

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

Gazyva®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Obinutuzumab

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Solución

El frasco ampula contiene:

Obinutuzumab	1000 mg
Vehículo cbp	40 mL

Gazyva es un líquido transparente, de incoloro a ligeramente pardusco suministrado como una dosis única de 1000 mg en un frasco ampula estéril, libre de conservadores, apirógeno de 50 mL que contiene 40 mL de líquido concentrado (25 mg/mL).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

Leucemia Linfocítica Crónica

Gazyva en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) sin tratamiento previo.

Linfoma Folicular

Gazyva en combinación con quimioterapia, seguido de mantenimiento con Gazyva está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo.

Gazyva en combinación con bendamustina, seguido por mantenimiento con Gazyva está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (FL) que no respondieron o tuvieron progresión durante o después del tratamiento con rituximab o un régimen que incluyera rituximab.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.

Código ATC: L01XC15

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Gazyva es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, de tipo II, humanizado, recombinante, diseñado con glucoingeniería, del isotipo de la IgG1. Está dirigido específicamente al asa extracelular del antígeno transmembrana CD20 en la superficie de las células pre-B y linfocitos B maduros malignos y no malignos, pero no en las células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales u otros tejidos normales. La glucoingeniería de la parte Fc de Gazyva da como resultado una afinidad más alta para los receptores FcγRIII en las células efectoras inmunes como los linfocitos asesinos naturales (NK) y los macrófagos y monocitos en comparación con los anticuerpos no diseñados con glucoingeniería.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

En los estudios no clínicos se observó que Gazyva induce la muerte celular directa y media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) a través del reclutamiento de células efectoras inmunes FcγRIII positivas. Además, Gazyva media la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) en bajo grado. En modelos animales, Gazyva media una importante depleción de células B así como una eficacia antitumoral efectiva. En comparación con los anticuerpos anti-CD20 de tipo I, Gazyva, un anticuerpo de tipo II, se caracteriza por una inducción de muerte celular directa mejorada con una reducción concomitante en la CDC. En comparación con los anticuerpos anti-CD20 no diseñados por glucoingeniería, Gazyva se caracteriza por una mejor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) como consecuencia de la glucoingeniería. Esto se traduce en una depleción de células B y en una eficacia antitumoral superiores en modelos animales.

Efectos farmacodinámicos

En el estudio clínico pivotal BO21004/CLL11, el 91% (40 de 44) de los pacientes evaluables tratados con Gazyva tuvieron una depleción de células B (definido como el conteo de células B CD19+ < 0.07x 10⁹/L) al final del periodo de tratamiento; dicha depleción continuó durante los primeros 6 meses de seguimiento. La recuperación de células B se observó dentro de un periodo de 12 a 18 meses de seguimiento en el 35% (14 de 40) de los pacientes sin enfermedad progresiva y en 13% (5 de 40) con enfermedad progresiva.

Estudios clínicos/de eficacia

Leucemia linfocítica crónica

Se llevó a cabo un estudio fase III, aleatorizado, internacional, multicéntrico, de dos etapas y de tres brazos (BO21004/CLL11) que investigó el perfil de seguridad y eficacia de Gazyva más clorambucilo en comparación con rituximab más clorambucilo o clorambucilo como monoterapia en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) sin tratamiento previo y con enfermedades concomitantes.

Antes de la inclusión, los pacientes debían haber presentado LLC CD20+ y una o ambas de las siguientes medidas de enfermedades coexistentes; puntuación total de comorbilidad [escala de valoración acumulativa de enfermedades (CIRS)] mayor a 6 o función renal reducida medida por depuración de creatinina (DCr) < 70 mL/min. Se excluyeron los pacientes con función hepática (pruebas de la función hepática de grado 3 según los criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer - NCICTC [AST (alanino asparatato transferasa), ALT (alanino lactato transferasa) > 5 x límite superior normal (LSN) por > 2 semanas; bilirrubina > 3 x LSN]) y función renal (DCr < 30 mL/min) inadecuadas.

En total, 781 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:2:1 para recibir Gazyva más clorambucilo, rituximab más clorambucilo o clorambucilo como monoterapia. La etapa 1 comparó Gazyva más clorambucilo con clorambucilo como monoterapia en 356 pacientes y la etapa 2 comparó Gazyva más clorambucilo con rituximab más clorambucilo en 663 pacientes. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1 y en las Figuras 1, 3.

En la mayoría de los pacientes, Gazyva se administró por vía intravenosa como una dosis inicial de 1000 mg administrada el día 1, el día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento. Con el fin de reducir la tasa de reacciones a la infusión en los pacientes, se implementó una modificación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

y 140 pacientes recibieron la primera dosis de Gazyva administrada en 2 días [el día 1 (100mg) y el día 2 (900mg)] (ver sección DOSIS Y VÍA ADMINISTRACIÓN) Para cada ciclo de tratamiento subsiguiente (ciclos 2 al 6), los pacientes recibieron 1000 mg de Gazyva únicamente el día 1. Clorambucilo se administró por vía oral en dosis de 0.5 mg/kg de peso corporal el día 1 y el día 15 de todos los ciclos de tratamiento (1 al 6).

Los datos demográficos y las características basales estaban bien equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes incluidos eran caucásicos (95%) y eran hombres (61%). La mediana de la edad fue de 73 años, de los cuales el 44% tenía 75 años de edad o más. En el periodo basal, el 22% de los pacientes se encontraba en etapa A de la clasificación de Binet, el 42% se encontraba en etapa B de la clasificación de Binet y el 36% se encontraba en etapa C de la clasificación de Binet. La mediana de la puntuación de comorbilidad fue de 8 y el 76% de los pacientes incluidos tenía una puntuación de comorbilidad mayor que 6. La mediana estimada de la DCr fue de 62 mL/min y el 66% de los pacientes tuvo una DCr <70 mL/min. Cuarenta y dos por ciento de los pacientes incluidos tenían una DCr < 70 mL/min y una puntuación de comorbilidad de > 6. Treinta y cuatro por ciento de los pacientes se incluyeron solamente por la puntuación de comorbilidad y el 23% de los pacientes se incluyeron únicamente por disfunción renal.

Las enfermedades coexistentes notificadas con mayor frecuencia (usando un corte del 30% o mayor), en los sistemas corporales según el MedDRA son los siguientes: Trastornos vasculares 73%, trastornos cardíacos 46%, trastornos GI 44%, trastornos de metabolismo y nutrición 40%, trastornos renales y urinarios 37%, trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo 33%.

El punto de medición primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (SLP-INV). Además, un comité de revisión independiente (IRC) evaluó a todos los pacientes para determinar su progresión; y se evaluó la SLP valorada por un IRC (SLP-IRC).

Los principales puntos de medición de eficacia secundarios fueron la tasa de respuesta al final del tratamiento, la remisión molecular al final del tratamiento (estado de la enfermedad mínima residual) y los puntos de medición de tiempo hasta la presentación de un evento (supervivencia libre de eventos, nueva terapia contra la leucemia). Para la etapa 1 se presenta en la Figura 1. Supervivencia general para la etapa 1. Se continuará el seguimiento a la supervivencia general y aún no es un dato desarrollado.

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

	Etapa 1		Etapa 2	
	Clorambucilo N = 118	Gazyva + clorambucilo N= 238	Rituximab + clorambucilo N = 330	Gazyva + clorambucilo N= 333
	Mediana del tiempo de observación de 22.8 meses		Mediana del tiempo de observación de 18.7 meses	
SLP evaluada por el investigador (SLP-INV)*				
Cantidad (%) de pacientes con evento	96 (81.4%)	93 (39.1%)	199 (60.3%)	104 (31.2%)
Mediana de tiempo al evento SLP (meses)	11.1	26.7	15.2	26.7

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

	Etapa 1		Etapa 2	
	Clorambucilo N = 118	Gazyva + clorambucilo N= 238	Rituximab + clorambucilo N = 330	Gazyva + clorambucilo N= 333
	Mediana del tiempo de observación de 22.8 meses		Mediana del tiempo de observación de 18.7 meses	
IR (IC del 95%)	0.18 [0.13; 0.24]		0.39 [0.31; 0.49]	
Valor p (prueba de rango logarítmico, estratificada [†])	<0.0001		<0.0001	
SLP evaluada por el IRC (SLP-IRC)*				
Cantidad (%) de pacientes con evento	90 (76.3%)	89 (37.4%)	183 (55.5%)	103 (30.9%)
Mediana de tiempo al evento SLP (meses)	11.2	27.2	14.9	26.7
IR (IC del 95%)	0.19 [0.14; 0.27]		0.42 [0.33; 0.54]	
Valor p (prueba de rango logarítmico, estratificada [†])	<0.0001		<0.0001	
Tasa de respuesta al final del tratamiento				
Cantidad de pacientes incluidos en el análisis	118	238	329	333
Pacientes que presentaron respuesta (%)	37 (31.4%)	184 (77.3%)	214 (65.0%)	261 (78.4%)
Pacientes que no presentaron respuesta (%)	81 (68.6%)	84 (22.7%)	115 (35.0%)	72 (21.6%)
Diferencia en la tasa de respuesta (IC del 95%)	45.95 [35.6; 56.3]		13.33 [6.4; 20.3]	
Valor p (prueba de chi cuadrada)	<0.0001		0.0001	
Cantidad de pacientes que presentaron respuesta completa [‡] (%)	0 (0.0%)	53 (22.3%)	23 (7.0%)	69 (20.7%)
Remisión molecular al final del tratamiento[§]				
Cantidad de pacientes incluidos en el análisis	90	168	244	239
EMR negativa [¶] (%)	0 (0%)	45 (26.8%)	6 (2%)	61 (26%)
EMR positiva ^{¶¶} (%)	90 (100%)	123 (73.2%)	238 (98%)	178 (74.0%)
Diferencia en las tasas de EMR, (IC del 95%)	26.79 [19.5; 34.1]		23.06 [17.0; 29.1]	
Supervivencia libre de eventos				
Cantidad (%) de pacientes con evento	103 (87.3%)	104 (43.7%)	208 (63.0 %)	118 (35.4 %)
Mediana del tiempo hasta el evento (meses)	10.8	26.1	14.3	26.1
IR (IC del 95%)	0.19 [0.14; 0.25]		0.59 [0.42; 0.82]	

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

	Etapa 1		Etapa 2	
	Clorambucilo N = 118	Gazyva + clorambucilo N= 238	Rituximab + clorambucilo N = 330	Gazyva + clorambucilo N= 333
	Mediana del tiempo de observación de 22.8 meses		Mediana del tiempo de observación de 18.7 meses	
Valor p (prueba de rango logarítmico, estratificada †)	<0.0001		<0.0021	
Tiempo hasta la nueva terapia contra la leucemia				
Cantidad (%) de pacientes con evento	65 (55.1%)	51 (21.4%)	86 (26.1%)	55 (16.5%)
Mediana de tiempo al evento (meses)	14.8	-	30.8	-
IR (IC del 95%)	0.24 [0.16; 0.35]		0.59 [0.42; 0.82]	
Valor p (prueba de rango logarítmico, estratificada †)	<0.0001		< 0.0021	
Supervivencia general				
Cantidad (%) de pacientes con evento	24 (20.3%)	22 (9.2%)	41 (12.4 %)	28 (8.4 %)
Mediana del tiempo hasta el evento (meses)	NR	NR	NR**	NR**
IR (IC del 95%)	0.41 [0.23; 0.74]		0.66 [0.41; 1.06]**	
Valor p (prueba de rango logarítmico, estratificada †)	0.0022		0.0872**	

IRC; Comité Independiente de Revisión; SLP: supervivencia libre de progresión; IR: Índice de riesgo; IC: Intervalo de confianza, EMR: Enfermedad mínima residual

*Definida como el tiempo a partir de la aleatorización hasta la primera ocurrencia de progresión, recaída o muerte por cualquier causa según la evaluación del investigador.

† estratificada según la clasificación de Binet en el periodo basal

‡ Incluye 11 pacientes en el brazo de GClb con una respuesta completa con recuperación incompleta de la médula ósea.

§ Combinación de sangre y médula ósea.

¶ La negatividad de la EMR se define como un resultado por debajo de 0.0001.

\\ Incluye pacientes con EMR positiva y pacientes que progresaron o murieron antes del final del tratamiento

NR = no se alcanzó.

** Los datos aún no se desarrollan.

Los resultados del análisis del subgrupo de SLP (es decir, género, edad, etapas de la clasificación de Binet, DCr, puntuación CIRS, beta2-microglobulina, estado de la IgVH, anomalías cromosómicas, conteo de linfocitos en el periodo basal) coincidieron con los resultados observados en la población con intención de tratar general. El riesgo de progresión de la enfermedad o muerte se redujo en el brazo de Gazyva más clorambucilo (GClb) en comparación con el brazo de rituximab más clorambucilo (RCIb) y con el brazo de clorambucilo como monoterapia (Clb) en todos los subgrupos. Los índices de riesgo variaron de 0.08 a 0.42 en GClb vs. Clb y de 0.28 a 0.71 en Gclb vs. RClb.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la etapa 1 de supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador.

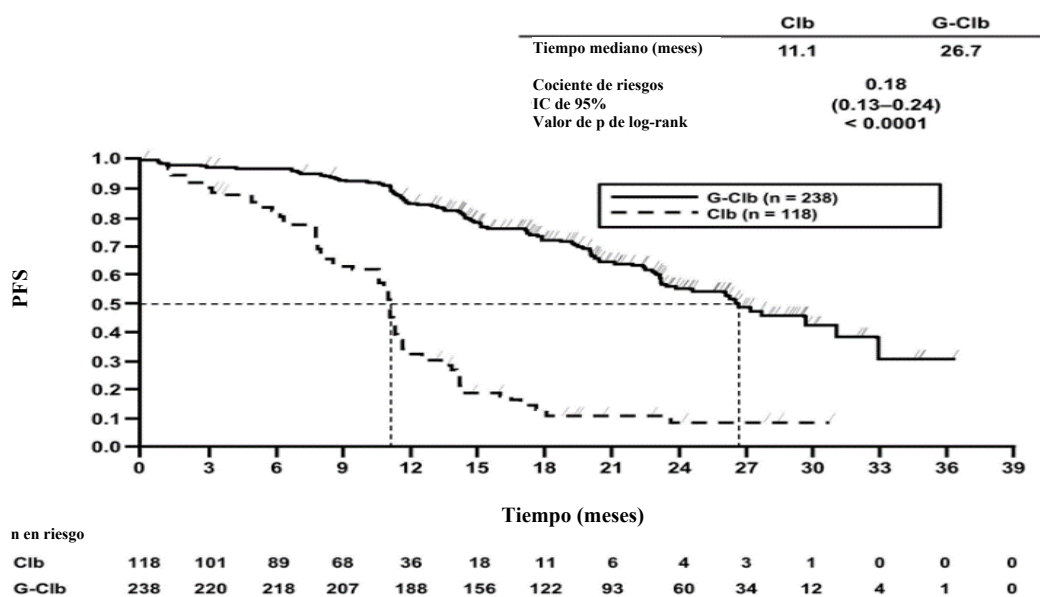
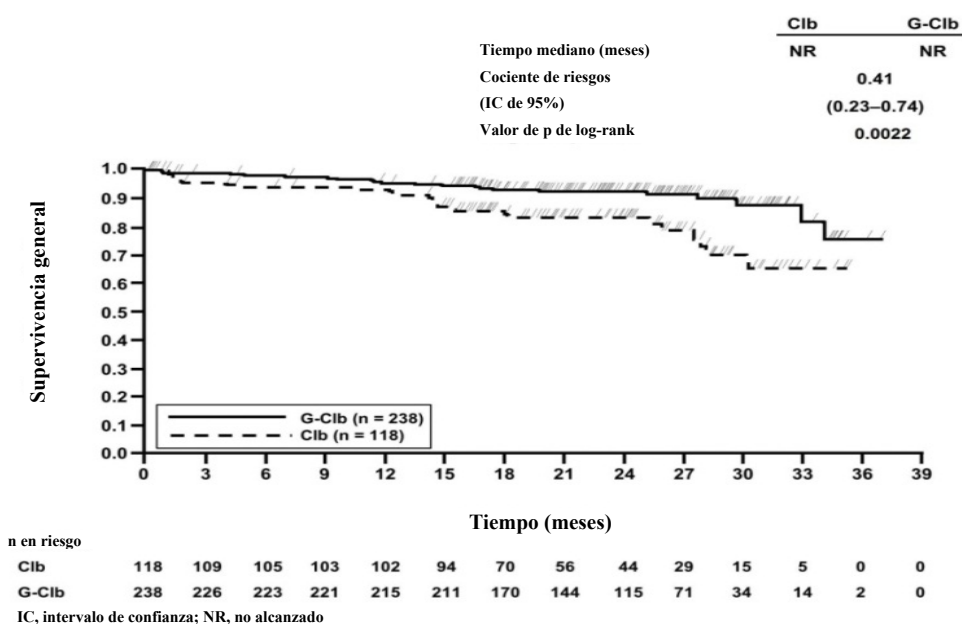


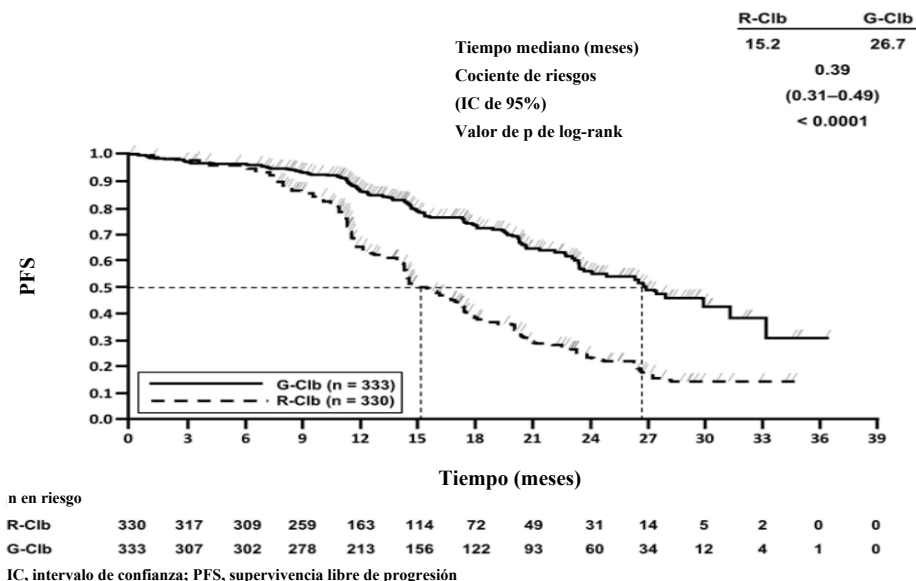
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia general de la etapa 1.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la etapa 2 de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador.



