una mayor ADCC y ADCP en comparación con los anticuerpos no modificados por glicoingeniería a una dosis equivalente. En modelos con animales, obinutuzumab media una potente depleción de células B y eficacia antitumoral.

En el estudio clínico pivotal en pacientes con LLC(BO21004/CLL11), el 91 % de los pacientes evaluables (40 de 44) tratados con Gazyva experimentó depleción de células-B (definido como recuentos de células B CD19+ <0,07 × 10⁹/L) al finalizar el periodo de tratamiento y se mantuvo la depleción durante los primeros 6 meses de seguimiento. Se observó una recuperación de las células-B dentro de los 12 a 18 meses de seguimiento en el 35 % de los pacientes (14 de 40) sin progresión de la enfermedad y en el 13 % (5 de 40) con progresión de la enfermedad.

En el estudio clínico pivotal en pacientes con LNHi (GAO4753/GADOLIN), el 97% de los pacientes evaluables (171 de 176) tratados con Gazyva experimentaron depleción de células B, al final del periodo de tratamiento, y el 97% (61 de 63) mantuvo la depleción transcurridos 6 meses tras la última dosis. Se observó una recuperación de las células B dentro de los 12-18 meses de seguimiento en el 11% de los pacientes evaluables (5 de 46).

Eficacia clínica y seguridad

Leucemia Linfática Crónica

Se llevó a cabo un estudio clínico de fase III internacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado, en dos etapas y tres grupos (BO21004/CLL11) para investigar la eficacia y seguridad de Gazyva más clorambucilo (GClb)

comparado con rituximab más clorambucilo (RClb) o clorambucilo (Clb) en monoterapia, en pacientes con LLC no tratados previamente y con comorbilidades.

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

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

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

En la mayoría de los pacientes, Gazyva se administró por vía intravenosa con una dosis inicial de 1000 mg el día 1, el día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento. A fin de reducir la cantidad de reacciones relacionadas con la perfusión en los pacientes, se realizó una modificación y 140 pacientes recibieron la primera dosis de Gazyva en 2 días (Día 1 [100 mg] y Día 2 [900 mg]) (véase las secciones 2.2 y 2.4). En los ciclos de tratamiento posteriores (ciclos 2 a 6), los pacientes recibieron 1000 mg de Gazyva el día 1 solamente. El clorambucilo se administró por vía oral a razón de 0,5 mg/kg de peso corporal el día 1 y el día 15 en todos los ciclos de tratamiento (1 a 6).

Los datos demográficos y las características basales estuvieron bien equilibrados entre los distintos grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes eran caucásicos (95 %) y de sexo masculino (61 %). La mediana de edad fue de 73 años, y un 44 % de los pacientes tenía 75 años o más. Al inicio, el 22 % de los pacientes estaba en estadio de Binet A; el 42 %, en estadio de Binet B y el 36 %, en estadio de Binet C.

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

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

Los resultados de eficacia para pacientes con LLC no tratada previamente, se resumen en la tabla 9. Las curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) se muestran en las figuras 1-4.

Tabla 9. Resumen de la eficacia del estudio BO21004/CLL11

	Fase 1a		Fase 2	
	Clorambucilo	Gazyva + clorambucilo	Rituximab + clorambucilo	Gazyva + clorambucilo

	N= 118	N= 238	N= 330	N= 333
	Mediana de tiempo de observación de 22,8 meses ^g		Mediana de tiempo de observación de 18,7 meses ^g	
Variable primaria				
<u>SLP evaluada por el investigador (SLP-INV)^a</u>				
Número (%) de pacientes con evento	96 (81.4%)	93 (39.1%)	199 (60.3%)	104 (31.2%)
Mediana de duración hasta el evento (meses)	11.1	26.7	15.2	26.7
Hazard ratio (IC 95%)	0.18 [0.13; 0.24]		0.39 [0.31; 0.49]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada ^b)	<0.0001		<0.0001	
Variables secundarias destacables				
<u>SLP evaluada por CRI (SLP-CRI)^a</u>				
Número (%) de pacientes con evento	90 (76.3%)	89 (37.4%)	183 (55.5%)	103 (30.9%)
Mediana de duración hasta el evento (meses)	11.2	27.2	14.9	26.7
Hazard ratio (IC 95%)	0.19 [0.14; 0.27]		0.42 [0.33; 0.54]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada ^b)	<0.0001		<0.0001	
<u>Tasa de respuesta al final del tratamiento</u>				
Número de pacientes incluidos en el análisis	118	238	329	333
Respondedores (%)	37 (31.4%)	184 (77.3%)	214 (65.0%)	261 (78.4%)
No respondedores (%)	81 (68.6%)	54 (22.7%)	115 (35.0%)	72 (21.6%)
Diferencia en tasa de respuesta (IC 95%)	45.95 [35.6; 56.3]		13.33 [6,4; 20.3]	
Valor p (prueba de chi cuadrado)	<0.0001		0.0001	
Numero de respondedores totales ^c (%)	0 (0.0%)	53 (22.3%)	23 (7.0%)	69 (20.7%)
<u>Remisión molecular al final del tratamiento^d</u>				
Número de pacientes incluidos en el análisis	90	168	244	239
EMR negativa ^e (%)	0 (0%)	45 (26.8%)	6 (2.5%)	61 (25.5%)
EMR positiva ^f (%)	90 (100%)	123 (73.2%)	238 (97.5%)	178 (74.5%)
Diferencia en tasa EMR, (IC 95%)	26.79 [19.5; 34.1]		23.06 [17.0; 29.1]	
<u>Supervivencia libre de evento</u>				
Número (%) de pacientes con evento	103 (87.3%)	104 (43.7%)	208 (63.0%)	118 (35.4%)
Mediana de duración hasta el evento (meses)	10.8	26.1	14.3	26.1
Hazard ratio (IC 95%)	0.19 [0.14; 0.25]		0.43 [0.34; 0.54]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada ^b)	<0.0001		<0.0001	
<u>Tiempo hasta nuevo tratamiento antileucémico</u>				
Número (%) de pacientes con evento	65 (55.1%)	51 (21.4%)	86 (26.1%)	55 (16.5%)
Mediana de duración hasta el evento (meses)	14.8	-NA	30.8	NA-
Hazard ratio (IC 95%)	0,24 [0.16; 0.35]		0.59 [0.42; 0.82]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada ^b)	<0.0001		<0.0018	
<u>Supervivencia global</u>				
Número (%) de pacientes con evento	57(48.3%)	93 (39.1%)	147 (44.5%)	121 (36.3%)
Mediana de duración hasta el evento (meses)	66.7	NA	73.1	NA
Hazard ratio (IC 95%)	0.68 [0.49; 0.94]		0.76 [0.60; 0.97]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada ^b)	0.0196		0.0245	

