



Aprobado: infusión de ~90 minutos*

GAZYVA: para el linfoma folicular que no ha respondido al tratamiento o se ha vuelto a manifestar después de este

*Iniciar desde el ciclo 2 en adelante para los pacientes con LF elegibles que no presenten una RRI grave o potencialmente mortal durante el ciclo 1. El ciclo 1 debe administrarse a una velocidad de infusión estándar.

GAZYVA es un medicamento de venta con receta que se usa con el fármaco de quimioterapia, bendamustina, seguido de GAZYVA solo para el linfoma folicular (LF) en adultos que no respondieron a un régimen que contiene rituximab o cuyo LF volvió a manifestarse después de ese tratamiento.

¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD MÁS IMPORTANTE QUE DEBO CONOCER SOBRE GAZYVA?

Informe de inmediato a su médico sobre cualquier efecto secundario que presente. GAZYVA puede causar efectos secundarios que pueden tornarse graves o potencialmente mortales, incluidos los siguientes:

- **Virus de la hepatitis B (VHB):** la hepatitis B puede causar insuficiencia hepática y la muerte. Si tiene antecedentes de infección por hepatitis B, GAZYVA podría provocar que se vuelva a manifestar. No debe recibir GAZYVA si tiene enfermedad hepática de hepatitis B activa. Su médico o el equipo de atención médica deberá hacerle pruebas de detección de hepatitis B antes y monitorearlo durante y después de su tratamiento con GAZYVA. A veces, esto requerirá tratamiento para la hepatitis B. Los síntomas de la hepatitis incluyen: empeoramiento de la fatiga y coloración amarilla de la piel o los ojos
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):** la LMP es una infección cerebral infrecuente y grave causada por un virus. La LMP puede ser mortal. Su sistema inmunitario debilitado podría ponerlo en riesgo. Su médico lo observará para detectar síntomas. Los síntomas de la LMP incluyen: confusión, dificultad para hablar o caminar, mareos o pérdida del equilibrio y problemas visuales

Consulte las páginas 16 a 22 y la información de prescripción completa que se adjunta para conocer la información de seguridad importante adicional, incluidas las ADVERTENCIAS EN LOS RECUADROS.

**GAZYVA**
obinutuzumab
injection | 1,000mg/40mL

Este folleto le proporcionará información sobre lo siguiente:

- Linfoma folicular que no ha respondido al tratamiento con un régimen que contiene rituximab o se ha vuelto a manifestar después de ese tratamiento
- Tratamiento con GAZYVA® (obinutuzumab), incluido cómo actúa GAZYVA y qué puede esperar del tratamiento

Comuníquese con el equipo de tratamiento de atención médica si tiene alguna pregunta.

¿Quién no debe recibir GAZYVA?

- **NO** reciba GAZYVA si ha tenido una reacción alérgica (p. ej., anafilaxia o enfermedad del suero) a GAZYVA. Informe a su proveedor de atención médica si ha tenido una reacción alérgica al obinutuzumab o a cualquier otro ingrediente de GAZYVA en el pasado

La información proporcionada en este folleto tiene fines informativos únicamente. No pretende reemplazar el asesoramiento médico de su médico.

En este folleto:

Acerca del linfoma folicular	4
Acerca del linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento	6
Objetivos y opciones de tratamiento	8
Acerca de GAZYVA® (obinutuzumab)	10
Qué esperar del tratamiento con GAZYVA	14
Información de seguridad de GAZYVA	16
Efectos secundarios más frecuentes	21
Glosario	23
Apoyo y recursos	25
Hablar con su médico	28
Notas	29
Contactos	31

Los términos médicos subrayados y en negrita utilizados en esta guía se definirán en el Glosario.

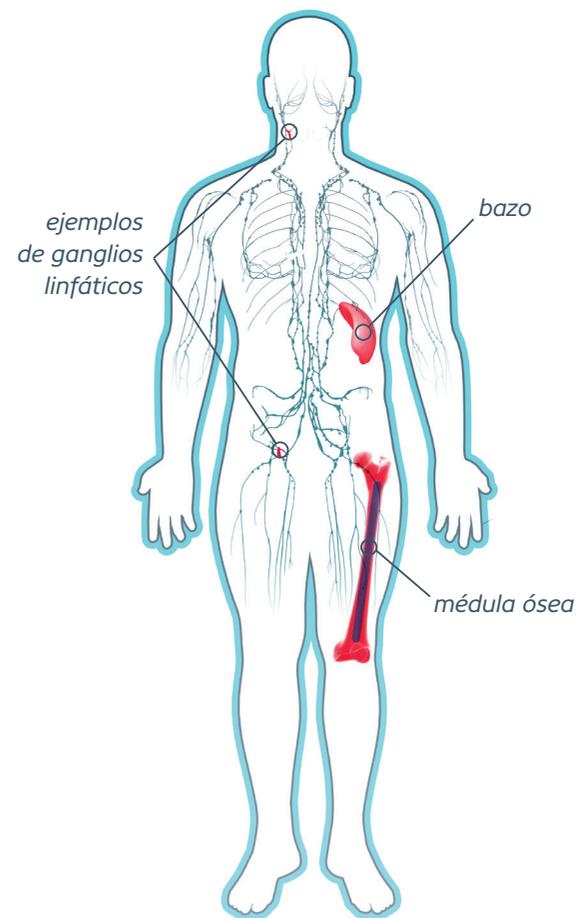
¿Qué es el linfoma folicular?

El linfoma no Hodgkin (LNH) es un cáncer de la sangre que involucra a los **linfocitos**, los glóbulos blancos que ayudan a combatir infecciones. Los linfocitos anormales se acumulan en los **ganglios linfáticos**, la **médula ósea** y el **bazo**. El LNH puede ser indolente (de crecimiento lento) o agresivo.

El **linfoma folicular** es el tipo más frecuente de LNH indolente y puede ser una enfermedad crónica.

Comprender el linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento

Si su médico se refiere a su linfoma folicular como “**recidivante**”, esto podría significar que se ha vuelto a manifestar después de responder a un tratamiento previo. Si su linfoma folicular no ha respondido a un tratamiento previo, su médico puede referirse a su enfermedad como “**resistente al tratamiento**”.



¿Cuáles son los síntomas del linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento?

Cuando el linfoma folicular de un paciente no ha respondido al tratamiento o se ha vuelto a manifestar después de este, los síntomas pueden ser similares a los síntomas que estaban presentes en el diagnóstico inicial y también pueden variar de un paciente a otro. Es importante que preste atención a la manera en que el linfoma folicular puede estar afectándolo. Informe a su médico si nota algún síntoma o cambio en su salud.

Los posibles síntomas a los que debe estar atento incluyen:

- Ganglios linfáticos agrandados
- Fiebre, fatiga y sudoración nocturna
- Pérdida de peso inexplicable
- Infecciones graves o frecuentes
- Propensión a la formación de moretones o sangrado
- Entumecimiento u hormigueo en los pies y/o las manos
- Dolores de cabeza y/o visión borrosa

Los síntomas del linfoma folicular también pueden observarse en otras afecciones. Solo su médico podrá determinar si sus síntomas están relacionados con el linfoma folicular.

Mientras esté recibiendo tratamiento y después de que este finalice, su médico continuará monitoreando el linfoma folicular.

Su médico puede estar buscando detectar lo siguiente:

- Hinchazón de los ganglios linfáticos, el hígado o el bazo
- Un aumento en la cantidad de glóbulos blancos anormales
- Disminución de la cantidad de células sanguíneas normales

Las pruebas frecuentes incluyen:

- Pruebas de rutina, como examen físico, hemograma y biopsia de médula ósea
- **Citometría de flujo:** se examina una muestra de sus células mediante el uso de un haz de láser y una computadora para averiguar el tipo de cáncer y la cantidad de células involucradas
- Estudios de diagnóstico por imágenes, tales como **TEP-TC** o **exploraciones por TC:** estas exploraciones producen imágenes del interior del cuerpo que ayudan a mostrar dónde se encuentra el linfoma folicular

¿Cuáles son los objetivos del tratamiento para el linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento?

No hay cura para el linfoma folicular. Como resultado, los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas, evitar que el cáncer empeore o lograr la **remisión**.

Si su linfoma folicular no ha respondido al tratamiento previo o se ha vuelto a manifestar después de este, es posible que su médico decida que usted necesita volver al tratamiento en función de factores como los siguientes:

- Sus síntomas
- Los resultados de las pruebas médicas

El linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento puede tratarse de varias maneras, incluida la **terapia con anticuerpos** y/o **quimioterapia**. A menudo, los médicos combinarán estos dos tipos de tratamiento. Después del tratamiento, los pacientes pueden entrar en remisión durante un período de tiempo. Sin embargo, la enfermedad suele reaparecer.

Terapia con anticuerpos

La terapia con anticuerpos se utiliza para encontrar y destruir células específicas en el cuerpo. Puede usar el **sistema inmunitario** del cuerpo para ayudar a combatir el cáncer. También puede dañar las células sanas del cuerpo. A menudo es una parte importante de los planes de tratamiento del linfoma folicular y puede administrarse junto con quimioterapia.

Cómo funciona

La terapia con anticuerpos se dirige a una proteína que se encuentra en la superficie de las células del linfoma folicular y algunas células sanguíneas sanas. Se cree que utiliza el sistema inmunitario del cuerpo para encontrar y eliminar el linfoma y las células sanas.

Quimioterapia

La quimioterapia es un tratamiento farmacológico que destruye las células en crecimiento, incluidas las células cancerosas. También es una parte importante de los planes de tratamiento del linfoma folicular. Se puede administrar como fármaco único o como una combinación de fármacos, incluida la terapia con anticuerpos.

Cómo funciona

La quimioterapia ataca las células cancerosas en crecimiento en el cuerpo. También ataca las células sanas en crecimiento en el cuerpo, como las del cabello y el revestimiento intestinal.

GAZYVA® (obinutuzumab) es un medicamento de venta con receta que se usa con el fármaco de quimioterapia, bendamustina, seguido de GAZYVA solo para el linfoma folicular (LF) en adultos que no respondieron a un régimen que contiene rituximab o cuyo LF volvió a manifestarse después de ese tratamiento.

¿Qué es GAZYVA?

GAZYVA es un tipo de terapia con anticuerpos que se dirige y se adhiere a las proteínas CD20 que se encuentran en las células del linfoma folicular y a algunas células sanguíneas sanas.

Una vez que se une a la proteína CD20, se cree que GAZYVA actúa de diferentes maneras, que incluyen las siguientes:

- Al ayudar al propio sistema inmunitario a destruir las células cancerosas
- Al destruir las células cancerosas directamente

Además, GAZYVA puede dañar las células sanas del cuerpo.

Inicio del tratamiento con GAZYVA



GAZYVA se administra como infusión. Esto significa que ingresa directamente en la vena a través de una aguja en el brazo. Recibirá su tratamiento con GAZYVA en una clínica o un centro de infusión.

Los días que reciba GAZYVA® (obinutuzumab), debe esperar pasar la mayor parte del día en la clínica o en el centro de infusión.



Es posible que su médico le pida que tome medicamentos una hora antes de comenzar a recibir GAZYVA. Su médico puede referirse a este tipo de medicamento como medicamento previo.

Los medicamentos previos frecuentes incluyen acetaminofeno, antihistamínicos y corticoesteroides. Tomar el medicamento sugerido antes del tratamiento puede reducir la probabilidad de posibles efectos secundarios durante la infusión de GAZYVA. Asegúrese de consultar a su equipo médico sobre el medicamento previo adecuado que debe tomar antes de recibir GAZYVA.

¿Cómo y cuándo se me administra GAZYVA?



GAZYVA en combinación con bendamustina se administra durante un total de 6 ciclos, o rondas, de tratamiento. Cada ciclo durará 28 días. Si su enfermedad no ha progresado durante los 6 ciclos iniciales, su médico puede recomendar GAZYVA solo una vez cada 2 meses durante 2 años. El tratamiento se administra solo en determinados días de cada ciclo, y generalmente esto se realiza seguido de varias semanas de descanso y recuperación.

Cada dosis de GAZYVA es la misma. Algunos pacientes pueden tener efectos secundarios durante el proceso de infusión. Consulte la página 15 para obtener más información sobre estas reacciones.

La infusión estándar de GAZYVA se administra durante 3 a 5 horas. Se dispone de una infusión más breve de ~90 minutos a partir del ciclo 2 si usted no tiene una reacción grave o potencialmente mortal relacionada con la infusión durante el ciclo 1, administrada como una infusión estándar. Pregunte a su médico si una infusión más breve puede ser adecuada para usted.

Hable con su médico si omite una dosis de GAZYVA.

GAZYVA® (obinutuzumab) es un medicamento de venta con receta que se usa con el fármaco de quimioterapia, bendamustina, seguido de GAZYVA solo para el linfoma folicular (LF) en adultos que no respondieron a un régimen que contiene rituximab o cuyo LF volvió a manifestarse después de ese tratamiento.

A continuación se presenta un cuadro que muestra cuándo debe recibir infusiones de GAZYVA® (obinutuzumab) y bendamustina.

CICLO 1

	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7
SEMANA 1							
SEMANA 2							
SEMANA 3							
SEMANA 4							

CICLOS 2 AL 6

	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7
SEMANA 1							
SEMANA 2							
SEMANA 3							
SEMANA 4							

GAZYVA 1000 mg

Bendamustina 90 mg/m²

Para el ciclo 1, recibirá:

- GAZYVA los días 1, 8 y 15
- Bendamustina los días 1 y 2

Para los ciclos 2 a 6, recibirá:

- GAZYVA el primer día de cada ciclo (una vez cada 28 días)
- Bendamustina los días 1 y 2

Si completa los ciclos 1 a 6 y su enfermedad no ha progresado, su médico puede recomendar GAZYVA solo una vez cada 2 meses durante 2 años.

Preparación para su inyección

Una semana antes:

- Informe a su médico sobre todos los medicamentos que usa, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas
- **Hable con su médico si toma medicamentos para controlar la presión arterial. Su médico puede pedirle que no los tome el día de la infusión de GAZYVA® (obinutuzumab)**
- Planifique un transporte: después de la infusión, es posible que se sienta somnoliento o mareado. Es buena idea que otra persona lo lleve a su casa
- Consulte a su médico para saber si necesitará medicamentos para ayudar a reducir los efectos secundarios de la rápida degradación de las células cancerosas. También es posible que deba comenzar a beber más agua unos días antes de su primera infusión

Un día antes:

- Recuerde respetar cualquier cambio que su médico haya hecho en su cronograma habitual de medicamentos

El día de la infusión

En el hogar:

- Póngase o lleve ropa suelta para que pueda estar cómodo durante la infusión
- Prepare alimentos y bebidas: llevar algún refrigerio o una comida preparada puede ayudarle durante el día
- Lleve un libro o actividades para ayudar a pasar el tiempo

En la clínica o el centro de infusión:

- Tome los medicamentos recetados por su médico para ayudar a reducir los efectos secundarios del proceso de infusión
- Relájese durante la infusión, pero tenga en cuenta lo que le suceda al cuerpo. Informe de inmediato a su médico o al personal de enfermería si siente algún efecto secundario, incluidos los síntomas de una reacción relacionada con la infusión

Antes del ciclo 2:

- El ciclo 2 puede comenzar con una infusión de ~90 minutos de GAZYVA en comparación con la infusión estándar si no tiene una reacción grave o potencialmente mortal relacionada con la infusión en el ciclo 1. Antes de comenzar este ciclo, pregunte a su médico si esta opción de tratamiento es adecuada para usted

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI):

Estos efectos secundarios pueden ocurrir dentro de las 24 horas con cualquier infusión de GAZYVA® (obinutuzumab). Algunas RRI pueden ser graves, incluidas, entre otras, reacciones alérgicas graves (anafilaxia), problemas respiratorios agudos potencialmente mortales u otras RRI potencialmente mortales. Si tiene una reacción, la infusión se enlentece o se detiene hasta que sus síntomas se resuelvan. La mayoría de los pacientes pueden completar las infusiones y recibir medicamentos nuevamente. Sin embargo, si la RRI es potencialmente mortal, la infusión de GAZYVA se detendrá en forma permanente. Su equipo de atención médica tomará medidas para ayudar a reducir cualquier efecto secundario que usted pueda tener en el proceso de infusión. Es posible que le indiquen medicamentos para tomar antes de cada tratamiento con GAZYVA.

Los síntomas de las RRI pueden incluir:

- | | | |
|--------------------------------|---------------|----------------------------|
| • Latidos cardíacos acelerados | • Náuseas | • Erupción cutánea |
| • Cansancio | • Escalofríos | • Presión arterial alta |
| • Mareos | • Fiebre | • Presión arterial baja |
| • Dolor de cabeza | • Vómitos | • Dificultad para respirar |
| • Enrojecimiento de la cara | • Diarrea | • Molestias en el pecho |

Información de seguridad importante sobre GAZYVA



¿Cuál es la información de seguridad más importante que debo conocer sobre GAZYVA® (obinutuzumab)?

Informe de inmediato a su médico sobre cualquier efecto secundario que presente. GAZYVA puede causar efectos secundarios que pueden tornarse graves o potencialmente mortales, incluidos los siguientes:

Virus de la hepatitis B (VHB)

La hepatitis B puede causar insuficiencia hepática y la muerte. Si tiene antecedentes de infección por hepatitis B, GAZYVA podría provocar que se vuelva a manifestar. No debe recibir GAZYVA si tiene enfermedad hepática de hepatitis B activa. Su médico o el equipo de atención médica deberá hacerle pruebas de detección de hepatitis B antes y monitorearlo durante y después de su tratamiento con GAZYVA. A veces, esto requerirá tratamiento para la hepatitis B. Los síntomas de la hepatitis incluyen: empeoramiento de la fatiga y coloración amarilla de la piel o los ojos

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

La LMP es una infección cerebral infrecuente y grave causada por un virus. La LMP puede ser mortal. Su sistema inmunitario debilitado podría ponerlo en riesgo. Su médico lo observará para detectar síntomas. Los síntomas de la LMP incluyen: confusión, dificultad para hablar o caminar, mareos o pérdida del equilibrio y problemas visuales

¿Quién no debe recibir GAZYVA?

