



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6984-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Julio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-011294-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011294-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la corrección de error material que se habría deslizado en la Disposición ANMAT 4723/17, para la especialidad medicinal aprobada mediante Certificado N° 58.130.

Que el error detectado recae en la autorización de los prospectos e información para el paciente.

Que dicho error se considera subsanable, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifíquese el error material detectado en la Disposición ANMAT 4723/17, para la especialidad medicinal aprobada mediante Certificado N° 58.130.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de prospecto obrante en documento GEDO IF-2018-17416261-APN-DERM#ANMAT y de información para el paciente obrante en documento GEDO IF2018-17416790-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.130 siempre que e mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por Mesa de Entradas, notificase al interesado y hágase entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto y la información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos; cumplido, archívese.

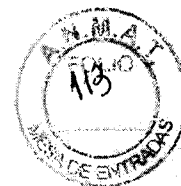
Expediente N°: 1-0047-0000-011294-17-1

fr

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.07.11 09:24:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI
30715117564
Date: 2018.07.11 09:24:29 -03'00'



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Gazyva®
Obinutuzumab
Autorizado Bajo condiciones especiales

Roche

Concentrado para solución para infusión intravenosa

Industria Alemana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial de 50 ml contiene una dosis única de 1.000 mg de obinutuzumab en 40 ml de concentrado líquido (25 mg/ml), en un excipiente compuesto por: L-histidina 57,6 mg, L-histidina clorhidrato monohidrato 89,6 mg, dihidrato de trehalosa 3.632 mg, poloxámero 188: 8 mg y agua para inyectables c.s.p 40 ml.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Indicaciones

Leucemia Linfática Crónica (LLC)

Gazyva está indicado, en combinación con clorambucilo, para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC), no tratados previamente y con comorbilidades para los que el tratamiento con fludarabina a dosis plena no es adecuado (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

Linfoma Folicular (LF)

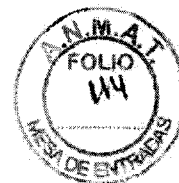
Gazyva está indicado en combinación con bendamustina, seguido de un tratamiento de mantenimiento con Gazyva (que no supere los dos años), para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF), que no hayan respondido a un tratamiento con rituximab, o a un esquema terapéutico que contenga rituximab, o que hayan presentado progresión de la enfermedad (PE) durante o después de dicho tratamiento.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARTÍNEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
página 1 de 46

IE 2018-1416261-APN-DERM#ANMAT



Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: L01XC15.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante anti-CD20 humanizado Tipo II del isotipo IgG1 modificado mediante glicoingeniería. Está específicamente dirigido al asa extracelular del antígeno transmembrana CD20 en la superficie de linfocitos pre-B y B maduros malignos y no malignos, pero no en células madres hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales u otros tejidos normales. La modificación mediante glicoingeniería de la parte Fc de obinutuzumab aumenta la afinidad por los receptores FcγRIII en células efectoras inmunes, tales como células NK (*natural killer*), macrófagos y monocitos, en comparación con los anticuerpos que no han sido modificados mediante glicoingeniería.

En estudios no clínicos, Gazyva induce la muerte celular directa y actúa como mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y de la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA) a través de la incorporación de células efectoras inmunes FcγRIII positivas. Además, *in vivo* obinutuzumab media un bajo grado de citotoxicidad dependiente de complemento (CDC). En comparación con el anticuerpo Tipo I, obinutuzumab, un anticuerpo Tipo II, se caracteriza por una mayor inducción de muerte celular directa con una reducción concomitante de la CDC a una dosis equivalente. Obinutuzumab, anticuerpo modificado por glicoingeniería, se caracteriza por una mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y fagocitosis (FCDA) en comparación con los anticuerpos no modificados por glicoingeniería a una dosis equivalente. En modelos con animales, obinutuzumab media una potente depleción de células B y eficacia antitumoral.

En el estudio clínico pivotal BO21004/CLL11, el 91% (40 de 44) de los pacientes evaluables tratados con Gazyva experimentó depleción de células B (definido como recuento de células B CD19+ <0,07 x 10⁹/l) al finalizar el período 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% (14 de 40) de los pacientes sin progresión de la enfermedad y en el 13% (5 de 40) con progresión de la enfermedad.

Eficacia clínica y seguridad

Leucemia Linfática Crónica

Se llevó a cabo un estudio clínico de Fase III, internacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado, en dos etapas y tres grupos de tratamiento (BO21004/CLL11), para investigar la eficacia y la seguridad de Gazyva más clorambucilo (GC1b) en comparación con rituximab más clorambucilo (RC1b) o clorambucilo (Clb) en monoterapia, en pacientes con leucemia linfática crónica no tratados previamente y con comorbilidades.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

2

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-17416261-APN-DERM#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APROBADA
Página 2 de 46



Previo a la inclusión, los pacientes debían tener LLC CD20+ demostrada, y una o ambas de las siguientes patologías coexistentes: puntuación de comorbilidad de acuerdo con la Escala CIRS mayor a 6 o función renal reducida con un valor de clearance de creatinina (CICr) <70 ml/min.

Se excluyeron los pacientes con disfunción hepática, pruebas de función hepática Grado 3 según Criterios terminológicos comunes para reacciones adversas del *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE) AST, ALT >5 veces el LSN durante >2 semanas; bilirrubina >3 veces el LSN y disfunción renal (CICr <30 ml/min). También se excluyeron aquellos con una puntuación de 4 en la escala CIRS por insuficiencia en uno o varios órganos individuales o sistemas, a excepción de los sistemas que incluyen ojos, oídos, nariz, garganta y laringe.

Un total de 781 pacientes fueron asignados en forma aleatoria en el tratamiento con Gazyva más clorambucilo, rituximab más clorambucilo o clorambucilo en monoterapia, en una proporción de 2:2:1, respectivamente. En la etapa 1a se comparó Gazyva más clorambucilo con clorambucilo en monoterapia en 356 pacientes, y en la etapa 2 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 a 3.

En la mayoría de los pacientes, Gazyva se administró por vía intravenosa con una dosis inicial de 1.000 mg en el día 1, día 8 y día 15 del primer ciclo de tratamiento. A fin de reducir la cantidad de reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes, se realizó una modificación y 140 recibieron la primera dosis de Gazyva en 2 días (el día 1 [100 mg] y el día 2 [900 mg]) (*véanse Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias*). En los ciclos de tratamiento posteriores (ciclos 2 a 6), los pacientes recibieron 1.000 mg de Gazyva solamente el día 1. La dosis oral de clorambucilo fue de 0,5 mg/kg de peso corporal el día 1 y el día 15 en todos los ciclos de tratamiento (1 a 6).

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

La mediana de la puntuación de comorbilidad fue de 8 y el 76% de los pacientes incorporados tenía una puntuación de comorbilidad superior a 6. La mediana estimada del CICr fue de 62 ml/min y el 66% tenía CICr <70 ml/min. El 42% de los pacientes incluidos tenían tanto un CICr <70 ml/min como una puntuación de comorbilidad mayor de 6. El 34% se incluyó sólo por su puntuación de comorbilidad, y el 23% sólo por su función renal reducida.

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

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

3

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
APODERADA
página 3 de 46

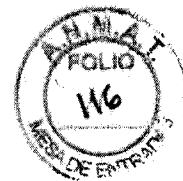


Tabla 1. Resumen de datos de eficacia del estudio BO21004/CLL11.