CRI: Comité de Revisión Independiente, SLP: supervivencia libre de progresión; HR: hazard ratio; IC: intervalos de confianza, EMR: enfermedad mínima residual, NA= No alcanzado

^a Definido como el tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento de progresión, recaída o muerte por cualquier causa según la valoración del investigador

^b Estratificado por el estadio de Binet al inicio

^c Incluye 11 pacientes en el grupo GClb con respuesta completa con recuperación medular incompleta

^d Sangre y médula ósea combinadas

^e La negativización de la EMR se define como un resultado por debajo de 0,0001

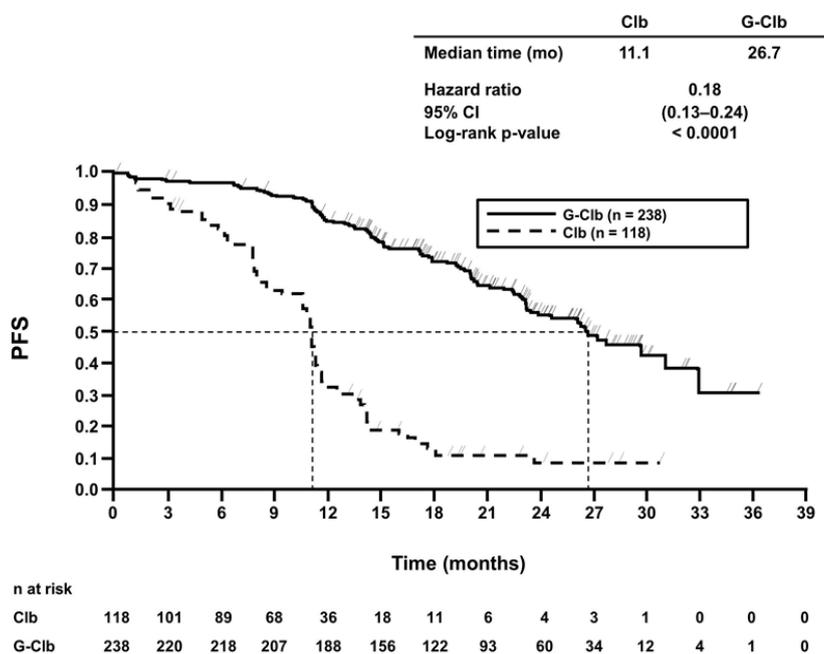
^f Incluye pacientes EMR positivos y pacientes que progresaron o murieron antes de finalizar el tratamiento

^g La mediana de tiempo de observación para los datos de supervivencia global (SG) corresponden a 62,5 meses en Fase 1a y 59,4 meses en Fase 2.

Resultados de los análisis de subgrupos

Los resultados de supervivencia libre de progresión (SLP) del análisis de subgrupos (es decir, sexo, edad, estadios de Binet, ClCr, puntuación CIRS, beta2-microglobulina, estado IGVH, anomalías cromosómicas, recuento de linfocitos al inicio) estuvieron en línea con los resultados observados en la población por intención de tratar. El riesgo de muerte o de progresión de la enfermedad fue menor en el grupo tratado con GClb que en el grupo tratado RClb y en el grupo tratado con Clb, en todos los subgrupos excepto en el subgrupo de pacientes con deleción 17p. En el pequeño subgrupo de pacientes con deleción 17p sólo se observó una tendencia positiva comparado a clorambucilo (HR=0,42, p=0,0892); no se observó beneficio comparado a RClb. Por subgrupos, la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte osciló desde 92% a 58% para GClb frente a Clb en monoterapia y 72% a 29% para GClb frente RClb.

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



CI, confidence interval; PFS, progression-free survival

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

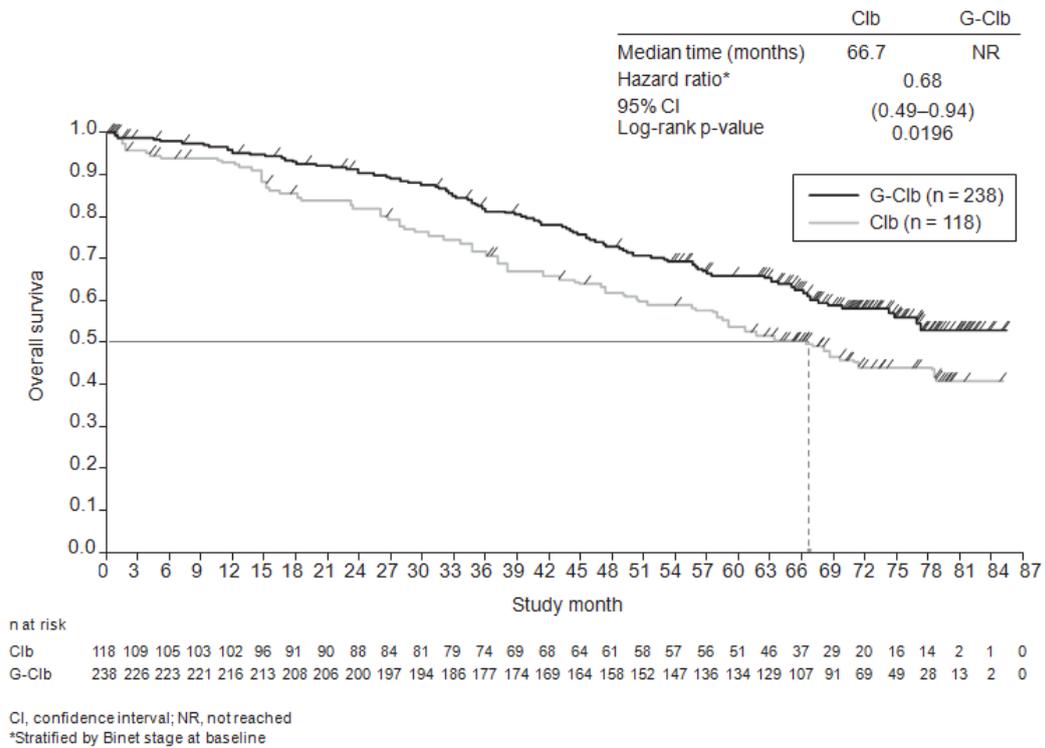


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el investigador en la fase 2 en pacientes con LLC (Estudio BO21004/CLL11)