Resultados notificados por el paciente

Linfoma No Hodgkin (Linfoma folicular)

Linfoma folicular sin tratamiento previo

En un estudio multicéntrico fase III de etiqueta abierta aleatorizado (BO21223 o GALLIUM) se evaluó a 1202 pacientes que presentaban linfoma folicular (FL) no tratados previamente, en estadio II (voluminoso), III o IV. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para la asignación de terapia con Gazyva o rituximab en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP o bendamustina) seguido de mantenimiento con Gazyva o rituximab en los pacientes que alcanzaron una respuesta completa o respuesta parcial.

Los datos demográficos y las características basales de la población con LF estuvieron bien balanceados (la mediana de edad fue de 59 años y la mayoría de los pacientes era de raza caucásica [81%] y del género femenino [53%]). Un 79% presentaba una puntuación en la escala FLIPI (Índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular) de ≥ 2 mientras que un 7% presentaba enfermedad en estadio II (voluminoso), un 35% con enfermedad en estadio III y un 57% presentaba enfermedad en estadio IV. El 57% recibió bendamustina, 33% recibió CHOP y 10% recibió quimioterapia con CVP. El 44% presentaba enfermedad voluminosa (> 7 cm), 34% presentaba al menos un síntoma B en la evaluación basal y 97% presentaba un estado funcional ECOG de 0-1 en la evaluación basal.

Gazyva (1000 mg) fue administrado por la vía intravenosa (ver sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN) antes de la quimioterapia. La bendamustina fue administrada por vía intravenosa en los días 1 y 2 de todos los ciclos de tratamiento (Ciclos 1-6) en dosis de 90 mg/m²/día al ser administrada en combinación con Gazyva. La quimioterapia con CHOP y CVP

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

se administraron a dosis. Después de 6-8 ciclos de Gazyva administrado en combinación con quimioterapia, se administró terapia de mantenimiento a los pacientes con respuesta a base de Gazyva cada 2 meses durante 2 años, o bien, hasta que se presentó progresión de la enfermedad.

Los resultados de eficacia se resumen en la siguiente tabla. Las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión (SLP) se muestran en la Figura 4.

Tabla 2 Resumen de la eficacia en los pacientes con FL del estudio B021223 (GALLIUM).

	Rituximab + quimioterapia y posteriormente mantenimiento con rituximab N = 601	Gazyva + quimioterapia y posteriormente mantenimiento con Gazyva N = 601
	Tiempo de observación mediano: 34 meses	Tiempo de observación mediano: 35 meses
<i>Criterio de evaluación primaria</i>		
SLP evaluada por el investigador^s (SLP-INV)		
Número (%) de pacientes con evento	144 (24.0%)	101 (16.8%)
IR [IC de 95%]	0.66 [0.51, 0.85]	
Valor de p (prueba log-rank, estratificada*)	0.0012	
Estimación de la SLP a 2 años [IC de 95%]	80.9 [77.4, 84.0]	87.7 [84.6, 90.1]
Estimación de la SLP a 3 años [IC de 95%]	73.3 [68.8, 77.2]	80.0 [75.9, 83.6]
<i>Criterios de evaluación clave</i>		
SLP evaluada por el CRI^s (SLP-CRI)		
Número (%) de pacientes con evento	125 (20.8%)	93 (15.5%)
IR [IC de 95%]	0.71 [0.54, 0.93]	
Valor de p (prueba log-rank, estratificada*)	0.0138	
Estimación de la SLP a 2 años [IC de 95%]	82.0 [78.5, 85.0]	87.2 [84.1, 89.7]
Estimación de la SLP a 3 años [IC de 95%]	77.9 [73.8, 81.4]	81.9 [77.9, 85.2]
Tiempo a la siguiente terapia contra el linfoma		
Número (%) de pacientes con evento	111 (18.5%)	80 (13.3%)
IR [IC de 95%]	0.68 [0.51, 0.91]	
Valor de p (prueba log-rank, estratificada*)	0.0094	
Supervivencia global		
Número (%) de pacientes con evento	46 (7.7%)	35 (5.8%)

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

	Rituximab + quimioterapia y posteriormente mantenimiento con rituximab N = 601	Gazyva + quimioterapia y posteriormente mantenimiento con Gazyva N = 601
IR [IC de 95%] Valor de p (prueba log-rank, estratificada*)	0.75 [0.49, 1.17] [†] 0.21 [†]	
Tasa de respuesta global** al final de la inducción† (evaluada por el INV, TC) Sujetos con respuesta (%) (CR, PR) Diferencia de la tasa de respuesta (%) [IC de 95%] Valor de p (prueba de Cochran-Mantel-Haenszel)	522 (86.9%) 532 (88.5%) 1.7% [-2.1%, 5.5%] 0.33	
Respuesta completa (RC) IC de 95% de Clopper-Pearson Respuesta parcial (RP) IC de 95% de Clopper-Pearson	143 (23.8%) [20.4%, 27.4%] 379 (63.1%) [59.1%, 66.9%]	117 (19.5%) [16.4%, 22.9%] 415 (69.1%) [65.2%, 72.7%]
Tasa de conversión desde el final de la inducción Pacientes con RP al final de la inducción Conversión de RP a RC Diferencia de la tasa (%) [IC de 95%]	222 271 97 (43.7%) 134 (49.4%) 5.7% [-3.1, 14.6%]	
Tasa de respuesta global al final del mantenimiento Pacientes evaluados al final del mantenimiento Sujetos con respuesta (%) (RC, RP) Diferencia de la tasa de respuesta (%) [IC de 95%] Valor de p (prueba de Cochran-Mantel-Haenszel) Respuesta completa (RC) IC de 95% de Clopper-Pearson Respuesta parcial (RP) IC de 95% de Clopper-Pearson	533 525 341 (64.0%) 371 (70.7%) 6.7% [1.0%, 12.4%] 0.0197 195 (36.6%) [32.5%, 40.8%] 146 (27.4%) [23.7%, 31.4%]	

CRI: Comité de Revisión Independiente; SLP: supervivencia libre de progresión; IR: índice de riesgos; IC: intervalo de confianza, NR: no se alcanzó; TC: tomografía computarizada.

* Los factores de estratificación fueron el régimen de quimioterapia, el grupo de riesgo basado en el puntaje FLIPI y la región geográfica.

[†] Datos aún inmaduros. No se había alcanzado la mediana al efectuarse el análisis.

† Final de la inducción = final de la fase de inducción no incluyendo el mantenimiento con monoterapia.

**Evaluación basada en los criterios de Chesson de 2007 modificados.

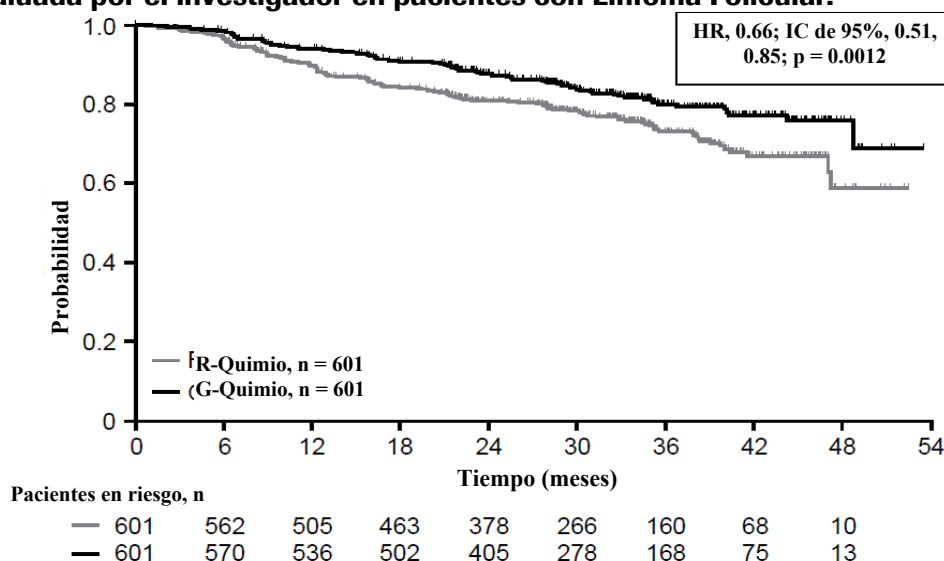
[§] Nivel de significancia en este análisis provisional de la eficacia: 0.012.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Las tasas de respuesta al final de la inducción evaluadas mediante tomografía por emisión de positrones (PET) estuvieron disponibles para 297/601 pacientes del grupo que recibió Gazyva más quimioterapia y 298/601 pacientes del grupo que recibió rituximab más quimioterapia en el estudio. La tasa de respuesta completa al final de la inducción evaluada mediante PET fue de 62.3% en el grupo que recibió Gazyva más quimioterapia y de 56.7% en el grupo que recibió rituximab más quimioterapia. La tasa de respuesta global fue similar en los dos grupos con una diferencia de 4.3% en favor del grupo que recibió Gazyva más quimioterapia (85.9% en comparación con 81.5% con rituximab más quimioterapia).

Figura 4 Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador en pacientes con Linfoma Folicular.



R-quimio: rituximab más quimioterapia, G-quimio: Gazyva más quimioterapia; IR: índice de riesgos, IC: intervalo de confianza.

Resultados de los análisis por subgrupos

Los resultados de los análisis por subgrupos fueron concordantes en términos generales con los resultados observados en la población total con LF, lo cual apoya la robustez del resultado global. Los subgrupos evaluados se basaron en el puntaje del Índice de Pronóstico Internacional (IPI), el puntaje FLIPI, el régimen de quimioterapia, la presencia de enfermedad voluminosa, la presencia de síntomas B en la evaluación basal, el estadio de Ann Arbor y el estado ECOG en la evaluación basal.

En los cuestionarios de calidad de vida QLQC30 y QLQ-CLL-16 llevados a cabo durante el periodo de tratamiento, no se observó ninguna diferencia sustancial en ninguna de las subescalas. Los datos durante el seguimiento, en especial los del brazo de clorambucilo como monoterapia, son limitados. Sin embargo, hasta la fecha no se han identificado diferencias notables en la calidad de vida durante el seguimiento.

Las evaluaciones de calidad de vida relacionada con la salud, que determinan de manera específica la fatiga a lo largo del periodo de tratamiento, no muestran una diferencia

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

estadísticamente significativa que sugiera que la adición de Gazyva al régimen de clorambucilo incrementa la experiencia de fatiga en los pacientes.

Linfoma Folicular Refractario/Recaída

En un estudio fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado (GAO4753g/GADOLIN) se evaluaron 396 pacientes con Linfoma indolente (LNHi) que no habían tenido respuesta o tuvieron progresión de la enfermedad durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o un régimen que incluyera rituximab. Los pacientes se distribuyeron al azar en proporción 1:1 para recibir bendamustina (B) sola (n = 202) o Gazyva en combinación con bendamustina (G+B) (n = 194) durante 6 ciclos, cada uno de 28 días de duración. Los pacientes del grupo G+B que no tuvieron progresión de la enfermedad [o sea, pacientes con una respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) o enfermedad estable (EE)] al final de la inducción, continuaron con Gazyva de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta por dos años (lo que ocurriera primero).

Los datos demográficos y las características basales estaban bien balanceados [mediana de edad, 63 años; la mayoría de los pacientes era caucásicos (88%) y de género masculino (58%)]. La mediana del tiempo desde el diagnóstico inicial fue de 3 años y la mediana del número de tratamientos previos fue 2 (intervalo, 1 a 10); 44% de los pacientes había recibido un tratamiento anterior y 34% había recibido dos tratamientos previos.

Gazyva se administró por vía intravenosa en dosis de 1000 mg los Días 1, 8 y 15 del Ciclo 1, el Día 1 de los Ciclos 2-6, y en pacientes con respuesta y sin progresión de la enfermedad, cada 2 meses hasta por 2 años o hasta la progresión de la enfermedad. La bendamustina se administró por vía intravenosa los Días 1 y 2 de todos los ciclos terapéuticos (Ciclos 1-6) a razón de 90 mg/m²/día, cuando se administraba en combinación con Gazyva, o de 120 mg/m²/día cuando se administraba sola.

El análisis primario demostró una reducción estadística y clínicamente significativa del 45% en el riesgo de progresión de la enfermedad (PE) o muerte, con base en la valoración IRC, en pacientes con LNHi que recibieron G+B seguidos de G como mantenimiento, comparados con los que recibieron B sola, (valor de la prueba de rango logarítmico estratificado p = 0.0001). Las tasas de respuesta valoradas por IRC al final del tratamiento de inducción y la mejor respuesta general valorada por IRC en los 12 meses siguientes al inicio del tratamiento fueron similares en los dos grupos terapéuticos.

La mayoría de los pacientes tenía linfoma folicular (LF) (81.1%). Los resultados de eficacia a partir del análisis primario en la población con LF se muestran en la Tabla 3 y las figuras 4 y 5. De los pacientes con enfermedad no folicular, 11.6% tenía linfoma de la zona marginal (LZM) y 7.1% tenía linfoma de linfocitos pequeños (LLP). No fue posible establecer conclusiones sobre la eficacia en LZM y LLP.

En el análisis final, la mediana del tiempo de observación fue de 45.9 meses (rango: 0 – 100.9 meses) para los pacientes con FL en el grupo B y de 57.3 meses (rango: 0.4 – 97.6 meses) para los pacientes en el grupo G+B, lo que representa 25.6 meses adicionales y 35.2 meses de una mediana de seguimiento en los grupos B y G+B, respectivamente, a partir del análisis primario. Solo se reportaron los criterios de valoración evaluados por el investigador (INV) en el análisis final, dado que las evaluaciones del IRC no continuaron. En general, los resultados de la eficacia fueron consistentes con lo observado en el análisis primario. La supervivencia general

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

(OS) en pacientes con FL fue estable con un seguimiento más largo (ver figura 6); el HR para el riesgo de muerte fue de 0.71 (CI del 95%: 0.51; 0.98).

