



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

OBINUTUZUMAB

GAZYVA 25 mg/mL. CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA P.B. 1.377.

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales y conjugados de fármacos de anticuerpos. Inhibidores de CD20.

**Código ATC:** L01FA03.

### 3.1. Farmacodinamia

**Mecanismo de acción:** Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante anti-CD20 humanizado tipo II del isotipo IgG1 modificado por glicoingeniería. Actúa específicamente sobre el bucle extracelular del antígeno transmembrana CD20 en la superficie de linfocitos pre-B y B maduros malignos y no malignos, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células de plasma normales u otro tejido normal. La modificación por glicoingeniería de la parte Fca de obinutuzumab aumenta la afinidad por los receptores de Fc y RIII en células efectoras inmunes, tales como células naturales killer (NK), macrófagos y monocitos, en comparación con los anticuerpos que no han sido modificados por glicoingeniería. En estudios no clínicos, obinutuzumab induce la muerte celular directa y media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) mediante el reclutamiento de células efectoras inmunes Fc y RIII positivas. Además, *in vivo*, obinutuzumab bajo un grado de citotoxicidad dependiente de complemento (CDC). En comparación con el anticuerpo tipo I, obinutuzumab, un anticuerpo tipo II, se caracteriza por una mayor inducción de muerte celular directa con una reducción concomitante de la CDC a una dosis equivalente. Obinutuzumab, anticuerpo modificado por glicoingeniería, se caracteriza por una mayor ADCC y ADCP en comparación con los anticuerpos no modificados por glicoingeniería a una dosis equivalente. En modelos con animales, obinutuzumab media una potente depleción de células B y eficacia antitumoral.

En el estudio clínico pivotar BO21004/CLL11, el 91% de los pacientes evaluables (40 de 44) tratados con Gazyva experimentó depleción de células-B (definido como recuentos de células B CD19+  $<0,07 \times 10^9/L$ ) al finalizar el periodo de tratamiento y se mantuvo la depleción durante los primeros 6 meses de seguimiento. Se observó una recuperación de las células-B dentro de los 12 a 18 meses de seguimiento en el

35% de los pacientes (14 de 40) sin progresión de la enfermedad y en el 13% (5 de 40) con progresión de la enfermedad.

## 3.2. Farmacocinética

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

### Absorción

Obinutuzumab se administra por vía intravenosa, por lo tanto, no hay absorción. No se han realizado estudios sobre otras vías de administración. A partir del modelo farmacocinético poblacional, después de la perfusión del día 1 del ciclo 6 en pacientes con LLC, la mediana de  $C_{m\acute{a}x}$  estimada fue de 465,7  $\mu\text{g/mL}$  y el valor AUC ( $\tau$ ) fue de 8.961  $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$  y en los pacientes con LNHi la media de  $C_{m\acute{a}x}$  estimada fue de 539,3  $\mu\text{g/mL}$  y el valor AUC ( $\tau$ ) fue de 10.956  $\mu\text{g}\cdot\text{d\acute{a}a/mL}$ .

### Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución del compartimento central (2,98 L en pacientes con LLC y 2,97 L en pacientes con LNHi), se aproxima al volumen sérico, lo que indica que la distribución está restringida principalmente al plasma y al líquido intersticial.

### Biotransformación

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

### Eliminación

El aclaramiento de obinutuzumab es de aproximadamente 0,11 L/día en pacientes con LLC y 0,08 L/día en pacientes con LNHi con una mediana de semivida de eliminación de 26,4 días en pacientes con LLC y 36,8 días en pacientes con LNHi. La eliminación de obinutuzumab comprende dos vías paralelas que describen el aclaramiento, una vía de aclaramiento lineal y una vía de aclaramiento no lineal, que cambia en función del tiempo. Durante tratamiento inicial, predomina la vía de aclaramiento de tiempo variable no lineal y por consiguiente, la vía de aclaramiento principal. A medida que continúa el tratamiento, el impacto de esta vía disminuye y predomina la vía de aclaramiento lineal. Esto es indicativo de la distribución del fármaco en función de la diana (DFFD), donde la abundancia inicial de células CD20 causa la eliminación rápida de obinutuzumab de la circulación.