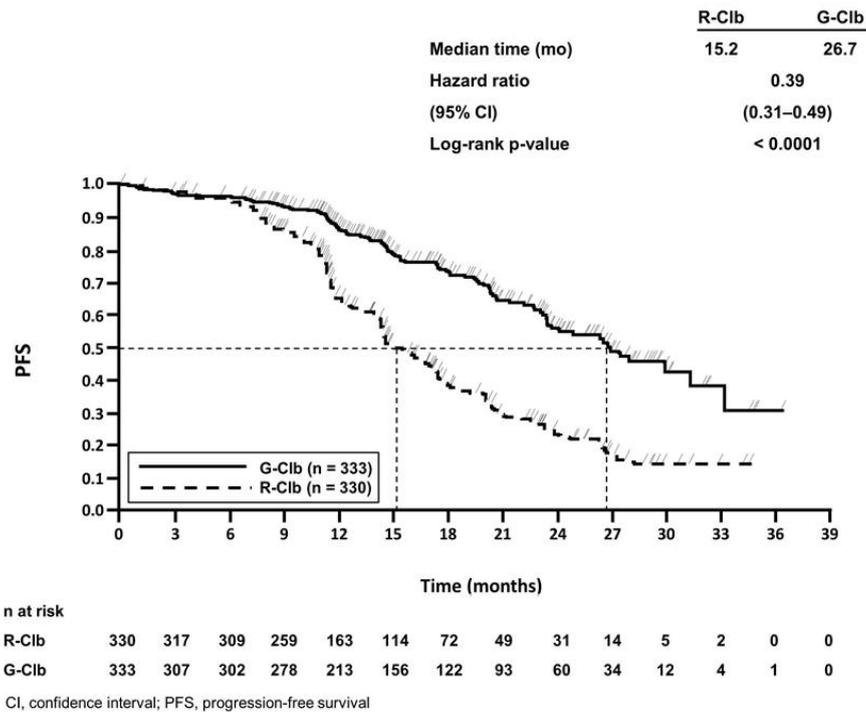
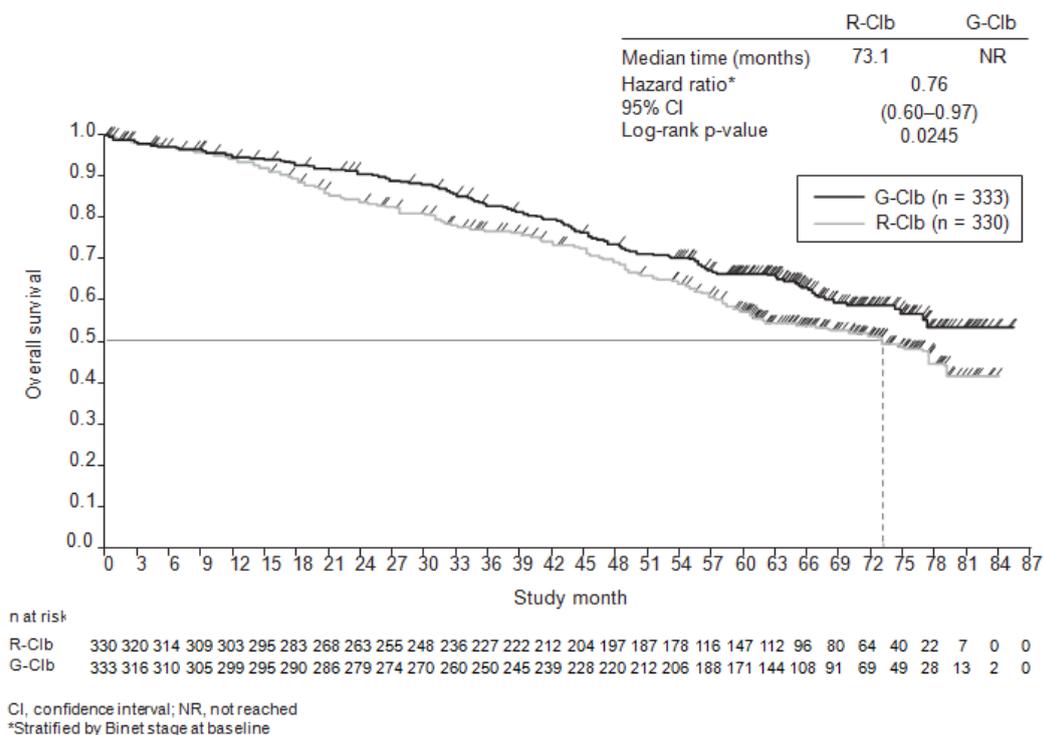


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de SG en la Fase 2 en pacientes con LLC (Estudio BO21004/CLL11)



Calidad de vida

En los cuestionarios QLQC30 y QLQ-LLC-16 llevados a cabo durante el periodo de tratamiento, no se observaron diferencias sustanciales en ninguna de las subescalas. Los datos durante el seguimiento, especialmente sobre el grupo tratado con clorambucilo en monoterapia, son limitados. Sin embargo, no se han detectado diferencias sustanciales en la calidad de vida durante el seguimiento hasta la fecha.

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

Linfoma Folicular

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

En un estudio clínico fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado (BO21223/GALLIUM), se evaluaron 1202 pacientes con LF grado 1-3a avanzado no tratados previamente (estadio II con enfermedad tipo bulky, estadio III/IV). Los pacientes con LF grado 3b fueron excluidos de este estudio. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir Gazyva (n=601 pacientes) o rituximab (n=601 pacientes) en combinación con quimioterapia (bendamustina, CHOP o CVP), seguido de Gazyva o rituximab en mantenimiento en pacientes que alcanzaron una respuesta completa o parcial.