NO reciba GAZYVA si ha tenido una reacción alérgica (p. ej., anafilaxia o enfermedad del suero) a GAZYVA. Informe a su proveedor de atención médica si ha tenido una reacción alérgica al obinutuzumab o a cualquier otro ingrediente de GAZYVA en el pasado

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios graves adicionales de GAZYVA® (obinutuzumab)?

Informe de inmediato a su médico sobre cualquier efecto secundario que presente. GAZYVA puede causar efectos secundarios que pueden tornarse graves o potencialmente mortales, incluidos los siguientes:

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Estos efectos secundarios pueden ocurrir durante o dentro de las 24 horas de cualquier infusión de GAZYVA. Algunas RRI pueden ser graves, incluidas, entre otras, reacciones alérgicas graves (anafilaxia), problemas respiratorios agudos potencialmente mortales u otras RRI potencialmente mortales. Si tiene una reacción, la infusión se enlentece o se detiene hasta que sus síntomas se resuelvan. La mayoría de los pacientes pueden completar las infusiones y recibir medicamentos nuevamente. Sin embargo, si la RRI es potencialmente mortal, la infusión de GAZYVA se detendrá en forma permanente. Su equipo de atención médica tomará medidas para ayudar a reducir cualquier efecto secundario que usted pueda tener en el proceso de infusión. Es posible que le indiquen medicamentos para tomar antes de cada tratamiento con GAZYVA. Los síntomas de las RRI pueden incluir: latidos cardíacos rápidos, cansancio, mareos, dolor de cabeza, enrojecimiento de la cara, náuseas, escalofríos, fiebre, vómitos, diarrea, erupción cutánea, presión arterial alta, presión arterial baja, dificultad para respirar y molestias en el pecho

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero

Algunas personas que reciben GAZYVA pueden tener reacciones alérgicas graves o potencialmente mortales. Esta reacción puede ser grave, puede ocurrir durante o después de una infusión y puede afectar muchas áreas del cuerpo. Si se produce una reacción alérgica, su médico detendrá la infusión e interrumpirá la administración de GAZYVA de manera permanente

Información de seguridad importante sobre GAZYVA (cont.)

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se ha informado síndrome de lisis tumoral, incluidos casos mortales, en pacientes que recibieron GAZYVA® (obinutuzumab). GAZYVA actúa para descomponer rápidamente las células cancerosas. A medida que las células cancerosas se separan, su contenido se libera en la sangre. Estos contenidos pueden causar daño en los órganos y el corazón, y pueden provocar insuficiencia renal que requiera tratamiento de diálisis. Su médico puede recetarle medicamentos para ayudar a prevenir el SLT. Su médico también le realizará análisis de sangre habituales para detectar el SLT. Los síntomas del SLT pueden incluir náuseas, vómitos, diarrea y cansancio

Infecciones

Mientras recibe GAZYVA, es posible que presente infecciones. Algunas de estas infecciones pueden ser mortales y graves; por lo tanto, asegúrese de hablar con su médico si cree que tiene una infección. Los pacientes que recibieron GAZYVA en combinación con quimioterapia, seguido de GAZYVA solo, tienen un alto riesgo de infecciones durante y después del tratamiento. Los pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes pueden tener un mayor riesgo de infección. Los pacientes con una infección activa no deben recibir tratamiento con GAZYVA. Los pacientes que reciben GAZYVA más bendamustina pueden tener un mayor riesgo de infecciones mortales o graves en comparación con los pacientes que reciben GAZYVA más CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) o CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona)

Recuento bajo de glóbulos blancos

Cuando tiene un recuento anormalmente bajo de glóbulos blancos que combaten las infecciones, esto se denomina neutropenia. Mientras esté recibiendo GAZYVA® (obinutuzumab), su médico le hará análisis de sangre para controlar el recuento de glóbulos blancos. Se puede desarrollar neutropenia grave y potencialmente mortal durante o después del tratamiento con GAZYVA. Algunos casos de neutropenia pueden durar más de un mes. Si su recuento de glóbulos blancos es bajo, su médico puede recetarle medicamentos para ayudar a prevenir infecciones

Recuento bajo de plaquetas

Las plaquetas ayudan a detener el sangrado o la pérdida de sangre. GAZYVA puede reducir la cantidad de plaquetas que tiene en la sangre; el recuento bajo de plaquetas se denomina trombocitopenia. Esto puede afectar el proceso de coagulación. Mientras esté recibiendo GAZYVA, su médico le hará análisis de sangre para controlar el recuento de plaquetas. Se puede desarrollar trombocitopenia grave y potencialmente mortal durante el tratamiento con GAZYVA. Se han producido eventos de sangrado mortales en pacientes tratados con GAZYVA. Si su recuento de plaquetas disminuye demasiado, es posible que su tratamiento se retrase o reduzca

Coagulación intravascular diseminada (CID)

Se ha informado CID mortal y grave en personas que recibieron GAZYVA. La CID es una afección de coagulación de la sangre anormal, grave y poco frecuente que su médico debe monitorear y controlar, ya que puede provocar sangrado incontrolable.

Los efectos secundarios más frecuentes observados con GAZYVA en un estudio que incluyó pacientes con LF recidivante o resistente al tratamiento fueron reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, recuentos bajos de glóbulos blancos, tos, infección de las vías respiratorias superiores y dolor articular o muscular.

Información de seguridad importante sobre GAZYVA (cont.)

¿Qué otra información debo comunicarle a mi médico antes de recibir GAZYVA?

Debe hablar con su médico sobre lo siguiente:

Vacunación

Antes de recibir la terapia con GAZYVA® (obinutuzumab), informe a su proveedor de atención médica si ha recibido recientemente una vacuna o si tiene programado recibir una. Las personas tratadas con GAZYVA no deben recibir vacunas elaboradas con virus vivos

Embarazo

Informe a su médico si está embarazada, cree que puede estar embarazada o planea quedar embarazada. GAZYVA puede dañar a su bebé en gestación. Hable con su médico sobre el uso de GAZYVA mientras está embarazada. Hable con su médico o con el médico de su hijo sobre la seguridad y el momento de las vacunas con virus vivos para su bebé si usted recibió GAZYVA durante el embarazo. Las mujeres con capacidad de concebir deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras reciben GAZYVA y durante 6 meses después de su tratamiento con GAZYVA

Lactancia

Debido al posible riesgo de reacciones secundarias graves en niños amamantados, las mujeres no deben amamantar mientras reciben GAZYVA y durante 6 meses después de su última dosis

Efectos secundarios más frecuentes

Efectos secundarios en un ensayo clínico

La seguridad de GAZYVA® (obinutuzumab) se evaluó en función de 392 pacientes con LNH recidivante o resistente al tratamiento, de los cuales el 81 % tenía linfoma folicular. Se han producido los siguientes efectos secundarios con las infusiones de GAZYVA:

- Reacciones relacionadas con la infusión, 69 %
- Recuentos bajos de ciertas células en la sangre
 - Glóbulos blancos, 35 %
 - Plaquetas, 15 %
 - Glóbulos rojos, 12 %
- Náuseas, 54 %
- Fatiga, 39 %
- Tos, 26 %
- Diarrea, 27 %
- Estreñimiento, 19 %
- Fiebre, 18 %
- Vómitos, 22 %
- Infección de las vías respiratorias superiores, 13 %
- Disminución del apetito, 18 %
- Dolor articular o muscular, 12 %
- Sinusitis, 12 %
- Debilidad general, 11 %
- Infección de las vías urinarias, 10 %

Información de seguridad importante sobre GAZYVA (cont.)

Informe a su médico sobre cualquier efecto secundario.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de GAZYVA® (obinutuzumab). Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

GAZYVA está disponible únicamente con receta.

Puede notificar efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al (800) FDA-1088 o en el sitio web www.fda.gov/medwatch. También puede notificar efectos secundarios a Genentech llamando al (888) 835-2555.

Consulte la información de prescripción completa que se adjunta, incluidas las ADVERTENCIAS EN LOS RECUADROS, para conocer la información de seguridad importante adicional.

Recuerde decirle a su equipo de atención médica exactamente cómo se siente. Esto les permitirá tomar las medidas adecuadas para ayudarle.

Glosario

Bazo: órgano que forma parte del sistema linfático. El bazo produce linfocitos, filtra la sangre, almacena células sanguíneas y destruye células sanguíneas viejas. Está ubicado en el lado izquierdo del abdomen, cerca del estómago.

Citometría de flujo: esta prueba identifica el tipo de cáncer de la sangre y la cantidad de células involucradas.

Exploración por TC (tomografía computarizada): prueba médica que utiliza una computadora conectada a una máquina de rayos X para tomar imágenes del interior del cuerpo.

Exploración por TEP (tomografía por emisión de positrones): prueba médica que utiliza una forma de azúcar radiactiva que puede ser rastreada por una cámara especial. Esto puede ayudar a determinar si un área contiene linfoma y si ese linfoma está respondiendo al tratamiento.

Exploración por TEP-TC (tomografía por emisión de positrones, tomografía computarizada): prueba médica que combina la TEP con una exploración por TC. Esto le permite al médico comparar áreas con linfoma en la TEP con el aspecto más detallado de esa área en la exploración por TC.

Ganglio linfático: órgano pequeño con forma de frijol que almacena glóbulos blancos.

Inmunoterapia: tratamiento (como los anticuerpos) que utiliza el sistema inmunitario del cuerpo para ayudar a combatir el cáncer. La inmunoterapia también puede dañar las células sanas del cuerpo.

Linfocitos: tipo de glóbulo blanco que cumple una función importante en la lucha contra las infecciones.

Linfoma folicular: tipo más frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) indolente. En el LNH, los linfocitos anormales se acumulan en los ganglios linfáticos, la médula ósea y el bazo. El linfoma folicular puede ser una enfermedad crónica.

Médula ósea: material esponjoso blando que llena el interior de los huesos. La médula ósea es la fuente de nuevas células sanguíneas y las plaquetas se producen en la médula ósea.

Quimioterapia: tratamiento farmacológico que destruye las células en crecimiento, incluidas las células cancerosas.

Recidivante: término utilizado para describir una enfermedad que se ha vuelto a manifestar después de responder a un tratamiento previo.

Remisión: término utilizado para describir una respuesta al tratamiento. La remisión parcial significa que el cáncer mejora significativamente, pero la evidencia del cáncer continúa. Remisión completa significa que toda la evidencia del cáncer desapareció durante un período de tiempo.

Resistente al tratamiento: término utilizado para describir una enfermedad que no ha respondido a un tratamiento previo.

Sistema inmunitario: grupo de órganos y células que defienden al cuerpo de las infecciones.

Terapia con anticuerpos: tipo de terapia utilizada para encontrar y destruir células específicas del cuerpo (por ejemplo, las células donde comienza el linfoma folicular). La terapia con anticuerpos también puede dañar las células sanas del cuerpo. Este es un tipo de inmunoterapia.

Apoyo y recursos

Apoyo de Genentech

Programa de asistencia para copagos de oncología de Genentech*

Los programas de copagos de Genentech ayudan a las personas con seguro médico comercial. Este puede ser un plan que usted obtiene a través de su empleador o uno comprado a través de un mercado de seguros médicos como HealthCare.gov.

Para reunir los requisitos, también debe satisfacer otros criterios.

*Este programa de asistencia para copagos de Genentech es válido SOLO para pacientes con seguro comercial que tengan una receta válida para una indicación aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de un medicamento de Genentech. Los pacientes que utilizan Medicare, Medicaid o cualquier otro programa federal o estatal para pagar sus medicamentos no son elegibles. En virtud del programa, el paciente pagará un copago. Una vez alcanzado el beneficio máximo del programa, el paciente será responsable de todos los costos de bolsillo. Todos los participantes son responsables de notificar la recepción de todos los beneficios del programa según lo requiera cualquier aseguradora o la ley. Ninguna de las partes podrá solicitar el reembolso de la totalidad o una parte del beneficio recibido a través de este programa. El programa solo es válido en los Estados Unidos y los territorios de los EE. UU. Este programa es nulo cuando la ley lo prohíba y deberá seguir las restricciones estatales en relación con los medicamentos genéricos de equivalencia terapéutica AB (p. ej., MA, CA) cuando corresponda. El paciente, el tutor, el prescriptor, el hospital y cualquier otra persona que utilice el programa aceptan no solicitar reembolso alguno o la totalidad del beneficio recibido por el paciente a través de la oferta de este programa. Genentech se reserva el derecho de rescindir, revocar o modificar el programa sin previo aviso en cualquier momento. Se aplican términos y condiciones adicionales. Consulte los términos y condiciones completos en www.copayassistancenow.com.

Fundaciones independientes de asistencia para copagos†

Si necesita ayuda con el copago de su medicamento de Genentech, Genentech Access Solutions puede derivarlo a una fundación independiente de asistencia para copagos. Las fundaciones independientes de asistencia para copagos ayudan a los pacientes con seguro médico público o comercial.

†Las fundaciones independientes de asistencia para copagos tienen sus propias reglas respecto de la elegibilidad. No podemos garantizar que una fundación le ayudará. Solo podemos derivarlo a una fundación que respalde el estado de su enfermedad. No respaldamos ni mostramos preferencias financieras por ninguna fundación en particular. Las fundaciones a las que lo derivamos no son las únicas que podrían ayudarle.



Apoyo de Genentech (cont.)

Genentech Patient Foundation (Fundación para pacientes de Genentech)*

Genentech Patient Foundation ofrece medicamentos gratuitos de Genentech a las personas que los necesitan.

*Si tiene seguro médico, debe intentar obtener otros tipos de asistencia financiera, si están disponibles. También debe cumplir con los requisitos de ingresos. Si no tiene seguro o si su seguro no cubre su medicamento de Genentech, debe satisfacer un conjunto diferente de requisitos de ingresos.

Para obtener más información sobre cómo podemos ayudar,

LLAME al (877) GENENTECH/(877) 436-3683

VISITE **www.genentech-access.com/GAZYVA/patients**

Recursos útiles

Muchos grupos de apoyo al paciente ofrecen información útil sobre el cáncer. Algunos también pueden ayudarle a conectarse con un grupo de apoyo local. Puede compartir sus experiencias y obtener más información sobre el linfoma folicular. Muchas personas consideran que esto las ayuda a mantenerse informadas y con una actitud positiva.

Organizaciones oncológicas

American Cancer Society (Sociedad Americana contra el Cáncer)

1-800-ACS-2345 (1-800-227-2345)

www.cancer.org

CancerCare, Inc.

1-800-813-HOPE (1-800-813-4673)

www.cancercare.org

National Cancer Institute (Instituto Nacional del Cáncer)

1-800-4-CANCER (1-800-422-6237)

www.cancer.gov

National Comprehensive Cancer Network (Red Nacional Integral del Cáncer)

www.nccn.org/patients

Organizaciones para el linfoma

Lymphoma Research Foundation (Fundación de Investigación sobre el Linfoma)

1-800-500-9976

www.lymphoma.org

The Leukemia & Lymphoma Society (Sociedad de Leucemia y Linfoma)

1-800-955-4572

www.lls.org

Organizaciones de apoyo

Cancer Support Community (Comunidad de Apoyo para el Cáncer)

1-888-793-WELL (1-888-793-9355)

www.cancersupportcommunity.org

Patient Advocate Foundation (Fundación Defensor del Paciente)

1-800-532-5274

www.patientadvocate.org

Genentech no está afiliada a ninguna de estas organizaciones. La información proporcionada por Genentech o estas organizaciones tiene fines informativos únicamente. No pretende reemplazar el asesoramiento médico de su médico.

Preguntas para hacerle a su médico

Antes de retomar el tratamiento, es importante que se dirija a su médico o al personal de enfermería con cualquier pregunta que pueda tener. Es buena idea escribir una lista de preguntas antes de su cita. Lleve a un familiar o amigo a su cita como apoyo. También pueden ayudarle a llevar un registro de las respuestas.

Estas son algunas preguntas que se debe considerar hacer:

- ¿Cuáles son mis opciones de tratamiento?
- ¿Cuál será mi cronograma de tratamiento?
- ¿Debo tomar medicamentos en casa también?
- ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios del tratamiento?
- ¿Hay más cosas que pueda hacer para aprovechar al máximo mi tratamiento?
- ¿Dónde puedo obtener más información sobre el linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento?
- ¿Dónde puedo encontrar información sobre apoyo para ayudarme a pagar mi terapia con GAZYVA® (obinutuzumab)?
- ¿Cómo afectará el tratamiento con GAZYVA mi estilo de vida (trabajo, viajes, etc.)?
- ¿Soy elegible para la infusión más breve de ~90 minutos a partir del ciclo 2?

Use este espacio para escribir información adicional o preguntas.

Notas: _____

Notas

Use este espacio para escribir información adicional o preguntas.

Notas: _____

Contactos

Use este espacio para ayudarse a llevar un registro de la información de contacto importante.

Médico (nombre): _____





Personal de enfermería (nombre): _____





Hospital (nombre): _____





Farmacia (nombre): _____





Emergencia (nombre): _____







GAZYVA[®]
obinutuzumab
injection | 1,000mg/40mL

***Para obtener más información,
visite [GAZYVA.com](https://www.gazyva.com).***

Las imágenes de este folleto no representan a pacientes reales.

Consulte las páginas 16 a 22 y la información de prescripción completa que se adjunta para conocer la información de seguridad importante, incluidas las ADVERTENCIAS EN LOS RECUADROS.

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar GAZYVA de manera segura y eficaz. Consulte la Información completa de prescripción de GAZYVA.