No obstante, una vez que la mayoría de las células CD20 se une con obinutuzumab, el impacto de la DFFD en la farmacocinética se minimiza.

### Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

En el análisis farmacocinético poblacional, se comprobó que el sexo es una variable que explica parte de la variabilidad entre pacientes, con un aclaramiento en estado estacionario 22% mayor (Acede) y un volumen de distribución (V) 19% mayor en pacientes de sexo masculino.

No obstante, los resultados del análisis poblacional han demostrado que las diferencias en exposición no son significativas (con una mediana estimada de AUC y máx. en pacientes con LLC de 11.282  $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$  y 578,9  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en pacientes de sexo femenino y de 8.451  $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$  y 432,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en pacientes de sexo masculino, respectivamente, en el ciclo 6 y AUC y  $C_{\text{máx}}$  en pacientes con LNHi de 13.172  $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$  y 635,7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en pacientes de sexo femenino y de 9.769  $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$  y 481,3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en pacientes de sexo masculino, respectivamente), lo que indica que no es necesario ajustar las dosis según el sexo del paciente.

### **Insuficiencia renal**

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

### **Insuficiencia hepática**

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

### **Edad avanzada ( $\geq$ 65 años)**

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

### **Edad pediátrica ( $\leq$ 18 años)**

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

## **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

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

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar el efecto de obinutuzumab en la fertilidad. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en monos *cynomolgus*, obinutuzumab no presentó efectos adversos en los órganos reproductivos masculinos y femeninos. Un estudio de toxicidad de desarrollo pre y posnatal mejorado (ePPND) en hembras de monos *cynomolgus* embarazadas no mostró evidencia de efectos teratogénicos. Sin embargo, una dosis semanal de obinutuzumab desde el día 20 post-coital hasta el parto dio como resultado una depleción completa de células-B en las crías de monos a unas dosis intravenosas semanales de obinutuzumab de 25 y 50 mg/kg (2 - 5 veces la exposición clínica basada en la  $C_{\text{máx}}$  y AUC).



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La exposición de las crías 28 días tras el parto sugiere que obinutuzumab puede atravesar la barrera placentaria. Las concentraciones séricas en las crías 28 días después del parto se encontraban en el intervalo de concentraciones del suero materno, mientras que las concentraciones en la leche el mismo día eran muy bajas (menos del 0,5% de los niveles séricos maternos correspondientes), lo que sugiere que la exposición de las crías se debe haber producido en el útero. Los recuentos de células-B volvieron a los niveles normales y la función inmunológica se restableció durante los 6 meses posteriores al nacimiento.

En un estudio de 26 semanas de duración en monos *cynomolgus*, se observaron reacciones de hipersensibilidad y se atribuyeron al reconocimiento extraño del anticuerpo humanizado (basado en una exposición clínica de 0,7 - 6 veces sobre los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC en estado estacionario después de la administración semanal de 5, 25 y 50 mg/kg. Los hallazgos incluyeron reacciones anafilácticas o anafilactoides agudas y una mayor prevalencia de inflamación sistémica e infiltrados compatibles con reacciones de hipersensibilidad mediadas por el complejo inmune, como arteritis / periarteritis, glomerulonefritis e inflamación serosal/adventicial. Estas reacciones llevaron a la terminación no planificada de 6/36 animales tratados con obinutuzumab durante las fases de dosificación y recuperación; estos cambios fueron parcialmente reversibles. No se ha observado toxicidad renal con relación causal atribuible a obinutuzumab en seres humanos.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC), en combinación con clorambucilo, para pacientes adultos no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para un tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina.  
Tratamiento de Linfoma folicular (LF), en combinación con bendamustina, para pacientes que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con rutuximab.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### Adultos

##### Tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC):

Clorambucilo: 0,5 mg/Kg, 2 veces por ciclo, día 1 y 15 durante 6 ciclos en total.

Obinutuzumab: 1.000 mg administrados el día 1 - 2, el día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días, seguidos de 1.000 mg administrados sólo el día 1 de cada ciclo posterior (ciclos 2 a 6).