Gazyva se administró por perfusión intravenosa como una dosis de 1000 mg en los Días 1, 8 y 15 del Ciclo 1, y el Día 1 de ciclos posteriores. En total, se administraron seis ciclos de Gazyva (cada 28 días) en combinación con seis ciclos de bendamustina, y un total de ocho ciclos de Gazyva (cada 21 días) en combinación con seis ciclos de CHOP u ocho ciclos de CVP. Gazyva se administró antes de la quimioterapia. Bendamustina se administró de forma intravenosa los días 1 y 2 para todos los ciclos de tratamiento (ciclos 1-6) a razón de 90 mg/m²/día cuando se administra en combinación con Gazyva. Se administró la dosis estándar de CHOP y CVP. Después de los ciclos

6-8, en combinación con quimioterapia, los pacientes respondedores recibieron Gazyva como tratamiento de mantenimiento cada 2 meses hasta progresión de la enfermedad o hasta 2 años.

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

Los resultados de eficacia para los pacientes con LF no tratados previamente se resumen en la Tabla 10. Las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión (SLP) se muestran en la figura 5.

Tabla 10. Resumen de la eficacia del estudio BO21223/ GALLIUM en pacientes con LF no tratados previamente

	Rituximab + Quimioterapia seguido de rituximab en mantenimiento N=601	Gazyva +Quimioterapia seguido de Gazyva en mantenimiento N=601
Variable primaria		
Análisis primario de la SLP[§] evaluada por el investigador (SLP-INV)		
Número (%) de pacientes con evento	144 (24,0%)	101 (16,8%)
HR [IC 95%]	0,66 [0,51, 0,85]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada*)	0,0012	
SLP estimada a los 3 años [%] [IC 95%]	73,3 [68,8, 77,2]	80,0 [75,9, 83,6]
Análisis final de la SLP-INV^{§§}		
Número (%) de pacientes con evento	244 (40,6 %)	206 (34,3 %)
HR [IC 95%]	0,77 [0,64 , 0,93]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada*)	0,0055	
SLP estimada a los 3 años [%] [IC 95%]	75,5 [71,8 , 78,9]	82,4 [79,0 , 85,3]
SLP estimada a los 7 años [%] [IC 95%]	55,7 [51,3 , 59,9]	63,4 [59,0 , 67,4]
Variables destacables		
Análisis primario de la SLP evaluada por CRI (SLP-CRI)		
Número (%) de pacientes con evento	125 (20,8%)	93 (15,5%)
HR [IC 95%]	0,71 [0,54, 0,93]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada*)	0,0138	
Análisis primario del tiempo hasta siguiente tratamiento anti-linfoma[#]		

Número (%) de pacientes con evento HR [IC 95%] Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada*)	111 (18,5%) 0,68 [0,51, 0,91] 0,0094	80 (13,3%)
Análisis primario de la supervivencia global[#]		
Nº (%) de pacientes con evento HR [IC 95%] Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada*)	46 (7,7%) 0,75 [0,49, 1,17] [¶] 0,21 [¶]	35 (5,8%)
Análisis final de la supervivencia global^{§§}		
Nº (%) de pacientes con evento HR [IC 95%] Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada*)	86 (14,3%) 0,86 [0,63, 1,18] 0,36	76 (12,6%)
Análisis primario de la tasa de respuesta global** al final de la inducción[‡] (QT evaluada por INV)[#]		
Respondedores (%) (RC, RP) Diferencia en tasa de respuesta (%) [IC 95%] Valor p (test de Cochran-Mantel- Haenszel)	522 (86,9%) 1,7% [-2,1%, 5,5%] 0,33	532 (88,5%)
Respuesta completa (RC) Respuesta parcial (RP)	143 (23,8%) 379 (63,1%)	117 (19,5%) 415 (69,1%)

CRI: Comité de Revisión Independiente; SLP: supervivencia libre de progresión; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza

* Los factores de estratificación fueron el régimen quimioterápico, el grupo de riesgo clasificado según FLIPI para linfoma folicular, la región geográfica.

[§] Nivel de significancia a este análisis intermedio/análisis primario de eficacia: 0,012, corte de datos a 31 de enero de 2016, mediana de tiempo de observación de 34/35 meses

[§] Análisis final, corte de datos a 30 de julio de 2021, mediana de tiempo de observación de 94 meses

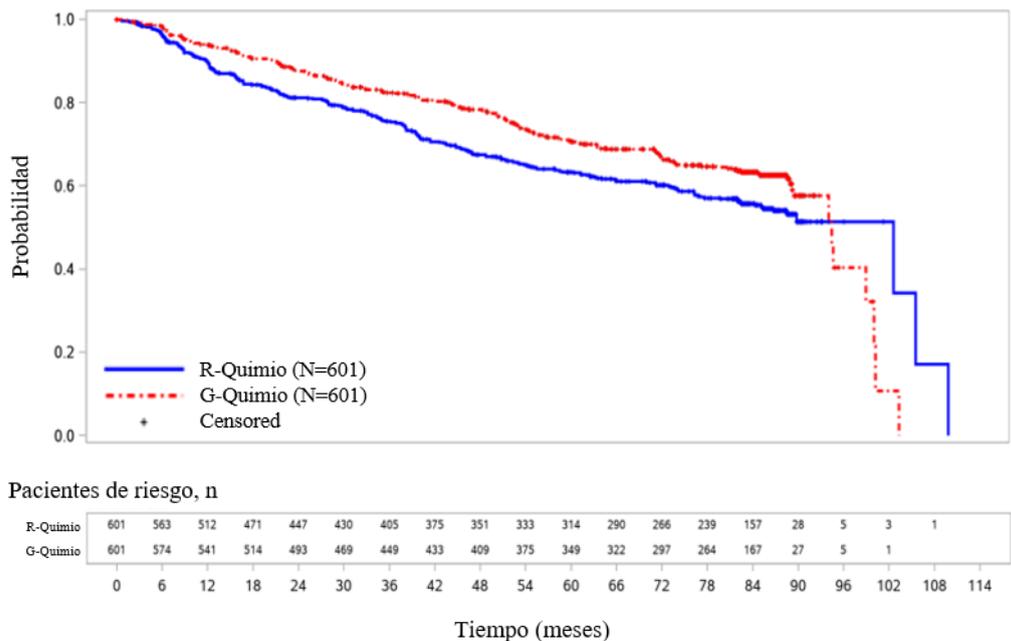
[¶] Datos aún no maduros. No se alcanzó la mediana en el momento del análisis

[#] no ajustado por multiplicidad

** Evaluada conforme a los criterios modificados de Cheson 2007.

[‡] Final de la inducción = final de la fase de inducción, no incluye el mantenimiento en monoterapia.