Tabla 3. Resumen del análisis primario de eficacia en pacientes con LF del estudio GAO4753g (GADOLIN)

	Bendamustina N=166	G+B seguidos de Gazyva como mantenimiento N=155
	Mediana del tiempo de observación 20 meses	Mediana del tiempo de observación 22 meses
<i>Criterio de evaluación primaria en población con LF</i>		
SLP valorada por IRC (SLP-IRC)		
Número (%) de pacientes con evento	90 (54.2%)	54 (34.8%)
Mediana de la duración de SLP (meses)	13.8	NR
IR[95% IC]	0.48 [0.34, 0.68]	
Valor p (prueba de rango logarítmico, estratificado*)	<0.0001	
<i>Criterios de evaluación secundarios</i>		
SLP valorada por el investigador (SLP-INV)		
Número (%) de pacientes con evento	102 (61.4%)	62 (40.0%)
Mediana de la duración de SLP(meses)	13.7	29.2
IR [95% IC]	0.48 [0.35, 0.67]	
Valor p (prueba de rango logarítmico, estratificada*)	<0.0001	
Mejor respuesta general (MRG) (valorada por IRC)§		
No. de pacientes incluidos en el análisis	161	153
Sujetos con respuesta (%) (RC, RP)	124 (77.0%)	122 (79.7%)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [95% IC]	2.72 [-6.74, 12.18]	
Valor p (prueba de Cochran-Mantel-Haenszel)	0.6142¶	
Duración de la respuesta (valorada por IRC)		
No. de pacientes incluidos en el análisis	127	122
No. (%) de pacientes con evento	74 (58.3%)	36 (29.5%)
Mediana de duración de la respuesta (meses)	11.9	NR
IR[95%IC]	0.36 [0.24, 0.54]	
Supervivencia general		
No. (%) de pacientes con evento	36 (21.7%)	25 (16.1%)
Mediana del tiempo al evento (meses)	NR¶	NR¶
IR [95% IC]	0.71 [0.43, 1.19] ¶	
Valor p (prueba de rango logarítmico, estratificada*)	0.1976¶†	

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

	Bendamustina N=166	G+B seguidos de Gazyva como mantenimiento N=155
Tasa general de respuesta al final de la inducción‡ (valorada por IRC)		
Pacientes evaluados al final del tratamiento	155	149
Sujetos con respuesta (%) (R,RP)	97 (62.6%)	105 (70.5%)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [95%IC]	7.89 [-3.05, 18.83]	
Valor p (prueba de Cochran-Mantel-Haenszel)	0.1713	
Respuesta completa (RC)	21 (13.5%)	14 (9.4%)
Respuesta parcial (RP)	76 (49.0%)	91 (61.1%)
Enfermedad estable (EE)	15 (9.7%)	12 (8.1%)
Enfermedad progresiva (EP)	15 (9.7%)	15 (10.1%)
Incapacidad para evaluar (UE)	4 (2.6%)	3 (2.0%)
Faltante (NA)	24 (15.5%)	14 (9.4%)

IRC: Comité independiente de revisión; SLP: supervivencia sin progresión; IR: índice de riesgo; IC: intervalo de confianza, NR = No alcanzado

* Los factores de estratificación fueron el subtipo de LNH (folicular vs no folicular: no usado en el análisis de pacientes con LF), de tipo resistente (rituximab en monoterapia vs rituximab + quimioterapia) y tratamientos previos (≤ 2 vs > 2)

§ Mejor respuesta dentro de los 12 meses siguientes al inicio del tratamiento

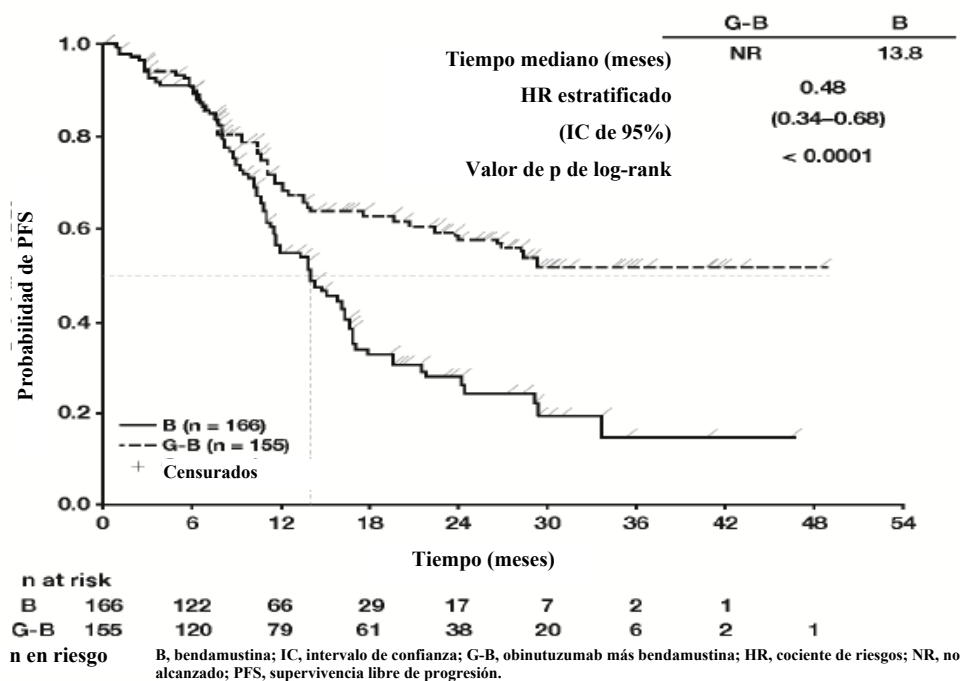
¶ Datos no maduros todavía

‡ Final de la Inducción = final de la fase de Inducción, no incluye monoterapia de mantenimiento

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión valorada por el CRI en pacientes con LF.



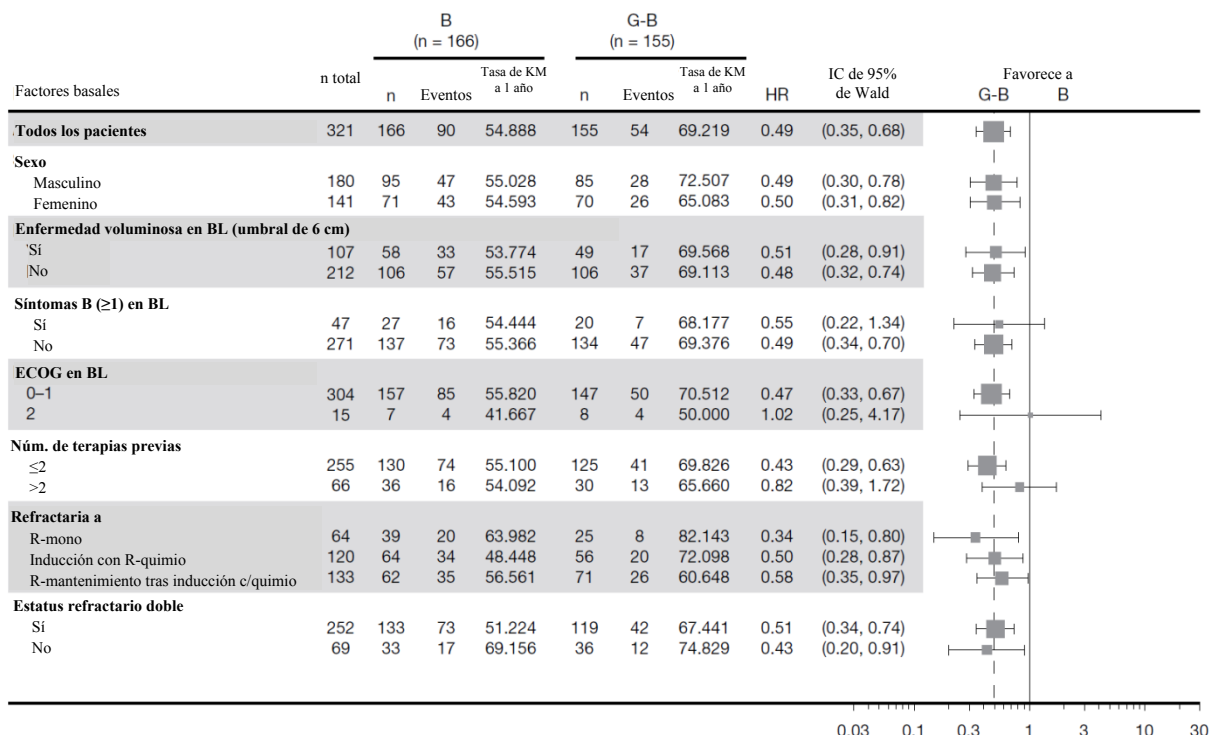
Resultados de los análisis por subgrupo

En general, los resultados de los análisis por subgrupo fueron consistentes con los resultados obtenidos en la población total con LF, lo que apoya la robustez del resultado general.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

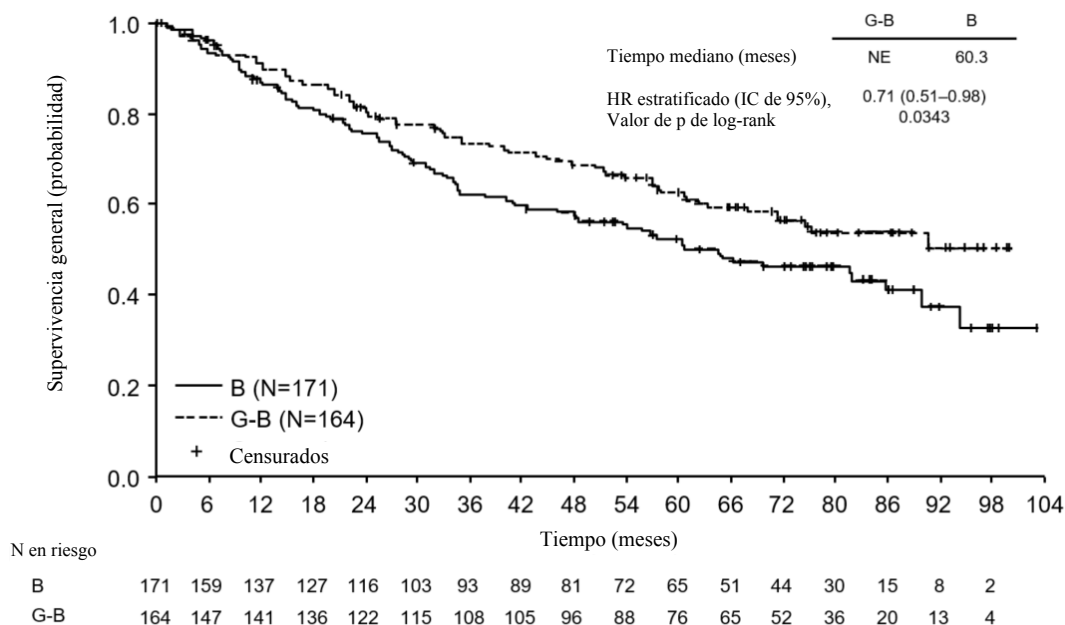
Figura 6. Gráfica de bosque de los análisis por subgrupo en pacientes con LF



Se muestra el HR no estratificado. Eje X con escala logarítmica.

B, bendamustina; BL, punto basal; quimio, quimioterapia; IC, intervalo de confianza; ECOG, Grupo Oncológico Cooperativo del Este; G-B, obinutuzumab más bendamustina; HR, cociente de riesgos; KM, Kaplan-Maier; R-quimio, rituximab más quimioterapia; R-mantenimiento, mantenimiento con rituximab; R-mono, monoterapia con rituximab.

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia general en pacientes con FL en el análisis final.



B, bendamustina; G-B, obinutuzumab más bendamustina; HR, cociente de riesgos; NE = no estimado.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Resultados informados por el paciente

Linfoma folicular no tratado previamente

Basado en el cuestionario FACT-Lym realizado durante el tratamiento y los períodos de seguimiento, ambos brazos experimentaron mejoras clínicamente significativas en los síntomas relacionados con el linfoma, lo que se observa por un aumento ≥ 3 puntos desde la evaluación basal en la subescala del linfoma, un aumento ≥ 6 puntos en la FACT Lym TOI y un aumento ≥ 7 puntos desde la evaluación basal en la puntuación FACT Lym Total. Los resultados del EQ-5D fueron similares en la evaluación basal, durante el tratamiento y el seguimiento. No se observaron diferencias significativas entre los brazos en la HRQOL (Calidad de vida relacionada a la salud) o las mediciones del estado de salud.

Linfoma Folicular Refractario/Recaída

Con base en el cuestionario FACT-Lym y la escala de índice EQ-5D obtenidos durante los periodos terapéuticos y de seguimiento, en general la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo en el estudio pivote, sin diferencia significativa entre los grupos. Sin embargo, la adición de Gazyva a bendamustina prolongó el tiempo hasta la agravación de la calidad de vida medida por la calificación FACT-Lym TOI (IR = 0.83; 95%IC: 0.60, 1.13).

Inmunogenicidad.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad son altamente dependientes de varios factores, incluyendo la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología y la solidez del mismo a las cantidades de Gazyva/anticuerpo en circulación, el manejo y el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Gazyva con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Los pacientes en el estudio pivote, BO21004/CLL11, fueron analizados en múltiples puntos de tiempo para detectar anticuerpos anti-tratamiento (ATA) para Gazyva. En los pacientes tratados con Gazyva, 8 de 140 en la fase aleatorizada y 2 de 6 en la fase de preinclusión dieron positivo para ATA a los 12 meses de seguimiento. De estos pacientes, ninguno experimentó reacción de hipersensibilidad o de anafilaxia que se consideraran relacionadas con los ATA ni se afectó la respuesta clínica.

No se observaron AHA (Anticuerpos humanos antihumanos) posterior al punto basal en pacientes con LNH_i tratados en el estudio GAO4753g/GADOLIN. En el estudio BO21223/GALLIUM, 1 de 565 pacientes (0.2% de los pacientes con una evaluación posterior al punto basal) desarrolló AHA al finalizar la inducción. Aunque no se conoce la importancia clínica de los AHA, no se puede descartar una correlación potencial entre los AHA y el curso clínico.

Farmacocinética.

Se desarrolló un modelo farmacocinético de población para analizar los datos de farmacocinética (PK) de 469 pacientes con linfoma No Hodgkin indolente (LNH_i), 342 LLC, y 130 con Linfoma Difuso de Células B Grandes (LDCBG) provenientes de estudios de fase I, fase II y fase III quienes recibieron Gazyva.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Absorción.

Gazyva se administra por vía intravenosa. No se han llevado a cabo otros estudios clínicos con otras vías de administración. A partir del modelo PK de población, luego de la infusión el día 1 del ciclo 6 en pacientes con LLC, el valor de la mediana estimada de la $C_{\text{máx}}$ fue de 465.7 $\mu\text{g/mL}$ y el valor del $\text{ABC}_{(0)}$ fue de 8,961 $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$ y en pacientes con LNH el valor de la mediana estimada fue de 539.3 $\mu\text{g/mL}$ y el valor del $\text{AUC}_{(0)}$ fue de 10,956 $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$.

Distribución.

Luego de la infusión intravenosa, el volumen de distribución del compartimento central (2.72L), se aproxima al volumen sérico, lo que indica que la distribución está restringida principalmente al plasma y al líquido intersticial.

Metabolismo.

El metabolismo de Gazyva no se ha estudiado de forma directa. Los anticuerpos se depuran por catabolismo.

Eliminación.

La depuración de Gazyva fue de aproximadamente 0.083 L/día en pacientes con LLC y de 0.08 L/día en pacientes con LNHi, con una $t_{1/2}$ de eliminación de 26.4 días en LLC y 36.8 días en LNHi. La eliminación de Gazyva implica dos vías paralelas que describen la depuración, una vía de depuración lineal y una vía de depuración no lineal que cambia en función del tiempo. Durante el tratamiento inicial, la vía de depuración de tiempo variable no lineal es dominante y consecuentemente representa la principal vía de depuración. A medida que el tratamiento continúa, el impacto de esta vía disminuye y la vía de depuración lineal predomina. Esto es indicador de la distribución de medicamento mediada por objetivo (TMDD por sus siglas en inglés), donde la abundancia inicial de células CD20 causa una remoción rápida de Gazyva de la circulación. Sin embargo, una vez que la mayoría de las células CD20 se hayan unido a Gazyva el impacto de la TDMM en la PK es minimizado.

Farmacocinética en poblaciones especiales.

En los análisis farmacocinéticos de población, se encontró que el género era una covariable que explica parte de la variabilidad inter-paciente, con una mayor depuración en fase estable del 22% (CL_{ss}) y un mayor volumen de distribución (V) del 18% en hombres [59]. Sin embargo, los resultados del análisis de población han demostrado que las diferencias en la exposición no son significativas (con medianas estimadas del ABC y de la $C_{\text{máx}}$ de 11984 $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$ y 578.9 $\mu\text{g/mL}$ en mujeres y de 8451 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ y 432.5 $\mu\text{g/mL}$ en hombres, respectivamente en el ciclo 6), lo que indica que no hay necesidad de ajustar la dosis con base en el género.

Pacientes geriátricos.

Los análisis farmacocinéticos de población de Gazyva mostraron que la edad no afectaba la farmacocinética de Gazyva. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de Gazyva entre los pacientes <65 años (n=454), los pacientes entre 65 y 75 años (n=317) y los pacientes >75 años (n=190).

Pacientes pediátricos.

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Gazyva en niños menores de 18 años.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Insuficiencia renal.

El análisis farmacocinético de población de Gazyva mostró que la depuración de la creatinina no afecta la farmacocinética de Gazyva. La farmacocinética de Gazyva en pacientes con disfunción renal con depuración de creatinina leve (DCr 50-89 mL/min, n=464) o moderada (DCr 30 a 49 mL/min, n=106) fue similar a la de los pacientes con función renal normal (DCr \geq 90 mL/min, n=383). Los datos farmacocinéticos en pacientes con disfunción renal grave (DCr 15-29 mL/min) son limitados (n=8), por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Insuficiencia hepática.

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos formales ni se han recolectado datos PK de población en pacientes con insuficiencia hepática.

6. CONTRAINDICACIONES.

Gazyva está contraindicado en pacientes con hepatitis B activa y en pacientes con una hipersensibilidad conocida a Obinutuzumab o a cualquiera de sus excipientes.