	Etapa 1a		Etapa 2	
	Clorambucilo n = 118	Gazyva + clorambucilo n = 238	Rituximab + clorambucilo n = 330	Gazyva + clorambucilo n = 333
	Mediana de tiempo de observación 22,8 meses		Mediana de tiempo de observación 18,7 meses	
Variable principal				
Sobrevida libre de progresión evaluada por el Investigador (SLP-INV)^a				
Cantidad de pacientes con eventos (%)	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Mediana de duración de sobrevida libre de progresión (meses)	11,1	26,7	15,2	26,7
Indice de riesgo (HR: <i>Hazard ratio</i>) (IC del 95%)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificada) ^b	<0,0001		<0,0001	
Variables secundarias destacables				
Sobrevida libre de progresión evaluada por el Comité de Revisión Independiente (SLP-CRI)^a				
Cantidad de pacientes con eventos (%)	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Mediana de duración de sobrevida libre de progresión (meses)	11,2	27,2	14,9	26,7
Indice de riesgo (HR: <i>Hazard ratio</i>) (IC del 95%)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificada) ^b	<0,0001		<0,0001	

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

4

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANPESDA R. MARGARITE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA



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

	Etapa 1a		Etapa 2	
	Clorambucilo n = 118	Gazyva + clorambucilo n = 238	Rituximab + clorambucilo n = 330	Gazyva + clorambucilo n = 333
	Mediana de tiempo de observación 22,8 meses		Mediana de tiempo de observación 18,7 meses	
Tasa de respuesta al final del tratamiento				
Cantidad de pacientes incluidos en el análisis	118	238	329	333
Pacientes que respondieron al tratamiento (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Pacientes que no respondieron al tratamiento (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Diferencia en tasa de respuesta (IC del 95%)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
Valor de p (Prueba de Chi-cuadrado)	<0,0001		0,0001	
Cantidad de pacientes que respondieron al tratamiento completo ^c (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
Remisión molecular al final del tratamiento^d				
Cantidad de pacientes incluidos en el análisis	90	168	244	239
ERM negativa ^e (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
ERM positiva ^f (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
Diferencia en tasa ERM, (IC del 95%)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

5

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.339.789
DIRECTOR TECNICO

IF-2018-116261-APN-DERM#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
pagina 5 de 46



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

	Etapa 1a		Etapa 2	
	Clorambucilo n = 118	Gazyva + clorambucilo n = 238	Rituximab + clorambucilo n = 330	Gazyva + clorambucilo n = 333
	Mediana de tiempo de observación 22,8 meses		Mediana de tiempo de observación 18,7 meses	
Sobrevida libre de eventos				
Cantidad de pacientes con eventos (%)	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0%)	118 (35,4%)
Mediana de duración hasta el evento (meses)	10,8	26,1	14,3	26,1
Índice de riesgo (HR: <i>Hazard ratio</i>) (IC del 95%)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificada) ^b	<0,0001		<0,0001	
Tiempo hasta nuevo tratamiento antileucémico				
Cantidad de pacientes con eventos (%)	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Mediana de duración de evento (meses)	14,8	-	30,8	-
Índice de riesgo (HR: <i>Hazard ratio</i>) (IC del 95%)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificada) ^b	<0,0001		<0,0018	

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

6

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-17416261-APN-DERM#ANMAT
ANDREA P. MANSARDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
APODERADA
página 6 de 46



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

	Etapa 1a		Etapa 2	
	Clorambucilo n = 118	Gazyva + clorambucilo n = 238	Rituximab + clorambucilo n = 330	Gazyva + clorambucilo n = 333
	Mediana de tiempo de observación 22,8 meses		Mediana de tiempo de observación 18,7 meses	
Sobrevida global				
Cantidad de pacientes con eventos (%)	24 (20,3%)	22 (9,2%)	41 (12,4%)	28 (8,4%)
Mediana de duración hasta el evento (meses)	NA	NA	NA**	NA**
Índice de riesgo (HR: Hazard ratio) (IC del 95%)	0,41 [0,23; 0,74]		0,66 [0,41; 1,06]**	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificada) ^b	0,0022		0,0849**	

IC: intervalo de confianza; ERM: enfermedad residual mínima; NA: No alcanzado; ** Datos no maduros todavía.

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

^b Estratificado al inicio, según estadio de *Binet*.

^c Incluye 11 pacientes en el grupo Gazyva + Clorambucilo con respuesta completa, con recuperación medular incompleta.

^d Combinación de sangre y médula ósea.

^e Negatividad de la ERM definida como un resultado por debajo de 0,0001.

^f Incluye pacientes con ERM positiva y otros que presentaron progresión o murieron antes del final del tratamiento.

La sobrevida global de la etapa 1a se presenta en la Figura 2. La sobrevida global de la etapa 2 continuará bajo seguimiento. Los resultados de sobrevida libre de progresión del análisis de subgrupos (es decir, sexo, edad, estadios de *Binet*, CICr, puntuación de comorbilidad de acuerdo con la Escala CIRS, beta-2-microglobulina, estado de IGVH, anomalías cromosómicas, recuento de linfocitos al inicio) estuvieron de acuerdo con los resultados observados en la población por intención de tratar. El riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte fue menor en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo (GC1b) que en el que recibió rituximab más clorambucilo (RC1b) y en el grupo tratado con clorambucilo en monoterapia (C1b), en todos los subgrupos, excepto en el subgrupo de pacientes con delección 17p. En el pequeño subgrupo de pacientes con delección 17p sólo se observó una tendencia positiva comparado con clorambucilo (HR=0,42, p=0,0892); no se registró beneficio comparado con RC1b. Por subgrupos, la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte osciló desde 92% a 58% para GC1b frente a C1b en monoterapia y 72% a 29% para GC1b frente a RC1b.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

7

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.236.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDRÉS S. INANZARICEN-DERM#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
página 7 de 46

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión evaluada por el Investigador en la etapa 1a.

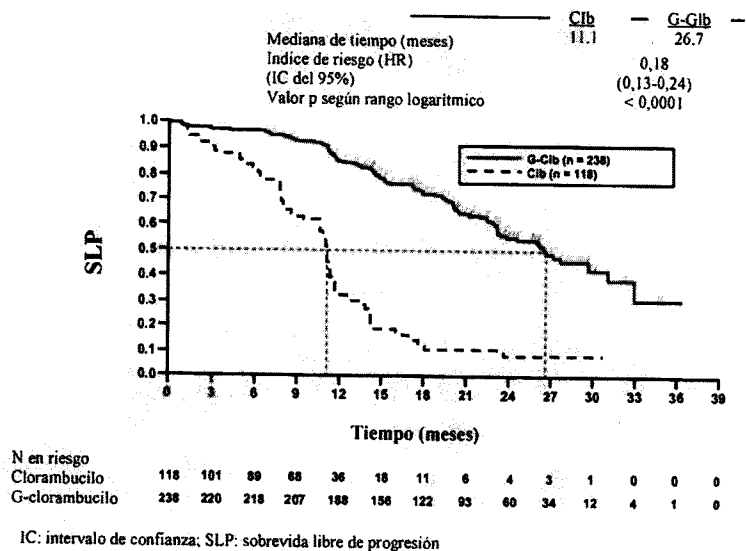
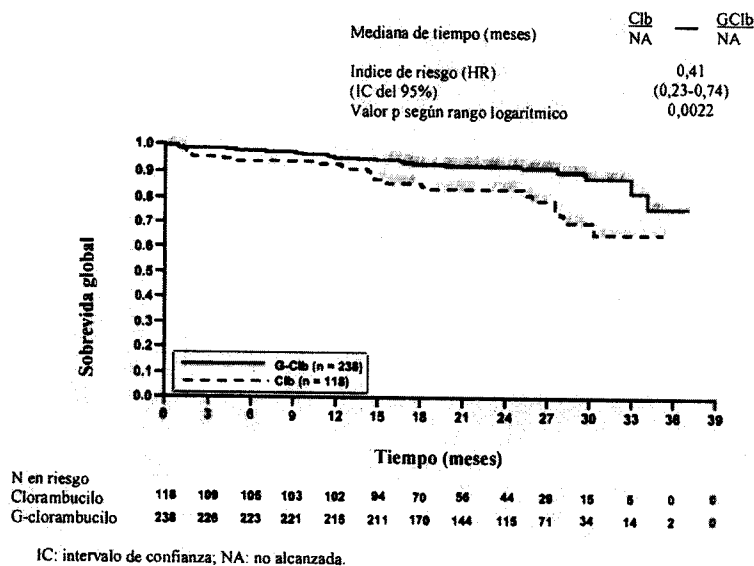


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global en la etapa 1a.