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por INV en pacientes con LF no tratados previamente (Estudio BO21223/GALLIUM), análisis final*



R-Quimio: Rituximab más quimioterapia, G-Quimio: Gazyva más quimioterapia, HR: cociente de riesgo (hazard ratio), IC: intervalo de confianza

*Análisis final, corte de datos a 30 de julio de 2021, mediana de tiempo de observación de 94 meses

Resultados de los análisis de los subgrupos

Los resultados de los análisis de los subgrupos (no ajustados por multiplicidad) fueron, en general, consistentes con los resultados observados en la población de LF, avalando la robustez del resultado global (análisis primario, corte de datos a 31 de enero de 2016). Los subgrupos evaluados incluyeron IPI, FLIPI, Enfermedad tipo Bulky, Síntomas B basales, Estadio Ann Arbor y ECOG basal. En pacientes con puntuación en la escala FLIPI 0-1 (bajo riesgo), no se observó diferencia entre Gazyva más quimioterapia y rituximab más quimioterapia (INV evaluado SLP HR 1,17 (IC 95% 0,63; 2,19, 40 eventos SLP). Este subgrupo comprendía el 21% (253/1202) de la población ITT LF y experimentó el 16,3% (40/245) de los eventos SLP.

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

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

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

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

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

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

Gazyva se administró por perfusión intravenosa como una dosis de 1000 mg en los días 1, 8 y 15 del ciclo 1, el día 1 de los ciclos 2-6, y en pacientes que no tuvieron progresión de la enfermedad, una vez cada dos meses durante dos años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurriera primero). Bendamustina se administró de forma intravenosa, los días 1 y 2 para todos los ciclos de tratamiento (ciclos 1-6) a razón de 90 mg/m²/día cuando se administra en combinación con Gazyva o 120 mg/m²/día cuando se administra en monoterapia. En pacientes tratados con G+B, el 79,4% de los pacientes recibieron los seis ciclos de tratamiento en comparación con el 66,7% de los pacientes del grupo B.

El análisis principal basado en una evaluación del Comité de Revisión Independiente (CRI) mostró una reducción estadísticamente significativa del 45% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte, en pacientes con LNHi que recibieron G+B seguido de Gazyva en mantenimiento, en comparación con pacientes que recibieron bendamustina en monoterapia. La reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte observada en la población LNHi está impulsada por el subgrupo de pacientes con LF. La mayoría de los pacientes del estudio GAO4753g tenían LF (81,1%). Los resultados de eficacia del análisis principal de la población con LF se muestran en la Tabla 11 y en las Figuras 6 y 8. El 11,6% de los pacientes tenía linfoma de la zona marginal (LZM) y el 7,1% tenía linfoma linfocítico pequeño (LLP). En la población no-LF el HR de la SLP evaluada por el CRI fue 0,94 [95% IC: 0,49, 1,90].

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

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

Tabla 11. Resumen del análisis principal de eficacia del estudio GAO4753g/GADOLIN en pacientes con LF[#]

	Bendamustina N= 166	Gazyva + Bendamustina seguido de Gazyva en mantenimiento N= 155
	Mediana de tiempo de observación: 20 meses	Mediana de tiempo de observación: 22 meses
Variable principal en población con LF		
<u>SLP evaluada por CRI (SLP-CRI)</u>		
Número (%) de pacientes con evento	90 (54.2%)	54 (34.8%)
Mediana de duración hasta el evento (meses IC 95%)	13.8 (11.4; 16.2)	NA (22.5; -)
HR (IC 95%)	0.48 (0.34; 0.68)	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada*)	<0.0001	
Variables secundarias		
<u>SLP evaluada por el investigador (SLP-INV)</u>		
Número (%) de pacientes con evento	102 (61.4%)	62 (40.0%)
Mediana de duración (meses) de SLP (IC 95%)	13.7 (11.0; 15.5)	29.2 (17.5; -)
HR (IC 95%)	0.48 (0,35; 0.67)	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada*)	<0.0001	
<u>Mejor Respuesta Global (MRG) (Evaluada por CRI)[§]</u>		
Número de pacientes incluidos en el análisis	161	153
Respondedores (%) (RC/RP)	124 (77.0%)	122 (79.7%)
Diferencia en tasa de respuesta (IC 95%)	2,72 (-6,74; 12,18)	
Valor p (Test de Cochran-Mantel-Haenszel)	0,6142	
Respondedores totales (%)	31 (19.3%)	24 (15.7%)
Respondedores parciales (%)	93 (57.8%)	98 (64.1%)
Enfermedad estable (%)	18 (11.2%)	13 (8.5%)
<u>Duración de la respuesta (DR) (evaluada por CRI)</u>		
Número de pacientes incluidos en el análisis	127	122
Número (%) de pacientes con evento	74 (58.3%)	36 (29.5%)
Mediana de duración (meses) de DR (IC 95%)	11.9 (8.8; 13.6)	NA (25.4; -)
HR (IC 95%)	0.36 (0.24; 0.54)	
<u>Supervivencia global (aún no madura)</u>		
Número (%) de pacientes con evento	36 (21.7%)	25 (16.1%)
Mediana de duración de evento (meses)	NA	NA
HR (IC 95%)	0.71 (0.43; 1.19)	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada*)	0.1976	