7. PRECAUCIONES GENERALES.

General.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Gazyva fueron reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que ocurrieron principalmente durante la infusión de los primeros 1000 mg. En LLC los pacientes que recibieron una combinación de medidas de prevención de las RRI (corticoesteroides adecuados, analgésicos/antihistamínicos orales, omisión del medicamento antihipertensivo, disminuye la incidencia de las RRI de todos los grados. Las tasas de las RRI de grado 3-4 (que se basan en una cantidad relativamente pequeña de pacientes) fueron similares antes y después de que se implementaran las medidas de prevención. Dichas medidas de prevención para reducir las RRI (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN) deben seguirse. La incidencia y gravedad de los síntomas relacionados con la infusión disminuyeron sustancialmente después de infundir los primeros 1000 mg, la mayoría de los pacientes no presentó ninguna RRI durante las administraciones posteriores de Gazyva (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

En la mayoría de los pacientes, independientemente de la indicación, las RRI fueron de leves a moderadas y se pudieron manejar al disminuir la velocidad de la primera infusión o al interrumpirla temporalmente; sin embargo, también se notificaron RRI graves o potencialmente mortales que requirieron un tratamiento sintomático. Es posible que las RRI no se puedan distinguir clínicamente de las reacciones alérgicas mediadas por IgE (por ejemplo, anafilaxia). Los pacientes con una alta carga tumoral (y/o un recuento alto de linfocitos circulantes en LLC [$> 25 \times 10^9/L$]) pueden estar en mayor riesgo de presentar una RRI grave (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y la tabla 9 - Lineamientos para modificar la velocidad de la infusión por reacciones relacionadas con la infusión).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Los pacientes no deberán recibir más infusiones de Gazyva si experimentan alguno de los siguientes eventos:

- síntomas respiratorios agudos que pongan en riesgo la vida,
- una RRI de grado 4 (es decir potencialmente mortal) o,
- una segunda ocurrencia de RRI de grado 3 (prolongada/recurrente) (después de volver a iniciar la primera infusión o durante una infusión posterior).

Los pacientes que tengan afecciones cardíacas o pulmonares preexistentes se deberán monitorear con cuidado durante la infusión y el periodo posterior a la infusión. Puede producirse hipotensión durante las infusiones intravenosas de Gazyva. Por lo tanto, se deberá considerar interrumpir un tratamiento antihipertensivo 12 horas antes de y durante cada infusión de Gazyva, así como durante la primera hora después de la administración.

Se deberá evaluar a los pacientes en riesgo agudo de presentar una crisis hipertensiva en términos de los beneficios y los riesgos de interrumpir su medicamento antihipertensivo.

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad inmediatas (por ejemplo, anafilaxia) o retardadas (por ejemplo, enfermedad del suero) han sido reportadas en pacientes tratados con Gazyva. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante o después de una infusión (por ejemplo, síntomas que suelen ocurrir después de una exposición previa y rara vez con la primera infusión), se deberá detener la infusión y suspender de forma definitiva el tratamiento. No se deberá tratar a los pacientes con una hipersensibilidad conocida a Gazyva (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Puede ser difícil distinguir la hipersensibilidad de las reacciones relacionadas con la infusión

Síndrome de lisis tumoral (SLT).

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) con Gazyva. Los pacientes que se consideran en riesgo de presentar SLT [por ejemplo pacientes con una alta carga tumoral y/o un recuento alto de linfocitos circulantes ($> 25 \times 10^9/L$) y/o disfunción renal ($DCr < 70\text{mL/min}$)] deberán recibir una profilaxis. La profilaxis deberá consistir en una adecuada hidratación y administración de uricostáticos (por ejemplo, alopurinol) o una alternativa adecuada tal como urato-oxidasa (por ejemplo, Rasburicasa) (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). Todos los pacientes considerados en riesgo deberán ser cuidadosamente monitoreados durante los primeros días de tratamiento con especial atención en función renal, valores de potasio y de ácido úrico. Cualquier lineamiento adicional de acuerdo con la práctica estándar debe ser seguida. Para el tratamiento de SLT, corrija las alteraciones de electrolitos, monitoree la función renal y el equilibrio hídrico, y administre cuidados paliativos, incluida la diálisis, como se indique.

Neutropenia.

Se notificó neutropenia grave y que ponía en riesgo la vida, inclusive neutropenia febril, durante el tratamiento con Gazyva. Los pacientes que experimenten neutropenia se deberán monitorear de cerca con pruebas de laboratorio habituales hasta su resolución. Si es necesario un tratamiento, se deberá administrar de acuerdo con los lineamientos locales y se deberá considerar la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Cualquier

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

signo de infección concomitante se deberá tratar según corresponda. Pueden ocurrir casos de inicio tardío de neutropenia (que ocurrieron 28 días después del final del tratamiento) o de neutropenia prolongada (que duró más de 28 días después de completar/interrumpir el tratamiento).

Trombocitopenia.

Se observó trombocitopenia grave y que ponía en riesgo la vida, incluida trombocitopenia aguda (que ocurrió en un periodo de 24 horas después de la infusión) durante el tratamiento con Gazyva. También se notificaron eventos hemorrágicos mortales en el ciclo 1 en pacientes tratados con Gazyva. No se ha establecido una relación clara entre los eventos hemorrágicos y la trombocitopenia.

Deberá monitorearse de cerca a los pacientes para detectar la aparición de trombocitopenia, especialmente durante el primer ciclo; deben realizarse análisis de laboratorio habituales hasta que el evento se resuelva y debe considerarse retrasar la dosis en caso de presentar trombocitopenia grave o que ponga en riesgo la vida. De acuerdo con la práctica institucional, la transfusión de hemoderivados (es decir transfusión de plaquetas) se realiza a criterio del médico tratante. También debe tenerse en cuenta el uso de cualquier terapia concomitante que podrían empeorar posiblemente los eventos relacionados con la trombocitopenia, como son el uso de los inhibidores plaquetarios y los anticoagulantes, especialmente durante el primer ciclo.

Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes.

En los pacientes con una enfermedad cardíaca subyacente, se han presentado arritmias (tales como fibrilación auricular y taquiarritmia), angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto al miocardio e insuficiencia cardíaca cuando recibieron tratamiento con Gazyva (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS) Estos eventos pueden ocurrir como parte de una RRI y ser mortales. Por lo tanto, se deberá monitorear de cerca a los pacientes con antecedente de enfermedad cardíaca. Además, se deberá hidratar con cuidado a estos pacientes para evitar una posible hipervolemia.

Infecciones.

Gazyva no se deberá administrar en presencia de una infección activa y se deberá tener cuidado al considerar el uso de Gazyva en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas. Pueden ocurrir infecciones micóticas, bacterianas serias, además de infecciones virales nuevas o reactivadas, durante y después de completar la terapia con Gazyva. Se han notificado infecciones mortales.

En los estudios de Linfoma Folicular, se observó una alta incidencia de infecciones en todas las fases de los estudios, incluido el seguimiento, con la mayor incidencia observada en la fase de mantenimiento.

Durante la fase de seguimiento, las infecciones de grado 3-5 se observan más en los pacientes que recibieron Gazyva más bendamustina en la fase de inducción.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Reactivación de la hepatitis B.

Podría producirse reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos provoca hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, como Gazyva

Antes del inicio del tratamiento con Gazyva, debe realizarse un análisis de detección del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes. Como mínimo este debe incluir el estado del HBsAg y del HBcAb. Esto puede complementarse con otros marcadores adecuados según los lineamientos locales. Los pacientes con Hepatitis B activa, no deberán recibir tratamiento con Gazyva. Los pacientes con serología positiva a hepatitis B deben consultar a expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitoreados y controlados siguiendo los estándares médicos locales para evitar la reactivación de la hepatitis.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con Gazyva. El diagnóstico de LMP debe considerarse en cualquier paciente que presente manifestaciones neurológicas de nueva aparición o cambios preexistentes.

Los síntomas de LMP son inespecíficos y pueden variar dependiendo de la región del cerebro afectada. Los síntomas motores con hallazgos en el tracto corticoespinal (por ejemplo, debilidad muscular, parálisis y trastornos sensoriales), anomalías sensoriales, síntomas cerebelosos y defectos del campo visual son comunes. Se pueden presentar algunos signos/síntomas considerados "corticales" (por ejemplo, afasia o desorientación visual-espacial). La evaluación de LMP incluye, entre otros, la consulta con un neurólogo, una imagen por resonancia magnética (IRM) del cerebro y una punción lumbar (prueba en LCR para ADN del virus JC). Se deberá interrumpir la terapia con Gazyva durante la investigación de una posible LMP y suspender de forma definitiva en caso de confirmar una LMP. También se debe considerar la suspensión definitiva o la reducción de cualquier quimioterapia concomitante o terapia inmunosupresora. El paciente se deberá remitir a un neurólogo para su valoración y tratamiento de LMP.

Vacunación.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas o virales atenuadas tras la terapia con Gazyva y no se recomienda el uso de vacunas con virus vivo durante el tratamiento y hasta la recuperación de células B.

La exposición intrauterina a Gazyva y la vacunación de lactantes con vacunas de virus vivos:

Debido a la posible depleción de células B en lactantes de madres expuestas a Gazyva durante el embarazo, se debe discutir con el médico del niño la seguridad y la calendarización de las vacunas con virus vivos. Debe considerarse el aplazamiento de la aplicación de vacunas vivas a lactantes nacidos de madres expuestas a Gazyva durante el embarazo, hasta que los niveles de células B del lactante estén dentro de los intervalos normales (ver sección 8-RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Capacidad para conducir y usar maquinaria.

No se han realizado estudios sobre los efectos de Gazyva en cuanto a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. A los pacientes que experimenten síntomas relacionados con la infusión se les recomienda no conducir ni utilizar maquinaria hasta que los síntomas hayan desaparecido.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

Embarazo.

Se deberá evitar el uso de Gazyva durante el embarazo a no ser que el beneficio potencial para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto. Las mujeres con capacidad para concebir deberán usar anticonceptivos eficaces mientras reciban Gazyva y durante 18 meses después del tratamiento con Gazyva (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA - Eliminación). Debe considerarse el aplazamiento de la de vacunas vivas a bebés nacidos de madres que hayan sido expuestas a Gazyva durante el embarazo hasta que los niveles de células B de los lactantes se encuentren dentro de los rangos normales.

No se han llevado a cabo estudios en mujeres embarazadas. Un estudio de reproducción en monos cynomolgus no mostró evidencia de toxicidad embriofetal o efectos teratogénicos, pero resultó en una depleción absoluta de los linfocitos B en su descendencia. Los recuentos de células B regresaron a niveles normales en la descendencia y la función inmunológica se restableció 6 meses después del nacimiento (ver sección Consulte MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL). Además, las concentraciones séricas de Gazyva en la descendencia fueron similares a los de las madres en el día 28 post-parto, mientras que las concentraciones en la leche en el mismo día fueron muy bajas, lo que sugiere que Gazyva atraviesa la placenta.

Lactancia.

Debido a que la IgG se secreta en la leche humana, y a que se desconoce el potencial de absorción y de daño al lactante, se recomienda que las mujeres interrumpan la lactancia durante la terapia con Gazyva y durante 18 meses después de la última dosis de Gazyva.

(ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA) Algunos estudios en animales han mostrado excreción de Gazyva en la leche materna (ver sección MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL)

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Estudios Clínicos.

Los ensayos clínicos se realizaron en pacientes con diversas neoplasias malignas hematológicas (por ejemplo, LLC e LNHi) los cuales fueron tratados con Gazyva, predominantemente en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP, clorambucilo o bendamustina). El perfil de seguridad de la población en los ensayos clínicos de aproximadamente 4900 pacientes se presenta en esta sección (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA - *Estudios clínicos / de eficacia*).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Las reacciones adversas más serias fueron:

- ♣ Reacciones relacionadas con la infusión son más comunes en pacientes con LLC (ver sección PRECAUCIONES GENERALES)
- ♣ Síndrome de lisis tumoral, que es más común en pacientes con una carga tumoral alta y/o un recuento alto de linfocitos circulantes y/o insuficiencia renal (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).
- ♣ Trombocitopenia, que puede ser mortal en el Ciclo 1 (ver sección PRECAUCIONES GENERALES)

Las reacciones adversas al fármaco observadas más frecuentemente en los ensayos clínicos en pacientes que recibieron GAZYVA fueron IRR, neutropenia, diarrea, estreñimiento y tos.

La Tabla 4 enumera las reacciones adversas al fármaco asociadas con el uso de GAZYVA en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Las reacciones adversas al fármaco enumeradas en esta tabla se clasifican en las siguientes categorías (Muy frecuentes ($\geq 10\%$), Frecuentes ($\geq 1\% - <10\%$) y Poco frecuentes ($\geq 0.1\% - <1\%$)). Las reacciones adversas al fármaco se agregan a la categoría apropiada en la tabla que aparece a continuación según la incidencia más alta (diferencia de $\geq 2\%$ en comparación con el brazo comparador correspondiente) observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas al fármaco se presentan en orden por grupo sistémico.

Tabla 4: Reacciones adversas

ADR Grupo sistémico (MedDRA)	Grados 3 - 5 % [Referencia]	% Todos los grados [Reference]	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento			
Reacciones relacionadas con la infusión [†]	21.2	71.6	Muy frecuente
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático			
Neutropenia	46.8	50.7	Muy frecuente
Trombocitopenia	11.2	15.4	Muy frecuente
Anemia	6.9	12.4	Muy frecuente
Leucopenia	8.7	12.5	Muy frecuente
Neutropenia febril	6.6	7.0	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección de tracto respiratorio superior	2.0	22.1	Muy frecuente
Sinusitis	1.0	12.3	Muy frecuente
Herpes Zoster	1.6	11.0	Muy frecuente
Neumonía	5.4	10.9	Muy frecuente

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

ADR Grupo sistémico (MedDRA)	Grados 3 - 5 % [Referencia]	% Todos los grados [Reference]	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Infección del tracto urinario	2.9	11.8	Muy frecuente
Rinitis	<1	8.3	Frecuente
Nasofaringitis	<1	10.8	Muy frecuente
Faringitis	0	4.3	Frecuente
Herpes oral	<1	6.3	Frecuente
Influenza	<1	5.2	Frecuente
Infección pulmonar	2.5	4.4	Frecuente
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Pirexia	2.4	20.3	Muy frecuente
Astenia	1.0	11.8	Muy frecuente
Dolor torácico	<1	5.4	Frecuente
Fatiga	2.5	34.0	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y en el mediastino			
Tos	<1	30.8	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	<1	9.6	Frecuente
Congestión nasal	0	7.4	Frecuente
Rinorrea	0	3.9	Frecuente
Trastornos metabólicos y nutricionales			
Hipocalcemia	1.0	7.4	Frecuente
Síndrome de lisis del tumor	<1.8	4.2	Frecuente
Hiperuricemia	<1	3.7	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	<1	15.9	Muy frecuente
Dolor de espalda	<1	13.5	Muy frecuente
Dolor en las extremidades	1.0	10.3	Muy frecuente
Dolor óseo	<1	5.3	Frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	<1	2.5	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	<1	14.3	Muy frecuente
Ansiedad	<1	6.2	Frecuente
Depresión	<1	4.7	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Disuria	<1	2.7	Frecuente
Incontinencia urinaria	<1	2.9	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	1.47	6.2	Frecuente
Observaciones			

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

ADR Grupo sistémico (MedDRA)	Grados 3 - 5 % [Referencia]	% Todos los grados [Reference]	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Recuento de neutrófilos disminuido	2.1	2.1	Frecuente
Aumento de peso	0	2.1	Frecuente
Recuento de leucocitos disminuido	2.1	2.1	Frecuente
Trastornos cardiacos			
Fibrilación auricular	1.1	2.6	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Carcinoma de células escamosas de la piel	<1.2	2.1	Frecuente
Carcinoma de células basales	1.0	2.9	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	<1	32.4	Muy frecuente
Diarrea	2.5	28.4	Muy frecuente
Dispepsia	0	8.6	Frecuente
Hemorroides	<1	2.5	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	0	12.6	Muy frecuente
Prurito	<1	10.6	Muy frecuente
Eczema	0	2.9	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	<1	16.8	Muy frecuente

‡ definido como cualquier evento adverso relacionado que ocurrió durante o dentro de las 24 horas de la infusión

Más información sobre reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

Los síntomas notificados con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) asociados con una RRI fueron náuseas, vómito, diarrea, cefalea, mareo, fatiga, escalofríos, hipotensión, eritema, hipertensión, taquicardia, disnea y molestias en el pecho. También se han notificado síntomas respiratorios como broncoespasmo, irritación de laringe y garganta, sibilancias, edema laríngeo y síntomas cardiacos como fibrilación auricular (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Leucemia Linfocítica Crónica

La incidencia de RRI fue del 65% con la infusión de los primeros 1000 mg de Gazyva (20% de los pacientes experimentaron una RRI de grado 3-4-4). En general, el 7% de los pacientes experimentaron una RRI que provocó la interrupción de Gazyva. La incidencia de la RRI con

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

infusiones posteriores fue del 3% con la segunda dosis de 1000 mg y del 1% después de eso. No se notificaron RRI de grado 3-5 después de las primeras infusiones de 1000 mg del ciclo.