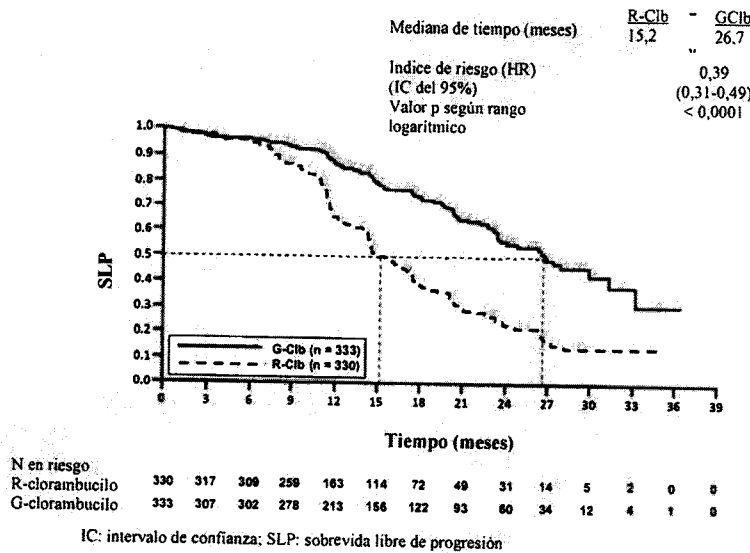


Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.788
DIRECTOR TÉCNICO

IE-2018-17410261-APN-DERM#ANMAT
ANDREA M. MARCARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
página 8 de 46


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión evaluada por el Investigador en la etapa 2.

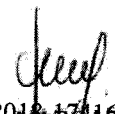


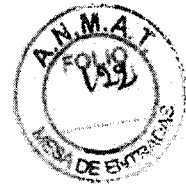
Calidad de vida: En los cuestionarios QLQC30 y QLQ-CLL-16 que fueron completados durante el período de tratamiento, no se observaron diferencias sustanciales en ninguna de las subescalas. Los datos durante el seguimiento son limitados, especialmente los del grupo tratado con clorambucilo en monoterapia. Sin embargo, hasta la fecha no se han detectado variaciones esenciales en la calidad de vida durante el seguimiento.

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

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTO
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARCANO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA
 página 9 de 46



Linfoma no Hodgkin – Linfoma Folicular

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

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

Gazyva se administró por infusión intravenosa como una dosis única de 1.000 mg en el día 1, día 8 y día 15 del ciclo 1, el día 1 de los ciclos 2-6, y en pacientes que no tuvieron progresión de la enfermedad, una vez cada dos meses durante dos años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurriera primero). Bendamustina se administró en forma intravenosa, los días 1 y 2 para todos los ciclos de tratamiento (ciclos 1-6) a razón de 90 mg/m²/día en combinación con Gazyva o 120 mg/m²/día en monoterapia. En pacientes tratados con G+B, el 79,4% de los pacientes recibió los seis ciclos de tratamiento en comparación con el 66,7% de los del grupo B.

El análisis principal basado en la evaluación del Comité de Revisión Independiente (CRI) mostró una reducción estadísticamente significativa del 45% en el riesgo de progresión de la enfermedad (PE) o muerte, en pacientes con LNHi que recibieron G+B seguido de Gazyva en mantenimiento, en comparación con aquellos tratados con bendamustina en monoterapia. La reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte observada en la población LNHi está impulsada por el subgrupo de pacientes con LF.

La mayoría de los pacientes del estudio GAO4753g/GADOLIN tenía linfoma folicular (LF) (81,1%). Los resultados de eficacia de la población con linfoma folicular se muestran en la Tabla 2. El 11,6% de los pacientes tenía linfoma de la zona marginal (LZM) y el 7,1% linfoma linfocítico pequeño (LLP).

Tabla 2. Resumen de datos de eficacia del estudio GAO4753g/GADOLIN en pacientes con LF.

	Bendamustina n = 166	Gazyva + bendamustina seguido de Gazyva en mantenimiento n = 155
	Mediana de tiempo de observación: 20 meses	Mediana de tiempo de observación: 22 meses
Variable principal en población con LF		
<i>Sobrevida libre de progresión evaluada por el Comité de Revisión Independiente (SLP-CRI)</i>		
Cantidad de pacientes con eventos (%)	90 (54,2%)	54 (34,8%)
Mediana de duración de supervivencia libre de progresión (meses) (IC del 95%)	13,8 (11,4; 16,2)	NA (22,5; 0)
Índice de riesgo (HR: <i>Hazard ratio</i>) (IC del 95%)	0,48 [0,34; 0,68]	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificada)*	<0,0001	
Variables secundarias		
<i>Sobrevida libre de progresión evaluada por el Investigador (SLP-INV)</i>		
Cantidad de pacientes con eventos (%)	102 (61,4%)	62 (40,0%)
Mediana de duración de supervivencia libre de progresión (meses) (IC del 95%)	13,7 (11,0; 15,5)	29,2 (17,5; 0)
Índice de riesgo (HR: <i>Hazard ratio</i>) (IC del 95%)	0,48 [0,35; 0,67]	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificada)*	<0,0001	

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

11

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 3336.789
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-1741426-AR-
ANDREA M. MARIN
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA
página 11 de 46



Tabla 2. Resumen de datos de eficacia del estudio GAO4753g/GADOLIN en pacientes con LF. (Continuación).

	Bendamustina n = 166	Gazyva + bendamustina seguido de Gazyva en mantenimiento n = 155
	Mediana de tiempo de observación: 20 meses	Mediana de tiempo de observación: 22 meses
Mejor respuesta global evaluada por el Comité de Revisión Independiente (MRG-CRI)**		
Cantidad de pacientes incluidos en el análisis	161	153
Pacientes que respondieron al tratamiento (%) (RC/RP)	124 (77,0%)	122 (79,7%)
Diferencia en tasa de respuesta (IC del 95%)	2,72 [-6,74; 12,18]	
Valor de p (Test de <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>)	0,6142	
Cantidad de pacientes con respuesta completa (%)	31 (19,3%)	24 (15,7%)
Cantidad de pacientes con respuesta parcial (%)	93 (57,8%)	98 (64,1%)
Cantidad de pacientes con enfermedad estable (%)	18 (11,2%)	13 (8,5%)
Duración de la respuesta evaluada por el Comité de Revisión Independiente (DR-CRI)		
Cantidad de pacientes incluidos en el análisis	127	122
Cantidad de pacientes con evento (%)	74 (58,3%)	36 (29,5%)
Mediana de duración de DR (meses) (IC del 95%)	11,9 (8,8; 13,6)	NA (25,4; 0)
Índice de riesgo (HR: <i>Hazard ratio</i>) (IC del 95%)	0,36 [0,24; 0,54]	

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

12

LUIS ALBERTO CRESPO
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.765
DIRECTOR TÉCNICO

JE-2018-1741626-ANMAT
ANDRÉS P. MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA
página 12 de 46



Tabla 2. Resumen de datos de eficacia del estudio GAO4753g/GADOLIN en pacientes con LF. (Continuación).

	Bendamustina n = 166	Gazyva + bendamustina seguido de Gazyva en mantenimiento n = 155
	Mediana de tiempo de observación: 20 meses	Mediana de tiempo de observación: 22 meses
Sobrevida global (aún no madura)		
Cantidad de pacientes con evento (%)	36 (21,7%)	25 (16,1%)
Mediana de duración hasta el evento (meses)	NA	NA
Índice de riesgo (HR: <i>Hazard ratio</i>) (IC del 95%)	0,71 [0,43; 1,19]	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificada)*	0,1976	

IC: intervalo de confianza; NA: No alcanzado.

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

** Mejor respuesta dentro de los 12 meses del inicio del tratamiento.

En la población no-LF el índice de riesgo (HR) de la SLP evaluada por el CRI fue 0,94 [IC del 95%: 0,49; 1,90]. No se pueden establecer conclusiones definitivas sobre la eficacia en las subpoblaciones con LZM y LLP.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

13

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.135.785
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA JIMÉNEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

página 13 de 46

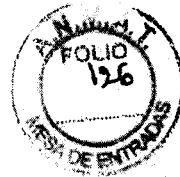


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión evaluada por el CRI en pacientes con linfoma folicular.