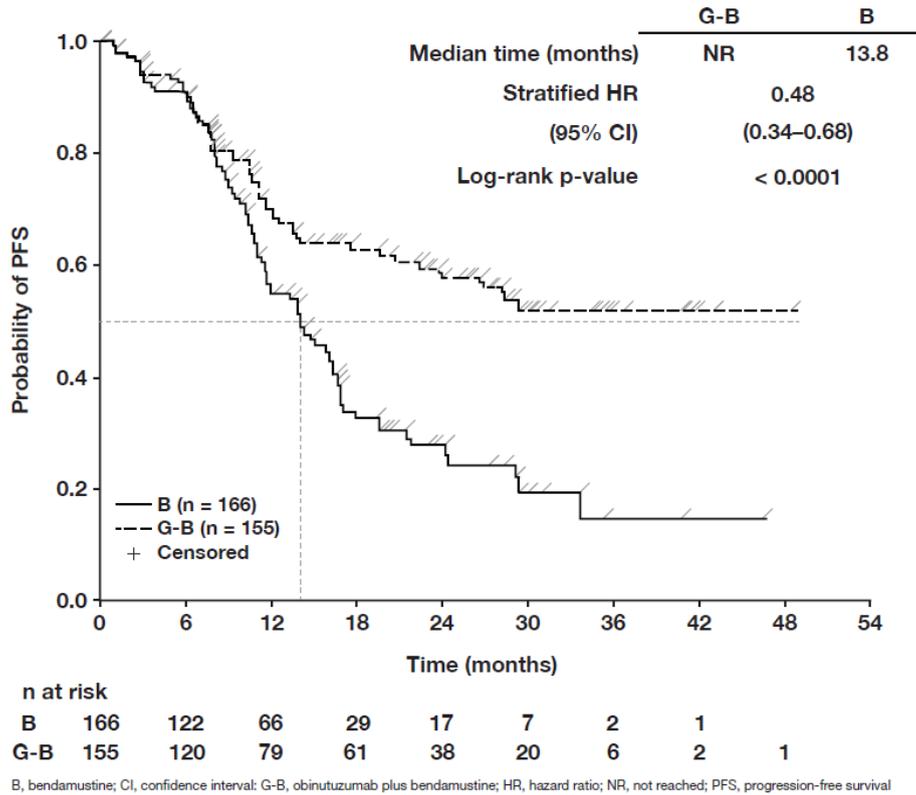
CRI: Comité de Revisión Independiente; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** Intervalos de confianza, **NA** = No alcanzado

[#]Pacientes con LF que no han respondido o han progresado durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un régimen con rituximab

^{*}Los factores de estratificación para el análisis fueron de tipo refractario (rituximab en monoterapia frente a rituximab + quimioterapia) y los tratamientos previos (≤ 2 frente a > 2). Folicular frente a no folicular también fue un factor de estratificación para el estudio, pero no es aplicable en el análisis del subgrupo de pacientes con linfoma folicular (LF).

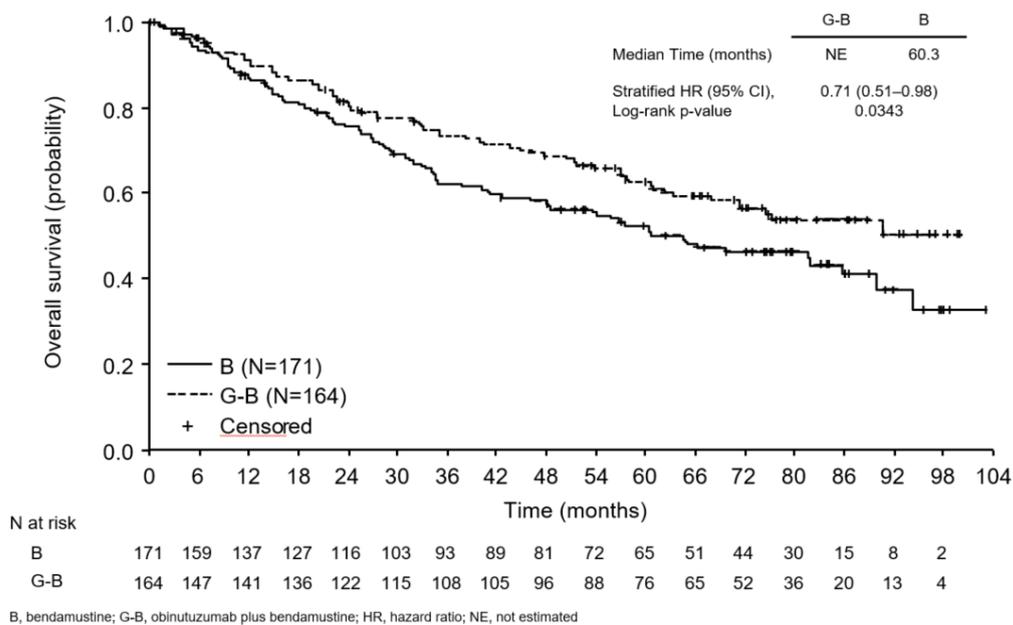
[§] Mejor respuesta dentro de los 12 meses del inicio del tratamiento

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el CRI en pacientes con LF[#] (Estudio GAO4753g/ GADOLIN)



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

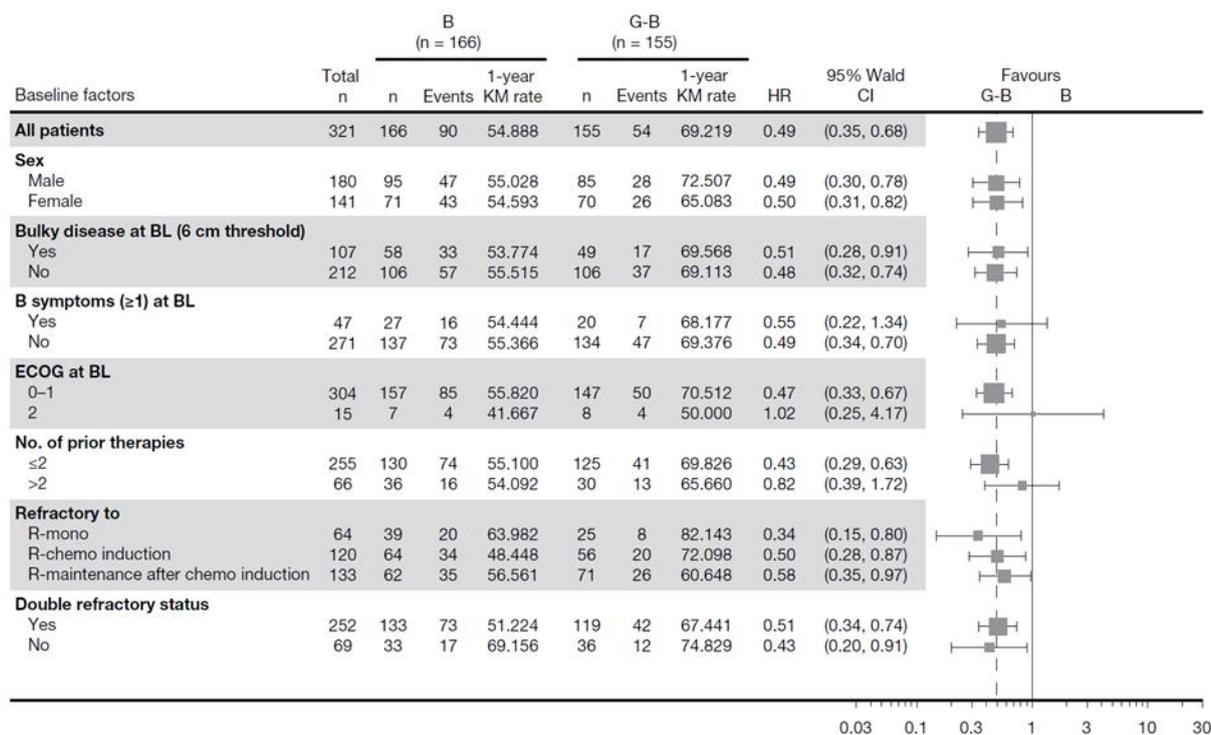
Figura 7. Curva de Kaplan - Meier de SG en pacientes con LF al final del análisis (Estudio GA04753g/GADOLIN)