En los pacientes que recibieron las medidas recomendadas de prevención de las RRI cómo se describe en la sección de Dosis y Administración se observó una disminución en la incidencia de las RRI de todos los grados. Las tasas de las RRI de grado 3-4 (que se basan en una cantidad relativamente baja de pacientes) fueron similares antes y después de que se implementaran las medidas de prevención.

Linfoma no Hodgkin

En el ciclo 1, la incidencia global de RRI fue mayor en los pacientes que recibieron Gazyva más quimioterapia en comparación con los pacientes en el brazo comparativo. En los pacientes que recibieron Gazyva más quimioterapia, la incidencia de RRI fue mayor en el día 1 y disminuyó gradualmente con infusiones posteriores. Esta tendencia decreciente continuó durante la terapia de mantenimiento con Gazyva. En general, el 4% de los pacientes experimentaron una reacción relacionada con la infusión que condujo a la suspensión de Gazyva.

Neutropenia e infecciones:

Leucemia Linfocítica Crónica

La incidencia de neutropenia fue mayor en Gazyva más clorambucilo en comparación con el brazo de rituximab más clorambucilo; esta se resolvía de forma espontánea o con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. La incidencia de infección fue del 38% en el brazo de Gazyva más clorambucilo y del 37% en el brazo de rituximab más clorambucilo (se notificaron eventos de grado 3-5 en el 16% y el 20%, respectivamente, y se notificaron eventos mortales en el <1% en ambos brazos de tratamiento). También se notificaron casos de neutropenia prolongada (el 2% en el brazo tratado con Gazyva más clorambucilo y el 4% en el brazo tratado con rituximab más clorambucilo), así como neutropenia de inicio tardío (el 16% en el brazo tratado con Gazyva más clorambucilo y el 12% en el brazo de rituximab más clorambucilo).

Linfoma no Hodgkin

En el grupo de quimioterapia más Gazyva, la incidencia de neutropenia fue mayor con respecto al brazo comparativo con un mayor riesgo durante el período de inducción.

La incidencia de neutropenia prolongada y neutropenia tardía en el brazo de Gazyva más quimioterapia fue del 3% y 7 % respectivamente. La incidencia de infección fue 78 % en el grupo de Gazyva más quimioterapia (con eventos grado 3-5 reportados en 22% y eventos letales en 3% de los pacientes). Pacientes que recibieron FEC-G tuvieron una tasa menor de infecciones grado 3-5.

Trombocitopenia y eventos hemorrágicos:

Leucemia Crónica Linfocítica

La incidencia de trombocitopenia fue mayor en el brazo de Gazyva más clorambucilo en comparación con el brazo de rituximab más clorambucilo, especialmente durante el primer

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

ciclo. Cuatro por ciento de los pacientes tratados con Gazyva más clorambucilo experimentaron trombocitopenia aguda (que ocurrió dentro de un lapso de 24 horas después de la infusión Gazyva). La incidencia general de eventos hemorrágicos fue similar en el brazo tratado con Gazyva y en el brazo tratado con rituximab. La cantidad de eventos hemorrágicos mortales fue equilibrada entre los brazos de tratamiento; sin embargo, todos los eventos en los pacientes tratados con Gazyva se notificaron en el ciclo 1. No se ha establecido una relación clara entre los eventos hemorrágicos y la trombocitopenia.

Linfoma no Hodgkin

La trombocitopenia ocurrió con mayor frecuencia durante el ciclo 1 en el brazo de Gazyva más quimioterapia. La trombocitopenia que ocurrió durante o 24 horas desde el final de la infusión (trombocitopenia aguda) se observó más frecuentemente en los pacientes tratados con Gazyva más quimioterapia que en el brazo comparativo. La incidencia de eventos adversos hemorrágicos fue similar en todos los brazos de tratamiento. Se produjeron eventos hemorrágicos y eventos hemorrágicos de grado 3-5 en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente. Si bien se produjeron eventos hemorrágicos fatales en menos del 1% de los pacientes, ninguno de estos EA fatales ocurrió en el ciclo 1.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han reportado casos de LMP en pacientes tratados con Gazyva (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Reactivación de la hepatitis B:

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

Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes:

Se han notificado casos de eventos cardíacos mortales en pacientes tratados con Gazyva (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Perforación Gastrointestinal:

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en pacientes que reciben Gazyva sobre todo en LNH.

Tratamiento de mantenimiento en pacientes con LNH

En el estudio GAO4753g, los pacientes en el grupo B recibieron solo 6 meses de tratamiento de inducción, mientras que después del periodo de inducción los pacientes del grupo B+G continuaron con el tratamiento de mantenimiento con Gazyva. Durante el periodo de mantenimiento con Gazyva las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (20.3%), neutropenia (12.7%), infecciones de las vías respiratorias altas (12.0%), diarrea (10.1%), bronquitis (9.5%), sinusitis (9.5%), náuseas (8.9%), fatiga (8.9%), reacciones relacionadas con la infusión (8.2%), infecciones del tracto urinario (7.0%), nasofaringitis (7.0%), Pirexia (7.0%), Artralgia (6.3%), vómito (5.7%), erupción cutánea (5.7%), neumonía (5.1%), disnea (5.1%) y dolor en las extremidades (5.1%). Las reacciones adversas de grado 3-5 más frecuentes fueron neutropenia (10.8%), neutropenia febril (1.9%), y anemia, trombocitopenia, neumonía, sepsis, infecciones de las vías respiratorias altas e infección de las vías urinarias (todas del 1.3%).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción medicamentosa, aunque se han llevado a cabo limitados subestudios de interacción farmacológica para Gazyva con bendamustina, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona), FC (fludarabina, ciclofosfamida) y clorambucilo. La administración conjunta con Gazyva no tuvo efectos en la farmacocinética de bendamustina FC ni de los componentes individuales de CHOP; además, no hubo efectos aparentes de bendamustina, FC, clorambucilo o CHOP en la farmacocinética de Gazyva. No se puede excluir un riesgo por interacciones con medicamentos usados de forma concomitante.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO.

Se ha observado elevación transitoria de las enzimas hepáticas (AST, ALT, FA) poco después de la primera infusión de Gazyva.

Para obtener más información, vea la sección anterior, *Más información sobre reacciones adversas al medicamento seleccionadas, Neutropenia y trombocitopenia*.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Carcinogenicidad

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

Mutagenicidad

No se han llevado a cabo estudios para establecer el potencial mutagénico de Gazyva.

Afectación a la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar el efecto de Gazyva sobre la fertilidad. No se observaron efectos adversos en los órganos reproductivos masculinos y femeninos en estudios de toxicidad con dosis repetida en monos cynomolgus.

Teratogenicidad

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad en el desarrollo prenatal y postnatal realizado (ePPND) en monos cynomolgus embarazadas. Las hembras embarazadas recibieron dosis intravenosas semanales de Gazyva (ABC0 promedio a las 168h en fase estable [el día 139 p.c.] 125,000 y 250,000 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$)/mL a 25 y 50 mg/kg, respectivamente. La $\text{C}_{\text{máx}}$ promedio fue de 1,220 y 2,470 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a 25 y 50 mg/kg, respectivamente durante la gestación (periodo de organogénesis, del día 20 postcoito hasta el parto). Las crías expuestas no mostraron ningún efecto teratogénico pero hubo depleción absoluta de las células B el día 28 después del parto. Las exposiciones de las crías el día 28 después del parto sugirieron que Gazyva puede cruzar la barrera placentaria. Las concentraciones en el suero del lactante el día 28 después del parto se encontraron en el rango de las concentraciones en suero materno mientras que las concentraciones en leche el mismo día fueron muy bajas (menos del 0.5% de los niveles séricos maternos correspondientes), lo que sugiere que la exposición de los lactantes debió ocurrir en el útero.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Las células B regresaron a niveles normales y la función inmunológica se reestableció en un periodo de 6 meses después del parto.

Otros

En un estudio de 26 semanas con monos cynomolgus, se observaron reacciones de hipersensibilidad y se atribuyeron al reconocimiento exógeno del anticuerpo humanizado en monos cynomolgus (Cmáx y ABC0 a las 168h en fase estable [día 176] después de la administración semanal de 5, 25 y 50 mg/kg fueron 377, 1,530 y 2,920 µg/mL y 39,800, 183,000 y 344,000 (µg·h)/mL, respectivamente. Los hallazgos incluyeron reacciones anafilácticas o anafilactoides agudas y una mayor prevalencia de la inflamación sistémica e infiltrados consistentes con reacciones de hipersensibilidad mediadas por un complejo inmune, como arteritis/periarteritis, glomerulonefritis e inflamación serosa/adventicia. Estas reacciones condujeron a una terminación no programada de 6/36 animales tratados con Gazyva durante la dosificación y fases de recuperación; estos cambios fueron parcialmente reversibles. No se ha observado toxicidad renal con una relación causal con Gazyva en humanos.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

General

Gazyva se deberá administrar como una infusión intravenosa mediante una vía específica en un ambiente que tenga disponibilidad inmediata de instalaciones de reanimación y bajo la supervisión cercana de un médico experimentado. Las infusiones de Gazyva no se deberán administrar por bolo intravenoso. La solución de cloruro de sodio isotónico al 0.9% se deberá usar como el excipiente de la infusión (ver sección RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO)

Profilaxis y Premedicación del síndrome de lisis tumoral (SLT)

Pacientes con una alta carga tumoral y/o un recuento de linfocitos circulantes alto ($> 25 \times 10^9 / L$) y/o disfunción renal (depuración de creatinina $< 70 \text{ mL / min}$) se consideran en riesgo de SLT y deben recibir profilaxis. La profilaxis debe consistir en hidratación adecuada y administración de uricostáticos (por ejemplo, alopurinol) o una alternativa adecuada tal como urato-oxidasa (por ejemplo, rasburicasa), antes de comenzar la infusión con Gazyva según la práctica estándar (ver Precauciones generales) Los pacientes deben continuar recibiendo profilaxis repetidas antes de cada infusión subsecuente, si se considera apropiado.

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

La premedicación para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión se describe en la Tabla 5 (ver sección PRECAUCIONES GENERALES). Se recomienda la premedicación con corticoesteroide para pacientes con LF y es obligatoria para pacientes con LLC en la primera infusión. La premedicación para las infusiones subsiguientes y otra premedicación deben administrarse como se describe a continuación.

Podría producirse hipotensión, como un síntoma de la RRI, durante las infusiones intravenosas de Gazyva. Por lo tanto, debe considerarse la interrupción de un tratamiento antihipertensivo 12 horas antes de cada infusión y a lo largo de cada infusión de Gazyva, así como durante la primera hora después de la administración.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Tabla 5. Premedicación que se deberá administrar antes de la infusión de Gazyva para reducir el riesgo de 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	Corticoesteroide intravenoso ^{1, 2}	Completado al menos 1 hora antes de la infusión de Gazyva
		Analgesico/antipirético oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de Gazyva
		Antihistamínico ⁴	
Todas las infusiones subsiguientes: LLC y LF	Pacientes sin RRI durante la infusión previa	Analgesico/antipirético oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de Gazyva
	Pacientes con una RRI (Grado 1 o 2) con la infusión previa	Analgesico/antipirético oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de Gazyva
		Antihistamínico ⁴	
	Pacientes con RRI Grado 3, con la infusión previa O Pacientes con cifras de linfocitos >25 x 10 ⁹ /L antes del siguiente tratamiento	Corticoesteroide intravenoso ¹	Completado al menos 1 hora antes de la infusión de Gazyva
		Analgesico/antipirético ³ oral	
		Antihistamínico ⁴	Al menos 30 minutos antes de la infusión de Gazyva

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

La hidrocortisona no deberá usarse pues no ha sido eficaz para reducir las tasas de RRI.

² Si se administra un régimen de quimioterapia con corticosteroides el mismo día que Gazyva, el corticoesteroide puede administrarse como una medicación oral si se administra al menos 60 minutos antes de Gazyva, en cuyo caso no se requiere corticoesteroide administrado vía IV adicional como premedicación.

³ por ejemplo 1000 mg de acetaminofén/paracetamol

⁴ por ejemplo 50 mg de difenhidramina

Dosis estándar

Leucemia Linfocítica Crónica (en combinación con clorambucilo)

Ciclo 1

La dosis recomendada de Gazyva es de 1000 mg administrados durante los días 1 y 2, y en los días 8 y 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días, como se muestra en la tabla 6.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Deben prepararse dos bolsas de infusión para la administración de la primera dosis (100 mg para la primera infusión y 900 mg para la segunda infusión). Si la primera dosis de 100 mg se completa sin ninguna modificación de la velocidad de la infusión o sin interrupciones, la dosis de 900 mg puede administrarse el mismo día (sin retraso de dosis) siempre y cuando durante la infusión se cuente con el tiempo, las condiciones y la supervisión médica adecuados. Si hubiera alguna modificación de la velocidad de la infusión o interrupciones durante los primeros 100 mg, la infusión de 900 mg debe administrarse al día siguiente (vea la Tabla 6).

Ciclo 2-6

La dosis recomendada de Gazyva es de 1000 mg administrados en el día 1 por cada ciclo subsecuente de tratamiento de 28 días como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 6. Dosis y velocidad de infusión de Gazyva para pacientes con LLC.

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de Gazyva	Velocidad de la infusión Para el manejo de las RRI que ocurrieran durante la infusión proceder como se indica en la Tabla
Ciclo 1	Día 1	100 mg	Administre a 25 mg/h durante 4 horas. No aumente la velocidad de la infusión.
	Día 2 o día 1 (continuación)	900 mg	Si no ocurrió alguna reacción relacionada a la infusión durante la infusión previa, administre a 50 mg/h. La velocidad de la infusión se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Si el paciente presentó una RRI durante la infusión previa, la velocidad de infusión debe iniciar con 25 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.
	Día 8	1000 mg	Si no ocurrió alguna RRI durante la infusión previa donde la velocidad de infusión final fue de ≥ 100 mg/hr las infusiones pueden iniciar a una velocidad de 100 mg/h y pueden aumentar en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos hasta llegar a un máximo de 400 mg/h.
	Día 15	1000 mg	
Ciclos 2 – 6	Día 1	1000 mg	Si el paciente presentó una RRI durante la infusión previa, la velocidad de infusión debe iniciar con 50 mg/h. La velocidad de infusión se puede aumentar en incrementos de 50

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

			mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
--	--	--	--

Dosis retrasadas o faltantes (LLC)

Si se omite una dosis planeada de Gazyva, se deberá administrar tan pronto como sea posible; no espere hasta la siguiente dosis planeada. El intervalo del tratamiento planeado para Gazyva se debe mantener entre dosis.

Linfoma folicular

La dosis recomendada de Gazyva es 1000 mg por vía intravenosa como se muestra en la Tabla 7.

Linfoma Folicular sin tratamiento previo

Para pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo, Gazyva debe administrarse con quimioterapia con se indica a continuación:

- Seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina o,
- Seis ciclos de 21 días en combinación con CHOP, seguido de dos ciclos adicionales de Gazyva únicamente o,
- Ocho ciclos de 21 días en combinación con CVP.

Pacientes sin tratamiento previo que logren respuesta completa o parcial a Gazyva mas quimioterapia deben continuar recibiendo Gazyva sola (1000 mg) como terapia de mantenimiento cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 2 años.

Linfoma folicular en Recaída/Refractario

Para pacientes con linfoma folicular que han recaído después de rituximab o sean refractarios a rituximab o a un esquema que contenga rituximab, Gazyva debe administrarse en seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina.

Los pacientes con recaída o refractariedad que lograron alcanzar remisión completa o parcial o mantuvieron enfermedad estable deben continuar con Gazyva 1000 mg solo como terapia de mantenimiento una vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o hasta por 2 años.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Tabla 7. Dosis y velocidad de infusión de Gazyva para pacientes con LF.

Día del ciclo terapéutico		Dosis de Gazyva	Ritmo de infusión Para el manejo de las RRI que ocurrieran durante la infusión proceder como se indica en la Tabla 9
Ciclo 1	Día 1	1000 mg	Administrar a 50 mg/h. El ritmo de infusión puede aumentarse en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Si la infusión previa no produjo una reacción o una reacción relacionada a la infusión (RRI) grado 1 cuando se administró a un ritmo final ≥ 100 mg/h, las infusiones pueden iniciarse a un ritmo de 100 mg/h y aumentarse en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h. Si el paciente experimentó una RRI de Grado 2 o superior durante la infusión anterior administrar a 50 mg /h. La velocidad de infusión puede aumentarse en incrementos de 50 mg /h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg / h
	Día 15	1000 mg	
Ciclos 2-6 o 2-8	Día 1	1000 mg	
Mantenimiento para pacientes con LF	Cada 2 meses hasta la progresión o hasta por 2 años	1000 mg	

Dosis retrasadas o faltantes (LF)

Si se omite una dosis planeada de Gazyva, debe administrarse lo antes posible; no omitir esta o esperar hasta la siguiente dosis planeada.