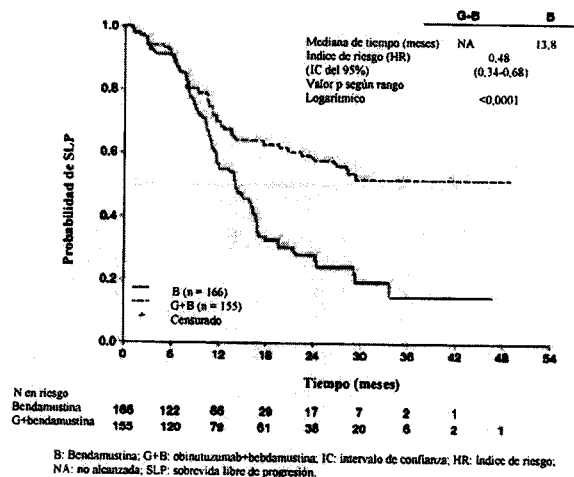
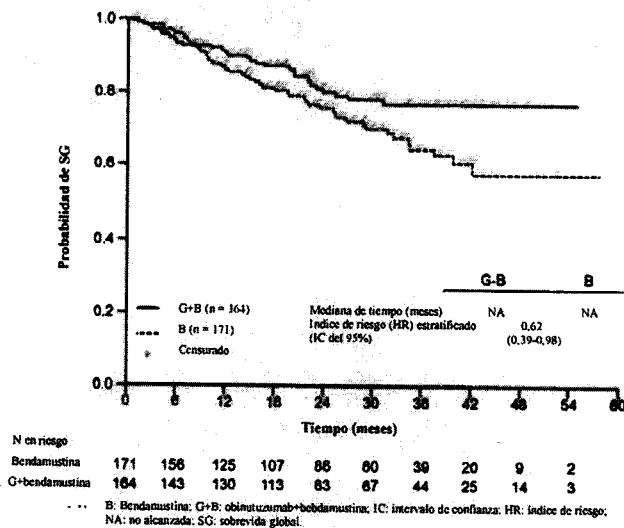


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global en pacientes con linfoma folicular.



Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

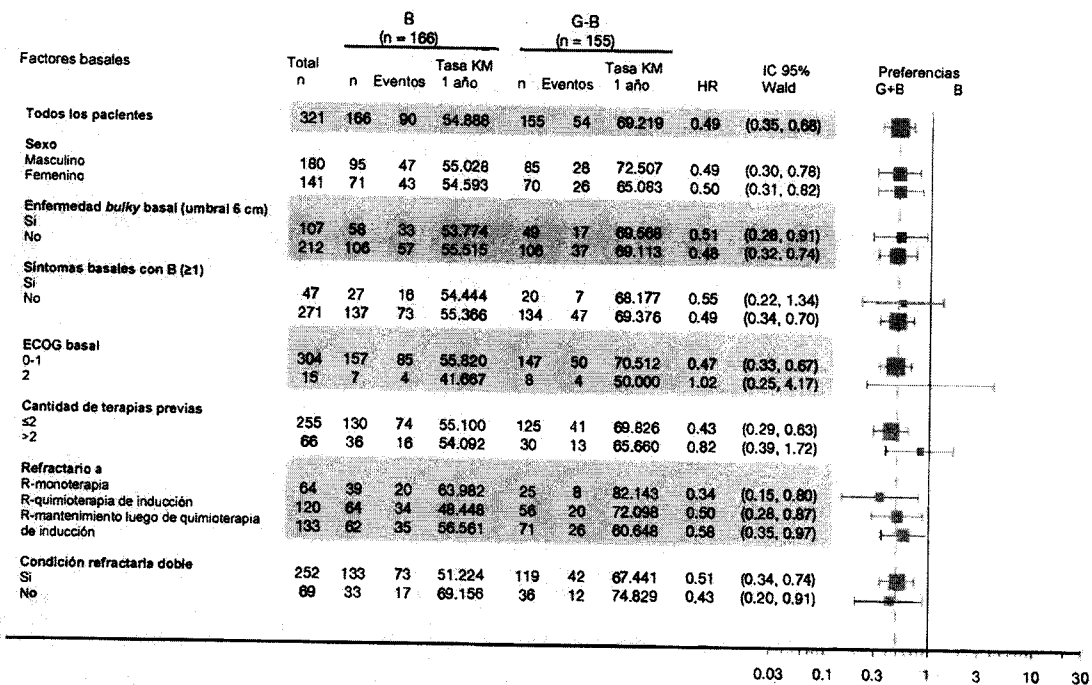
IF-2018-17416251-APN-DERM#ANMAT
ANDREA B. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
página 14 de 46



Se realizó un análisis *post hoc* 8 meses después del corte de datos del análisis primario. Con una mediana de observación de 24,1 meses en pacientes con linfoma folicular, 48 (28,1%) en el grupo B y 30 (18,3%) en el grupo G+B, habían fallecido. En este análisis *post hoc*, la mejora observada en la SG con G+B fue respaldada por un índice de riesgo (HR) estratificado para la SG de 0,62 (IC del 95%: 0,39; 0,98). La mediana de sobrevida global (SG) aún no ha sido alcanzada en ningún grupo. Los resultados de SLP en el análisis *post hoc* son coherentes con el análisis primario y su significación no varía, y el perfil de seguridad es análogo con el análisis primario.

Resultados de los análisis de los subgrupos: En general los resultados de los análisis de los subgrupos fueron coherentes con los observados en la población con LF, avalados por la solidez de los resultados globales.

Figura 6. Sobrevida libre de progresión en pacientes del subgrupo con linfoma folicular evaluada por el CRI*.



Índice de riesgo (HR) no estratificado demostrado. Eje X con escala logarítmica.

B: bendamustina; IC: intervalo de confianza; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G+B: obinutuzumab+bendamustina; HR: índice de riesgo; KM: Kaplan-Meier; R: rituximab.

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

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

15

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-1741626-APN-DERM#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 10.139.067
ROBERTA
página 15 de 46



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

Inmunogenicidad

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

Los pacientes que fueron parte del estudio pivotal BO21004/CLL11 fueron evaluados en múltiples puntos de tiempo para determinar los niveles de anticuerpos antiterapéuticos (ATA) a Gazyva. En aquéllos tratados con Gazyva, 8 de 140 pacientes en la fase aleatorizada y 2 de 6 en la fase preinclusión presentaron resultados positivos para ATA a los 12 meses de seguimiento. De éstos, ninguno experimentó reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad que se consideraran relacionadas con ATA, ni se vio afectada su respuesta clínica.

En el estudio pivotal para LNHi, GAO4753g, dos pacientes del grupo G+B tuvieron una evaluación HAHA (Anticuerpo Humano Anti-Humano) positiva al inicio y experimentaron RRI. Ningún paciente desarrolló HAHA a Gazyva durante o después del tratamiento con Gazyva.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Gazyva en los diferentes grupos de la población pediátrica con leucemia linfática crónica y linfoma folicular (*véase Posología y formas de administración, Población pediátrica*).

Propiedades farmacocinéticas

Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional para analizar los datos farmacocinéticos en 469 pacientes con LNHi, 342 con LLC y 130 con DBLC tratados con obinutuzumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia en estudios de Fases I, II y III.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

16

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-17416261-APN-DERM#ANMAT
ANDREA R. MARSARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
RECIBIDA
página 16 de 46



Absorción

Obinutuzumab es administrado por vía intravenosa. No se han realizado estudios con otras vías de administración. A partir del modelo farmacocinético poblacional, después de la infusión del día 1 del ciclo 6 en pacientes con LLC, el valor medio estimado de $C_{m\acute{a}x}$ fue de 465,7 $\mu\text{g/ml}$ y el del $\text{ABC}(\tau)$ de 8.961 $\mu\text{g}\cdot\text{día/ml}$; en los pacientes con LNHi la mediana de $C_{m\acute{a}x}$ estimada fue de 539,3 $\mu\text{g/ml}$ y el valor del $\text{ABC}(\tau)$ de 10.956 $\mu\text{g}\cdot\text{día/ml}$.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución en el compartimiento central, 2,98 litros en pacientes con LLC y 2,97 litros 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 clearance de obinutuzumab es de aproximadamente 0,11 litros/día en pacientes con LLC y de 0,08 litros/día en aquéllos con LNHi con un promedio de vida media de eliminación de 26,4 días en pacientes con LLC y de 36,8 días en quienes tienen LNHi.