Resultados de los análisis de los subgrupos

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

Figura 8. SLP en pacientes del subgrupo con LF evaluada por CRI (Estudio GAO4753g/GADOLIN)**



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

*los análisis especificados previamente realizados sobre la población por intención de tratar (ITT se repitieron en la población con LF; el análisis del estado de doble refractario fue exploratorio (es decir, no responde o progresión de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses de la última dosis de un régimen de agente alquilante).

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

Estudio de Perfusión de Corta Duración MO40597 (GAZELLE)

La seguridad de la perfusión de corta duración (PCD) (aproximadamente 90 minutos) de obinutuzumab administrado en combinación con quimioterapia CHOP, CVP o bendamustina se evaluó en un estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo en 113 pacientes con linfoma folicular avanzado no tratado previamente (Estudio MO40597 / GAZELLE).

Los pacientes recibieron el primer ciclo de obinutuzumab a la velocidad de perfusión estándar los días 1, 8 y 15 del Ciclo 1. Los pacientes que no presentaron ninguna RRP de Grado ≥3 durante el primer ciclo recibieron PCD a partir del ciclo 2 en adelante.

La variable primaria del estudio fue la proporción de pacientes que presentaban una RRP de grado ≥3 asociada con la PCD durante el Ciclo 2, entre los que habían recibido previamente 3 administraciones de obinutuzumab a la velocidad de perfusión estándar durante el Ciclo 1 sin presentar una RRP de grado ≥3.

No se observaron RRP de grado ≥3 entre los pacientes que recibieron PCD en el Ciclo 2. Después del Ciclo 2, solo un paciente presentó una RRP de grado 3 (hipertensión en el Ciclo 5). Véase la sección 2.8 Reacciones adversas.

Resultados notificados por el paciente

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

Inmunogenicidad

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen considerablemente de varios factores, como la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología y la solidez del ensayo frente a las cantidades de Gazyva/anticuerpo presentes en la circulación, la manipulación de las muestras, el momento de recogida de las muestras, la medicación concomitante y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a Gazyva con la incidencia de anticuerpos a otros medicamentos puede ser engañosa.

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

Ningún paciente con LNHi tratado en el estudio GAO4753g / GADOLIN desarrolló HAHA (Anticuerpo Humano Anti-Humano) tras el inicio. En el estudio BO21223/ GALLIUM, 1/565 pacientes (0,2% de los pacientes con una valoración post-basal) desarrollaron HAHA al completar la inducción. Aunque no se conoce la importancia clínica de HAHA, no se puede descartar una correlación potencial entre HAHA y la evolución clínica.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Gazyva en todos los grupos de la población pediátrica en LLC y LF (véase la sección 2.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

3.2 Propiedades farmacocinéticas

Se desarrolló un modelo farmacocinético (PK) poblacional para analizar los datos farmacocinéticos en 469 pacientes con LNHi, 342 pacientes con LLC y 130 pacientes con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) de los estudios de fase I, fase II y fase III tratados con obinutuzumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia.

Absorción

Obinutuzumab se administra por vía intravenosa, por lo tanto, no hay absorción. No se han realizado estudios sobre otras vías de administración. A partir del modelo farmacocinético poblacional, después de la perfusión del día 1 del ciclo 6 en pacientes con LLC, la mediana de $C_{m\acute{a}x}$ estimada fue de 465.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y el valor AUC (τ) fue de 8961 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ y en los pacientes con LNHi la mediana de $C_{m\acute{a}x}$ estimada fue de 539.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y el valor AUC (τ) fue de 10956 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución del compartimento central (2.98 L en pacientes con LLC y 2.97 L en pacientes con LNHi), se aproxima al volumen sérico, lo que indica que la distribución está restringida principalmente al plasma y al líquido intersticial.

Biotransformación

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

Eliminación

El aclaramiento de obinutuzumab es de aproximadamente 0.11 L/día en pacientes con LLC y 0.08 L/día en pacientes con LNHi con una mediana de semivida de eliminación de 26.4 días en pacientes con LLC y 36.8 días en pacientes con LNHi. La eliminación de obinutuzumab comprende dos vías paralelas que describen el aclaramiento, una vía de aclaramiento lineal y una vía de aclaramiento no lineal, que cambia en función del tiempo. Durante tratamiento inicial, predomina la vía de aclaramiento de tiempo variable no lineal y, por consiguiente, la vía de aclaramiento principal. A medida que continúa el tratamiento, el impacto de esta vía disminuye y predomina 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 CD20 causa la eliminación rápida de obinutuzumab de la circulación. No obstante, una vez que la mayoría de las células CD20 se une con obinutuzumab, el impacto de la DFFD en la farmacocinética se minimiza.