GAZYVA® (obinutuzumab) inyección para vía intravenosa
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2013

ADVERTENCIA: REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B y LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA
Consulte la Información de prescripción completa para leer todo el recuadro de advertencia.

- Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos que den lugar a hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. (5.1)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) que provoque la muerte. (5.2)

CAMBIOS RECIENTES IMPORTANTES

Dosificación y administración, dosificación recomendada para linfoma folicular (2.3)	2/2022
Modificaciones de dosificación para reacciones adversas (2.5)	2/2022
Dosificación y administración, preparación y administración (2.6)	2/2022
Advertencias y precauciones, trombocitopenia (5.8) y coagulación intravascular diseminada (5.9)	7/2022

INDICACIONES Y USO

GAZYVA es un anticuerpo citotóxico dirigido a CD20 indicado:

- en combinación con clorambucilo para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica no tratada previamente. (1, 14)
- en combinación con bendamustina seguida de GAZYVA en monoterapia para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular que sufrieron una recaída después de una pauta con rituximab o que no respondieron a esta. (1, 14)
- en combinación con quimioterapia seguida de GAZYVA en monoterapia en pacientes que lograron al menos remisión parcial, para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular con gran masa tumoral en estadio II, III o IV, sin tratamiento previo. (1, 14)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Premedicar para las reacciones relacionadas con la infusión y el síndrome de lisis tumoral. (2.1, 5.3, 5.4)
- Administrar solo como infusión intravenosa. No administrarla como inyección intravenosa lenta o en embolada. (2.1)
- La dosis recomendada para la leucemia linfocítica crónica es de 100 mg el día 1 y de 900 mg el día 2 del Ciclo 1, 1000 mg los días 8 y 15 del Ciclo 1 y 1000 mg el día 1 de los Ciclos 2 a 6. (2.2)
- La dosis recomendada para el linfoma folicular es de 1000 mg los días 1, 8 y 15 del Ciclo 1, 1000 mg el día 1 de los Ciclos 2 a 6 o los Ciclos 2 a 8 y después 1000 mg cada 2 meses durante un máximo de 2 años. (2.3)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: vial de dosis única de 1000 mg/40 ml (25 mg/ml). (3)

CONTRAINDICACIONES

GAZYVA está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad conocidas (p. ej., anafilaxia) a obinutuzumab o a alguno de los excipientes, incluida enfermedad del suero con uso previo de obinutuzumab. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Reacciones relacionadas con la infusión:** Premedicar a los pacientes con glucocorticoides, paracetamol y antihistamínicos. Monitorear atentamente a los pacientes durante las infusiones. Interrumpir o discontinuar la administración, o reducir la velocidad, en el caso de reacciones relacionadas con la infusión en función de la gravedad. (2.1, 5.3)
- **Reacciones de hipersensibilidad, incluida enfermedad del suero:** Discontinuar el tratamiento con GAZYVA de forma permanente. (5.4)
- **Síndrome de lisis tumoral:** Premedicar con antihiperuricémicos e hidratación adecuada, especialmente para pacientes con gran carga tumoral, recuento elevado de linfocitos circulantes o insuficiencia renal. Corregir anomalías electrolíticas, proporcionar tratamiento de apoyo y monitorear la función renal y el equilibrio de líquidos. (5.5)
- **Infecciones:** No administre GAZYVA a los pacientes con una infección activa. Los pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas pueden tener un mayor riesgo de infección. (5.6)
- **Neutropenia:** En pacientes con neutropenia de grado 3 a 4, monitorear las pruebas analíticas hasta su resolución y por infección. Considerar retrasos en la dosis y profilaxis de la infección, según proceda. (5.7)
- **Trombocitopenia:** Monitorear la disminución en el recuento de plaquetas y las hemorragias. Puede ser necesaria una transfusión. (5.8)
- **Coagulación intravascular diseminada:** Evaluar la causa y monitorear las hemorragias, la trombosis y la necesidad de tratamiento de apoyo. (5.9)
- **Inmunización:** Evite la administración de vacunas elaboradas con virus vivos durante el tratamiento con GAZYVA y hasta la recuperación de linfocitos B. (5.10)
- **Toxicidad embriofetal:** Puede causar daño fetal. Informar a las mujeres con capacidad de reproducción sobre el posible riesgo para el feto y el uso de métodos anticonceptivos eficaces. (5.11)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$ y $\geq 2\%$ mayor en el grupo tratado con GAZYVA) fueron:

- **Leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente:** reacciones relacionadas con la infusión y neutropenia. (6)
- **Linfoma no hodgekiniano (LNH) recidivante o refractario:** reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, neutropenia, tos, infecciones respiratorias de vías altas y dolor musculoesquelético. (6)
- **LNH no tratado previamente:** reacciones relacionadas con la infusión, neutropenia, infecciones respiratorias de vías altas, tos, estreñimiento y diarrea. (6)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech llamando al 1-888-835-2555 o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o visitando www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- **Lactancia:** Informar que no se debe amamantar. (8.1)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE.

Revisado: 7/2022

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Leucemia linfocítica crónica
- 1.2 Linfoma folicular

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información importante sobre la dosificación
- 2.2 Dosis recomendada para la leucemia linfocítica crónica
- 2.3 Dosis recomendada para el linfoma folicular
- 2.4 Premedicamento recomendado y medicamentos profilácticos
- 2.5 Modificaciones de la dosificación por reacciones adversas
- 2.6 Preparación y administración

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reactivación del virus de la hepatitis B
- 5.2 Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- 5.3 Reacciones relacionadas con la infusión
- 5.4 Reacciones de hipersensibilidad, incluida enfermedad del suero
- 5.5 Síndrome de lisis tumoral
- 5.6 Infecciones
- 5.7 Neutropenia
- 5.8 Trombocitopenia
- 5.9 Coagulación intravascular diseminada (CID)
- 5.10 Inmunizaciones
- 5.11 Toxicidad embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad de reproducción
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Leucemia linfocítica crónica
- 14.2 Linfoma folicular

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se incluyen las secciones o subsecciones omitidas de la Información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B y LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos que den lugar a hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte, puede producirse en pacientes que reciben anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, incluido GAZYVA. Realice exámenes de detección de infección por el VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Monitorear a los pacientes positivos para el VHB durante y después del tratamiento con GAZYVA. Discontinuar el tratamiento con GAZYVA y la medicación concomitante en caso de reactivación del VHB [ver Advertencias y precauciones (5.1)]. La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluida la LMP mortal, puede producirse en pacientes que reciben GAZYVA [ver Advertencias y precauciones (5.2)].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Leucemia linfocítica crónica (LLC)

GAZYVA, en combinación con clorambucilo, está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica no tratada previamente.

1.2 Linfoma folicular (LF)

GAZYVA, en combinación con bendamustina seguido de GAZYVA en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular que sufrieron una recaída después de una pauta con rituximab o que no respondieron a esta.

GAZYVA, en combinación con quimioterapia seguida de GAZYVA en monoterapia en pacientes que alcanzan al menos remisión parcial, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular con gran masa tumoral en estadio II, III o IV, sin tratamiento previo.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante sobre la dosificación

- Premedicar antes de cada infusión [ver *Posología y administración (2.4)*].
- Proporcionar hidratación profiláctica y antihiperuricémicos a los pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral [ver *Posología y administración (2.4)* y *Advertencias y precauciones (5.4)*].
- Administrar solo en forma de infusión intravenosa a través de una línea exclusiva [ver *Posología y administración (2.6)*].
- No administrar como inyección intravenosa lenta o en embolada.
- Monitorear los recuentos sanguíneos a intervalos regulares.
- GAZYVA solo debe ser administrado por un proveedor de atención médica con apoyo médico adecuado para tratar reacciones graves relacionadas con la infusión que pueden ser mortales si se producen [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*].

2.2 Dosis recomendada para la leucemia linfocítica crónica

Cada dosis de GAZYVA es de 1000 mg administrados por vía intravenosa a excepción de las primeras infusiones del Ciclo 1, que se administran el día 1 (100 mg) y el día 2 (900 mg) de acuerdo con la Tabla 1.

Tabla 1 Dosis de GAZYVA que se administrará durante seis ciclos de tratamiento de 28 días para pacientes con LLC

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de infusión
Ciclo 1 (dosis de carga)	Día 1	100 mg	Administrar a 25 mg/h durante 4 horas. No aumente la velocidad de infusión.
	Día 2	900 mg	Si no se produjo ninguna reacción relacionada con la infusión (RRI) durante la infusión anterior, administrar a 50 mg/h. La velocidad de la infusión puede aumentarse en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Si se produjo una RRI durante la infusión anterior, administrar a 25 mg/h. La velocidad de infusión se puede aumentar en incrementos de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Si no se produjo ninguna RRI durante la infusión anterior y la velocidad final de infusión fue de 100 mg/h o más, las infusiones 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 a 6	Día 1	1000 mg	Si se produjo una reacción relacionada con la infusión durante la infusión anterior, administrar a 50 mg/h. La velocidad de infusión se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA, administrar la dosis omitida lo antes posible y ajustar la pauta posológica para mantener el intervalo de tiempo entre las dosis. Si procede, los pacientes que no completen la dosis del Día 1 del Ciclo 1 pueden pasar a la dosis del Día 2 del Ciclo 1.

2.3 Dosis recomendada para el linfoma folicular

Cada dosis de GAZYVA es de 1000 mg administrados por vía intravenosa de acuerdo con la Tabla 2.

En pacientes con LF recidivante o refractario, administrar GAZYVA en combinación con bendamustina en seis ciclos de 28 días. Los pacientes que logren una enfermedad estable, una respuesta completa o una respuesta parcial a los 6 ciclos iniciales deben continuar con el tratamiento con 1000 mg de GAZYVA en monoterapia durante un máximo de dos años.

En pacientes con LF no tratado previamente, administrar GAZYVA con uno de los siguientes regímenes quimioterapéuticos:

- Seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina
- Seis ciclos de 21 días en combinación con CHOP, seguido de 2 ciclos adicionales de 21 días de GAZYVA solo
- Ocho ciclos de 21 días en combinación con CVP

Los pacientes con LF no tratado previamente que logran una respuesta completa o una respuesta parcial a los 6 u 8 ciclos iniciales deben continuar con el tratamiento con 1000 mg de GAZYVA en monoterapia durante un máximo de dos años.

GAZYVA debe administrarse a la velocidad de infusión estándar del Ciclo 1 (ver la Tabla 2). En pacientes con LF que no experimenten una RRI de Grado 3 o superior durante el Ciclo 1, GAZYVA puede administrarse como una infusión más breve, de aproximadamente 90 minutos, a partir del Ciclo 2 y en adelante (ver la Tabla 3), continuando con la premedicación.

Tabla 2 Dosis y velocidad de infusión estándar de GAZYVA que se debe administrar durante 6 a 8 ciclos de tratamiento, seguido de GAZYVA en monoterapia para pacientes con LF

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de infusión
Ciclo 1 (dosis de carga)	Día 1	1000 mg	Administrar a 50 mg/h. La velocidad de la infusión se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Si no se produjo ninguna reacción relacionada con la infusión o una reacción relacionada con la infusión de grado 1 durante la infusión anterior y la velocidad final de infusión fue de 100 mg/h o más rápido, las infusiones 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 a 6 o 2 a 8	Día 1	1000 mg	Si se produjo una reacción relacionada con la infusión de grado 2 o superior durante la infusión anterior, administrar a 50 mg/h. La velocidad de infusión se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
Monoterapia	Cada dos meses durante un máximo de dos años	1000 mg	

Tabla 3 Dosis y velocidad de infusión de una infusión de GAZYVA de 90 minutos para pacientes con LF

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de infusión
Ciclo 1	Días 1, 8, 15	1000 mg	Ver la Tabla 2
Ciclos 2 a 6* o 2 a 8*	Día 1	1000 mg	Si no ha ocurrido una RRI de Grado 3 o superior durante el Ciclo 1: 100 mg/h durante 30 minutos, después 900 mg/h durante aproximadamente 60 minutos.
Monoterapia*	Cada dos meses durante un máximo de dos años	1000 mg	Si ha ocurrido una RRI de Grado 1 o 2 con síntomas continuos o una RRI de Grado 3 o superior durante la infusión previa de aproximadamente 90 minutos, administrar todas las infusiones subsecuentes de GAZYVA a la velocidad de infusión estándar (ver la Tabla 2).

* Considerar una infusión de aproximadamente 90 minutos en pacientes con LF que no experimenten una reacción relacionada con la infusión de Grado 3 o superior a GAZYVA en el Ciclo 1 y los ciclos subsecuentes.

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA, administre la dosis omitida lo antes posible. Durante el tratamiento con GAZYVA y quimioterapia, ajustar la pauta posológica en consecuencia para mantener el intervalo de tiempo entre ciclos de quimioterapia. Durante la monoterapia, mantener la pauta posológica original para las dosis posteriores. Iniciar la monoterapia aproximadamente dos meses después de la última dosis de GAZYVA administrada durante la fase de inducción.

2.4 Premedicamento recomendado y medicamentos profilácticos

Reacciones relacionadas con la infusión

El premedicamento para reducir el riesgo de RRI con la infusión se describe en la Tabla 4 [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*].

La hipotensión puede producirse durante las infusiones intravenosas de GAZYVA. Considere suspender los tratamientos antihipertensivos durante 12 horas antes y durante cada infusión de GAZYVA y durante la primera hora después de la administración [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Tabla 4 Premedicación para la infusión de GAZYVA para reducir las reacciones relacionadas con la infusión

Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que requieren premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1: LLC Día 1, Día 2 LF Día 1	Todos los pacientes	Glucocorticoide intravenoso: 20 mg de dexametasona u 80 mg de metilprednisolona ^{1,2}	Se completó al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA.
		650-1000 mg de paracetamol	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA.
		antihistamínico (p. ej., 50 mg de difenhidramina)	
Todas las infusiones posteriores, LLC o LF	Todos los pacientes	650-1000 mg de paracetamol	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA.
	Pacientes con una RRI (grado 1 o 2) con la infusión anterior	650-1000 mg de paracetamol	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA.
		antihistamínico (p. ej., 50 mg de difenhidramina)	
	Pacientes con una RRI de grado 3 con la infusión anterior O con un recuento de linfocitos $>25 \times 10^9/l$ antes del siguiente tratamiento	Glucocorticoide intravenoso: 20 mg de dexametasona u 80 mg de metilprednisolona ¹	Se completó al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA.
		650-1000 mg de paracetamol	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA.
		antihistamínico (p. ej., 50 mg de difenhidramina)	

La premedicación se aplica tanto a las infusiones estándar como a las de aproximadamente 90 minutos.

¹ No se recomienda la hidrocortisona ya que no ha sido eficaz para reducir la tasa de RRI.

² Si se administra una pauta de quimioterapia con glucocorticoides el mismo día que GAZYVA, se puede administrar el glucocorticoide como medicamento oral si se administra al menos 1 hora antes de GAZYVA, en cuyo caso no será necesario administrar glucocorticoides por vía intravenosa adicionales como premedicamento.

Profilaxis del síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con gran carga tumoral, recuento absoluto elevado de linfocitos circulantes (mayor de $25 \times 10^9/l$) insuficiencia renal se consideran en riesgo de síndrome de lisis tumoral y deben recibir profilaxis. Premedicar con antihiperuricémicos (p. ej., alopurinol o rasburicasa) y garantizar una hidratación adecuada antes del inicio de la terapia con GAZYVA. Continuar con la profilaxis antes de cada infusión posterior de GAZYVA, según sea necesario [*ver Advertencias y precauciones (5.4)*].

Profilaxis antimicrobiana

Se recomienda encarecidamente a los pacientes con neutropenia de grado 3 a 4 que dure más de una semana recibir profilaxis antimicrobiana hasta la resolución de la neutropenia a grado 1 o 2. Considerar la profilaxis antivírica y antifúngica para pacientes con neutropenia grave y larga (>1 semana).

2.5 Modificaciones de la dosificación por reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión

Si un paciente experimenta una RRI, ajustar la infusión de la siguiente manera [*ver Advertencias y precauciones (5.3)*]:

- Grado 4 (potencialmente mortal): Detener la infusión inmediatamente y discontinuar de forma permanente GAZYVA.
- Grado 3 (grave): Interrumpir la infusión y manejar los síntomas.
 - Para pacientes que hayan experimentado una RRI de Grado 3 durante la infusión estándar, a la resolución de los síntomas, considerar el reinicio de la infusión de GAZYVA a una velocidad no mayor de la mitad de la velocidad anterior (la velocidad empleada en el momento en el que ocurrió la RRI) y, si el paciente no experimenta síntomas adicionales de RRI, la velocidad de infusión puede elevarse con los incrementos y los intervalos apropiados para la dosis del ciclo de tratamiento. Descontinuar el tratamiento de manera permanente si el paciente experimenta una RRI de Grado 3 o superior al momento de la reintroducción del medicamento.
 - Para pacientes con LF que experimenten una RRI de Grado 3 durante la infusión de aproximadamente 90 minutos, a la resolución de los síntomas se puede reiniciar la infusión a una velocidad no mayor de la mitad de la velocidad anterior (la velocidad empleada en el momento en el que ocurrió la RRI) y no mayor de 400 mg/h. Administrar las infusiones subsecuentes a la velocidad estándar. Descontinuar el tratamiento de manera permanente si el paciente experimenta una RRI de Grado 3 o superior al momento de la reintroducción del medicamento.
 - Solo para pacientes con LLC, la velocidad de infusión del Día 1 puede aumentarse de nuevo a 25 mg/h después de 1 hora, pero no puede aumentar más.