Si ocurre toxicidad antes del día 8 del Ciclo 1 o día 15 del Ciclo 1, requiriendo retraso del tratamiento, estas dosis deben administrarse después de la resolución de la toxicidad. En tales casos, todas las visitas posteriores y el inicio del Ciclo 2 se cambiarán para acomodar el retraso en el Ciclo 1.

Durante el mantenimiento, conservar el esquema de administración original para las dosis subsiguientes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento (todas las indicaciones)

No se recomienda reducir las dosis de Gazyva. Para manejar los eventos adversos sintomáticos (incluyendo RRI), revise la tabla 8 - Lineamientos para modificar la velocidad de la infusión por reacciones relacionadas con la infusión y consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Tabla 8. Lineamientos para modificar la velocidad de la infusión por reacciones relacionadas con la infusión

(ver sección PRECAUCIONES GENERALES)

Grado 4 (pone en riesgo la vida)	Detenga la infusión y suspenda en forma definitiva la terapia.
Grado 3 (grave)	<p>Interrumpa temporalmente la infusión y trate los síntomas.</p> <p>Cuando se resuelvan los síntomas, reinicie la infusión a no más de la mitad de la velocidad previa (la velocidad que se estaba usando cuando ocurrió la RRI).</p> <p>Si el paciente no experimenta otros síntomas más de RRI, se podrá volver a aumentar la velocidad de la infusión en incrementos e intervalos adecuados para la dosis del tratamiento (vea la tabla 5).</p> <p>Para los pacientes con LLC que reciben el Ciclo 1, la dosis del día 1 dividida en dos días, la velocidad de la infusión del día 1 puede aumentarse a 25 mg/h después de 1 hora, pero no más.</p> <p>Sí los pacientes experimentan una segunda aparición de una RRI de grado 3, detener la infusión y suspenda de forma definitiva la terapia.</p>
Grado 1-2 (leve y moderado)	<p>Reduzca la velocidad de la infusión y trate los síntomas.</p> <p>Cuando se resuelvan los síntomas, continúe con la infusión.</p> <p>Si el paciente no experimenta otros síntomas de RRI, se podrá volver a aumentar la velocidad de la infusión en incrementos e intervalos adecuados para la dosis del tratamiento (vea la tabla 5). Para los pacientes con LLC que reciben el Ciclo 1, la dosis del día 1 dividida en dos días, la velocidad de la infusión del día 1 puede aumentarse a 25 mg/h después de 1 hora, pero no más.</p>

Instrucciones para dosis especiales:

Pacientes pediátricos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gazyva en niños menores de 18 años.

Pacientes geriátricos.

No se requirió ajustar la dosis en pacientes \geq 65 años (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Leucemia Linfocítica Crónica

En el estudio pivote en LLC, el 46% (156 de 336) de los pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con Gazyva más clorambucilo tenían 75 años o más (la mediana de la edad fue de 74 años). En comparación con los pacientes de < 75 años, estos pacientes

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

experimentaron más eventos adversos serios y eventos adversos que resultaron en la muerte. No se observaron diferencias significativas en la eficacia entre pacientes de ≥ 75 años y aquellos de < 75 años (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA - Estudios clínicos/ de eficacia).

Linfoma No Hodgkin

En los estudios pivotaes de LNHi, los pacientes de 65 años de edad o mayores experimentaron un mayor número de eventos adversos serios y eventos adversos que condujeron al retiro del estudio o la muerte, comparado con los pacientes < 65 años de edad. No se observaron diferencias clínicamente significativas.

Insuficiencia renal.

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Gazyva no se ha estudiado en pacientes con una DCr < 30 mL/min (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA - Insuficiencia renal y farmacocinética en poblaciones especiales).

Leucemia Linfocítica Crónica

En el estudio pivotal en LLC, el 27% (90 de 336) de los pacientes con leucemia crónica tratados con Gazyva más clorambucilo tenían disfunción renal moderada (depuración de creatinina (DCr) < 50 mL/min). Estos pacientes experimentaron más eventos adversos serios y eventos adversos que resultaron en la muerte, en comparación con aquellos con una depuración de creatinina (DCr) ≥ 50 mL/min. No se observaron diferencias significativas en la eficacia entre pacientes con DCr de < 50 mL/min y aquellos con DCr ≥ 50 mL/min. Pacientes con DCr < 30 mL/min se excluyeron del estudio.

Linfoma no Hodgkin

En los estudios pivotaes en LNHi, 7.7% de los pacientes (Estudio GAO4753g: 14 de 204) y 5% de los pacientes (Estudio BO21223: 35 de 698) tuvieron daño renal moderado (Dcr < 50 mL/min). Estos pacientes experimentaron eventos adversos más graves, de grado 3 a 5 y eventos adversos que condujeron al retiro del tratamiento (únicamente pacientes en el estudio BO21223) que los relacionados con DCr ≥ 50 mL/min (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA - Farmacocinética en poblaciones especiales). Los pacientes con DCr < 40 mL/min se excluyeron de los estudios (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA - Estudios clínicos/de eficacia).

Insuficiencia hepática.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gazyva en pacientes con insuficiencia hepática.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.

No se tiene experiencia con sobredosis a partir de los estudios clínicos en humanos. En los estudios clínicos con Gazyva, se han administrado dosis que variaron desde 50 mg hasta, e incluyendo, 2000 mg por infusión. La incidencia e intensidad de las reacciones adversas notificadas en estos estudios aparentemente no fueron dependientes de la dosis.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

Se debió interrumpir o reducir de inmediato la velocidad de infusión en los pacientes que experimentaron una sobredosis, con una inspección cercana. Se debe tomar en cuenta la necesidad de un monitoreo regular del recuento de eritrocitos y de un aumento en el riesgo de infecciones cuando los pacientes presentan depleción de células B.

15. PRESENTACIONES.

Caja de cartón con un frasco ampola, 1000mg/40mL (25 mg/mL) e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO.

Consérvese o manténgase en refrigeración de 2°C a 8°C.

No se congele.

Consérvese el frasco ampola en su empaque original bien cerrado.

Protéjase de la luz y humedad.

No se agite.

Hecha la dilución, el producto se conserva durante 24 horas en refrigeración de 2°C a 8°C.

Instrucciones especiales para el uso, manejo y eliminación

Instrucciones para la dilución

Gazyva deberá ser preparado por un profesional de la salud utilizando una técnica aséptica.

Para los ciclos 2-6 de LLC y todos los ciclos en LF

Retire 40 mL del concentrado líquido de Gazyva del vial y diluya en bolsas para infusión de PVC o poliolefina sin PVC que contengan una solución estéril de cloruro de sodio al 0.9%.

Para la preparación de bolsas de infusión para LLC en el Ciclo 1, dosis del Día 1 administrada durante 2 días

Para asegurar la diferenciación de las dos bolsas de infusión para la dosis inicial de 1000 mg, la recomendación es utilizar bolsas de diferentes tamaños para distinguir entre la dosis de 100 mg para el día 1 del ciclo 1 y la dosis de 900 mg para el día 1 (continuación) o día 2 del ciclo 1. Para preparar las 2 bolsas de infusión, retire 40 mL del concentrado líquido de Gazyva del vial y diluya 4 mL en una bolsa de infusión de 100 mL y los 36 mL restantes en una bolsa para infusión de PVC o poliolefina sin PVC de 250 mL que contenga una solución de cloruro de sodio acuosa al 0.9% estéril. Rotule claramente cada bolsa de infusión.

Dosis de Gazyva que debe administrarse	Cantidad necesaria del concentrado líquido de Gazyva	Tamaño de la bolsa para infusión de PVC o poliolefina sin PVC
100 mg	4 mL	100 mL
900 mg	36 mL	250 mL
1,000 mg	40 mL	250 mL

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Gazyva® (F.F. Solución)

No use otros diluyentes para diluir Gazyva pues su uso no se ha evaluado. La bolsa se deberá voltear con cuidado para mezclar la solución con el fin de evitar un exceso de espuma.

Los medicamentos parenterales se deberán inspeccionar de manera visual en busca de partículas y decoloración antes de su administración.

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Gazyva y las bolsas de cloruro de polivinilo o polietileno o polipropileno o poliolefina o equipos de infusión de cloruro de polivinilo (PVC) o poliuretano (PUR) o polietileno (PE) así como filtros opcionales instalados con superficies en contacto con el producto de polietersulfona (PES), una válvula de cierre de 3 vías para infusión hecha de policarbonato (PC) y catéteres hechos de polieteruretano (PEU) en rangos de concentración de 0.4 mg/mL a 20.0 mg/mL después de la dilución de Gazyva con cloruro de sodio al 0.9%. El producto diluido no se deberá agitar ni congelar.

No use otros diluyentes como solución de dextrosa (al 5%) para diluir Gazyva pues su uso no se ha evaluado.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN.

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo, la lactancia ni en menores de 18 años.

Protéjase de la luz.

Este medicamento debe ser prescrito únicamente por médicos especialistas en Hematología u Oncología.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

También reporte las sospechas de reacciones adversas a través de la unidad de farmacovigilancia de Roche:

Tels: 5552585225, 800 821 8887

correo: mexico.info@roche.com

18. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL LABORATORIO.

Titular del registro:

F. Hoffmann-La Roche Ltd.

(Logo ROCHE)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basilea, Suiza.

Representante Legal en México:

Productos Roche, S.A. de C.V.

Cerrada de Bezares No. 9,

Col. Lomas de Bezares,

C.P. 11910, Miguel Hidalgo,

Ciudad de México, México

®Marca registrada

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

1. NOMBRE COMERCIAL

Gazyva®

2. NOMBRE GENÉRICO

Obinutuzumab

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

El frasco ampola contiene:

Obinutuzumab	1000 mg
Vehículo cbp	40 mL

Gazyva es un líquido transparente, de incoloro a ligeramente pardusco suministrado como una dosis única de 1000 mg en un frasco ampola estéril, libre de conservadores, apirógeno de 50 mL que contiene 40 mL de líquido concentrado (25 mg/mL).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Leucemia Linfocítica Crónica

Gazyva en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) sin tratamiento previo.

Linfoma Folicular

Gazyva en combinación con quimioterapia, seguido de mantenimiento con Gazyva está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo.

Gazyva en combinación con bendamustina, seguido por mantenimiento con Gazyva está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (FL) que no respondieron o tuvieron progresión durante o después del tratamiento con rituximab o un régimen que incluyera rituximab.

5. CONTRAINDICACIONES.

Gazyva está contraindicado en pacientes con hepatitis B activa y en pacientes con una hipersensibilidad conocida a Obinutuzumab o a cualquiera de sus excipientes.

6. PRECAUCIONES GENERALES.

General.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Gazyva fueron reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que ocurrieron principalmente

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

durante la infusión de los primeros 1000 mg. En LLC los pacientes que recibieron una combinación de medidas de prevención de las RRI (corticoesteroides adecuados, analgésicos/antihistamínicos orales, omisión del medicamento antihipertensivo, disminuye la incidencia de las RRI de todos los grados. Las tasas de las RRI de grado 3-4 (que se basan en una cantidad relativamente pequeña de pacientes) fueron similares antes y después de que se implementaran las medidas de prevención. Dichas medidas de prevención para reducir las RRI (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN) deben seguirse. La incidencia y gravedad de los síntomas relacionados con la infusión disminuyeron sustancialmente después de infundir los primeros 1000 mg, la mayoría de los pacientes no presentó ninguna RRI durante las administraciones posteriores de Gazyva (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

En la mayoría de los pacientes, independientemente de la indicación, las RRI fueron de leves a moderadas y se pudieron manejar al disminuir la velocidad de la primera infusión o al interrumpirla temporalmente; sin embargo, también se notificaron RRI graves o potencialmente mortales que requirieron un tratamiento sintomático. Es posible que las RRI no se puedan distinguir clínicamente de las reacciones alérgicas mediadas por IgE (por ejemplo, anafilaxia). Los pacientes con una alta carga tumoral (y/o un recuento alto de linfocitos circulantes en LLC [$> 25 \times 10^9/L$]) pueden estar en mayor riesgo de presentar una RRI grave (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y la tabla 9 - Lineamientos para modificar la velocidad de la infusión por reacciones relacionadas con la infusión).

Los pacientes no deberán recibir más infusiones de Gazyva si experimentan alguno de los siguientes eventos:

- síntomas respiratorios agudos que pongan en riesgo la vida,
- una RRI de grado 4 (es decir potencialmente mortal) o,
- una segunda ocurrencia de RRI de grado 3 (prolongada/recurrente) (después de volver a iniciar la primera infusión o durante una infusión posterior).

Los pacientes que tengan afecciones cardíacas o pulmonares preexistentes se deberán monitorear con cuidado durante la infusión y el periodo posterior a la infusión. Puede producirse hipotensión durante las infusiones intravenosas de Gazyva. Por lo tanto, se deberá considerar interrumpir un tratamiento antihipertensivo 12 horas antes de y durante cada infusión de Gazyva, así como durante la primera hora después de la administración.

Se deberá evaluar a los pacientes en riesgo agudo de presentar una crisis hipertensiva en términos de los beneficios y los riesgos de interrumpir su medicamento antihipertensivo.

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad inmediatas (por ejemplo, anafilaxia) o retardadas (por ejemplo, enfermedad del suero) han sido reportadas en pacientes tratados con Gazyva. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante o después de una infusión (por ejemplo, síntomas que suelen ocurrir después de una exposición previa y rara vez con la primera infusión), se deberá detener la infusión y suspender de forma definitiva el tratamiento. No se deberá tratar a los pacientes con una hipersensibilidad conocida a Gazyva (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Puede ser difícil distinguir la hipersensibilidad de las reacciones relacionadas con la infusión.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

Síndrome de lisis tumoral (SLT).

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) con Gazyva. Los pacientes que se consideran en riesgo de presentar SLT [por ejemplo pacientes con una alta carga tumoral y/o un recuento alto de linfocitos circulantes ($> 25 \times 10^9/L$) y/o disfunción renal ($DCr < 70\text{mL/min}$)] deberán recibir una profilaxis. La profilaxis deberá consistir en una adecuada hidratación y administración de uricostáticos (por ejemplo, alopurinol) o una alternativa adecuada tal como urato-oxidasa (por ejemplo, Rasburicasa). *Dosis y vía de administración.* Todos los pacientes considerados en riesgo deberán ser cuidadosamente monitoreados durante los primeros días de tratamiento con especial atención en función renal, valores de potasio y de ácido úrico. Cualquier lineamiento adicional de acuerdo con la práctica estándar debe ser seguida. Para el tratamiento de SLT, corrija las alteraciones de electrolitos, monitoree la función renal y el equilibrio hídrico, y administre cuidados paliativos, incluida la diálisis, como se indique.

Neutropenia.

Se notificó neutropenia grave y que ponía en riesgo la vida, inclusive neutropenia febril, durante el tratamiento con Gazyva. Los pacientes que experimenten neutropenia se deberán monitorear de cerca con pruebas de laboratorio habituales hasta su resolución. Si es necesario un tratamiento, se deberá administrar de acuerdo con los lineamientos locales y se deberá considerar la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Cualquier signo de infección concomitante se deberá tratar según corresponda. Pueden ocurrir casos de inicio tardío de neutropenia (que ocurrieron 28 días después del final del tratamiento) o de neutropenia prolongada (que duró más de 28 días después de completar/interrumpir el tratamiento).

Trombocitopenia.

Se observó trombocitopenia grave y que ponía en riesgo la vida, incluida trombocitopenia aguda (que ocurrió en un periodo de 24 horas después de la infusión) durante el tratamiento con Gazyva. También se notificaron eventos hemorrágicos mortales en el ciclo 1 en pacientes tratados con Gazyva. No se ha establecido una relación clara entre los eventos hemorrágicos y la trombocitopenia.

Deberá monitorearse de cerca a los pacientes para detectar la aparición de trombocitopenia, especialmente durante el primer ciclo; deben realizarse análisis de laboratorio habituales hasta que el evento se resuelva y debe considerarse retrasar la dosis en caso de presentar trombocitopenia grave o que ponga en riesgo la vida. De acuerdo con la práctica institucional, la transfusión de hemoderivados (es decir transfusión de plaquetas) se realiza a criterio del médico tratante. También debe tenerse en cuenta el uso de cualquier terapia concomitante que podrían empeorar posiblemente los eventos relacionados con la trombocitopenia, como son el uso de los inhibidores plaquetarios y los anticoagulantes, especialmente durante el primer ciclo.

Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes.

En los pacientes con una enfermedad cardíaca subyacente, se han presentado arritmias (tales como fibrilación auricular y taquiarritmia), angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto al miocardio e insuficiencia cardíaca cuando recibieron tratamiento con Gazyva (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Estos eventos pueden ocurrir como parte de una RRI y ser mortales. Por lo tanto, se deberá monitorear de cerca a los pacientes con antecedente de enfermedad cardíaca. Además, se deberá hidratar con cuidado a estos pacientes para evitar una posible hipervolemia.

Infecciones.