Relaciones farmacocinéticas / farmacodinámicas

En el análisis farmacocinético poblacional, se comprobó que el sexo es una covariable que explica parte de la variabilidad entre pacientes, con un aclaramiento en estado estacionario 22 % mayor (AC_{ee}) y un volumen de distribución (V) 19 % mayor en pacientes de sexo masculino. No obstante, los resultados del análisis poblacional han demostrado que las diferencias en exposición no son significativas (con una mediana estimada de AUC y C_{máx} en pacientes con LLC de 11282 µg•d/mL y 578,9 µg/mL en pacientes de sexo femenino y de 8451 µg•d/mL y 432,5 µg/mL en pacientes de sexo masculino, respectivamente, en el Ciclo 6 y AUC y C_{máx} en pacientes con LNHi de 13172 µg•d/mL y 635,7 µg/mL en pacientes de sexo femenino y de 9769 µg•d/mL y 481,3 µg/mL en pacientes de sexo masculino, respectivamente), lo que indica que no es necesario ajustar las dosis según el sexo del paciente.

Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional de obinutuzumab demostró que la edad no afectaba a su farmacocinética. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de obinutuzumab entre pacientes de menos de 65 años (n=375), pacientes de entre 65 y 75 años (n=265) y pacientes de más de 75 años (n=171).

Pacientes pediátricos

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar el efecto de obinutuzumab en la fertilidad. En

estudios de toxicidad de dosis repetidas en monos *cynomolgus*, obinutuzumab no presentó efectos adversos en los órganos reproductivos masculinos y femeninos.

Un estudio de toxicidad de desarrollo pre y posnatal mejorado (ePPND) en hembras de monos *cynomolgus* embarazadas no mostró evidencia de efectos teratogénicos. Sin embargo, una dosis semanal de obinutuzumab desde el día 20 post-coital hasta el parto dio como resultado una depleción completa de células B en las crías de monos a unas dosis intravenosas semanales de obinutuzumab de 25 y 50 mg/Kg (2-5 veces la exposición clínica basada en la $C_{máx}$ y AUC). La exposición de las crías 28 días tras el parto sugiere que obinutuzumab puede atravesar la barrera placentaria. Las concentraciones séricas en las crías 28 días después del parto se encontraban en el intervalo de concentraciones del suero materno, mientras que las concentraciones en la leche el mismo día eran muy bajas (menos del 0.5 % de los niveles séricos maternos correspondientes), lo que sugiere que la exposición de las crías se debe haber producido en el útero. Los recuentos de células B volvieron a los niveles normales y la función inmunológica se restableció durante los 6 meses posteriores al nacimiento.

En un estudio de 26 semanas de duración en monos *cynomolgus*, se observaron reacciones de hipersensibilidad y se atribuyeron al reconocimiento extraño del anticuerpo humanizado (basado en una exposición clínica de 0.7-6 veces sobre los valores de $C_{máx}$ y AUC en estado estacionario después de la administración semanal de 5, 25 y 50 mg/kg. Los hallazgos incluyeron reacciones anafilácticas o anafilactoides agudas y una mayor prevalencia de inflamación sistémica e infiltrados compatibles con reacciones de hipersensibilidad mediadas por el complejo inmune, como arteritis/periarteritis, glomerulonefritis e inflamación serosal/adventicial. Estas reacciones llevaron a la terminación no planificada de 6/36 animales tratados con obinutuzumab durante las fases de dosificación y recuperación; estos cambios fueron parcialmente reversibles. No se ha observado toxicidad renal con relación causal atribuible a obinutuzumab en seres humanos.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

- L-histidina
- Clorhidrato de L-histidina monohidrato
- Trehalosa dihidrato
- Poloxámero 188
- Agua para inyección

4.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 4.6.

4.3 Período de validez

Vial cerrado

36 meses.

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

Tras dilución

Tras la dilución se ha demostrado una estabilidad química y física en solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9 %) a concentraciones de 0.4 mg/mL a 20 mg/mL durante 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C seguido de 48 horas (incluido el tiempo de perfusión) a una temperatura ≤ 30 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución de perfusión preparada se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a su uso son

responsabilidad del usuario y, normalmente, no deben exceder las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en un refrigerador (entre 2 y 8 °C).

No congelar. No agitar.

Conservar el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, véase la sección 4.3.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro tipo I con tapón de goma, conteniendo 40 mL de concentrado para solución para perfusión.

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la dilución

Gazyva se debe preparar por un profesional sanitario en condiciones asépticas. No agitar el vial. Utilice una aguja y una jeringa estéril para preparar Gazyva.

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

Extraer 40 mL de concentrado del vial y diluir en bolsas de perfusión de policloruro de vinilo (PVC) o de poliolefina sin PVC que contengan solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %).

Ciclo 1 - sólo en pacientes con LLC

En la dosis inicial de 1000 para distinguir entre las dos bolsas de perfusión, se recomienda utilizar bolsas de distintos tamaños para diferenciar entre la dosis de 100 mg para el día 1 del ciclo 1 y la dosis de 900 mg para el día 1 (continuación) o día 2 del ciclo 1. Para preparar las 2 bolsas de perfusión, extraer 40 mL de concentrado del vial y diluir 4 mL en una bolsa de perfusión de 100 mL de PVC o de poliolefina sin PVC y los restantes 36 mL en una bolsa de perfusión de 250 mL de PVC o de poliolefina sin PVC que contenga solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %). Identifique claramente cada bolsa de perfusión. Para las condiciones de conservación de las bolsas de perfusión, véase la sección 4.3.

Dosis de Gazyva que se debe administrar	Cantidad requerida de concentrado de Gazyva	Tamaño de bolsa de perfusión de PVC o de poliolefina sin PVC
100 mg	4 mL	100 mL
900 mg	36 mL	250 mL
1000 mg	40 mL	250 mL

No utilice otros diluyentes, como solución de glucosa (5 %) (Véase la sección 4.2).

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

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

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

- Bolsas de PVC, polietileno (PE), polipropileno o poliolefina.
- Juegos de perfusión de PVC, poliuretano (PUR) o PE.
- Filtros en línea opcionales con superficies de contacto con el producto de polietersulfona (PES), una

ayuda de perfusión con válvula de tres vías hecha de policarbonato (PC), y catéteres hechos de polieteruretano (PEU).

Eliminación

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

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de revisión: Julio 2023

Producto biológico: Guárdese fuera del alcance de los niños