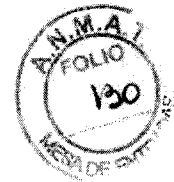
La eliminación de obinutuzumab comprende dos vías paralelas que describen el clearance, una vía lineal y otra no lineal que cambia en función del tiempo. Durante el tratamiento inicial, predomina la vía de clearance de tiempo variable no lineal y es consecuentemente la vía de clearance principal. A medida que el tratamiento continúa, el impacto de esta vía disminuye y predomina la vía de clearance lineal. Esto es indicativo de la distribución del fármaco de acuerdo con el objetivo (DMAO), 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 DMAO en la farmacocinética es minimizado.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

17

LUIS ALBERTO CREST,
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-7416261-APN-DERM#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.39.067
APODERADA
página 17 de 46



Relaciones farmacocinéticas / farmacodinámicas

En el análisis farmacocinético poblacional, se comprobó que el sexo es una covariable que explica parte de la variabilidad entre pacientes, con un clearance en estado estacionario 18% mayor (CL_{ee}) y un volumen de distribución (V) 19% mayor en pacientes de sexo masculino. No obstante, los resultados del análisis poblacional han mostrado que las diferencias en exposición no son significativas, en pacientes con LLC con una mediana estimada de ABC y C_{máx} de 11.282 µg·día/ml y 578,9 µg/ml en pacientes de sexo femenino y de 8.451 µg·día/ml y 432,5 µg/ml en los de sexo masculino, respectivamente, en el ciclo 6; y en aquéllos con LNHi con una mediana estimada de ABC y C_{máx} de 13.172 µg·día/ml y 635,7 µg/ml en pacientes de sexo femenino y de 9.769 µg·día/ml y 481,3 µg/ml en los de sexo masculino, respectivamente, lo que indica que no es necesario ajustar la dosis según el sexo del paciente.

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de obinutuzumab en esta población.

Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional de obinutuzumab mostró que la edad no afecta su farmacocinética. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de obinutuzumab entre pacientes menores de 65 años de edad (n=375), entre 65 y 75 años (n=265) y mayores de 75 años (n=171).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

No se efectuaron estudios específicos en animales para evaluar el efecto de obinutuzumab en la fertilidad. En ensayos de toxicidad con dosis repetidas no se observaron efectos adversos en los órganos reproductivos de monos *cynomolgus* machos y hembras.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

18

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-1746261-APN-DERM#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
página 18 de 46



Un estudio de toxicidad mejorado sobre el desarrollo pre y posnatal en monos *cynomolgus* preñados no mostró evidencia de efectos teratogénicos. Sin embargo, una dosis semanal de obinutuzumab desde el día 20 posterior al coito hasta el parto dio como resultado una depleción completa de células B en las crías con dosis intravenosas semanales de obinutuzumab de 25 y 50 mg/kg (2 a 5 veces la exposición clínica basada en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC). La exposición de las crías en el día 28 posparto sugiere que obinutuzumab puede atravesar la barrera placentaria. Las concentraciones séricas en lactantes en el día 28 posterior al parto se encontraban en el intervalo de concentraciones del suero materno, mientras que las concentraciones en la leche materna el mismo día eran muy bajas (menos de 0,5% de los niveles séricos maternos correspondientes), lo cual sugiere que la exposición de las crías se debe haber producido en el útero. Los recuentos de células B regresaron a niveles normales y la función inmunológica fue recuperada dentro de los 6 meses posteriores al parto.

En un estudio de 26 semanas de duración realizado en monos *cynomolgus*, se registraron reacciones de hipersensibilidad y se atribuyeron al reconocimiento como extraño del anticuerpo humanizado (basado en una exposición clínica de 0,7 a 6 veces sobre los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC en estado estacionario después de la administración semanal de 5, 25 y 50 mg/kg). Los hallazgos incluían 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 serosa/adventicial. Estas reacciones llevaron a la interrupción no programada del tratamiento con obinutuzumab de 6/36 animales durante las fases de dosificación y recuperación; estos cambios fueron parcialmente reversibles. No se verificó toxicidad renal con relación causal atribuible a obinutuzumab en seres humanos.

Posología y formas de administración

El reemplazo por cualquier otro agente biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Gazyva debe ser administrado bajo la estrecha supervisión de un médico experimentado, y en un entorno que disponga en forma inmediata de un equipo completo de reanimación.

Posología

Profilaxis y premedicación para Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

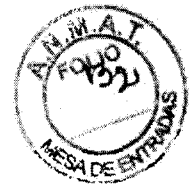
Los pacientes con una alta carga tumoral y/o un recuento alto de linfocitos en circulación ($> 25 \times 10^9/l$) y/o insuficiencia renal ($ClCr < 70$ ml/min), se consideran en riesgo de SLT y deben recibir profilaxis. Dicha profilaxis debe constar de una adecuada hidratación y administración de uricostáticos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

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

19

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA ROMAN
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODEADA
página 19 de 46



Profilaxis y premedicación para Reacciones Relacionadas con la Infusión (RRI)

La premedicación para reducir el riesgo de las RRI se describe en las Tablas 3 y 4 (véase también *Precauciones y advertencias*). La premedicación con corticosteroides está recomendada en pacientes con LF y es obligatoria para pacientes con LLC en el primer ciclo (véase *Tabla 3*). La premedicación para infusiones posteriores y otra premedicación se deben administrar como se describe a continuación.

Durante las infusiones intravenosas de Gazyva, el paciente puede presentar hipotensión como síntoma de RRI. Por lo tanto, se debe considerar la suspensión de los tratamientos antihipertensivos desde 12 horas previas a la infusión de Gazyva, durante el procedimiento y la primera hora posterior a la administración (véase *Precauciones y advertencias*).

Tabla 3. Premedicación que se debe administrar antes de la infusión de Gazyva para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en pacientes con LLC (véase *Precauciones y advertencias*).

Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que requieren premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1: Día 1	Todos los pacientes	Corticosteroide intravenoso ¹ (obligatorio)	Debe finalizar por lo menos 1 hora antes de la infusión de Gazyva
		Analgésico/antipirético oral ²	Como mínimo 30 minutos antes de la infusión de Gazyva
		Antihistamínico ³	
Ciclo 1: Día 2	Todos los pacientes	Corticosteroide intravenoso ¹ (obligatorio)	Debe finalizar por lo menos 1 hora antes de la infusión de Gazyva
		Analgésico/antipirético oral ²	Como mínimo 30 minutos antes de la infusión de Gazyva
		Antihistamínico ³	

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.398.789
DIRECTOR TÉCNICO

IF 2018-1745260 DE PN-DERM#ANMAT
ANDREA ROSA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
página 20 de 46

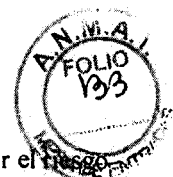


Tabla 3. Premedicación que se debe administrar antes de la infusión de Gazyva para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en pacientes con LLC (véase Precauciones y advertencias). (Continuación).

Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que requieren premedicación	Premedicación	Administración
Todas las infusiones posteriores	Pacientes sin RRI durante la infusión anterior	Analgésico/ antipirético oral ²	Como mínimo 30 minutos antes de la infusión de Gazyva
	Pacientes con RRI (Grados 1 o 2) en la infusión anterior	Analgésico/ antipirético oral ² Antihistamínico ³	
	Pacientes con RRI de Grado 3 en la infusión anterior, o Pacientes con recuentos de linfocitos >25 x 10 ⁹ /l antes del siguiente tratamiento	Corticosteroide intravenoso ¹	Debe finalizar por lo menos 1 hora antes de la infusión de Gazyva
		Analgésico/ antipirético oral ² Antihistamínico ³	Como mínimo 30 minutos antes de la infusión de Gazyva

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

No se debe administrar hidrocortisona, ya que no ha sido efectiva en la reducción de las tasas de RRI.