- Grado 1 a 2 (de leve a moderada): Reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión y manejar los síntomas. Tras la resolución de los síntomas, continuar o reanudar la infusión de GAZYVA y, si el paciente no experimenta ningún otro síntoma de RRI, el aumento gradual de la velocidad de infusión puede reanudarse a incrementos e intervalos según corresponda para la dosis del ciclo de tratamiento.
 - Solo para pacientes con LLC, la velocidad de infusión del Día 1 puede aumentarse de nuevo a 25 mg/h después de 1 hora, pero no puede aumentar más.

Otras reacciones adversas

Considerar la interrupción del tratamiento si los pacientes experimentan una infección, citopenia de grado 3 o 4 o toxicidad no hematológica de grado 2 o superior.

2.6 Preparación y administración

Preparación

Preparar la solución para infusión, utilizando una técnica aséptica, de la siguiente manera:

- Inspeccione visualmente si hay partículas y cambios de color antes de la administración.
- Utilice una aguja y una jeringa estériles para preparar GAZYVA.
- Diluir en una inyección de cloruro de sodio al 0.9% en una bolsa USP PVC o de poliolefina no de PVC para infusión.

Leucemia linfocítica crónica

- Preparación de la solución para infusión el día 1 (100 mg) y el día 2 (900 mg) del Ciclo 1:
 - Prepare las bolsas para infusión del día 1 (100 mg) y el día 2 (900 mg) en el mismo momento utilizando un vial (1000 mg/40 ml) el día 1.
 - Extraiga 40 ml de solución GAZYVA del vial.
 - Diluya 4 ml (100 mg) de GAZYVA en una bolsa para infusión de cloruro de sodio al 0.9% de 100 ml para administración inmediata, USP.
 - Diluya los 36 ml restantes (900 mg) en una inyección de cloruro de sodio al 0.9% de 250 ml, la bolsa para infusión, USP, en el mismo momento para su uso el día 2 y consérvela a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) durante un máximo de 24 horas. Después de permitir que la bolsa diluida alcance la temperatura ambiente, usar inmediatamente.
 - Etiquete claramente cada bolsa de infusión.
- Preparación de la solución para infusión los días 8 y 15 del Ciclo 1 y el día 1 de los Ciclos 2 a 6:
 - Extraiga 40 ml de solución GAZYVA del vial.
 - Diluya 40 ml (1000 mg) en una bolsa de infusión de cloruro de sodio al 0.9% de 250 ml, USP.

Linfoma folicular

- Preparación de la solución para infusión:
 - Extraiga 40 ml de solución GAZYVA del vial.
 - Diluya 40 ml (1000 mg) en una bolsa de infusión de cloruro de sodio al 0.9% de 250 ml, USP.
- Mezcle la solución diluida invirtiéndola suavemente. No agite ni congele.
- Para la estabilidad microbiológica, use inmediatamente la solución para infusión diluida de GAZYVA. Si no se utiliza de inmediato, consérvela en una nevera de entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) durante un máximo de 24 horas antes de su uso.

El medicamento se puede administrar a una concentración final de 0.4 mg/ml a 4 mg/ml.

Almacenamiento

Utilice la solución diluida inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, conservar durante un máximo de 24 horas de entre 2 °C y 8 °C. Desechar después de 24 horas.

Administración

- Administrar solo en forma de infusión intravenosa.
- No administrar como inyección intravenosa lenta o en embolada.
- No mezclar GAZYVA con otros fármacos.
- No se han observado incompatibilidades entre GAZYVA y las bolsas de policloruro de vinilo (PVC) o de poliolefina sin PVC y los sets de administración.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: solución de 1000 mg/40 ml (25 mg/ml) transparente, incolora a ligeramente marrón, en un vial de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

GAZYVA está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad conocidas (p. ej., anafilaxia) a obinutuzumab o a alguno de los excipientes, o enfermedad del suero con un uso previo de obinutuzumab [*ver Advertencias y precauciones (5.4)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reactivación del virus de la hepatitis B

Puede producirse reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos que provocan hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte, en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 como GAZYVA. Se ha notificado reactivación del VHB en pacientes que son positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs) y también en pacientes con AgHBs negativo pero que son positivos para anticuerpos contra el antígeno nuclear de la hepatitis B (anti-HBc). También se ha producido reactivación en pacientes que parecen haber resuelto la infección por hepatitis B (es decir, AgHBs negativo, anti-HBc positivo y anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B [anti-HBs] positivos).

La reactivación del VHB se define como un aumento brusco de la replicación del VHB que se manifiesta como un rápido aumento del nivel de ADN del VHB en suero o detección de AgHBs en una persona con resultado negativo para AgHBs y positivo para anti-HBc. A menudo, la reactivación de la replicación del VHB viene seguida de hepatitis, es decir, aumento de los niveles de transaminasas y, en casos graves, aumento de los niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte.

Realice exámenes de detección de infección por el VHB en todos los pacientes midiendo AgHBs y anti-HBc antes de iniciar el tratamiento con GAZYVA. En el caso de los pacientes que muestren evidencia de infección por hepatitis B (AgHBs positivo [independientemente del estado de anticuerpos] o AgHBs negativo pero anti-HBc positivo), consulte a los proveedores de atención médica con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B acerca del monitoreo y la consideración de la terapia antivírica contra el VHB.

Monitorear a los pacientes con evidencia de infección por el VHB actual o anterior para detectar signos clínicos y analíticos de hepatitis o reactivación del VHB durante y varios meses después del tratamiento con GAZYVA. Se ha notificado reactivación del VHB en otros anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20 tras la finalización de la terapia.

En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB mientras reciben GAZYVA, discontinuar inmediatamente el tratamiento con GAZYVA y cualquier quimioterapia concomitante e iniciar el tratamiento adecuado. La reanudación de GAZYVA en pacientes cuya reactivación del VHB se resuelve debe analizarse con proveedores de atención médica con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Existen datos insuficientes relativos a la seguridad de reanudar GAZYVA en pacientes que desarrollan reactivación del VHB.

5.2 Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se produjo infección por el virus John Cunningham (JC) que provocó leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que puede ser mortal, en pacientes tratados con GAZYVA. Considerar el diagnóstico de LMP en cualquier paciente que presente nueva aparición o cambios en las manifestaciones neurológicas preexistentes. La evaluación de la LMP incluye, entre otras, consulta con un neurólogo, MRI cerebral y punción lumbar. Discontinuar la terapia con GAZYVA y considerar la discontinuación o la reducción de cualquier quimioterapia o tratamiento inmunodepresor concomitante en pacientes que desarrollen LMP.

5.3 Reacciones relacionadas con la infusión

GAZYVA puede causar reacciones relacionadas con la infusión (RRI) graves y potencialmente mortales. El 65% de los pacientes con LLC experimentaron una reacción a los primeros 1000 mg de GAZYVA administrados mediante infusión. El 37% de los pacientes con LNH recidivante o refractario y el 60% de los pacientes con LNH sin tratamiento previo experimentaron una reacción el Día 1 de la infusión de GAZYVA. Las RRI se han producido en las 24 horas siguientes a la administración de GAZYVA. Las RRI también pueden producirse con infusiones posteriores. Los síntomas pueden incluir hipotensión, taquicardia, disnea y síntomas respiratorios (p. ej., broncoespasmo, irritación de la laringe y la garganta, sibilancias, edema laríngeo). Los síntomas notificados con más frecuencia incluyen náuseas, fatiga, molestias en el pecho, disnea, mareos, vómitos, diarrea, erupción cutánea, hipertensión, hipotensión, rubefacción, dolor de cabeza, fiebre y escalofríos [*ver Reacciones adversas (6.1)*].

Premedicar a los pacientes con paracetamol, antihistamínicos y un glucocorticoide [ver *Posología y administración (2.4)*]. Monitorear estrechamente a los pacientes durante toda la infusión. Reducir la velocidad de infusión, interrumpir la infusión o discontinuar de forma permanente el tratamiento con GAZYVA por RRI según la gravedad [ver *Posología y administración (2.5)*]. Iniciar tratamiento médico (p. ej., glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores y/u oxígeno) para las RRI según sea necesario.

En el caso de los pacientes con afecciones cardíacas o pulmonares preexistentes, monitorear con más frecuencia durante toda la infusión y el periodo posterior a la infusión, ya que pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones más graves. La hipotensión puede producirse como parte de una RRI a GAZYVA. Considere la suspensión de los tratamientos antihipertensivos durante las 12 horas anteriores a la infusión de GAZYVA, durante cada infusión y durante la primera hora después de la administración hasta que la presión arterial se encuentre estable. En el caso de los pacientes con mayor riesgo de crisis hipertensiva, considere los beneficios frente a los riesgos de suspender el medicamento antihipertensivo tal y como se sugiere aquí.

5.4 Reacciones de hipersensibilidad, incluida enfermedad del suero

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con GAZYVA. Los signos de hipersensibilidad de inicio inmediato incluyeron disnea, broncoespasmo, hipotensión, urticaria y taquicardia. También se ha notificado hipersensibilidad de inicio tardío diagnosticada como enfermedad del suero, con síntomas que incluyen dolor en el pecho, artralgia difusa y fiebre. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser difíciles de distinguir clínicamente de las RRI. Sin embargo, la hipersensibilidad muy rara vez se produce con la primera infusión y, cuando se observa, se produce a menudo después de la exposición previa.

Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante o después de una infusión, detener la infusión y discontinuar permanentemente el tratamiento. GAZYVA está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad conocidas a GAZYVA, incluida enfermedad del suero con uso previo de GAZYVA [ver *Contraindicaciones (4)*].

5.5 Síndrome de lisis tumoral

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos casos mortales, en pacientes que recibieron GAZYVA. Los pacientes con gran carga tumoral, recuento elevado de linfocitos circulantes ($>25 \times 10^9/l$) o insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de SLT.

Administrar profilaxis adecuada de lisis tumoral con antihiperuricémicos (p. ej., alopurinol o rasburicasa) e hidratación antes de la infusión de GAZYVA para los pacientes con riesgo de SLT [ver *Posología y administración (2.4)*]. Durante los días iniciales del tratamiento con GAZYVA, monitorear los parámetros analíticos de los pacientes considerados con riesgo de SLT. Para el tratamiento del SLT, corregir anomalías electrolíticas, monitorear la función renal y el equilibrio de líquidos y administrar tratamiento de apoyo, incluida la diálisis, tal como se indica.

5.6 Infecciones

Pueden producirse infecciones víricas mortales y graves, bacterianas y micóticas, y nuevas o reactivadas, durante y después de la terapia con GAZYVA. Cuando se administra GAZYVA con quimioterapia seguida de GAZYVA en monoterapia como en el estudio GALLIUM, se han notificado infecciones de grado 3 a 5 en hasta el 8% de los pacientes durante la terapia combinada, hasta el 13% de los pacientes durante la monoterapia y hasta el 8% de los pacientes después del tratamiento [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

En el estudio GALLIUM, se notificaron más infecciones de grado 3 a 5 en los receptores de GAZYVA y bendamustina (117/410 pacientes, el 29%) en comparación con GAZYVA más CHOP o CVP (43/281 pacientes, el 15%). Se notificaron más infecciones mortales en pacientes tratados con GAZYVA y bendamustina (3%), en comparación con GAZYVA más CHOP o CVP (< 1%), incluso durante la fase de monoterapia y tras la finalización del tratamiento.

No administre GAZYVA a los pacientes con una infección activa. Los pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas pueden tener un mayor riesgo de infección.

5.7 Neutropenia

Durante el tratamiento con GAZYVA se ha notificado neutropenia grave y potencialmente mortal, incluida la neutropenia febril. Monitorear a los pacientes con neutropenia de grado 3 a 4 con frecuencia con pruebas analíticas regulares hasta su resolución. Prevenir, evaluar y tratar cualquier síntoma o signo de infección. Considerar retrasos en la dosis por neutropenia de grado 3 o 4. Considerar la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G) en pacientes con neutropenia de grado 3 o 4.

La neutropenia también puede ser de inicio tardío (que se produce más de 28 días después de la finalización del tratamiento) y/o prolongada (que dura más de 28 días). Se recomienda encarecidamente que los pacientes con neutropenia grave y de larga duración (> 1 semana) reciban profilaxis antimicrobiana hasta la resolución de la neutropenia a grado 1 o 2. Considerar profilaxis antiviral y antifúngica.

5.8 Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia grave y potencialmente mortal durante el tratamiento con GAZYVA en combinación con quimioterapia. Se han notificado eventos hemorrágicos mortales en pacientes con LNH y LLC tratados con GAZYVA en combinación con quimioterapia, incluso durante el Ciclo 1.

Monitorear a todos los pacientes con frecuencia en busca de trombocitopenia y eventos hemorrágicos, especialmente durante el primer ciclo y, si está clínicamente indicado, evaluar los parámetros de coagulación en laboratorio [ver *Advertencias y precauciones (5.9)*]. En pacientes con trombocitopenia de grado 3 o 4, monitorear los recuentos de plaquetas con mayor frecuencia hasta la resolución y considerar retrasos en la dosis de GAZYVA y quimioterapia o reducciones de la dosis de quimioterapia. Puede ser necesaria la transfusión de hemoderivados (es decir, transfusión de plaquetas). Considerar la suspensión de la medicación concomitante, que puede aumentar el riesgo de hemorragia (inhibidores plaquetarios, anticoagulantes), especialmente durante el primer ciclo.

5.9 Coagulación intravascular diseminada (CID)

Se han reportado CID fatales y severas en pacientes que han recibido GAZYVA para el tratamiento de linfoma folicular y leucemia linfocítica crónica. La mayoría de los casos de CID han involucrado cambios en las plaquetas y en los parámetros de coagulación de laboratorio después de la primera infusión, con resolución espontánea generalmente por el Día 8. En algunos casos, la CID se relacionó con las RRI, el SLT o ambos [ver *Reacciones adversas (6.1)*]. En pacientes con sospecha de CID, evaluar las causas potenciales y monitorear los parámetros de coagulación, los recuentos de plaquetas y las señales y los síntomas de hemorragia o trombosis. Administrar de acuerdo con las pautas estándar para CID. Puede ser necesario el tratamiento de apoyo, incluida la transfusión de hemoderivados y otros manejos médicos.

5.10 Inmunización

No se han estudiado la seguridad y eficacia de la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos durante o después de la terapia con GAZYVA. No se recomienda la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos durante el tratamiento y hasta la recuperación de linfocitos B.

5.11 Toxicidad embriofetal

Basándose en su mecanismo de acción y en los hallazgos en animales, GAZYVA puede causar la depleción de linfocitos B en bebés expuestos a obinutuzumab en el útero. Informar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Informar a las mujeres con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con GAZYVA y durante 6 meses después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro lugar de la ficha técnica:

- Reactivación del virus de la hepatitis B [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Reacciones relacionadas con la infusión [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Reacciones de hipersensibilidad, incluida enfermedad del suero [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Síndrome de lisis tumoral [ver *Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Infecciones [ver *Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Neutropenia [ver *Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Trombocitopenia [ver *Advertencias y precauciones (5.8)*]
- Coagulación intravascular diseminada [ver *Advertencias y precauciones (5.9)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, no es posible comparar directamente las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no se reflejen las tasas observadas en la práctica.

Leucemia linfocítica crónica

Los datos siguientes se basan en una población de seguridad de 773 pacientes con LLC no tratados previamente en el estudio CLL11. Los pacientes recibieron tratamiento con clorambucilo solo, GAZYVA en combinación con clorambucilo o el fármaco rituximab en combinación con clorambucilo. En el análisis de la etapa 1 se comparó GAZYVA en combinación con clorambucilo frente a clorambucilo solo y la etapa 2 comparó GAZYVA en combinación con clorambucilo frente al fármaco rituximab en combinación con clorambucilo. Las tasas de reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio de la fase de la etapa 2 se presentan a continuación y son coherentes con las tasas de la etapa 1. Además de las reacciones adversas observadas en la etapa 2, en la etapa 1 se observaron dolor de espalda (5% frente a 2%), anemia (12% frente a 10%) y tos (10% frente a 7%) con una mayor incidencia en los pacientes tratados con GAZYVA. La incidencia de dolor de espalda de grado 3 a 4 (< 1% frente a 0%), tos (0% frente a < 1%) y anemia (5% frente a 4%) fue similar en ambos grupos de tratamiento. En relación con las anormalidades de laboratorio, en la etapa 1 se observó hiperpotasemia (33% frente a 18%), aumento de creatinina (30% frente a 20%) y aumento de la fosfatasa alcalina (18% frente a 11%) con una mayor incidencia en los pacientes tratados con GAZYVA con incidencias similares de anomalías de grado 3 a 4 entre los dos grupos.

Los pacientes recibieron tres dosis de 1000 mg de GAZYVA en el primer ciclo y una dosis única de 1000 mg una vez cada 28 días durante 5 ciclos adicionales en combinación con clorambucilo (6 ciclos de 28 días cada uno en total). En los últimos 140 pacientes inscritos, la primera dosis de GAZYVA se dividió entre el día 1 (100 mg) y el día 2 (900 mg) [ver *Posología y administración* (2.2)]. En total, el 81% de los pacientes recibieron los 6 ciclos (de 28 días cada uno) de terapia con GAZYVA.

Las reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes del grupo de GAZYVA fueron reacciones relacionadas con la infusión, neutropenia, trombocitopenia y diarrea. Las reacciones adversas de grado 3 a 4 más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en el grupo de GAZYVA fueron neutropenia, reacciones relacionadas con la infusión y trombocitopenia.

Tabla 5 Reacciones adversas (incidencia $\geq 5\%$ y $\geq 2\%$ mayor en el grupo con GAZYVA) en pacientes con LLC (estadio 2)

Sistema corporal Reacciones adversas	GAZYVA + clorambucilo n = 336		Fármaco rituximab + clorambucilo n = 321	
	Todos los grados %	Grados 3 a 4 %	Todos los grados %	Grados 3 a 4 %
Daños, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento				
Reacción relacionada con la infusión	66	20	38	4
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático^a				
Neutropenia	38	33	32	28
Trombocitopenia	14	10	7	3
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	10	2	8	< 1
Estreñimiento	8	0	5	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Pirexia	9	< 1	7	< 1
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	6	< 1	3	0
Infección de las vías urinarias	5	1	2	< 1

^a Las reacciones adversas notificadas en “Trastornos sanguíneos y del sistema linfático” reflejan las notificadas por el investigador como clínicamente significativas.