##### Duración del tratamiento:

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



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## Retrasos u omisiones de dosis:

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

## Tratamiento de Linfoma folicular (LF):

Terapia de inducción en combinación con bendamustina: dosis recomendada de obinutuzumab 1.000 mg administrados el día 1 al día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días, seguidos de 1.000 mg administrados el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 28 días posterior (ciclos 2 a 6).

Terapia de mantenimiento: Los pacientes que respondan al tratamiento de inducción o que tengan una enfermedad estable, obinutuzumab solo, en dosis de 1.000 mg, una vez cada 2 meses, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que hayan transcurrido 2 años (lo que ocurra primero).

## **5.2. Dosis máxima**

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

## **5.3. Dosis en poblaciones especiales**

### **Insuficiencia renal**

No se requieren ajustes en las dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina [CICr] 30 - 89 mL/min). No se ha establecido la seguridad y eficacia del producto en pacientes con insuficiencia renal grave (CICr <30 mL/min).

### **Insuficiencia hepática**

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

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

No se requieren ajustes en la dosis en pacientes de edad avanzada.

### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

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

## **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

Forma de administración: Gazyva se administra por vía intravenosa.

Se debe administrar tras dilución como perfusión intravenosa empleando una vía específica. Las perfusiones de Gazyva no se deben administrar en perfusión rápida o en bolo intravenoso.

La velocidad de perfusión puede aumentarse progresivamente, siempre y cuando el paciente pueda tolerarlo.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Infecciones e infestaciones**

#### Todos los Grados

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, infección del tracto urinario, neumonía, herpes zoster.

Frecuentes: Herpes oral, rinitis, faringitis, infección pulmonar, gripe nasofaringitis.

#### Grados 3 - 5

Frecuentes: Infecciones del tracto urinario, neumonía, infección pulmonar, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, herpes zoster.

Poco frecuentes: Nasofaringitis, rinitis, gripe, herpes oral.

### **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)**

#### Todos los Grados

Frecuentes: Carcinoma de células escamosas de la piel.

#### Grados 3 - 5

Frecuentes: Carcinoma de células escamosas de la piel.

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

#### Todos los grados

Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia.

Frecuentes: Dolor en ganglio linfático.

#### Grados 3 - 5

Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia.

Frecuentes: Anemia, leucopenia.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

#### Todos los grados

Frecuentes: Síndrome de lisis tumoral, hiperuricemia, hipocalcemia.

#### Grados 3 - 5

Frecuentes: Síndrome de lisis tumoral, hipocalcemia.

Poco frecuentes: Hiperuricemia.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos psiquiátricos**

### Todos los grados

Muy frecuentes: Insomnio.

Frecuentes: Depresión, ansiedad.

### Grados 3 - 5

Poco frecuentes: Insomnio, depresión, ansiedad.

## **Trastornos del sistema nervioso**

### Todos los grados

Muy frecuentes: Dolor de cabeza.

### Grados 3 - 5

Poco frecuentes: Dolor de cabeza.

## **Trastornos oculares**

### Todos los grados

Frecuentes: Hiperemia ocular.

## **Trastornos cardiacos**

### Todos los grados

Frecuentes: Fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca.

### Grados 3 - 5

Frecuentes: Fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca.

## **Trastornos vasculares**

### Todos los grados

Frecuentes: Hipertensión.

### Grados 3 - 5

Frecuentes: Hipertensión.

## **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

### Todos los grados

Muy frecuentes: Tos.

Frecuentes: Congestión nasal, rinorrea, dolor orofaríngeo.

### Grados 3 - 5

Poco frecuentes: Tos, dolor orofaríngeo.

## **Trastornos gastrointestinales**

### Todos los grados

Muy frecuentes: Diarrea, estreñimiento.

Frecuentes: Dispepsia, colitis, hemorroides.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## Grados 3 - 5

Frecuentes: Diarrea, colitis.

Poco frecuentes: Estreñimiento, hemorroides.

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

### Todos los grados

Muy frecuentes: Alopecia, prurito.

Frecuentes: Sudores nocturnos, eczema.

### Grados 3 - 5

Poco frecuentes: Prurito, sudores nocturnos.