² Por ejemplo, 1.000 mg de acetaminofeno/paracetamol.

³ Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

21

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-17416261-APN-DERM#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
BOB P. RADA
página 27 de 46



Tabla 4. Premedicación que se debe administrar antes de la infusión de Gazyva para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en pacientes con LF (véase Precauciones y advertencias).

Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que requieren premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1: Día 1	Todos los pacientes	Corticosteroide intravenoso ¹ (recomendado)	Debe finalizar por lo menos 1 hora antes de la infusión de Gazyva
		Analgésico/antipirético oral ²	Como mínimo 30 minutos antes de la infusión de Gazyva
		Antihistamínico ³	
Todas las infusiones posteriores	Pacientes sin RRI durante la infusión anterior	Analgésico/ antipirético oral ²	Como mínimo 30 minutos antes de la infusión de Gazyva
	Pacientes con RRI (Grados 1 o 2) en la infusión anterior	Analgésico/ antipirético oral ² Antihistamínico ³	
	Pacientes con RRI de Grado 3 en la infusión anterior, o Pacientes con recuentos de linfocitos >25 x 10 ⁹ /l antes del siguiente tratamiento	Corticosteroide intravenoso ¹	Debe finalizar por lo menos 1 hora antes de la infusión de Gazyva
		Analgésico/ antipirético oral ² Antihistamínico ³	Como mínimo 30 minutos antes de la infusión de Gazyva

¹ 100 mg de prednisona/prednisolona o 20 mg de dexametasona u 80 mg de metilprednisolona. No se debe administrar hidrocortisona, ya que no ha sido efectiva en la reducción de las tasas de RRI.
² Por ejemplo, 1.000 mg de acetaminofeno/paracetamol.
³ Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.388.789
 DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA ZAMBRANO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 11.139.067
 APODERADA
 página 22 de 46



Dosis

Leucemia Linfática Crónica (LLC, en combinación con clorambucilo)

Las dosis recomendadas de Gazyva en combinación con clorambucilo para pacientes con LLC se indican en la Tabla 5; para mayor información sobre la dosis de clorambucilo véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*.

Ciclo 1: La dosis recomendada de Gazyva asociada con clorambucilo es de 1.000 mg, administrados el día 1 y el día 2 (o continuación del día 1), y en el día 8 y día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días.

Se deben preparar dos bolsas para la primera dosis (100 mg para la primera infusión y 900 mg para la segunda infusión). Si la dosis de 100 mg se completa sin modificarse la velocidad de infusión o sin interrupciones, la dosis de 900 mg se podrá administrar el mismo día (sin retraso en la dosis), siempre que estén dadas las condiciones, el tiempo adecuado y la supervisión médica estén disponibles durante toda la infusión. Si durante los primeros 100 mg se produjera algún cambio en la velocidad de infusión o interrupción, la infusión de 900 mg se debe administrar al día siguiente.

Ciclos 2 al 6: La dosis recomendada de Gazyva en combinación con clorambucilo es de 1.000 mg administrada en el día 1 de cada ciclo.

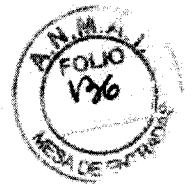
Tabla 5. Dosis de Gazyva que se debe administrar durante 6 ciclos de tratamiento de 28 días de duración cada uno para pacientes con LLC.

Ciclos	Día de tratamiento	Dosis de Gazyva
Ciclo 1	Día 1	100 mg
	Día 2 o continuación del Día 1	900 mg
	Día 8	1.000 mg
	Día 15	1.000 mg
Ciclos 2 - 6	Día 1	1.000 mg

¹ Véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas* para información sobre la dosis de clorambucilo.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

IE-2018-746251-ADN-
ANDREA R. MARIN#ADN-
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
página 23 de 46



Duración del tratamiento

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

Retrasos y omisiones de dosis

Si se omite una dosis prevista de Gazyva, la misma debe ser administrada lo antes posible; no se debe esperar hasta el momento de la próxima dosis programada. El intervalo de tratamiento predeterminado para Gazyva debe ser mantenido entre las dosis.

Linfoma Folicular (LF)

Las dosis recomendadas de Gazyva en combinación con bendamustina para pacientes con LF se indican en la Tabla 6; para mayor información sobre la dosis de bendamustina véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*.

Fase de inducción (en combinación con bendamustina)

Ciclo 1: La dosis recomendada de Gazyva en combinación con bendamustina es de 1.000 mg administrados el día 1, día 8 y día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días.

Ciclos 2 al 6: La dosis recomendada de Gazyva en combinación con bendamustina es de 1.000 mg administrados en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

Fase de mantenimiento

Los pacientes que respondan al tratamiento de inducción (es decir, los 6 ciclos iniciales) con Gazyva en combinación con bendamustina o tengan enfermedad estable, deben continuar recibiendo Gazyva 1.000 mg en monoterapia, como tratamiento de mantenimiento una vez cada 2 meses, durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero).

Tabla 6. Dosis de Gazyva que se debe administrar durante 6 ciclos de tratamiento de 28 días de duración cada uno, seguido de Gazyva en mantenimiento para pacientes con LF.

Ciclos	Día de tratamiento	Dosis de Gazyva
Ciclo 1	Día 1	<u>1.000 mg</u>
	Día 8	1.000 mg
	Día 15	1.000 mg
Ciclos 2 - 6	Día 1	1.000 mg
Mantenimiento	Cada 2 meses durante dos años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero)	1.000 mg

Véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas para información sobre la dosis de bendamustina.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

24

LUIS ALBERTO BRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-17416261-APN-DERM#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067

ABOVEDADA
página 24 de 46



Duración del tratamiento

Seis ciclos de tratamiento, de 28 días de duración cada uno, seguido de tratamiento de mantenimiento una vez cada dos meses durante dos años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero).

Retrasos u omisiones de dosis

Si se omite una dosis prevista de Gazyva, la misma debe ser administrada lo antes posible; no se debe esperar hasta el momento de la próxima dosis programada. Durante la fase de inducción, el intervalo de tratamiento predeterminado para Gazyva debe ser mantenido entre las dosis. Durante la fase de mantenimiento, conservar el calendario de dosificación original para dosis posteriores.

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

No se recomiendan reducciones de la dosis de Gazyva.

Para el manejo de las reacciones adversas sintomáticas (incluidas las RRI), véase *Manejo de las RRI o Precauciones y advertencias*.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

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

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en pacientes ancianos (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gazyva en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Formas de administración

Gazyva se administra por vía intravenosa. Se debe administrar después de la dilución como infusión intravenosa utilizando una vía específica (véase *Observaciones particulares*). Las infusiones de Gazyva no se deben administrar en infusión rápida o en bolo intravenoso.

Las instrucciones para la dilución de Gazyva previa a la administración se encuentran especificadas en *Observaciones particulares*.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

25

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.346.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA D. MARGARITE
CO-DIRECTORA TECNICA - APN-DERM#ANMAT
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

página 25 de 46



En las Tablas 7 y 8 se detallan las instrucciones sobre la velocidad de infusión.

Tabla 7. Velocidad de infusión estándar en ausencia de reacciones relacionadas con la infusión o hipersensibilidad a la infusión en pacientes con LLC (en caso de RRI, véase *Manejo de las RRI*).

Ciclos	Día de tratamiento	Velocidad de infusión*
Ciclo 1	Día 1 (100 mg)	Administrar a 25 mg/hora durante 4 horas. No aumentar la velocidad de infusión.
	Día 2 (o continuación del Día 1) (900 mg)	Si no se producen reacciones relacionadas con la infusión durante la infusión anterior, administrar a 50 mg/hora. La velocidad de infusión se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.
	Día 8 (1.000 mg)	Si no se producen reacciones relacionadas con la infusión durante la infusión anterior, cuando la velocidad de infusión final fue de 100 mg/h o más rápida, las infusiones pueden comenzar a una velocidad de 100 mg/hora, y luego aumentarse en incrementos de 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta llegar a un máximo de 400 mg/hora.
	Día 15 (1.000 mg)	
Ciclos 2-6	Día 1 (1.000 mg)	

* Si ocurriera una reacción a la infusión, ésta se debe ajustar como se menciona a continuación y en *Precauciones y advertencias*.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

26

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

Jeep
IF-2018-1746261-APN-DERM#ANMAT
ANDREA M. MARCARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA
página 26 de 46



Tabla 8. Velocidad de infusión estándar en ausencia de reacciones relacionadas con la infusión o hipersensibilidad a la infusión en pacientes con LF (en caso de RRI, véase *Manejo de las RRI*).