Tabla 6 Anormalidades de laboratorio posteriores al inicio (incidencia $\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ mayor en el grupo GAZYVA) en pacientes con LLC (estadio 2)

Anormalidades de laboratorio	GAZYVA + clorambucilo n = 336		Fármaco rituximab + clorambucilo n = 321	
	Todos los grados %	Grados 3 a 4 %	Todos los grados %	Grados 3 a 4 %
Hematología				
Leucopenia	84	35	62	16
Linfopenia	80	39	50	16
Neutropenia	76	46	69	41
Trombocitopenia	48	13	40	8
Anemia	39	10	37	10
Bioquímica				
Hipocalcemia	37	3	32	< 1
Aumento de la ALT	28	2	21	1
Aumento de AST	27	2	21	< 1
Hiponatremia	26	7	18	2
Hipoalbuminemia	23	< 1	16	< 1
Hipopotasemia	14	1	10	< 1

Linfoma no hodgkiniano

GADOLIN

El estudio GADOLIN evaluó la seguridad en 407 pacientes con LNH recidivante o refractario, incluidos LF (81%), linfoma linfocítico de células pequeñas y linfoma de la zona marginal (una enfermedad para la cual no está indicado GAZYVA), que no respondieron ni progresaron en los 6 meses siguientes al tratamiento con el fármaco rituximab o un régimen que contenía rituximab. En la población de pacientes con LF, el perfil de reacciones adversas fue coherente con la población general con LNH. Los pacientes recibieron GAZYVA en combinación con bendamustina (204 pacientes), seguido de GAZYVA en monoterapia en pacientes que no habían experimentado progresión, o bendamustina sola (203 pacientes).

Los pacientes aleatorizados al grupo de GAZYVA + bendamustina recibieron tres dosis semanales de 1000 mg de GAZYVA en el primer ciclo y una dosis única de 1000 mg una vez cada 28 días durante 5 ciclos adicionales, en combinación con 90 mg/m² de bendamustina por vía intravenosa los Días 1 y 2 en los 6 ciclos. Los pacientes que no progresaron en la combinación recibieron una única dosis de 1000 mg de GAZYVA en monoterapia cada dos meses hasta la progresión o durante un máximo de dos años. El grupo de control recibió 120 mg/m² de bendamustina los Días 1 y 2 de cada ciclo durante 6 ciclos, con una duración de ciclo de 28 días. En el grupo de GAZYVA, el 78% de los pacientes recibió 6 ciclos de bendamustina y el 82% recibió 6 ciclos completos de GAZYVA; 72 (46%) de los 158 pacientes que comenzaron con el tratamiento con GAZYVA en monoterapia recibieron todas las dosis previstas. En el grupo de control, el 72% de los pacientes recibió 6 ciclos de bendamustina.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 45% del grupo de GAZYVA y en el 37% del grupo de bendamustina únicamente. Se produjeron reacciones adversas mortales en los 90 días posteriores al tratamiento en el 3.4% y el 2.5%, respectivamente. Durante el tratamiento y el seguimiento juntos, se produjeron reacciones adversas mortales en el 10% de los receptores de GAZYVA y en el 7.4% de los receptores de bendamustina sola, con infección y segundo cáncer primario como las principales causas.

La modificación de la dosis debido a reacciones adversas se produjo en el 50% del grupo de GAZYVA y en el 42% del grupo de control, y la discontinuación de cualquier fármaco del estudio debido a reacciones adversas se produjo en el 20% y el 17%, respectivamente.

En la Tabla 7 se presentan las reacciones adversas seleccionadas en GADOLIN. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) en los receptores de GAZYVA incluyeron reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, neutropenia, tos, infecciones respiratorias de vías altas y dolor musculoesquelético.

Tabla 7 Reacciones adversas (incidencia $\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ mayor en el grupo con GAZYVA) en pacientes con LNH recidivante o refractario (GADOLIN)

Sistema corporal Reacciones adversas ^{a, b}	GAZYVA + bendamustina seguida de GAZYVA en monoterapia n = 204		Bendamustina n = 203	
	Todos los grados %	Grados 3 a 5 %	Todos los grados %	Grados 3 a 5 %
Complicaciones del procedimiento				
Reacción relacionada con la infusión ^c	67	11	63	5
Trastornos generales				
Fatiga	40	3	36	3
Pirexia	19	1	15	1
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia	37	35 ^d	29	27
Infecciones e infestaciones				
Infección respiratoria de vías altas	36	3	23	1
Infección respiratoria, no especificada	14	1	8	0
Infección de las vías urinarias	13	3	7	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	31	<1	21	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético	28	1	20	0
Artralgia	12	<1	5	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea	17	<1	14	<1
Prurito	11	0	6	0

^a Incluye las reacciones adversas notificadas durante todo el tratamiento del estudio y el seguimiento.

^b Incluye términos agrupados.

^c Excepto cuando se indique, los eventos individuales que cumplen la definición de “reacción relacionada con la infusión” están excluidos de la Tabla 7 anterior, ya que se incluyen en el término agrupado “reacción relacionada con la infusión”.

^d Incluye 1 evento mortal.

Las reacciones relacionadas con la infusión se definen como cualquier reacción adversa relacionada que se produjo durante la infusión o en el plazo de las 24 horas después de esta.

Fatiga incluye fatiga, letargo, astenia.

Pirexia incluye pirexia, hipertermia, aumento de la temperatura corporal.

Tos incluye tos, tos productiva, síndrome de tos de vías aéreas superiores.

Neutropenia incluye neutropenia, agranulocitosis, granulocitopenia, disminución del recuento de neutrófilos.

Infección respiratoria de vías altas incluye congestión de las vías respiratorias altas, inflamación de las vías respiratorias altas, infección fúngica de las vías respiratorias altas, infección por rinovirus y todos los términos que contienen: infección respiratoria de vías altas, laringitis, nasofaringitis, faringitis, rinitis, amigdalitis y sinusitis, a excepción de sinobronquitis.

Infección respiratoria no especificada incluye infección respiratoria, infección vírica de las vías respiratorias, gripe, enfermedad pseudogripal, sinobronquitis, infección por el virus respiratorio sincitial.

Infección del tracto urinario incluye todos los términos que contienen: infección del tracto urinario, cistitis, pielonefritis.

Dolor musculoesquelético incluye dolor torácico no cardíaco, dolor óseo, dolor de columna, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello, molestias musculoesqueléticas, dolor en las extremidades y todos los términos que contienen “dolor musculoesquelético”.

Erupción cutánea incluye erupción farmacológica, reacción cutánea, todos los términos que contienen “erupción”, urticaria y términos seleccionados que contienen “dermatitis”.

Prurito incluye prurito, prurito generalizado.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (incidencia < 10% y ≥ 2% mayor en el grupo de GAZYVA) incluyeron:

- *Trastornos sanguíneos y del sistema linfático*: neutropenia febril (6%)
- *Infección*: septicemia (7%)

Durante la monoterapia con GAZYVA (158 pacientes), las reacciones adversas en ≥ 10% de los pacientes incluyeron infecciones respiratorias de vías altas y bajas, tos, neutropenia, dolor musculoesquelético, fatiga, diarrea, erupción e infección del tracto urinario.

En la Tabla 8, se presentan algunas anomalías de laboratorio nuevas o que empeoraron en el ensayo GADOLIN.

Tabla 8 Anormalidades de laboratorio nuevas o que empeoren (incidencia ≥ 10% y ≥ 2% mayor en el grupo con GAZYVA^a) en pacientes con LNH recidivante o refractario (GADOLIN)

Anormalidades de laboratorio	GAZYVA + bendamustina seguida de GAZYVA en monoterapia n = 204		Bendamustina n = 203	
	Todos los grados %	Grados 3 a 4 %	Todos los grados %	Grados 3 a 4 %
Hematología				
Linfopenia	97	92	96	84
Leucopenia	84	47	87	34
Neutropenia	76	53	75	42
Bioquímica				
Hipofosfatemia	41	8	38	7
Hipocalcemia	39	3	24	1
Aumento de ALT/SGPT	36	2	31	3
Aumento de la fosfatasa alcalina	27	0	23	0
Hiperbilirrubinemia	21	2	17	2
Hiperpotasemia	20	3	18	0

^a Dos por ciento de diferencia en las anomalías de laboratorio de cualquier grado o de grado 3 a 4.

En la fase de monoterapia con GAZYVA, las anomalías de grado 3 o 4 nuevas o que empeoraron incluyeron neutropenia en el 25% de los pacientes (grado 4, 10%) y linfopenia en el 23% (grado 4, 5%).

GALLIUM

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto (GALLIUM) evaluó la seguridad de GAZYVA en comparación con el fármaco rituximab en 1385 pacientes con linfoma folicular no tratado previamente (86%) o linfoma de la zona marginal (14%). Los pacientes recibieron quimioterapia (bendamustina, CHOP o CVP) en combinación con GAZYVA (691 pacientes) o con el fármaco rituximab (694 pacientes), seguido, en pacientes que respondieron al tratamiento, por GAZYVA o rituximab en monoterapia cada dos meses hasta la evolución de la enfermedad o durante un máximo de dos años. El estudio excluyó a los pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1500/μl, plaquetas < 75,000/μl, CLcr < 40 ml/min y, a menos que fueran atribuibles al linfoma, transaminasas hepáticas > 2.5 veces el límite superior de lo normal.

La mediana de edad era de 60 (rango: 23 a 88), el 47% eran varones, el 82% eran blancos y el 97% presentaba un estado funcional del ECOG de 0 o 1. La quimioterapia fue bendamustina en el 59%, CHOP en el 31% y CVP en el 10% de los pacientes. Después de la terapia combinada, 624 pacientes (90%) en el grupo de GAZYVA y 612 pacientes (88%) en el grupo del fármaco rituximab recibieron monoterapia.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 50% de los pacientes en el grupo de GAZYVA y en el 43% de los pacientes del grupo del fármaco rituximab. Se notificaron reacciones adversas mortales durante el tratamiento en el 3% del grupo de GAZYVA y en el 2% del grupo del fármaco rituximab, con mayor frecuencia de infecciones en el grupo de GAZYVA. Durante el tratamiento y el seguimiento juntos, se notificaron reacciones adversas mortales en el 5% del grupo de GAZYVA y en el 4% del grupo del fármaco rituximab, con infecciones y segundas neoplasias malignas primarias como las principales causas. En el grupo de GAZYVA, se produjeron infecciones mortales en el 2% de los pacientes en comparación con <1% en el grupo del fármaco rituximab.

Durante la terapia combinada, el 93% de los pacientes recibieron todos los ciclos de tratamiento en el grupo de GAZYVA y el 92% recibió todos los ciclos de tratamiento en el grupo del fármaco rituximab. De los pacientes que respondieron al tratamiento que comenzaron con GAZYVA en monoterapia o con el fármaco rituximab, el 76% y el 73%, respectivamente, completaron el curso completo. La modificación de la dosis debido a reacciones adversas se produjo en el 74% del grupo de GAZYVA y en el 63% del grupo del fármaco rituximab a lo largo del tratamiento del estudio, y la discontinuación de cualquier fármaco del estudio debido a reacciones adversas se produjo en el 18% y el 15%, respectivamente.

A lo largo del tratamiento y seguimiento, las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) observadas al menos un 2% más en el grupo de GAZYVA incluyeron reacciones relacionadas con la infusión, neutropenia, infecciones respiratorias de vías altas, estreñimiento y diarrea (Tabla 9). La neutropenia, las reacciones relacionadas con la infusión, la neutropenia febril y la trombocitopenia fueron las reacciones adversas de grado 3 a 5 más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$) observadas con mayor frecuencia en el grupo de GAZYVA.

Tabla 9 Reacciones adversas (incidencia $\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ mayor en el grupo con GAZYVA) en pacientes con LNH no tratado previamente (GALLIUM)

Sistema corporal Reacciones adversas ^{a, b}	GAZYVA + quimioterapia seguida de GAZYVA en monoterapia n = 691		Fármaco rituximab + quimioterapia seguida del fármaco rituximab en monoterapia n = 694	
	Todos los grados %	Grados 3 a 5 %	Todos los grados %	Grados 3 a 5 %
Daños, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento				
Reacción relacionada con la infusión ^c	72	12	60	8
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia ^d	53	49	47	41
Trombocitopenia ^d	14	7	8	3
Infecciones e infestaciones				
Infección respiratoria de vías altas	50	3	43	1
Infección por herpesvirus	18	3	14	1
Neumonía	14	7	12	6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	35	< 1	28	< 1
Trastornos gastrointestinales				
Estreñimiento	32	< 1	29	< 1
Diarrea	30	3	26	2
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	18	< 1	15	< 1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	16	0	14	< 1
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	15	< 1	12	< 1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	14	< 1	12	< 1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito	11	< 1	9	0

^a Incluye las reacciones adversas notificadas durante todo el tratamiento del estudio y el seguimiento.

^b Incluye términos agrupados.

^c Excepto cuando se indique, los eventos individuales que cumplen la definición de “reacción relacionada con la infusión” están excluidos de la Tabla 9 anterior, ya que ya están incluidos en el término agrupado “reacción relacionada con la infusión”. Los términos individuales más frecuentes dentro del término agrupado “reacción relacionada con la infusión” en orden de frecuencia decreciente son náuseas, escalofríos, fiebre y vómitos.

^d Incluye reacciones adversas notificadas como reacciones relacionadas con la infusión.

Las reacciones relacionadas con la infusión se definen como cualquier reacción adversa relacionada que se produjo durante la infusión o en el plazo de las 24 horas después de esta.

Neutropenia incluye neutropenia, agranulocitosis, granulocitopenia y disminución del recuento de neutrófilos.

Neutropenia febril incluye neutropenia febril, infección neutropénica, sepsis neutropénica y aplasia medular febril.

Trombocitopenia incluye trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas.

Infección respiratoria de vías altas incluye congestión de las vías respiratorias altas, inflamación de las vías altas, infección respiratoria de vías altas, infección por rinovirus y todos los términos que contienen: laringitis, nasofaringitis, faringitis, rinitis, amigdalitis y sinusitis, a excepción de sinobronquitis.

Infección por herpesvirus incluye todos los términos que contienen “herpes” o “varicela”.

Neumonía incluye todos los términos que contienen “neumonía”, bacteriana, neumonía por haemophilus, neumonía neumocócica, neumonía fúngica, infección por Pneumocystis jirovecii, infección pulmonar e infiltración pulmonar.

Diarrea incluye diarrea, urgencia de defecación, deposiciones frecuentes y todos los términos que contienen “gastroenteritis”.

Dolor de cabeza incluye todos los términos que contienen “dolor de cabeza” y migraña.

Insomnio incluye todos los términos que contienen “insomnio” y el trastorno del sueño.

Prurito incluye prurito y prurito generalizado.

Durante el periodo de monoterapia, las reacciones adversas frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) observadas al menos un 2% más con GAZYVA fueron infección respiratoria de vías altas (40%), tos (23%), dolor musculoesquelético (20%), neutropenia (19%) e infección por herpesvirus (13%).

En la Tabla 10, se resumen las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento durante el tratamiento y el seguimiento. Las anomalías de grado 3 a 4 notificadas como mínimo un 2% más en el grupo de GAZYVA fueron linfopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e hiperuricemia. Los pacientes del grupo de GAZYVA, en comparación con el grupo del fármaco rituximab, presentaron mayores incidencias de neutropenia de grado 4 (38% frente a 30%, respectivamente), linfopenia de grado 4 (33% frente a 22%) y leucopenia de grado 4 (17% frente a 12%).

Tabla 10 Anormalidades de laboratorio nuevas o que empeoraron (incidencia $\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ mayor en el grupo de GAZYVA) en pacientes con LNH no tratado previamente (GALLIUM)

Anomalías de laboratorio ^a	GAZYVA+ quimioterapia seguida de GAZYVA en monoterapia n = 691		Fármaco rituximab+ quimioterapia seguida del fármaco rituximab en monoterapia n = 694	
	Todos los grados %	Grados 3 a 4 %	Todos los grados %	Grados 3 a 4 %
Hematología				
Linfopenia	97	83	95	67
Leucopenia	92	49	89	39
Neutropenia	84	59	76	50
Trombocitopenia	68	11	50	4
Bioquímica				
Aumento de la ALT	50	3	43	2
Aumento de AST	44	1	41	1
Hipofosfatemia	36	5	33	5
Hipoalbuminemia	33	1	25	1
Hipoproteinemia	32	0	30	0
Hipocalcemia	32	1	26	1
Hiperuricemia	28	28	22	22
Hiponatremia	26	4	20	3
Hiperpotasemia	23	1	17	1
Hipernatremia	16	< 1	13	0

^a Incluye anomalías de laboratorio notificadas durante todo el tratamiento y el seguimiento, que fueron nuevas o que empeoraron, que se desconocía su empeoramiento al inicio.

En la fase de monoterapia, se notificó neutropenia de nueva aparición de grado 3 o 4 en el 21% de los pacientes del grupo de GAZYVA (grado 4, 10%) y en el 17% de los pacientes del grupo del fármaco rituximab (grado 4, 9%).