Gazyva no se deberá administrar en presencia de una infección activa y se deberá tener cuidado al considerar el uso de Gazyva en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

Pueden ocurrir infecciones micóticas, bacterianas serias, además de infecciones virales nuevas o reactivadas, durante y después de completar la terapia con Gazyva. Se han notificado infecciones mortales.

En los estudios de Linfoma Folicular, se observó una alta incidencia de infecciones en todas las fases de los estudios, incluido el seguimiento, con la mayor incidencia observada en la fase de mantenimiento. Durante la fase de seguimiento, las infecciones de grado 3-5 se observan más en los pacientes que recibieron Gazyva más bendamustina en la fase de inducción.

Reactivación de la hepatitis B.

Podría producirse reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos provoca hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, como Gazyva

Antes del inicio del tratamiento con Gazyva, debe realizarse un análisis de detección del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes. Como mínimo este debe incluir el estado del HBsAg y del HBcAb. Esto puede complementarse con otros marcadores adecuados según los lineamientos locales. Los pacientes con Hepatitis B activa, no deberán recibir tratamiento con Gazyva. Los pacientes con serología positiva a hepatitis B deben consultar a expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitoreados y controlados siguiendo los estándares médicos locales para evitar la reactivación de la hepatitis.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con Gazyva. El diagnóstico de LMP debe considerarse en cualquier paciente que presente manifestaciones neurológicas de nueva aparición o cambios preexistentes.

Los síntomas de LMP son inespecíficos y pueden variar dependiendo de la región del cerebro afectada. Los síntomas motores con hallazgos en el tracto corticoespinal (por ejemplo, debilidad muscular, parálisis y trastornos sensoriales), anomalías sensoriales, síntomas cerebelosos y defectos del campo visual son comunes. Se pueden presentar algunos signos/síntomas considerados "corticales" (por ejemplo, afasia o desorientación visual-espacial). La evaluación de LMP incluye, entre otros, la consulta con un neurólogo, una imagen por resonancia magnética (IRM) del cerebro y una punción lumbar (prueba en LCR para ADN del virus JC). Se deberá interrumpir la terapia con Gazyva durante la investigación de una posible LMP y suspender de forma definitiva en caso de confirmar una LMP. También se debe considerar la suspensión definitiva o la reducción de cualquier quimioterapia concomitante o terapia inmunosupresora. El paciente se deberá remitir a un neurólogo para su valoración y tratamiento de LMP.

Vacunación.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas o virales atenuadas tras la terapia con Gazyva y no se recomienda el uso de vacunas con virus vivo durante el tratamiento y hasta la recuperación de células B.

La exposición intrauterina a Gazyva y la vacunación de lactantes con vacunas de virus vivos:

Debido a la posible depleción de células B en lactantes de madres expuestas a Gazyva durante el embarazo, se debe discutir con el médico del niño la seguridad y la calendarización de las vacunas con

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

virus vivos. Debe considerarse el aplazamiento de la aplicación de vacunas vivas a lactantes nacidos de madres expuestas a Gazyva durante el embarazo, hasta que los niveles de células B del lactante estén dentro de los intervalos normales (Ver sección 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

Capacidad para conducir y usar maquinaria.

No se han realizado estudios sobre los efectos de Gazyva en cuanto a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. A los pacientes que experimenten síntomas relacionados con la infusión se les recomienda no conducir ni utilizar maquinaria hasta que los síntomas hayan desaparecido.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA.

Embarazo.

Se deberá evitar el uso de Gazyva durante el embarazo a no ser que el beneficio potencial para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto. Las mujeres con capacidad para concebir deberán usar anticonceptivos eficaces mientras reciban Gazyva y durante 18 meses después del tratamiento con Gazyva (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA - Eliminación). Debe considerarse el aplazamiento de la de vacunas vivas a bebés nacidos de madres que hayan sido expuestas a Gazyva durante el embarazo hasta que los niveles de células B de los lactantes se encuentren dentro de los rangos normales.

No se han llevado a cabo estudios en mujeres embarazadas. Un estudio de reproducción en monos cynomolgus no mostró evidencia de toxicidad embrio-fetal o efectos teratogénicos, pero resultó en una depleción absoluta de los linfocitos B en su descendencia. Los recuentos de células B regresaron a niveles normales en la descendencia y la función inmunológica se restableció 6 meses después del nacimiento (ver sección MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL). Además, las concentraciones séricas de Gazyva en la descendencia fueron similares a los de las madres en el día 28 post-parto, mientras que las concentraciones en la leche en el mismo día fueron muy bajas, lo que sugiere que Gazyva atraviesa la placenta.

Lactancia.

Debido a que la IgG se secreta en la leche humana, y a que se desconoce el potencial de absorción y de daño al lactante, se recomienda que las mujeres interrumpan la lactancia durante la terapia con Gazyva y durante 18 meses después de la última dosis de Gazyva (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). Algunos estudios en animales han mostrado excreción de Gazyva en la leche materna (ver sección MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL).

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Los ensayos clínicos se realizaron en pacientes con diversas neoplasias malignas hematológicas (por ejemplo, LLC e LNHi) los cuales fueron tratados con GAZYVA, predominantemente en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP, clorambucilo o bendamustina). El perfil de seguridad de la población en los ensayos clínicos de aproximadamente 4900 pacientes se presenta en esta sección (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA - *Estudios clínicos / de eficacia.*).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

Las reacciones adversas más serias fueron:

- ♣ Reacciones relacionadas con la infusión son más comunes en pacientes con LLC (ver sección PRECAUCIONES GENERALES)
- ♣ Síndrome de lisis tumoral, que es más común en pacientes con una carga tumoral alta y/o un recuento alto de linfocitos circulantes y/o insuficiencia renal (ver sección PRECAUCIONES GENERALES)
- ♣ Trombocitopenia, que puede ser mortal en el Ciclo 1 (ver sección PRECAUCIONES GENERALES)

Las reacciones adversas al fármaco observadas más frecuentemente en los ensayos clínicos en pacientes que recibieron GAZYVA fueron IRR, neutropenia, diarrea, estreñimiento y tos.

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas al fármaco asociadas con el uso de GAZYVA en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Las reacciones adversas al fármaco enumeradas en esta tabla se clasifican en las siguientes categorías (Muy frecuentes ($\geq 10\%$), Frecuentes ($\geq 1\% - <10\%$) y Poco frecuentes ($\geq 0.1\% - <1\%$)). Las reacciones adversas al fármaco se agregan a la categoría apropiada en la tabla que aparece a continuación según la incidencia más alta (diferencia de $\geq 2\%$ en comparación con el brazo comparador correspondiente) observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas al fármaco se presentan en orden por grupo sistémico.

Tabla 1: Reacciones adversas

ADR Grupo sistémico (MedDRA)	Grados 3 - 5 % [Referencia]	% Todos los grados [Reference]	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento			
Reacciones relacionadas con la infusión †	21.2	71.6	Muy frecuente
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático			
Neutropenia	46.8	50.7	Muy frecuente
Trombocitopenia	11.2	15.4	Muy frecuente
Anemia	6.9	12.4	Muy frecuente
Leucopenia	8.7	12.5	Muy frecuente
Neutropenia febril	6.6	7.0	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección de tracto respiratorio superior	2.0	22.1	Muy frecuente
Sinusitis	1.0	12.3	Muy frecuente
Herpes Zoster	1.6	11.0	Muy frecuente
Neumonía	5.4	10.9	Muy frecuente
Infección del tracto urinario	2.9	11.8	Muy frecuente
Rinitis	<1	8.3	Frecuente
Nasofaringitis	<1	10.8	Muy frecuente
Faringitis	0	4.3	Frecuente

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

ADR Grupo sistémico (MedDRA)	Grados 3 - 5 % [Referencia]	% Todos los grados [Reference]	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Herpes oral	<1	6.3	Frecuente
Influenza	<1	5.2	Frecuente
Infección pulmonar	2.5	4.4	Frecuente
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Pirexia	2.4	20.3	Muy frecuente
Astenia	1.0	11.8	Muy frecuente
Dolor torácico	<1	5.4	Frecuente
Fatiga	2.5	34.0	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y en el mediastino			
Tos	<1	30.8	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	<1	9.6	Frecuente
Congestión nasal	0	7.4	Frecuente
Rinorrea	0	3.9	Frecuente
Trastornos metabólicos y nutricionales			
Hipocalcemia	1.0	7.4	Frecuente
Síndrome de lisis del tumor	<1.8	4.2	Frecuente
Hiperuricemia	<1	3.7	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	<1	15.9	Muy frecuente
Dolor de espalda	<1	13.5	Muy frecuente
Dolor en las extremidades	1.0	10.3	Muy frecuente
Dolor óseo	<1	5.3	Frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	<1	2.5	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	<1	14.3	Muy frecuente
Ansiedad	<1	6.2	Frecuente
Depresión	<1	4.7	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Disuria	<1	2.7	Frecuente
Incontinencia urinaria	<1	2.9	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	1.47	6.2	Frecuente
Observaciones			
Recuento de neutrófilos disminuido	2.1	2.1	Frecuente
Aumento de peso	0	2.1	Frecuente
Recuento de leucocitos disminuido	2.1	2.1	Frecuente

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

ADR Grupo sistémico (MedDRA)	Grados 3 - 5 % [Referencia]	% Todos los grados [Reference]	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Trastornos cardíacos			
Fibrilación auricular	1.1	2.6	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Carcinoma de células escamosas de la piel	<1.2	2.1	Frecuente
Carcinoma de células basales	1.0	2.9	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	<1	32.4	Muy frecuente
Diarrea	2.5	28.4	Muy frecuente
Dispepsia	0	8.6	Frecuente
Hemorroides	<1	2.5	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	0	12.6	Muy frecuente
Prurito	<1	10.6	Muy frecuente
Eczema	0	2.9	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	<1	16.8	Muy frecuente

* definido como cualquier evento adverso relacionado que ocurrió durante o dentro de las 24 horas de la infusión.

Más información sobre reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

Los síntomas notificados con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) asociados con una RRI fueron náuseas, vómito, diarrea, cefalea, mareo, fatiga, escalofríos, hipotensión, eritema, hipertensión, taquicardia, disnea y molestias en el pecho. También se han notificado síntomas respiratorios como broncoespasmo, irritación de laringe y garganta, sibilancias, edema laríngeo y síntomas cardíacos como fibrilación auricular (ver la sección Precauciones generales).

Leucemia Linfocítica Crónica

La incidencia de RRI fue del 65% con la infusión de los primeros 1000 mg de Gazyva (20% de los pacientes experimentaron una RRI de grado 3-4-4). En general, el 7% de los pacientes experimentaron una RRI que provocó la interrupción de Gazyva. La incidencia de la RRI con infusiones posteriores fue del 3% con la segunda dosis de 1000 mg y del 1% después de eso. No se notificaron RRI de grado 3-5 después de las primeras infusiones de 1000 mg del ciclo.

En los pacientes que recibieron las medidas recomendadas de prevención de las RRI como se describe en la sección de Dosis y Administración se observó una disminución en la incidencia de las RRI de todos los grados. Las tasas de las RRI de grado 3-4 (que se basan en una cantidad relativamente baja de pacientes) fueron similares antes y después de que se implementaran las medidas de prevención.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

Linfoma no Hodgkin

En el ciclo 1, la incidencia global de RRI fue mayor en los pacientes que recibieron Gazyva más quimioterapia en comparación con los pacientes en el brazo comparativo. En los pacientes que recibieron Gazyva más quimioterapia, la incidencia de RRI fue mayor en el día 1 y disminuyó gradualmente con infusiones posteriores. Esta tendencia decreciente continuó durante la terapia de mantenimiento con Gazyva. En general, el 4% de los pacientes experimentaron una reacción relacionada con la infusión que condujo a la suspensión de Gazyva.

Neutropenia e infecciones:

Leucemia Linfocítica Crónica

La incidencia de neutropenia fue mayor en Gazyva más clorambucilo en comparación con el brazo de rituximab más clorambucilo; esta se resolvía de forma espontánea o con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. La incidencia de infección fue del 38% en el brazo de Gazyva más clorambucilo y del 37% en el brazo de rituximab más clorambucilo (se notificaron eventos de grado 3-5 en el 16% y el 20%, respectivamente, y se notificaron eventos mortales en el <1% en ambos brazos de tratamiento). También se notificaron casos de neutropenia prolongada (el 2% en el brazo tratado con Gazyva más clorambucilo y el 4% en el brazo tratado con rituximab más clorambucilo), así como neutropenia de inicio tardío (el 16% en el brazo tratado con Gazyva más clorambucilo y el 12% en el brazo de rituximab más clorambucilo).

Linfoma no Hodgkin

En el grupo de quimioterapia más Gazyva, la incidencia de neutropenia fue mayor con respecto al brazo comparativo con un mayor riesgo durante el período de inducción.

La incidencia de neutropenia prolongada y neutropenia tardía en el brazo de Gazyva más quimioterapia fue del 3% y 7 % respectivamente. La incidencia de infección fue 78 % en el grupo de Gazyva más quimioterapia (con eventos grado 3-5 reportados en 22% y eventos letales en 3% de los pacientes) . Pacientes que recibieron FEC-G tuvieron una tasa menor de infecciones grado 3-5.

Trombocitopenia y eventos hemorrágicos:

Leucemia Crónica Linfocítica

La incidencia de trombocitopenia fue mayor en el brazo de Gazyva más clorambucilo en comparación con el brazo de rituximab más clorambucilo, especialmente durante el primer ciclo. Cuatro por ciento de los pacientes tratados con Gazyva más clorambucilo experimentaron trombocitopenia aguda (que ocurrió dentro de un lapso de 24 horas después de la infusión Gazyva). La incidencia general de eventos hemorrágicos fue similar en el brazo tratado con Gazyva y en el brazo tratado con rituximab. La cantidad de eventos hemorrágicos mortales fue equilibrada entre los brazos de tratamiento; sin embargo, todos los eventos en los pacientes tratados con Gazyva se notificaron en el ciclo 1. No se ha establecido una relación clara entre los eventos hemorrágicos y la trombocitopenia.

Linfoma no Hodgkin

La trombocitopenia ocurrió con mayor frecuencia durante el ciclo 1 en el brazo de Gazyva más quimioterapia. La trombocitopenia que ocurrió durante o 24 horas desde el final de la infusión (trombocitopenia aguda) se observó más frecuentemente en los pacientes tratados con Gazyva más

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

quimioterapia que en el brazo comparativo. La incidencia de eventos adversos hemorrágicos fue similar en todos los brazos de tratamiento. Se produjeron eventos hemorrágicos y eventos hemorrágicos de grado 3-5 en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente. Si bien se produjeron eventos hemorrágicos fatales en menos del 1% de los pacientes, ninguno de estos EA fatales ocurrió en el ciclo 1.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han reportado casos de LMP en pacientes tratados con Gazyva (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Reactivación de la hepatitis B:

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

Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes:

Se han notificado casos de eventos cardíacos mortales en pacientes tratados con Gazyva (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Perforación Gastrointestinal:

Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en pacientes que reciben Gazyva sobre todo en LNH.

Tratamiento de mantenimiento en pacientes con LNH

En el estudio GAO4753g, los pacientes en el grupo B recibieron solo 6 meses de tratamiento de inducción, mientras que después del periodo de inducción los pacientes del grupo B+G continuaron con el tratamiento de mantenimiento con Gazyva. Durante el periodo de mantenimiento con Gazyva las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (20.3%), neutropenia (12.7%), infecciones de las vías respiratorias altas (12.0%), diarrea (10.1%), bronquitis (9.5%), sinusitis (9.5%), náuseas (8.9%), fatiga (8.9%), reacciones relacionadas con la infusión (8.2%), infecciones del tracto urinario (7.0%), nasofaringitis (7.0%), Pirexia (7.0%), Artralgia (6.3%), vómito (5.7%), erupción cutánea (5.7%), neumonía (5.1%), disnea (5.1%) y dolor en las extremidades (5.1%). Las reacciones adversas de grado 3-5 más frecuentes fueron neutropenia (10.8%), neutropenia febril (1.9%), y anemia, trombocitopenia, neumonía, sepsis, infecciones de las vías respiratorias altas e infección de las vías urinarias (todas del 1.3%).

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción medicamentosa, aunque se han llevado a cabo limitados subestudios de interacción farmacológica para Gazyva con bendamustina, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona), FC (fludarabina, ciclofosfamida) y clorambucilo. La administración conjunta con Gazyva no tuvo efectos en la farmacocinética de bendamustina FC ni de los componentes individuales de CHOP; además, no hubo efectos aparentes de bendamustina, FC, clorambucilo o CHOP en la farmacocinética de Gazyva. No se puede excluir un riesgo por interacciones con medicamentos usados de forma concomitante.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Carcinogenicidad

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

Mutagenicidad

No se han llevado a cabo estudios para establecer el potencial mutagénico de Gazyva.

Afectación a la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar el efecto de Gazyva sobre la fertilidad. No se observaron efectos adversos en los órganos reproductivos masculinos y femeninos en estudios de toxicidad con dosis repetida en monos cynomolgus.