## **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

### Todos los grados

Muy frecuentes: Artralgias, dolor de espalda.

Frecuentes: Dolor torácico musculoesquelético, dolor en las extremidades, dolor óseo.

### Grado 3 - 5

Frecuentes: Dolor en las extremidades.

Poco frecuentes: Artralgia, dolor de espalda, dolor torácico musculo esquelético, dolor óseo.

## **Trastornos renales y urinarios**

### Todos los grados

Frecuentes: Disuria, incontinencia urinaria.

### Grado 3 - 5

Poco frecuentes: Disuria, incontinencia urinaria.

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

### Todos los grados

Muy frecuentes: Pirexia, astenia.

Frecuentes: Dolor torácico.

### Grado 3 - 5

Frecuentes: Pirexia, astenia.

Poco frecuentes: Dolor torácico.

## **Exploraciones complementarias**

### Todos los grados

Frecuentes: Recuento disminuido de leucocitos, recuento disminuido de neutrófilos, aumento de peso.

### Grado 3 - 5

Frecuentes: Recuento disminuido de leucocitos, recuento disminuido de neutrófilos.

## **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

### Todos los grados

Muy Frecuentes: Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).

### Grado 3 - 5

Muy Frecuentes: Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).

- Con mayor incidencia (diferencia  $\geq 2\%$  entre los grupos de tratamiento). Sólo se notificó la frecuencia más alta observada en los ensayos (basado en los estudios BO21004/pacientes con LLC no tratados previamente, BO21223/pacientes con Ni avanzado no tratados previamente y GAO4753g/pacientes con LNHi refractarios a rituximab)
- † No se han observado reacciones adversas grado 5 con una diferencia  $\geq 2\%$  entre los grupos de tratamiento
- \* Quimioterapia: Clorambucilo en LLC, bendamustina, CHOP, CVP en LNHi incluyendo LF $\S$  observado también durante el tratamiento de mantenimiento con una incidencia al menos 2% mayor en el grupo de Gazyva (BO21223).

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)”.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

#### Interacciones farmacocinéticas

Obinutuzumab no es un sustrato, inhibidor o un inductor de las enzimas citocromo P-450 o uridin difosfato glucuronil transferasa (UGT) y transportadores como glicoproteína-P.

Por lo tanto, no se esperan interacciones farmacocinéticas con medicamentos para los que se conoce que se metabolizan por estos sistemas enzimáticos.

#### Interacciones farmacodinámicas

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

La combinación de obinutuzumab con clorambucilo puede aumentar la neutropenia.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

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

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

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

Se han observado casos de trombocitopenia graves y potencialmente mortales, incluida trombocitopenia aguda (en las 24 horas posteriores a la perfusión), durante el tratamiento con obinutuzumab. Los pacientes con insuficiencia renal (CICr  $< 50$  mL/min) tienen un riesgo mayor de trombocitopenia.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se han notificado también acontecimientos hemorrágicos mortales en el ciclo 1 en pacientes tratados con obinutuzumab. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los acontecimientos hemorrágicos.

Se debe realizar un seguimiento estricto de los pacientes para detectar casos de trombocitopenia, especialmente durante el primer ciclo. También se deben realizar análisis de laboratorio periódicos hasta que se resuelva el acontecimiento y se debe considerar retrasar las dosis en casos de trombocitopenia graves o potencialmente mortales. La transfusión de productos sanguíneos (por ejemplo, plaquetas) según la práctica clínica queda a criterio del facultativo a cargo del tratamiento. También se debe tener en cuenta el uso de todas las terapias concomitantes que posiblemente puedan agravar los acontecimientos relacionados con trombocitopenia, como inhibidores plaquetarios y anticoagulantes, especialmente durante el primer ciclo.

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

Obinutuzumab no se debe administrar en presencia de infecciones activas y se debe proceder con precaución al considerar el uso de obinutuzumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas. Se pueden producir infecciones graves bacterianas, fúngicas y víricas, nuevas o reactivadas, durante el tratamiento con obinutuzumab y una vez finalizado este. Se han notificado casos de infecciones mortales. Los pacientes con escala de valoración acumulativa de enfermedades (CIRS)  $> 6$  y  $\text{ClCr} < 70 \text{ mL/min}$  tienen un riesgo mayor de infecciones, incluyendo las infecciones graves.