GAZELLE

GAZELLE (NCT03817853) es un estudio de brazo único diseñado para caracterizar la seguridad de GAZYVA administrada como una infusión de duración reducida (aproximadamente 90 minutos) en pacientes con LF no tratado previamente. Todos los pacientes recibieron GAZYVA a la velocidad de infusión estándar con premedicación durante el Ciclo 1. Si no ocurrió ninguna RRI de grado 3 o superior durante el Ciclo 1, GAZYVA se administró durante aproximadamente 90 minutos en el Ciclo 2 y los ciclos subsecuentes. La medida de seguridad principal fue la proporción de pacientes que experimentaron RRI de grado 3 o superior con la infusión de 90 minutos del Ciclo 2. GAZYVA se administró en combinación con CHOP, CVP o bendamustina durante 6 a 8 ciclos (inducción), seguida de una monoterapia de hasta por 2 años.

De los 113 pacientes tratados con GAZYVA, 99 (88 %) recibieron la infusión de 90 minutos a partir del Ciclo 2. En total, el 97% de los pacientes que recibieron GAZYVA, ya sea con la duración de infusión estándar o más breve, recibieron premedicación en el Ciclo 2. Se observaron RRI en el 63% de los pacientes a lo largo de la inducción (incluidas RRI observadas después de la infusión de duración estándar). En el Ciclo 1, el 58% de los pacientes desarrollaron RRI con la velocidad de infusión estándar (RRI Grado ≥ 3 , 5%). De los pacientes que recibieron la infusión de 90 minutos, el 10% tuvo RRI de cualquier grado en el Ciclo 2, y el 8% y el 2% de los pacientes tuvieron RRI grado 1 o RRI grado 2, respectivamente. Después del Ciclo 2, un paciente (1%) experimentó una RRI de Grado 3 después de la infusión de 90 minutos del Ciclo 5.

Reacciones relacionadas con la infusión

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de RRI en el estudio CLL11 fue del 65% con la primera infusión de GAZYVA. La incidencia de RRI de grado 3 o 4 fue del 20% con un 7% de pacientes que suspendieron la terapia. La incidencia de reacciones con infusiones posteriores fue del 3% con el segundo tratamiento de 1000 mg y < 1% con posterioridad. No se informaron RRI de grado 3 o 4 después de la primera infusión de 1000 mg.

De los primeros 53 pacientes que recibieron GAZYVA en CLL11, 47 (89%) experimentaron una RRI. Después de esta experiencia, se realizaron modificaciones en el protocolo del estudio para requerir premedicamento con corticoesteroides, antihistamínicos y paracetamol. La primera dosis también se dividió en dos infusiones (100 mg el día 1 y 900 mg el día 2). Entre los 140 pacientes para los que se implementaron estas medidas de mitigación, 74 pacientes (53%) experimentaron una reacción con los primeros 1000 mg (64 pacientes el día 1, 3 pacientes el día 2 y 7 pacientes los dos días) y < 3% a partir de entonces [ver *Posología y administración (2.2)*].

Linfoma no hodgkiniano

En general, el 67% de los pacientes del estudio GADOLIN experimentaron una RRI (de todos los grados) durante el tratamiento con GAZYVA en combinación con bendamustina. La incidencia de RRI de grado 3 a 4 en GADOLIN fue del 11%. En el Ciclo 1, la incidencia de RRI (de todos los grados) fue del 53% en pacientes que recibieron GAZYVA en combinación con bendamustina, de los cuales 34 (9%) tuvieron una gravedad de grado 3 a 4. En los pacientes que recibieron GAZYVA en combinación con bendamustina, la incidencia de RRI fue máxima el Día 1 (37%) y disminuyó gradualmente los Días 2, 8 y 15 (23%, 6% y 4%, respectivamente).

Durante el Ciclo 2, la incidencia de RRI fue del 24% en los pacientes que recibieron GAZYVA en combinación con bendamustina y disminuyó con los ciclos posteriores.

Durante la monoterapia con GAZYVA en GADOLIN, se observaron RRI (de todos los grados) en el 8% de los pacientes. Durante la monoterapia con GAZYVA se notificó una RRI de grado 3 y ninguna RRI de grado 4.

En general, el 2% de los pacientes de GADOLIN experimentaron una RRI que provocó la discontinuación de GAZYVA.

En GALLIUM, el 72% de los pacientes del grupo tratado con GAZYVA experimentaron una RRI (de todos los grados). La incidencia de RRI de grado 3 a 4 para estos pacientes fue del 12%. En el Ciclo 1, la incidencia de RRI (de todos los grados) fue del 62% en el grupo tratado con GAZYVA con RRI de grado 3 a 4 notificadas en el 10%. La incidencia de RRI (de todos los grados) fue mayor el Día 1 (60%) y disminuyó los Días 8 y 15 (9% y 6%, respectivamente).

Durante el Ciclo 2, la incidencia de RRI (de todos los grados) en el grupo tratado con GAZYVA fue del 13% y disminuyó con los ciclos posteriores.

Durante el tratamiento con GAZYVA en monoterapia en GALLIUM, se observaron RRI (de todos los grados) en el 9% de los pacientes.

En general, el 1% de los pacientes de GALLIUM experimentaron una RRI que provocó la discontinuación de GAZYVA.

En GAZELLE, el 10% de los pacientes con LF experimentaron RRI de cualquier grado en el Ciclo 2 cuando se administró GAZYVA durante aproximadamente 90 minutos.

Neutropenia

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de la neutropenia notificada como reacción adversa en CLL11 fue del 38% en el grupo tratado con GAZYVA y del 32% en el grupo tratado con rituximab, con una incidencia de reacciones adversas graves del 1% y < 1%, respectivamente (Tabla 5). Los casos de neutropenia de inicio tardío (producida 28 días después de la finalización del tratamiento o posteriormente) fueron del 16% en el grupo tratado con GAZYVA y del 12% en el grupo tratado con rituximab.

Linfoma no hodgkiniano

La incidencia de neutropenia en GADOLIN fue mayor en el grupo de GAZYVA más bendamustina (37%) en comparación con el grupo tratado con bendamustina sola (30%). También se notificaron casos de neutropenia prolongada (3%) y neutropenia de inicio tardío (8%) en el grupo de GAZYVA más bendamustina. La incidencia de neutropenia fue mayor durante el tratamiento con GAZYVA en combinación con bendamustina (30%) en comparación con la fase de tratamiento con GAZYVA en monoterapia (13%).

La incidencia de neutropenia en GALLIUM fue mayor en el grupo tratado con GAZYVA (53%) en comparación con el grupo tratado con rituximab (47%). También se notificaron casos de neutropenia prolongada (1%) y neutropenia de inicio tardío (4%) en el grupo tratado con GAZYVA. La incidencia de neutropenia fue mayor durante el tratamiento con GAZYVA en combinación con quimioterapia (45%) en comparación con la fase de tratamiento con GAZYVA en monoterapia (20%).

Infección

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de infecciones fue similar entre los grupos tratados con GAZYVA y con rituximab. El 38% de los pacientes del grupo tratado con GAZYVA y el 37% del grupo tratado con rituximab experimentaron una infección, con tasas de grado 3 a 4 del 11% y del 13%, respectivamente. Se notificaron eventos mortales en el 1% de los pacientes en ambos grupos.

Linfoma no hodgkiniano

La incidencia de infección en GADOLIN fue del 68% en el grupo de GAZYVA más bendamustina y del 59% en el grupo de bendamustina, con eventos de grado 3 a 4 notificados en el 20% y el 16%, respectivamente. Se notificaron eventos mortales en el 3% de los pacientes del grupo de GAZYVA más bendamustina y en el 3% del grupo de bendamustina.

La incidencia de infecciones en GALLIUM fue del 82% en el grupo tratado con GAZYVA y del 73% en el grupo tratado con rituximab, con eventos de grado 3 a 4 notificados en el 21% y el 17%, respectivamente. En el grupo de GAZYVA, se produjeron infecciones mortales en el 2% de los pacientes en comparación con < 1% en el grupo del fármaco rituximab.

La incidencia de infecciones de grado 3 a 4 en los grupos tratados con GAZYVA y con rituximab fue menor en los pacientes que recibieron profilaxis con GCSF (14%; 16%) en comparación con los pacientes que no recibieron profilaxis con GCSF (24%; 18%). La incidencia de infecciones mortales en pacientes que recibieron profilaxis con GCSF en los grupos tratados con GAZYVA y con rituximab fue del 2% y del 0%, respectivamente, y fue del 2% y < 1% en los pacientes que no recibieron profilaxis con GCSF.

Trombocitopenia

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia general de trombocitopenia notificada como reacción adversa fue mayor en el grupo tratado con GAZYVA (14%) en comparación con el grupo tratado con rituximab (7%), con una incidencia de eventos de grado 3 a 4 del 10% y del 3%, respectivamente (Tabla 5). La diferencia en las incidencias entre los grupos de tratamiento se basa en eventos que se producen durante el primer ciclo. La incidencia de trombocitopenia (de todos los grados) en el primer ciclo fue del 11% en el grupo de GAZYVA y del 3% en los grupos tratados con rituximab, con tasas de grado 3 a 4 del 8% y del 2%, respectivamente. El cuatro por ciento de los pacientes del grupo tratado con GAZYVA experimentaron trombocitopenia aguda (en las 24 horas siguientes a la infusión de GAZYVA).

La incidencia general de eventos hemorrágicos y el número de eventos hemorrágicos mortales fueron similares entre los grupos de tratamiento, con 3 en el grupo tratado con rituximab y 4 en el grupo de GAZYVA. Sin embargo, todos los eventos hemorrágicos mortales en pacientes tratados con GAZYVA se produjeron en el Ciclo 1.

Linfoma no hodgkiniano

La incidencia de trombocitopenia en GADOLIN fue menor en el grupo de GAZYVA más bendamustina (15%) en comparación con el grupo tratado con bendamustina sola (25%). La incidencia de eventos hemorrágicos en los pacientes tratados con GAZYVA más bendamustina en comparación con bendamustina sola fue del 12% y del 11%, respectivamente. Los eventos hemorrágicos de grado 3 a 4 fueron similares en ambos grupos de tratamiento (4% en el grupo de GAZYVA más bendamustina y 2% en el grupo de bendamustina).

En GALLIUM, la trombocitopenia se notificó como una reacción adversa en el 14% del grupo tratado con GAZYVA y en el 8% del grupo tratado con rituximab, con una incidencia de eventos de grado 3 a 4 del 7% y del 3%, respectivamente. La diferencia en las incidencias entre los grupos de tratamiento se basa en eventos que se producen durante el primer ciclo. La incidencia de trombocitopenia (de todos los grados) en el primer ciclo fue del 9% en el grupo de GAZYVA y del 3% en los grupos tratados con rituximab, con tasas de grado 3 a 4 del 5% y del 1%, respectivamente. En GALLIUM, ambos grupos de tratamiento presentaron una incidencia general del 12% de eventos hemorrágicos y una incidencia < 1% de eventos hemorrágicos mortales.

Coagulación intravascular diseminada

En GALLIUM, el CID se reportó como reacción adversa en el 0.3% de los pacientes tratados con GAZYVA. Todos los eventos ocurrieron dentro de 1 o 2 días después de la primera infusión.

Síndrome de lisis tumoral

La incidencia de síndrome de lisis tumoral de grado 3 o 4 en pacientes tratados con GAZYVA fue del 2% en CLL11, del 0.5% en GADOLIN y del 0.9% en GALLIUM.

Trastornos musculoesqueléticos

Leucemia linfocítica crónica

A Se han notificado reacciones adversas relacionadas con trastornos musculoesqueléticos (todos los eventos del sistema corporal), incluido dolor, en el grupo tratado con GAZYVA con mayor incidencia que en el grupo tratado con rituximab (18% frente al 15%).

Linfoma no hodgkiniano

En GADOLIN, se han notificado reacciones adversas relacionadas con trastornos musculoesqueléticos (todos los eventos del sistema corporal), incluido dolor, en el grupo tratado con GAZYVA más bendamustina con mayor incidencia que en el grupo de bendamustina sola (44% frente al 30%).

En GALLIUM, se notificaron trastornos musculoesqueléticos en el 54% de los pacientes del grupo tratado con GAZYVA y en el 49% de los pacientes del grupo tratado con rituximab.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

Se han producido elevaciones de las enzimas hepáticas en pacientes con LLC que recibieron GAZYVA en ensayos clínicos y tenían niveles normales de enzimas hepáticas iniciales (AST, ALT y ALP). Los eventos se produjeron con mayor frecuencia en las 24 a 48 horas siguientes a la primera infusión. En algunos pacientes, se observaron elevaciones de las enzimas hepáticas de forma simultánea con RRI o síndrome de lisis tumoral. En el estudio CLL11, no hubo una diferencia clínicamente significativa en las reacciones adversas de hepatotoxicidad general entre

todos los grupos (el 4% de los pacientes en el grupo tratado con GAZYVA). Los medicamentos utilizados frecuentemente para prevenir RRI (p. ej., paracetamol) también pueden estar implicados en estos eventos. Monitorear las pruebas de función hepática durante el tratamiento, especialmente durante el primer ciclo. Considerar la interrupción del tratamiento o la discontinuación por hepatotoxicidad.

Perforación gastrointestinal

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en pacientes que recibieron GAZYVA, principalmente en el LNH.

Empeoramiento de las afecciones cardíacas preexistentes

Se han notificado eventos cardíacos mortales en pacientes tratados con GAZYVA.

6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia de observación de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por varios factores, como la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la recolección de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros medicamentos puede ser engañosa.

El 7% (18/271) de los pacientes con LLC dieron positivo para anticuerpos contra GAZYVA en uno o más puntos temporales de CLL11. Ningún paciente desarrolló anticuerpos contra GAZYVA durante o después del tratamiento con GAZYVA en GADOLIN, mientras que 1 paciente (1/564, 0.2%) desarrolló anticuerpos contra GAZYVA en GALLIUM. No se ha evaluado la actividad neutralizante de los anticuerpos contra GAZYVA.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de GAZYVA posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no es siempre posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- *Acontecimientos inmunitarios/autoinmunitarios*: Enfermedad del suero

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

En función de los hallazgos de estudios con animales y su mecanismo de acción, GAZYVA puede provocar una disminución fetal de linfocitos B [ver *Farmacología clínica (12.1)*]. No hay datos con el uso de GAZYVA en mujeres embarazadas para informar de un riesgo asociado al fármaco. Los anticuerpos monoclonales se transfieren a través de la placenta. En estudios de reproducción en animales, la administración semanal por vía intravenosa de obinutuzumab a macacos hembra preñados desde el día 20 del embarazo hasta el parto, que incluye el periodo de organogénesis en dosis de hasta 2.4 veces la exposición a la dosis clínica de 1000 mg mensuales produjo infecciones

oportunistas y reacciones de hipersensibilidad mediadas por el complejo inmune. No se observaron efectos embriotóxicos o teratogénicos en los macacos (*ver Datos*). Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo general de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada; sin embargo, el riesgo general estimado en la población general de los EE. UU. de defectos congénitos importantes es del 2% al 4% y del aborto espontáneo es del 15% al 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Es probable que GAZYVA cause una reducción fetal de linfocitos B (*ver Datos*). Evitar administrar vacunas elaboradas con virus vivos a neonatos y lactantes expuestos a GAZYVA en el útero hasta que se produzca la recuperación de linfocitos B [*ver Advertencias y precauciones (5.11) y Farmacología clínica (12.2)*].

Datos

Datos de animales

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, macacos hembra preñados recibieron dosis intravenosas semanales de 25 o 50 mg/kg de obinutuzumab desde el día 20 del embarazo hasta el parto, que incluye el periodo de organogénesis. La dosis alta da lugar a una exposición (AUC) 2.4 veces la exposición en pacientes con LLC a la dosis recomendada. No hubo efectos embriotóxicos ni teratogénicos en animales. Se observaron infecciones oportunistas secundarias, reacciones de hipersensibilidad mediadas por el complejo inmune o una combinación de ambas en las madres expuestas. Cuando se midió por primera vez el día 28 después del parto, el obinutuzumab se detectó en la descendencia a niveles en el rango de niveles séricos maternos el mismo día y los linfocitos B estaban completamente bajos. Los recuentos de linfocitos B volvieron a los niveles normales y la función inmunitaria se restauró en los 6 meses posteriores al nacimiento.

El obinutuzumab se midió en la leche de macacos en lactancia el día 28 después del parto tras la administración intravenosa semanal desde el día 20 del embarazo hasta el parto. Las concentraciones de leche fueron aproximadamente del 0.04% y del 0.13% de las concentraciones del suero materno en los grupos de 25 y 50 mg/kg, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de GAZYVA en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Sin embargo, se observaron niveles bajos de obinutuzumab en la leche de macacos en lactancia [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Se sabe que la Igg humana está presente en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, informar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con GAZYVA y durante 6 meses después de la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad de reproducción

GAZYVA puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Anticonceptivos

Mujeres

Informar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con GAZYVA y durante 6 meses después de la última dosis.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de GAZYVA en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Leucemia linfocítica crónica

De 336 pacientes con LLC no tratada previamente que recibieron GAZYVA en combinación con clorambucilo, el 81% tenía 65 años o más, mientras que el 46% tenía 75 años o más. De los pacientes de 75 años o más, el 46% experimentó reacciones adversas graves y el 7% experimentó reacciones adversas que provocaron la muerte. De los pacientes menores de 75, el 33% experimentó una reacción adversa grave y el 2% una reacción adversa que provocó la muerte. No se observaron diferencias significativas en la eficacia entre los pacientes jóvenes y mayores [*ver Estudios clínicos (14.1)*].

Linfoma no hodgkiniano

De los 204 pacientes de GADOLIN con LNH recidivante o refractario tratados con GAZYVA más bendamustina, el 44% tenía 65 años o más, mientras que el 14% tenía 75 años o más. En pacientes de 65 años o más, el 55% de los pacientes experimentaron reacciones adversas graves y el 28% experimentaron reacciones adversas que dieron lugar al retiro del tratamiento, mientras que en pacientes menores de 65 años, el 37% y el 14% experimentaron reacciones adversas graves y reacciones adversas que condujeron al retiro del tratamiento, respectivamente. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes de GADOLIN.