Teratogenicidad

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad en el desarrollo prenatal y postnatal realizado (ePPND) en monos cynomolgus embarazadas. Las hembras embarazadas recibieron dosis intravenosas semanales de Gazyva (ABC0 promedio a las 168h en fase estable [el día 139 p.c.] 125,000 y 250,000 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$)/mL a 25 y 50 mg/kg, respectivamente. La $\text{C}_{\text{máx}}$ promedio fue de 1,220 y 2,470 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a 25 y 50 mg/kg, respectivamente durante la gestación (periodo de organogénesis, del día 20 postcoito hasta el parto). Las crías expuestas no mostraron ningún efecto teratogénico pero hubo depleción absoluta de las células B el día 28 después del parto. Las exposiciones de las crías el día 28 después del parto sugirieron que Gazyva puede cruzar la barrera placentaria. Las concentraciones en el suero del lactante el día 28 después del parto se encontraron en el rango de las concentraciones en suero materno mientras que las concentraciones en leche el mismo día fueron muy bajas (menos del 0.5% de los niveles séricos maternos correspondientes), lo que sugiere que la exposición de los lactantes debió ocurrir en el útero. Las células B regresaron a niveles normales y la función inmunológica se reestableció en un periodo de 6 meses después del parto.

Otros

En un estudio de 26 semanas con monos cynomolgus, se observaron reacciones de hipersensibilidad y se atribuyeron al reconocimiento exógeno del anticuerpo humanizado en monos cynomolgus ($\text{C}_{\text{máx}}$ y ABC0 a las 168h en fase estable [día 176] después de la administración semanal de 5, 25 y 50 mg/kg fueron 377, 1,530 y 2,920 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 39,800, 183,000 y 344,000 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$)/mL, respectivamente. Los hallazgos incluyeron reacciones anafilácticas o anafilactoides agudas y una mayor prevalencia de la inflamación sistémica e infiltrados consistentes con reacciones de hipersensibilidad mediadas por un complejo inmune, como arteritis/periarteritis, glomerulonefritis e inflamación serosa/adventicia. Estas reacciones condujeron a una terminación no programada de 6/36 animales tratados con Gazyva durante la dosificación y fases de recuperación; estos cambios fueron parcialmente reversibles. No se ha observado toxicidad renal con una relación causal con Gazyva en humanos.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

General

Gazyva se deberá administrar como una infusión intravenosa mediante una vía específica en un ambiente que tenga disponibilidad inmediata de instalaciones de reanimación y bajo la supervisión

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

cercana de un médico experimentado. Las infusiones de Gazyva no se deberán administrar por bolo intravenoso. La solución de cloruro de sodio isotónico al 0.9% se deberá usar como el excipiente de la infusión (ver sección RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO)

Profilaxis y Premedicación del síndrome de lisis tumoral (SLT)

Pacientes con una alta carga tumoral y/o un recuento de linfocitos circulantes alto ($> 25 \times 10^9 / L$) y/o disfunción renal (depuración de creatinina $< 70 \text{ mL} / \text{min}$) se consideran en riesgo de SLT y deben recibir profilaxis. La profilaxis debe consistir en hidratación adecuada y administración de uricostáticos (por ejemplo, alopurinol) o una alternativa adecuada tal como urato-oxidasa (por ejemplo, rasburicasa), antes de comenzar la infusión con Gazyva según la práctica estándar (ver Precauciones generales) Los pacientes deben continuar recibiendo profilaxis repetidas antes de cada infusión subsecuente, si se considera apropiado.

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

La premedicación para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión (ver sección PRECAUCIONES GENERALES) se describe en la Tabla 2. Se recomienda la premedicación con corticoesteroide para pacientes con LF y es obligatoria para pacientes con LLC en la primera infusión. La premedicación para las infusiones subsiguientes y otra premedicación deben administrarse como se describe a continuación.

Podría producirse hipotensión, como un síntoma de la RRI, durante las infusiones intravenosas de Gazyva. Por lo tanto, debe considerarse la interrupción de un tratamiento antihipertensivo 12 horas antes de cada infusión y a lo largo de cada infusión de Gazyva, así como durante la primera hora después de la administración.

Tabla 2. Premedicación que se deberá administrar antes de la infusión de Gazyva para reducir el riesgo de 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	Corticoesteroide intravenoso ^{1, 2}	Completado al menos 1 hora antes de la infusión de Gazyva
		Analgesico/antipirético oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de Gazyva
		Antihistamínico ⁴	
Todas las infusiones subsiguientes: LLC y LF	Pacientes sin RRI durante la infusión previa	Analgesico/antipirético oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de Gazyva
	Pacientes con una RRI (Grado 1 o 2) con la infusión previa	Analgesico/antipirético oral ³	Al menos 30 minutos antes de la infusión de Gazyva
		Antihistamínico ⁴	

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que requieren premedicación	Premedicación	Administración
	Pacientes con RRI Grado 3, con la infusión previa O Pacientes con cifras de linfocitos $>25 \times 10^9/L$ antes del siguiente tratamiento	Corticoesteroide intravenoso ¹	Completado al menos 1 hora antes de la infusión de Gazyva
		Analgésico/antipirético ³ oral	
		Antihistamínico ⁴	Al menos 30 minutos antes de la infusión de Gazyva

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

La hidrocortisona no deberá usarse pues no ha sido eficaz para reducir las tasas de RRI.

² Si se administra un régimen de quimioterapia con corticosteroides el mismo día que Gazyva, el corticoesteroide puede administrarse como una medicación oral si se administra al menos 60 minutos antes de Gazyva, en cuyo caso no se requiere corticoesteroide administrado vía IV adicional como premedicación.

³ por ejemplo 1000 mg de acetaminofén/paracetamol

⁴ por ejemplo 50 mg de difenhidramina

Dosis estándar

Leucemia Linfocítica Crónica (en combinación con clorambucilo)

Ciclo 1

La dosis recomendada de Gazyva es de 1000 mg administrados durante los días 1 y 2, y en los días 8 y 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días, como se muestra en la tabla 3.

Deben prepararse dos bolsas de infusión para la administración de la primera dosis (100 mg para la primera infusión y 900 mg para la segunda infusión). Si la primera dosis de 100 mg se completa sin ninguna modificación de la velocidad de la infusión o sin interrupciones, la dosis de 900 mg puede administrarse el mismo día (sin retraso de dosis) siempre y cuando durante la infusión se cuente con el tiempo, las condiciones y la supervisión médica adecuados. Si hubiera alguna modificación de la velocidad de la infusión o interrupciones durante los primeros 100 mg, la infusión de 900 mg debe administrarse al día siguiente (vea la Tabla 3)

Ciclo 2-6

La dosis recomendada de Gazyva es de 1000 mg administrados en el día 1 por cada ciclo subsecuente de tratamiento de 28 días como se muestra en la Tabla 3.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

Tabla 3. Dosis y velocidad de infusión de Gazyva para pacientes con LLC.

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de Gazyva	Velocidad de la infusión Para el manejo de las RRI que ocurrieran durante la infusión proceder como se indica en la Tabla
Ciclo 1	Día 1	100 mg	Administre a 25 mg/h durante 4 horas. No aumente la velocidad de la infusión.
	Día 2 o día 1 (continuación)	900 mg	Si no ocurrió alguna reacción relacionada a la infusión durante la infusión previa, administre a 50 mg/h. La velocidad de la infusión se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Si el paciente presentó una RRI durante la infusión previa, la velocidad de infusión debe iniciar con 25 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.
	Día 8	1000 mg	Si no ocurrió alguna RRI durante la infusión previa donde la velocidad de infusión final fue de ≥ 100 mg/hr las infusiones pueden iniciar a una velocidad de 100 mg/h y pueden aumentar en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos hasta llegar a un máximo de 400 mg/h.
	Día 15	1000 mg	
Ciclos 2 – 6	Día 1	1000 mg	Si el paciente presentó una RRI durante la infusión previa, la velocidad de infusión debe iniciar con 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.

Dosis retrasadas o faltantes (LLC)

Si se omite una dosis planeada de Gazyva, se deberá administrar tan pronto como sea posible; no espere hasta la siguiente dosis planeada. El intervalo del tratamiento planeado para Gazyva se debe mantener entre dosis.

Linfoma folicular

La dosis recomendada de Gazyva es 1000 mg por vía intravenosa como se muestra en la Tabla 4.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

Linfoma Folicular sin tratamiento previo

Para pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo, Gazyva debe administrarse con quimioterapia con se indica a continuación:

- Seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina o,
- Seis ciclos de 21 días en combinación con CHOP, seguido de dos ciclos adicionales de Gazyva únicamente o,
- Ocho ciclos de 21 días en combinación con CVP.

Pacientes sin tratamiento previo que logren respuesta completa o parcial a Gazyva mas quimioterapia deben continuar recibiendo Gazyva sola (1000 mg) como terapia de mantenimiento cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 2 años.

Linfoma folicular en Recaída/Refractario

Para pacientes con linfoma folicular que han recaído después de rituximab o sean refractarios a rituximab o a un esquema que contenga rituximab, Gazyva debe administrarse en seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina.

Los pacientes con recaída o refractariedad que lograron alcanzar remisión completa o parcial o mantuvieron enfermedad estable deben continuar con Gazyva 1000 mg solo como terapia de mantenimiento una vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o hasta por 2 años.

Tabla 4. Dosis y velocidad de infusión de Gazyva para pacientes con LF.

Día del ciclo terapéutico		Dosis de Gazyva	<u>Ritmo de infusión</u> Para el manejo de las RRI que ocurrieran durante la infusión proceder como se indica en la Tabla 9
Ciclo 1	Día 1	1000 mg	Administrar a 50 mg/h. El ritmo de infusión puede aumentarse en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Si la infusión previa no produjo una reacción o una reacción relacionada a la infusión (RRI) grado 1 cuando se administró a un ritmo final ≥ 100 mg/h, las infusiones pueden iniciarse a un ritmo de 100 mg/h y aumentarse en
	Día 15	1000 mg	
Ciclos 2-6	Día 1	1000 mg	

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

Mantenimiento	Cada dos meses hasta la progresión o hasta por dos años	1000 mg	<p>incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.</p> <p>Si el paciente experimentó una RRI de Grado 2 o superior durante la infusión anterior administrar a 50 mg /h. La velocidad de infusión puede aumentarse en incrementos de 50 mg /h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg / h</p>
---------------	---	---------	---

Dosis retrasadas o faltantes (LF)

Si se omite una dosis planeada de Gazyva, debe administrarse lo antes posible; no omitir esta o esperar hasta la siguiente dosis planeada.

Si ocurre toxicidad antes del día 8 del Ciclo 1 o día 15 del Ciclo 1, requiriendo retraso del tratamiento, estas dosis deben administrarse después de la resolución de la toxicidad. En tales casos, todas las visitas posteriores y el inicio del Ciclo 2 se cambiarán para acomodar el retraso en el Ciclo 1.

Durante el mantenimiento, conservar el esquema de administración original para las dosis subsiguientes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento (todas las indicaciones)

No se recomienda reducir las dosis de Gazyva.

Para manejar los eventos adversos sintomáticos (incluyendo RRI), revise la tabla 5 - Lineamientos para modificar la velocidad de la infusión por reacciones relacionadas con la infusión y consulte la sección PRECAUCIONES GENERALES.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

Tabla 5. Lineamientos para modificar la velocidad de la infusión por reacciones relacionadas con la infusión

(ver sección PRECAUCIONES GENERALES)

Grado 4 (pone en riesgo la vida)	Detenga la infusión y suspenda en forma definitiva la terapia.
Grado 3 (grave)	<p>Interrumpa temporalmente la infusión y trate los síntomas.</p> <p>Cuando se resuelvan los síntomas, reinicie la infusión a no más de la mitad de la velocidad previa (la velocidad que se estaba usando cuando ocurrió la RRI).</p> <p>Si el paciente no experimenta otros síntomas más de RRI, se podrá volver a aumentar la velocidad de la infusión en incrementos e intervalos adecuados para la dosis del tratamiento (vea la tabla 5).</p> <p>Para los pacientes con LLC que reciben el Ciclo 1, la dosis del día 1 dividida en dos días, la velocidad de la infusión del día 1 puede aumentarse a 25 mg/h después de 1 hora, pero no más.</p> <p>Sí los pacientes experimentan una segunda aparición de una RRI de grado 3, detener la infusión y suspenda de forma definitiva la terapia.</p>
Grado 1-2 (leve y moderado)	<p>Reduzca la velocidad de la infusión y trate los síntomas.</p> <p>Cuando se resuelvan los síntomas, continúe con la infusión.</p> <p>Si el paciente no experimenta otros síntomas de RRI, se podrá volver a aumentar la velocidad de la infusión en incrementos e intervalos adecuados para la dosis del tratamiento (vea la tabla 5). Para los pacientes con LLC que reciben el Ciclo 1, la dosis del día 1 dividida en dos días, la velocidad de la infusión del día 1 puede aumentarse a 25 mg/h después de 1 hora, pero no más.</p>

Instrucciones para dosis especiales:

Pacientes pediátricos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gazyva en niños menores de 18 años.

Pacientes geriátricos.

No se requirió ajustar la dosis en pacientes mayores (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

Leucemia Linfocítica Crónica

En el estudio pivote en LLC, el 46% (156 de 336) de los pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con Gazyva más clorambucilo tenían 75 años o más (la mediana de la edad fue de 74 años). En comparación con los pacientes de < 75 años, estos pacientes experimentaron más eventos adversos serios y eventos adversos que resultaron en la muerte. No se observaron diferencias significativas en la eficacia entre pacientes de ≥ 75 años y aquellos de < 75 años (ver *Farmacocinética y farmacodinamia, apartado estudios clínicos/ de eficacia*).

Linfoma No Hodgkin

En los estudios pivotaes de LNHi, los pacientes de 65 años de edad o mayores experimentaron un mayor número de eventos adversos serios y eventos adversos que condujeron al retiro del estudio o la muerte, comparado con los pacientes <65 años de edad. No se observaron diferencias clínicamente significativas

Insuficiencia renal.

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Gazyva no se ha estudiado en pacientes con una DCr <30mL/min (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA - Insuficiencia renal y Farmacocinética en poblaciones especiales).

Leucemia Linfocítica Crónica

En el estudio pivotal en LLC, el 27% (90 de 336) de los pacientes con leucemia crónica tratados con Gazyva más clorambucilo tenían disfunción renal moderada (depuración de creatinina (DCr) <50 mL/min). Estos pacientes experimentaron más eventos adversos serios y eventos adversos que resultaron en la muerte, en comparación con aquellos con una depuración de creatinina (DCr) ≥ 50 mL/min. No se observaron diferencias significativas en la eficacia entre pacientes con DCr de <50 mL/min y aquellos con DCr ≥ 50 mL/min. Pacientes con DCr <30 mL/min se excluyeron del estudio.

Linfoma no Hodgkin

En los estudios pivotaes en LNHi, 7.7% de los pacientes (Estudio GAO4753g: 14 de 204) y 5% de los pacientes (Estudio BO21223: 35 de 698) tuvieron daño renal moderado (Dcr <50 mL/min). Estos pacientes experimentaron eventos adversos más graves, de grado 3 a 5 y eventos adversos que condujeron al retiro del tratamiento (únicamente pacientes en el estudio BO21223) que los relacionados con DCr ≥ 50 mL/min (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA - Farmacocinética en poblaciones especiales). Los pacientes con DCr <40 mL/min se excluyeron de los estudios (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA - Estudios clínicos/de eficacia).

Insuficiencia hepática.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gazyva en pacientes con insuficiencia hepática.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.

No se tiene experiencia con sobredosis a partir de los estudios clínicos en humanos. En los estudios clínicos con Gazyva, se han administrado dosis que variaron desde 50 mg hasta, e incluyendo, 2000 mg por infusión. La incidencia e intensidad de las reacciones adversas notificadas en estos estudios aparentemente no fueron dependientes de la dosis.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Gazyva® (F.F. Solución)

Se debió interrumpir o reducir de inmediato la velocidad de infusión en los pacientes que experimentaron una sobredosis, con una inspección cercana. Se debe tomar en cuenta la necesidad de un monitoreo regular del recuento de eritrocitos y de un aumento en el riesgo de infecciones cuando los pacientes presentan depleción de células B.

13. PRESENTACIONES.

Caja de cartón con un frasco ampula, 1000mg/40mL (25 mg/mL) e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN.

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo, la lactancia ni en menores de 18 años.

Protéjase de la luz.

Este medicamento debe ser prescrito únicamente por médicos especialistas en Hematología u Oncología.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

También reporte las sospechas de reacciones adversas a través de la unidad de farmacovigilancia:

Tels: 5552585225, 800 821 8887

correo: mexico.info@roche.com

15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN.

Titular del registro:

F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Grenzacherstrasse 124

4070 Basilea, Suiza.

(Logo ROCHE)

Representante Legal en México:

Productos Roche, S.A. de C.V.

Cerrada de Bezares No. 9,

Col. Lomas de Bezares,

C.P. 11910, Miguel Hidalgo,

Ciudad de México, México

® Marca registrada