### Reactivación de hepatitis B

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



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

### Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas con más frecuencia en los pacientes tratados con obinutuzumab fueron RRI, principalmente durante la perfusión de los primeros 1.000 mg. Se observó una reducción en la incidencia de las RRI de todos los grados, en los pacientes para los que se tomaron todas las medidas necesarias para la prevención de RRI (dosis adecuadas de glucocorticoides, analgésico/antihistamínico oral, omisión de antihipertensivos en la mañana de la primera perfusión y administración de la dosis del día 1 del ciclo 1 a lo largo de 2 días). Las tasas de RRP de grado 3 - 4 (que se observaron en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de la implementación de las medidas de prevención. Se deben seguir las medidas de prevención para reducir las RRP. La incidencia y la gravedad de los síntomas relacionados con la perfusión disminuyeron sustancialmente después de la perfusión de los primeros 1.000 mg, y la mayoría de los pacientes no presentó síntomas de RRP durante las administraciones posteriores de obinutuzumab.

En la mayoría de los pacientes, las RRI fueron de leves a moderadas y se pudieron tratar reduciendo la velocidad de la primera perfusión o suspendiéndola de forma temporal, pero también se notificaron casos de RRI graves y potencialmente mortales que requirieron tratamiento sintomático. Desde el punto de vista clínico, las RRI pueden ser imposibles de distinguir de las reacciones alérgicas mediadas por la inmunoglobulina E (Ige) (por ejemplo, anafilaxis). Los pacientes con una alta carga tumoral (es decir, en LLC con un recuento de linfocitos periféricos elevado [ $>25 \times 10^9/L$ ]) pueden tener un riesgo mayor de presentar RRI graves. Los pacientes con insuficiencia renal (CICr  $< 50$  mL/min), y los pacientes con escala de valoración acumulativa de enfermedades (CIRS)  $> 6$  y CICr  $< 70$  mL/min tienen un riesgo mayor de RRI, incluyendo RRI graves.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se han notificado también casos de síndrome de liberación de citoquinas con obinutuzumab.

Si el paciente presenta una RRI, se debe ajustar la perfusión según el grado de la reacción. En el caso de las RRI de grado 4, se debe detener la perfusión y suspender el tratamiento de forma permanente. En el caso de las RRI de grado 3, se debe interrumpir temporalmente la perfusión y administrar la medicación adecuada para tratar los síntomas. En el caso de las RRI de grado 1 y 2, se debe reducir la velocidad de perfusión y tratar los síntomas de forma adecuada. Una vez resueltos los síntomas, se puede reiniciar la perfusión, salvo después de las RRI de grado 4, a una velocidad que no exceda la mitad de la velocidad anterior y, si el paciente no presenta la misma reacción adversa con la misma gravedad, se puede reanudar el aumento de la velocidad de perfusión a los incrementos e intervalos adecuados para la dosis de tratamiento. Si el paciente no toleró bien la velocidad de perfusión anterior, se deben seguir las instrucciones del ciclo 1, utilizando la velocidad de perfusión del día 1 y día 2.

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

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

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

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

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



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## Mujeres en edad fértil

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

## **8.2. Embarazo**

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## **8.3. Lactancia**

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento y por un periodo de 18 meses después de la última dosis de obinutuzumab.

## **8.4. Fertilidad**

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

## **8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de obinutuzumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

RRP son muy frecuentes durante la primera perfusión de obinutuzumab, y en pacientes que experimenten síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión se debe aconsejar que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas se reduzcan.

## **9. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## **10. SOBREDOSIS**

### **10.1. Signos y síntomas**

No se tiene experiencia de sobredosis en los estudios clínicos en humanos. En estudios clínicos con obinutuzumab, se administraron dosis desde 50 mg hasta 2.000 mg inclusive por perfusión. La incidencia y la intensidad de las reacciones adversas notificadas en estos estudios no parecieron depender de la dosis.

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



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Febrero de 2020