De los 691 pacientes en GALLIUM tratados con GAZYVA más quimioterapia como tratamiento de primera línea, el 33% tenía 65 años o más, mientras que el 7% tenía 75 años o más. De los pacientes de 65 años, el 63% experimentó reacciones adversas graves y el 26% experimentaron reacciones adversas que dieron lugar al retiro del tratamiento, mientras que en pacientes menores de 65 años, el 43% experimentó reacciones adversas graves y el 13% presentó una reacción adversa que provocó el retiro del tratamiento. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes en GALLIUM.

10 SOBREDOSIS

No ha habido experiencia con sobredosis en ensayos clínicos en seres humanos. En el caso de los pacientes que experimenten sobredosis, el tratamiento debe consistir en una interrupción o reducción inmediata de GAZYVA y terapia sintomática.

11 DESCRIPCIÓN

El obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20 de la subclase Igg1. Reconoce un epítipo específico de la molécula CD20 que se encuentra en los linfocitos B. La masa molecular del anticuerpo es de aproximadamente 150 kDa.

La inyección de GAZYVA (obinutuzumab) se produce mediante cultivo de suspensión de células de mamíferos (CHO). GAZYVA fue fabricado para un contenido de fucosa reducido en comparación con una Igg1 típica producida en células CHO. GAZYVA es un concentrado líquido estéril, transparente, de incoloro a ligeramente marrón, sin conservantes, para uso intravenoso. GAZYVA se suministra a una concentración de 25 mg/ml en viales de dosis única de 1000 mg. El medicamento está formulado en 20 mM de L-histidina/clorhidrato de L-histidina, trehalosa de 240 mM, 0.02% de poloxámero 188. El pH es de 6.0.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige al antígeno CD20 expresado en la superficie de los linfocitos pre-B y B maduros. Al unirse a CD20, el obinutuzumab interviene en la lisis de los linfocitos B mediante (1) la unión de las células efectoras inmunitarias, (2) la activación directa de las vías de señalización de muerte intracelular (muerte directa de células) y/o (3) la activación de la cascada del complemento. Los mecanismos inmunitarios de las células efectoras incluyen citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos.

Como anticuerpo con contenido de fucosa reducido, el obinutuzumab induce una mayor actividad CCDA que rituximab in vitro usando líneas celulares de cáncer humano. El obinutuzumab también demostró una mayor capacidad de inducir la muerte celular directa en comparación con rituximab. El obinutuzumab se une a FcγRIII usando proteínas purificadas con una mayor afinidad que rituximab. El obinutuzumab y rituximab se unen con una afinidad similar a epítipos solapados en CD20.

12.2 Farmacodinámica

En los pacientes con LLC, GAZYVA provocó la depleción de linfocitos B CD19 (definida como recuentos de linfocitos B CD19 $< 0.07 \times 10^9/l$). Se observó una recuperación inicial de linfocitos B CD19 en algunos pacientes aproximadamente 9 meses después de la última dosis de GAZYVA. A los 18 meses de seguimiento, algunos pacientes continúan con recuentos bajos de linfocitos B.

Aunque la reducción de los linfocitos B en la sangre periférica es un efecto farmacodinámico medible, no se correlaciona directamente con la reducción de linfocitos B en órganos sólidos o en depósitos malignos. No se ha demostrado que la reducción de linfocitos B esté directamente relacionada con la respuesta clínica.

Electrofisiología cardíaca

No se han estudiado los posibles efectos de GAZYVA en el intervalo QTc.

12.3 Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos del obinutuzumab después de 100 mg el día 1 y 900 mg el día 2 del Ciclo 1, 1000 mg los días 8 y 15 del Ciclo 1, y 1000 mg el día 1 de los Ciclos 2 a 6 para la LLC, y después 1000 mg los días 1, 8 y 15 del Ciclo 1, 1000 mg el día 1 de los Ciclos 2 a 6 o los Ciclos 2 a 8, y después 1000 mg cada 2 meses durante un máximo de 2 años para el LNH se proporcionan en la Tabla 11. El régimen de administración de dosis se encuentra dentro del comportamiento farmacocinético lineal del obinutuzumab.

Tabla 11 Medidas de exposición al obinutuzumab

Medida FC	LLC ^a	LF recidivante o refractario ^a	LF de primera línea en combinación con quimioterapia	
			GAZYVA + bendamustina ^a	GAZYVA + CHOP o CVP ^b
C _{máx} , µg/ml	466.3 (35)	553.5 (32)	513.4 (28)	676.4 (30)
C _{mín} , µg/ml	192.5 (78)	295 (56)	255 (46)	395 (44)
AUC, µg/ml*día	8701 (51)	11362 (41)	10088 (35)	10723 (37)

Los resultados se presentan como media geométrica (% coeficiente de variación).

^a Ciclo 6 de inducción de un ciclo de 28 días;

^b Ciclo 8 de inducción de un ciclo de 21 días.

Distribución y eliminación

La eliminación del obinutuzumab se compone de una vía de depuración lineal y una vía de depuración no lineal dependiente del tiempo. A medida que avanza el tratamiento con GAZYVA, el impacto de la vía dependiente del tiempo disminuye de manera que sugiere la disposición del fármaco mediada por la diana (TMDD) y la saturación de la TMDD al final del ciclo de tratamiento en el régimen de administración de dosis clínica propuesto. Las propiedades farmacocinéticas de obinutuzumab en pacientes con LLC y LNH se proporcionan en la Tabla 12.

Tabla 12 Parámetros farmacocinéticos de obinutuzumab

	LLC	LNH
Distribución		
Volumen de distribución ^a , l	4.1 (20)	4.3 (21)
Eliminación		
Semivida terminal, días	25.5 (48)	35.3 (35)
Depuración, l/día	0.11 (53)	0.08 (41)

Los parámetros se presentan como media geométrica (% coeficiente de variación).

^a En equilibrio estacionario.

Poblaciones específicas

La edad (mediana [rango]: 63 [22, 89] años) y la depuración de creatinina inicial (CL_{cr}) (mediana [rango] 84 [22, >120] ml/min) no afectaron a la farmacocinética de GAZYVA. En pacientes con CL_{cr} ≤ 30 ml/min, la farmacocinética de GAZYVA no se vio afectada. GAZYVA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

El volumen de distribución y la depuración en equilibrio estacionario aumentaron con el peso corporal; sin embargo, el cambio esperado en la exposición no justifica una modificación de la dosis.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad ni genotoxicidad con obinutuzumab.

No se han realizado estudios específicos para evaluar los posibles efectos sobre la fertilidad; sin embargo, no se observaron efectos adversos en los órganos reproductores masculinos o femeninos en el estudio de toxicidad de dosis repetidas de 26 semanas en macacos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Leucemia linfocítica crónica

La eficacia de GAZYVA se evaluó en un ensayo abierto, multicéntrico, controlado con tratamiento activo, aleatorizado de tres grupos (CLL11; NCT01010061) en 781 pacientes con LLC CD20+ no tratada previamente que necesitaron tratamiento y con afecciones médicas coexistentes o función renal reducida, medida por una depuración de creatinina (CLcr) < 70 ml/min. Los pacientes con CLcr < 30 ml/min, infecciones activas, hepatitis B positiva (AgHBs o anti-HBc positivo; podrían incluirse pacientes positivos para anti-HBc si el ADN viral de la hepatitis B no era detectable) y serología de la hepatitis C o inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos en los 28 días anteriores a la aleatorización fueron excluidos del ensayo. Los pacientes recibieron tratamiento con el control del clorambucilo (grupo 1), GAZYVA en combinación con clorambucilo (grupo 2) o fármaco rituximab en combinación con clorambucilo (grupo 3). La seguridad y eficacia de GAZYVA se evaluó en una comparación en estadio 1 del grupo 1 en comparación con el grupo 2 en 356 pacientes y en una comparación en estadio 2 del grupo 2 en comparación con el grupo 3 en 663 pacientes.

La mayoría de los pacientes recibieron 1000 mg de GAZYVA los días 1, 8 y 15 del primer ciclo, seguido de tratamiento el primer día de los 5 ciclos posteriores (un total de 6 ciclos, de 28 días cada uno). La primera dosis de GAZYVA se dividió entre el día 1 (100 mg) y el día 2 (900 mg) [*ver Posología y administración (2.2)*], que se implementó en 140 pacientes. El clorambucilo se administró por vía oral a 0.5 mg/kg el día 1 y el día 15 de todos los ciclos de tratamiento (1 a 6).

En CLL11, la mediana de la edad fue de 73 años, el 62% eran varones y el 95% eran blancos. El 65% presentaba un CLcr < 70 ml/min y el 76% presentaba múltiples afecciones médicas coexistentes. El 22% de los pacientes eran estadio A, el 42%, estadio B, y el 36%, estadio C. La mediana estimada de CLcr fue de 62 ml/min. El 81% de los pacientes tratados con GAZYVA en combinación con clorambucilo recibieron los 6 ciclos en comparación con el 89% de los pacientes del grupo tratado con rituximab y el 67% en el grupo con clorambucilo en monoterapia.

En el análisis de la etapa 1 de CLL11, la mediana de la supervivencia sin progresión (progression-free survival, PFS) en el estudio GAZYVA en combinación con el grupo de clorambucilo fue de 27.2 meses y 11.2 meses en el grupo de clorambucilo solo (mediana del tiempo de observación de 22.8 meses) evaluada mediante revisión independiente y congruente con la PFS evaluada por el investigador. La mediana de la supervivencia general (overall survival, OS) aún no se había alcanzado con un total de 46 muertes: 22 (9%) en el grupo de GAZYVA en combinación con clorambucilo y 24 (20%) en el grupo de clorambucilo. El cociente de riesgos de la OS fue de 0.41 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.23-0.74).

En el análisis de la etapa 2 de CLL11, la mediana de la PFS fue de 26.7 meses en el grupo de GAZYVA y de 14.9 meses en el grupo del fármaco rituximab con una mediana del tiempo de observación de 18.7 meses (cociente de riesgos instantáneos [hazard ratio, HR]: 0.42, IC del 95%: 0.33-0.54, valor de $p < 0.0001$). Estos resultados se evaluaron mediante revisión independiente y son coherentes con la PFS evaluada por el investigador. Se evaluó la enfermedad mínima residual (EMR) usando la reacción en cadena de la polimerasa con oligonucleótido alelo específico (ASO-PCR). El valor de corte para un estado negativo era una célula de LLC por 10^4 leucocitos en la muestra (es decir, un valor de EMR de $< 10^{-4}$ se consideraron negativos). Entre los pacientes que alcanzaron respuesta completa (RC) y respuesta completa con recuperación incompleta de la médula ósea (RCi; 94 pacientes en el grupo de GAZYVA y 34 pacientes en el grupo del fármaco rituximab), 18 pacientes (19%) presentaron EMR negativa en la médula ósea en el grupo de GAZYVA en comparación con 2 pacientes (6%) del grupo del fármaco rituximab. De los pacientes que lograron RC y RCi, 39 pacientes (41%) en el grupo de GAZYVA y 4 pacientes (12%) en el grupo del fármaco rituximab fueron negativos para EMR en muestras de sangre periférica recogidas al menos 3 meses después del fin del tratamiento.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 13 y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 13 Resultados de eficacia de CLL11

Criterio de valoración	Etapa 1 de CLL11		Etapa 2 de CLL11	
	GAZYVA + clorambucilo* n = 238	Clorambucilo n = 118	GAZYVA + clorambucilo* n = 333	Fármaco rituximab + clorambucilo n = 330
Mediana de supervivencia sin progresión ^a	27.2 meses (HR 0.19 [0.14; 0.27], valor de p <0.0001 prueba del orden logarítmico estratificada)	11.2 meses	26.7 meses (HR 0.42 [0.33; 0.54], valor de p <0.0001 prueba del orden logarítmico estratificada)	14.9 meses
Tasa de respuesta general ^b	78.2%	33.1%	79.6%	66.3%
Respuesta completa	28.2%	0	26.1%	8.8%
Respuesta completa con recuperación incompleta de la médula	2.5%	1.7%	2.1%	1.5%
Respuesta parcial	45.0%	30.5%	48.6%	54.1%
Respuesta parcial nodular	2.5%	0.8%	2.7%	1.8%
Mediana de duración de la respuesta	22.4 meses	4.7 meses	19.6 meses	9.7 meses
Supervivencia general	HR 0.41 [0.23; 0.74]		Aún no madura	

^a Según lo definido por la revisión independiente. La PFS evaluada por el investigador fue coherente con los datos de la revisión independiente.

^b Definido como la mejor tasa de respuesta general (TRG = RC + RCi + RP + RPn).

*Todos los pacientes con GClb en estadio 1 (n = 238) se incluyeron en la población con GClb en estadio 2 (n = 333).

Figura 1
Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia general en pacientes con LLC en CLL11 (etapa 1)

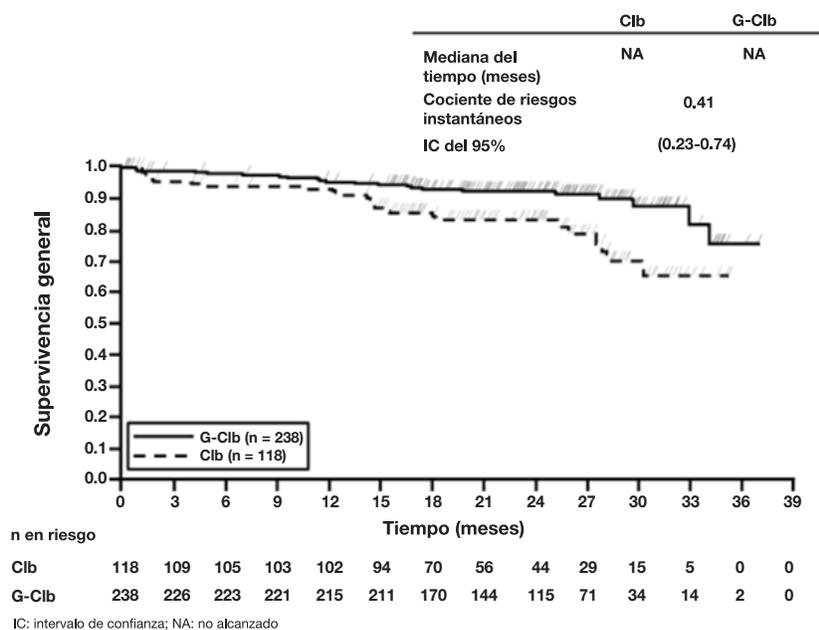
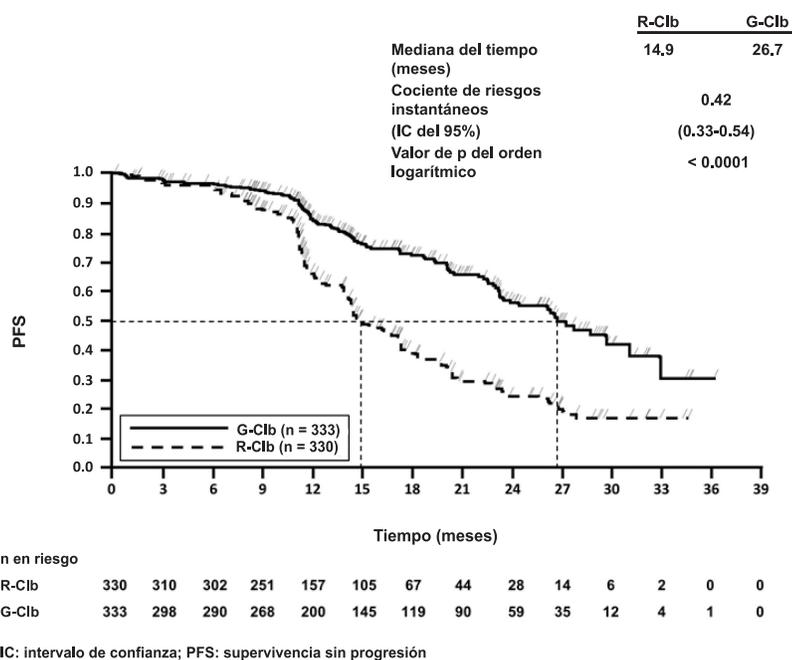


Figura 2
Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión en pacientes con LLC en CLL11 (etapa 2)



14.2 Linfoma folicular

GADOLIN

La eficacia de GAZYVA se evaluó en GADOLIN (NCT01059630), un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado en el que se incluyó a 335 pacientes con linfoma folicular (LF) que no habían respondido o habían progresado durante o en los 6 meses siguientes al fármaco rituximab o a un régimen que contenía rituximab. Se aleatorizó a estos pacientes para recibir bendamustina sola (n = 171) o GAZYVA en combinación con bendamustina (n = 164) durante 6 ciclos, cada uno de 28 días de duración. Los pacientes del grupo de GAZYVA más bendamustina que no presentaron progresión de la enfermedad (pacientes con respuesta completa [RC], respuesta parcial [RP] o enfermedad estable [stable disease, SD]) al final de los 6 ciclos continuaron recibiendo GAZYVA en monoterapia durante 2 años. Se estratificó a los pacientes según el tipo de resistencia al fármaco de rituximab (refractario al fármaco rituximab en monoterapia frente al fármaco rituximab en combinación con quimioterapia), el número de tratamientos anteriores (≤ 2 frente a > 2) y región geográfica.

GAZYVA se administró mediante infusión intravenosa en forma de dosis fija de 1000 mg los Días 1, 8 y 15 del Ciclo 1, el Día 1 de los Ciclos 2 a 6 y, a continuación, cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad durante un máximo de 2 años. Bendamustina se administró por vía intravenosa los Días 1 y 2 para todos los ciclos de tratamiento (1 a 6) a 90 mg/m²/día cuando se administra en combinación con GAZYVA o 120 mg/m²/día cuando se administra en monoterapia.

El análisis principal incluyó a 321 pacientes con LF, incluidos 166 pacientes aleatorizados a bendamustina sola y 155 pacientes aleatorizados a GAZYVA en combinación con bendamustina. En el análisis principal, los pacientes tenían una mediana de edad de 63 años, el 88% eran blancos y el 56% eran varones. El 34% presentaba enfermedad voluminosa (> 6 cm), el 15% presentaba al menos un síntoma B al inicio y el 95% presentaba un estado funcional según ECOG de 0 o 1 al inicio. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial fue de 3 años y la mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (rango 1 a 10). El 46% de los pacientes recibió 1 terapia previa y el 33% de los pacientes recibió 2 terapias anteriores. El veinte por ciento de los pacientes eran refractarios al tratamiento previo con rituximab en monoterapia, el 37% de los pacientes eran refractarios al tratamiento previo con rituximab más quimioterapia antineoplásica de inducción y el 41% de los pacientes eran refractarios al tratamiento de mantenimiento con rituximab recibido tras el tratamiento con rituximab más quimioterapia antineoplásica de inducción. El setenta y nueve por ciento de los pacientes eran refractarios al fármaco rituximab y a un alquilante durante cualquier pauta previa (doble resistencia).

El principal criterio de valoración de la eficacia fue la PFS, determinada por un comité de revisión independiente (CRI). En el momento del análisis principal, la mediana del tiempo de observación fue de 21.1 meses. La mediana de la PFS en el grupo de bendamustina fue de 13.8 meses. No se alcanzó la mediana de la PFS en el grupo de GAZYVA más bendamustina (HR de la PFS = 0.48, IC del 95%: 0.34-0.68; valor de p en la prueba del orden logarítmico estratificado < 0.0001). El resultado de la PFS evaluada por el investigador fue coherente con la PFS evaluada por el CRI. La mediana de la PFS evaluada por el investigador en el grupo de bendamustina fue de 13.7 meses y la mediana en el grupo de GAZYVA fue de 29.2 meses (HR de la PFS = 0.48, IC del 95%: 0.35-0.67; valor de p en la prueba del orden logarítmico estratificado < 0.0001).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 14. La curva de Kaplan-Meier para la PFS evaluada por el CRI se muestra en la Figura 3.

Tabla 14 Resultados de eficacia del análisis principal de GADOLIN^{a, b}

Criterio de valoración	GADOLIN	
	GAZYVA + bendamustina seguido de GAZYVA en monoterapia n = 155	Bendamustina n = 166
Mediana de la supervivencia sin progresión (meses)	No alcanzado (HR = 0.48 [0.34; 0.68], valor de p < 0.0001 mediante prueba del orden logarítmico estratificada)	13.8
Mejor respuesta global ^c	78.7%	74.7%
Respuesta completa	15.5%	18.7%
Respuesta parcial	63.2%	56.0%
Mediana de la duración de la respuesta (meses)	No alcanzado	11.6

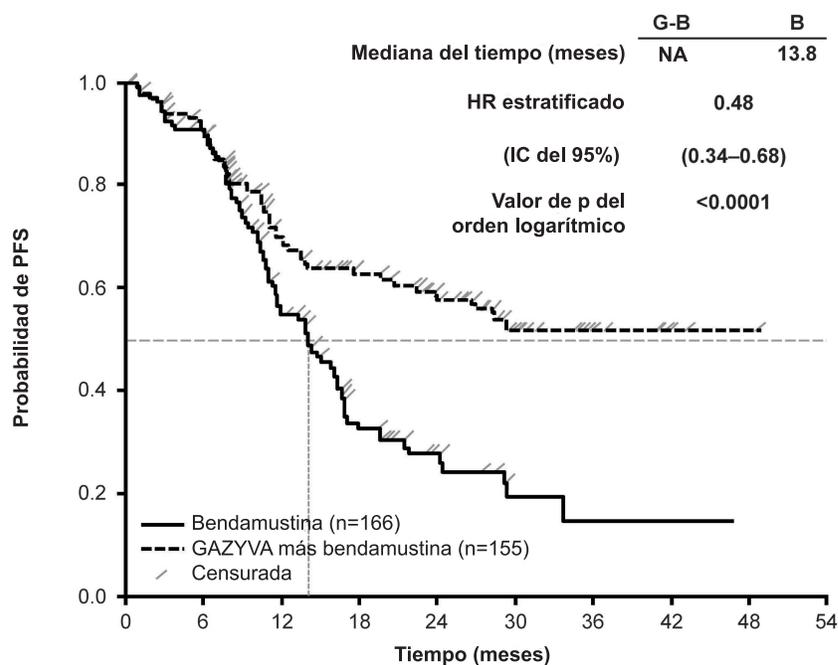
^a Basado en la población con LF.

^b Según lo definido por la revisión independiente.

^c Mejor respuesta de RP o RC en los 12 meses anteriores al inicio del estudio.

Figura 3

Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión evaluada por el CRI en pacientes con LF



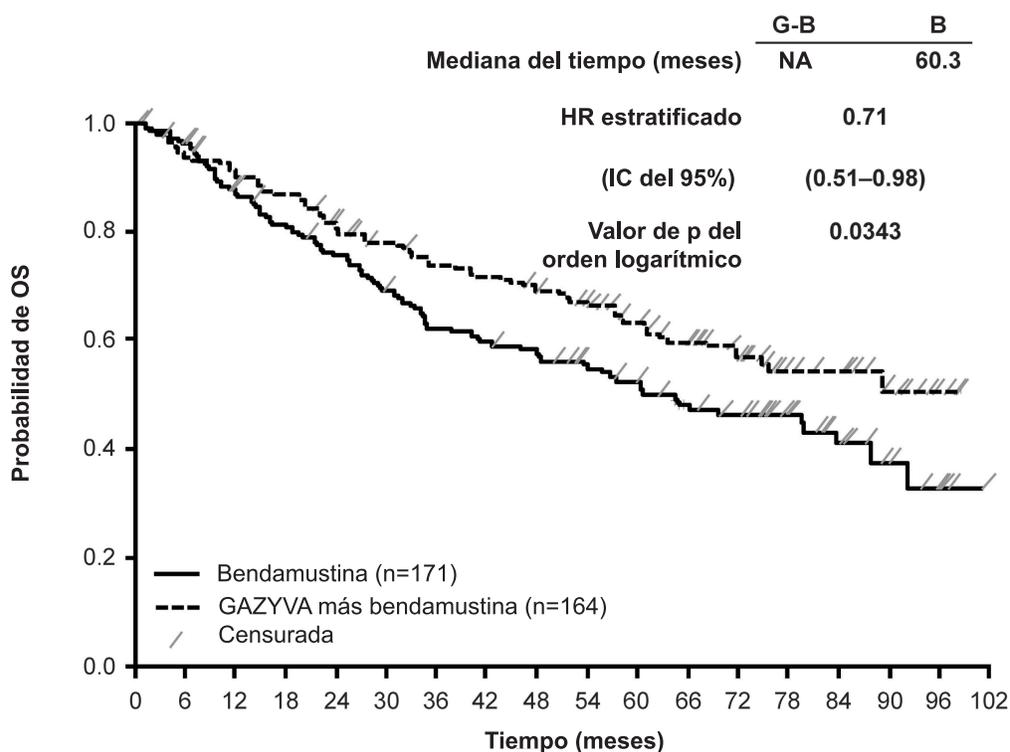
N.º de pacientes con riesgo

B	166	122	66	29	17	7	2	1	
G-B	155	120	79	61	38	20	6	2	1

El análisis final incluyó a un total de 335 pacientes con 171 aleatorizados a bendamustina sola y 164 a GAZYVA en combinación con bendamustina. Con una mediana de tiempo de observación global de 52.2 meses (rango: 0 a 100.9 meses), hubo 66 muertes (40.2%) en el grupo de GAZYVA y 85 muertes (51.3%) en el grupo de bendamustina sola (HR de la OS = 0.71, IC del 95%: 0.51-0.98). La curva de Kaplan-Meier para la OS se presenta en la Figura 4.

Figura 4

Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia general en pacientes con LF



N.º de pacientes con riesgo	
B	171 159 137 127 116 103 93 89 81 72 65 51 44 30 15 8 2
G-B	164 147 141 136 122 115 108 105 96 88 76 65 52 36 20 13 4

GALLIUM

La eficacia de GAZYVA se evaluó en el estudio GALLIUM (NCT01332968), un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado en el que se incluyó a 1202 pacientes con LF con gran masa tumoral de grado II, III o IV, sin tratamiento previo. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 1:1 para recibir o bien GAZYVA (n = 601) o bien el fármaco rituximab (n = 601) en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP o bendamustina) durante 6 a 8 ciclos. Los pacientes se estratificaron por quimioterapia (seleccionada por cada centro; todos los pacientes de ese centro recibieron la pauta de quimioterapia elegida), grupo de riesgo de FLIPI (índice pronóstico internacional para el linfoma folicular) y región geográfica. Los pacientes con al menos RP a la terapia combinada recibieron monoterapia con GAZYVA (1000 mg) o con rituximab cada dos meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de dos años. El estudio excluyó a los pacientes con linfoma folicular de grado 3b o enfermedad transformada; pacientes con un RAN < 1500/μl, plaquetas < 75,000/μl, o CLcr < 40 ml/min; y pacientes con transaminasas hepáticas > 2.5 veces el límite superior de lo normal, a menos que sea atribuible al linfoma.

GAZYVA se administró mediante infusión intravenosa en forma de dosis fija de 1000 mg los Días 1, 8 y 15 del Ciclo 1 y el Día 1 de los ciclos de tratamiento posteriores.

GAZYVA y bendamustina se administraron en seis ciclos de 28 días. Se administró bendamustina a 90 mg/m²/día los Días 1 y 2 de cada ciclo, con prednisona 100 mg por vía oral o equivalente el Día 1 del Ciclo 1.

GAZYVA y CHOP se administraron en seis ciclos de 21 días. Posteriormente, se administraron dos ciclos adicionales de GAZYVA para un total de 8 ciclos de GAZYVA. CHOP consistió en ciclofosfamida 750 mg/m² por vía intravenosa, doxorubicina 50 mg/m² y vincristina 1.4 mg/m² máxima, 2 mg) el Día 1 y prednisona 100 mg por vía oral los Días 1 a 5.

GAZYVA y CVP se administraron en ocho ciclos de 21 días. Las CVP consistieron en ciclofosfamida 750 mg/m² por vía intravenosa y vincristina 1.4 mg/m² (dosis máxima, 2 mg) el Día 1 y prednisona 100 mg por vía oral los Días 1 a 5.

Los pacientes tenían una mediana de edad de 59 años, el 81% eran de raza blanca y el 53% eran mujeres; el 7% presentaba estadio II, el 35% presentaba estadio III y el 56% presentaba enfermedad en estadio IV, el 44% presentaba enfermedad con gran masa tumoral (≥ 7 cm) en general y el 79% bendamustina tenía una puntuación FLIPI de > 2 ; y el 97% presentaba un estado funcional según el ECOG de 0 a 1. La quimioterapia fue bendamustina en el 57%, CHOP en el 33% y CVP en el 10% de los pacientes.

La eficacia se basó en la PFS según el CRI, con una mediana del tiempo de observación de 38 meses. Tras el análisis provisional, el riesgo de progresión o muerte se redujo significativamente en el grupo de GAZYVA en comparación con el grupo del fármaco rituximab (Tabla 15). Las curvas de Kaplan-Meier para la PFS se muestran en la Figura 5. Las tasas de respuesta global y de remisión completa fueron similares.

Tabla 15 Eficacia en el linfoma folicular no tratado previamente (GALLIUM)

Criterio de valoración según el CRI	GAZYVA + quimioterapia seguida de GAZYVA en monoterapia n = 601	Fármaco rituximab + quimioterapia seguido de rituximab en monoterapia n = 601
Supervivencia sin progresión ^a Número de eventos (%)	108 (18%) HR = 0.72 [IC del 95%: 0.56, 0.93], valor de p = 0.0118 ^b	141 (23%)
Tasa de respuesta general ^c	91%	88%
Tasa de remisión completa ^c	28%	27%

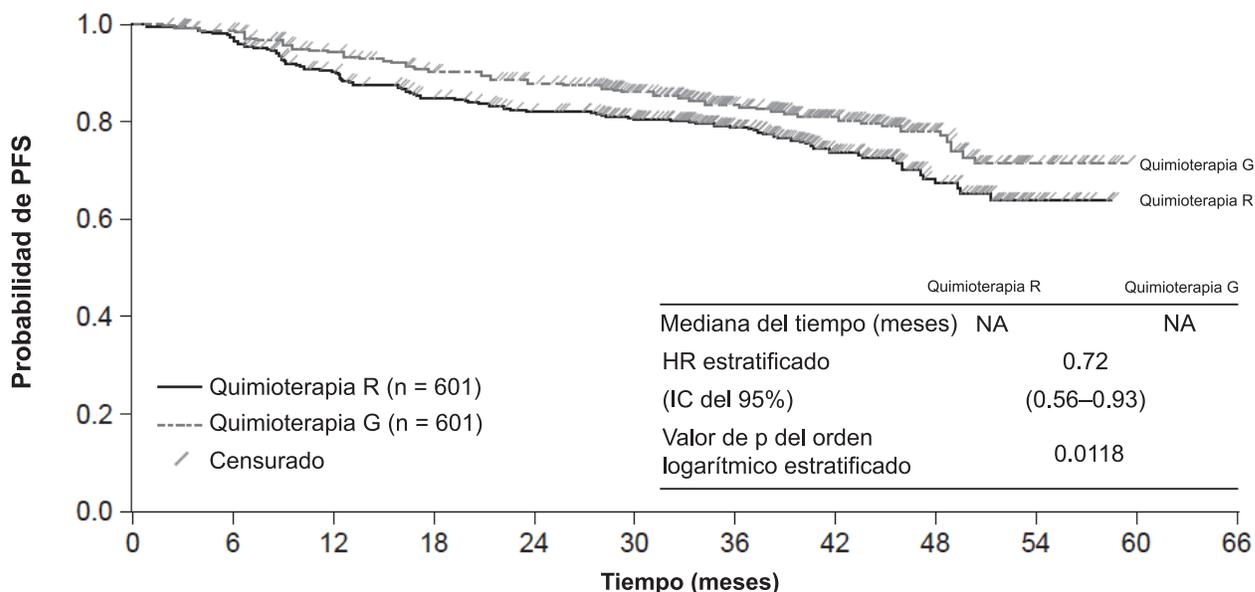
^a La PFS evaluada por el investigador fue coherente con los datos de la revisión independiente.

^b Prueba del orden logarítmico estratificada.

^c Después de la finalización del tratamiento combinado. Evaluada mediante exploración por TC sin tomografía por emisión de positrones.

Figura 5

Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión en pacientes con LF no tratado previamente



n en riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Quimioterapia R 601	601	563	502	463	438	394	271	151	73	16		
Quimioterapia G 601	601	571	532	497	476	414	287	179	79	22		

IC: intervalo de confianza; Quimioterapia G: obinutuzumab más quimioterapia; HR: cociente de riesgos instantáneos; NA: no alcanzado; PFS: supervivencia sin progresión; Quimioterapia R: rituximab más quimioterapia

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

GAZYVA es una solución transparente, de incolora a ligeramente marrón, sin conservantes, para su uso por vía intravenosa, suministrada como 1000 mg/40 ml (25 mg/ml) en viales de dosis única (NDC 50242-070-01).

Conservar de entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F). No utilizar después de la fecha de caducidad impresa en el envase. Proteger de la luz. NO LA CONGELE. NO LA AGITE.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata para cualquiera de los siguientes:

- Signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión, como mareos, náuseas, escalofríos, fiebre, vómitos, diarrea, problemas respiratorios o dolor torácico [ver *Advertencias y precauciones* (5.3) y *Reacciones adversas* (6.1)].
- Síntomas del síndrome de lisis tumoral como náuseas, vómitos, diarrea y letargo [ver *Advertencias y precauciones* (5.5) y *Reacciones adversas* (6.1)].
- Signos de infecciones, incluyendo fiebre y tos [ver *Advertencias y precauciones* (5.6) y *Reacciones adversas* (6.1)].
- Síntomas de hepatitis, incluido el empeoramiento de la fatiga o el color amarillo de la piel o los ojos [ver *Advertencias y precauciones* (5.1)].

- Síntomas nuevos o cambios en los síntomas neurológicos como confusión, mareos o pérdida del equilibrio, dificultad para hablar o caminar o problemas de visión [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Señales y síntomas de hemorragia o trombosis [*ver Advertencias y precauciones (5.8 y 5.9)*].

Aconseje a los pacientes la necesidad de:

- Monitorización periódica de los recuentos sanguíneos [*ver Advertencias y precauciones (5.7, 5.8 y 5.9) y Reacciones adversas (6.1)*].
- Evite vacunas con vacunas virales vivas [*ver Advertencias y precauciones (5.10)*].
- Los pacientes con antecedentes de infección por hepatitis B (en función de los análisis de sangre) deben ser monitorizados y a veces tratados para la hepatitis [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*].

Informe a las mujeres embarazadas sobre la posible depleción fetal de linfocitos B. Comunicar a las mujeres con capacidad reproductiva que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o presunto [*ver Advertencias y precauciones (5.11), Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Informar a las mujeres con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con GAZYVA y durante 6 meses después de la última dosis [*ver Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Aconseje a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con GAZYVA y durante 6 meses después de la última dosis [*ver Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

GAZYVA® (obinutuzumab)

Fabricado por:

Genentech, Inc.

Miembro del grupo Roche

South San Francisco, CA 94080-4990

N.º de licencia en los EE. UU. 1048

GAZYVA es una marca registrada de Genentech, Inc.

© 2022 Genentech, Inc.