Ciclos	Día de tratamiento	Velocidad de infusión
Ciclo 1	Día 1 (1.000 mg)	Administrar a 50 mg/hora durante 4 horas. La velocidad de infusión se puede aumentar, en intervalos de 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora. Si no se producen reacciones relacionadas con la infusión durante la infusión anterior, cuando la velocidad de infusión final fue de 100 mg/h o más rápida, las infusiones pueden comenzar a una velocidad de 100 mg/hora, y aumentarse en intervalos de 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.
	Día 8 (1.000 mg)	
	Día 15 (1.000 mg)	
Ciclos 2-6	Día 1 (1.000 mg)	
Mantenimiento	Cada dos meses durante dos años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero)	

Manejo de las RRI (todas las indicaciones)

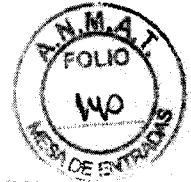
El manejo de las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) puede requerir la interrupción temporaria del tratamiento, la reducción en la velocidad de infusión o la discontinuación de Gazyva, como se especifica a continuación (véase también *Precauciones y advertencias*).

- **Grado 4 (potencialmente mortal):** Detener la infusión e interrumpir permanentemente el tratamiento.
- **Grado 3 (grave):** Interrumpir la infusión temporalmente y tratar los síntomas. Una vez resueltos los mismos, reiniciar la infusión a una velocidad que no exceda la mitad de la velocidad previa (es decir, la utilizada en el momento en que ocurrió la reacción relacionada con la infusión) y, si el paciente no experimenta ningún tipo de síntoma de RRI, se puede retomar el incremento de la velocidad de infusión en la medida y en los intervalos apropiados para la dosis del tratamiento (véanse las *Tablas 7 y 8*). Para pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 (ciclo 1) dividida en dos días, la velocidad de infusión del día 1 se puede aumentar nuevamente hasta 25 mg/hora después de 1 hora, como máximo. Detener la infusión e interrumpir permanentemente el tratamiento si los pacientes sufren una segunda RRI de Grado 3.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 12.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 12.139.067
APODERADA
página 27 de 46



- **Grados 1-2 (leve a moderada):** Se puede reducir la velocidad de infusión y tratar los síntomas. Una vez resueltos los mismos, continuar la infusión y, si el paciente no experimenta ningún síntoma de RRI, se puede retomar el incremento de la velocidad de infusión en la medida y en los intervalos apropiados para la dosis del tratamiento (*véanse las Tablas 7 y 8*). Para pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 (ciclo 1) dividida en dos días, la velocidad de infusión del día 1 se puede aumentar nuevamente hasta 25 mg/hora después de 1 hora, como máximo.

Contraindicaciones

Gazyva está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (mediada por IgE) a obinituzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados (o mencionados) en la historia clínica del paciente.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Gazyva fueron las relacionadas con la infusión (RRI), y predominantemente ocurrieron durante la infusión de los primeros 1.000 mg. Las RRI pueden estar vinculadas con el síndrome de citoquinas que también ha sido informado en pacientes tratados con Gazyva. Se observó una reducción en la incidencia de las RRI de todos los Grados, en los pacientes con LLC que recibieron las medidas combinadas para la prevención de RRI del modo descrito en *Posología y formas de administración* (dosis adecuadas de corticosteroides, analgésico/antihistaminico oral, omisión de antihipertensivos). Las tasas de RRI de Grados 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, las cuales deben proseguirse para reducir las RRI (*véase Posología y formas de administración*). La incidencia y la gravedad de los síntomas relacionados con la infusión disminuyeron sustancialmente después de la infusión de los primeros 1.000 mg, y la mayoría de los pacientes no los experimentaron durante las posteriores administraciones de Gazyva (*véase Reacciones adversas*).

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

28

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 3336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDRÉS A. STANFORD
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 12.139.067
APODERADA
página 28 de 46



En la mayoría de los pacientes, independientemente de la indicación, las RRI fueron de gravedad leve a moderada y se pudieron tratar reduciendo la velocidad de la primera infusión o suspendiéndola en forma temporal, pero también se informaron casos de RRI graves y potencialmente mortales que requirieron tratamiento sintomático. Es posible que las RRI no se distingan clínicamente de las manifestaciones alérgicas mediadas por la inmunoglobulina E (IgE) (por ejemplo, anafilaxia). Los pacientes con una mayor carga tumoral y/o en LLC con un recuento de linfocitos circulantes elevado [$>25 \times 10^9/l$] pueden tener un riesgo mayor de presentar RRI graves. Los pacientes con insuficiencia renal (CICr <50 ml/min), y aquéllos con Escala Acumulativa de Enfermedades (CIRS) mayor a 6 y CICr <70 ml/min tienen un riesgo mayor de RRI, incluidas las RRI graves (véase *Reacciones adversas*).

Si el paciente experimenta una RRI, se debe ajustar la infusión según el grado de la reacción. Para las RRI de Grado 4, la infusión debe detenerse y suspender el tratamiento en forma permanente. En el caso de las RRI de Grado 3, se debe interrumpir la infusión temporalmente y administrar la medicación adecuada para el tratamiento de los síntomas. Para las de Grados 1-2, se debe disminuir la velocidad de infusión y tratar los síntomas de la manera correspondiente. Excepto para las RRI de Grado 4, se puede retomar la infusión luego de resueltos los síntomas a una velocidad de infusión que no sea mayor a la mitad de la velocidad previa y, si el paciente no experimenta el mismo evento adverso con la misma gravedad, se podrá reiniciar el incremento de la velocidad de infusión en la medida y los intervalos apropiados para la dosis del tratamiento. En pacientes con LLC, si el paciente no toleró bien la velocidad de infusión anterior, se deben seguir las instrucciones del ciclo 1, utilizando la velocidad de infusión del día 1 y día 2 para ciclos posteriores (véase *Tabla 5 en Posología y formas de administración*).

Los pacientes no deben recibir más infusiones de Gazyva si experimentan:

- síntomas respiratorios agudos potencialmente mortales,
- reacciones relacionadas con la infusión de Grado 4 (es decir, potencialmente mortales), o
- un segundo episodio de una reacción relacionada con la infusión de Grado 3 (prolongada/recurrente) (después de reiniciar la primera infusión o durante una infusión posterior).

Los pacientes con afecciones cardíacas o pulmonares preexistentes deben ser cuidadosamente monitoreados a lo largo del período de infusión y después de él. El paciente puede experimentar hipotensión durante las infusiones intravenosas de Gazyva. Por lo tanto, se deberá considerar la suspensión de tratamientos antihipertensivos 12 horas previas a cada infusión de Gazyva, durante el procedimiento y la primera hora posterior a la administración. Se debe evaluar a los pacientes con riesgo agudo de crisis hipertensiva para determinar los beneficios y los riesgos de suspender su medicación antihipertensiva.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

29

JUAN ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
página 29 de 46



Reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia

Se han informado casos de anafilaxia en pacientes tratados con Gazyva. Es posible que la hipersensibilidad sea difícil de distinguir de las RRI. Si existe la sospecha de reacción de hipersensibilidad durante la infusión (por ejemplo, síntomas que suelen ocurrir después de la primera exposición al fármaco y muy raramente con la primera infusión), se debe interrumpir la infusión y el tratamiento debe ser permanentemente discontinuado. Los pacientes con conocida hipersensibilidad mediada por IgE a obinutuzumab no deben ser tratados (*véase Contraindicaciones*).

Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

Se han comunicado casos de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) con Gazyva. Los pacientes que se consideran en riesgo de SLT (por ejemplo, aquéllos con una carga tumoral alta y/o con recuento alto de linfocitos circulantes [$>25 \times 10^9/l$] y/o insuficiencia renal [CICr <70 ml/min]) deben recibir profilaxis. La profilaxis previa a la infusión de Gazyva debe constar de una adecuada hidratación y administración de uricostáticos (por ejemplo, alopurinol), o un tratamiento alternativo adecuado como urato oxidasa (por ejemplo, rasburicasa), (*véase Posología y formas de administración*). Todos los pacientes considerados de riesgo deben ser cuidadosamente monitoreados 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 con la práctica habitual. Para el tratamiento del SLT, se deberán corregir los trastornos electrolíticos, realizar un seguimiento estricto de la función renal y del balance hídrico, y administrar cuidados de apoyo al paciente, con inclusión de diálisis en la forma indicada.

Neutropenia

Se han notificado casos de neutropenia grave y potencialmente mortal, incluida neutropenia febril, durante el tratamiento con Gazyva. Los pacientes que presenten neutropenia deben ser cuidadosamente monitoreados con análisis de laboratorio regulares hasta su resolución. Si requiere tratamiento, éste deberá ser administrado de acuerdo con los lineamientos locales y se debe considerar la utilización de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). Cualquier signo de infección concomitante debe ser tratado adecuadamente. En caso de neutropenia grave o potencialmente mortal se debe considerar retrasar la dosis. Se recomienda especialmente que los pacientes con neutropenia grave y de larga duración (más de una semana) reciban profilaxis antimicrobiana durante el período de tratamiento hasta su resolución a Grados 1 o 2. Se debe implementar profilaxis antiviral y antifúngica (*véase Posología y formas de administración*). También se han informado casos de neutropenia de inicio tardío (que ocurrieron 28 días después de la finalización del tratamiento) o neutropenia prolongada (cuya duración fue mayor de 28 días después que la terapia se había completado/interrumpido). Los pacientes con insuficiencia renal (CICr <50 ml/min) tienen un riesgo mayor de neutropenia (*véase Reacciones adversas*).

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

30

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA
página 30 de 46



Trombocitopenia

Durante el tratamiento con Gazyva, se han observado casos de trombocitopenia graves y potencialmente mortales, incluida trombocitopenia aguda (en las 24 horas posteriores a la infusión). Los pacientes con insuficiencia renal (CICr <50 ml/min) tienen un riesgo mayor de trombocitopenia (véase *Reacciones adversas*). Se han reportado también eventos hemorrágicos mortales en el ciclo I en pacientes tratados con Gazyva. No se ha establecido una relación clara entre dichos eventos y la trombocitopenia.

Se debe realizar un seguimiento estricto de los pacientes para detectar casos de trombocitopenia, especialmente durante el primer ciclo; se deben efectuar análisis de laboratorio periódicos hasta que este evento se resuelva, y considerar la postergación de la dosis en casos de trombocitopenia graves o potencialmente mortales. La transfusión de hemoderivados (por ejemplo, plaquetas), de acuerdo con la práctica habitual, queda a criterio del médico a cargo del tratamiento. También se debe tener en cuenta el uso de cualquier terapia concomitante, que posiblemente pueda agravar los eventos relacionados con trombocitopenia, como, inhibidores plaquetarios y anticoagulantes, especialmente durante el primer ciclo.

Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes

Durante el tratamiento con Gazyva en pacientes con cardiopatías subyacentes, se han registrado casos de arritmias (como fibrilación auricular y taquiarritmia), angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca (véase *Reacciones adversas*). Estos eventos pueden ocurrir como parte de una RRI y pueden ser mortales. Por consiguiente, los pacientes con antecedentes de cardiopatía deben ser cuidadosamente monitoreados. Además, deben ser hidratados con cuidado para prevenir una posible hipervolemia.

Infecciones

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

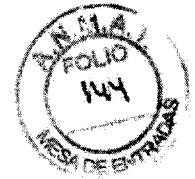
Los pacientes con CIRS >6 y CICr <70 ml/min tienen un riesgo mayor de contraer infecciones, incluyendo las consideradas graves (véase *Reacciones adversas*).

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

31

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA BERNALDEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
página 31 de 46



Reactivación de la hepatitis B

En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, incluido Gazyva, puede manifestarse una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos conduce a hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte (*véase Reacciones adversas*).

En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con Gazyva. Al menos debe incluir el estado del antígeno de superficie hepatitis B (HBsAg) y del anticuerpo core hepatitis B (HBcAb). Esto puede ser complementado con otros marcadores apropiados de acuerdo con los procedimientos locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con Gazyva. En aquéllos con serología positiva para hepatitis B se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitorizados y tratados siguiendo las normativas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Se reportó leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con Gazyva (*véase Reacciones adversas*). Se debe considerar el diagnóstico de LMP en cualquier paciente que presente una nueva aparición de manifestaciones neurológicas preexistentes o cambios en las mismas. Los síntomas de esta afección no son específicos y pueden variar de acuerdo con la región afectada del cerebro. Son frecuentes los síntomas motrices con hallazgos en el tracto corticoespinal (por ejemplo, debilidad muscular, parálisis y trastornos sensoriales), anomalías sensoriales, síntomas cerebelares y defectos del campo visual. Pueden ocurrir algunos signos o síntomas considerados como "corticales" (como afasia o desorientación visual y espacial). La evaluación de LMP incluye, entre otras, la consulta con un neurólogo, estudios de imágenes por resonancia magnética cerebral y punción lumbar (análisis del líquido cefalorraquídeo para detectar ADN del virus de John Cunningham [VJC]). Se debe suspender el tratamiento con Gazyva durante la investigación de la posible existencia de LMP y discontinuarlo permanentemente en caso de confirmarse su diagnóstico. También se debe estimar la interrupción o reducción de cualquier quimioterapia o terapia inmunosupresora concomitante. El paciente debe ser derivado a un neurólogo para la evaluación y tratamiento de esta enfermedad.

Inmunización

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

Exposición en el útero a Gazyva y vacunación en recién nacidos con vacunas de virus vivos

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

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

32

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 3.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

IE 2018-17416261-ADN-
ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 12.139.067
APODERADA
página 32 de 46

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Gazyva sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Las reacciones relacionadas con la infusión son muy frecuentes durante la primera infusión de Gazyva, por lo que estos pacientes deben ser advertidos para que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas se reduzcan.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante su tratamiento con Gazyva y hasta un período de 18 meses después de finalizado.

Embarazo

No se mostraron evidencias de toxicidad embriofetal o efectos teratogénicos en un ensayo de reproducción en monos *cynomolgus*; sin embargo, se observó una depleción completa de linfocitos B en sus crías. Los recuentos de células B retornaron a niveles normales en las crías y la función inmunológica se restableció dentro de los seis meses siguientes al nacimiento. Además, las concentraciones séricas de Gazyva fueron similares en las crías y las madres en el día 28 después del parto. Las concentraciones en la leche en el mismo día fueron muy bajas, lo que sugiere que obinutuzumab atraviesa la barrera placentaria (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*). No existen datos del uso de obinutuzumab en mujeres embarazadas. Gazyva no se debe administrar a mujeres embarazadas, excepto que el posible beneficio supere el riesgo potencial.

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

Lactancia

Estudios en animales muestran que obinutuzumab se excreta en la leche materna (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*).

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



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 ensayos de toxicidad con dosis repetidas en monos *cynomolgus* (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*).

Interacciones

No se han efectuado estudios formales de interacciones entre medicamentos, aunque se han llevado a cabo subestudios limitados de interacciones entre medicamentos para Gazyva con bendamustina, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona), FC (fludarabina, ciclofosfamida) y clorambucilo. No se puede descartar el riesgo de interacciones con otros fármacos administrados en forma simultánea.

Interacciones farmacocinéticas

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

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

Interacciones farmacodinámicas

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

La combinación de obinutuzumab con clorambucilo o bendamustina puede aumentar la neutropenia (véase *Precauciones y advertencias*).

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

34

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 11.936.789
DIRECTOR TÉCNICO

JE-2018-1741624-APN-DERM#ANMAT
ANDREA R. MANGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODEADA
página 34 de 46



Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) descritas a continuación, se identificaron durante el tratamiento y el seguimiento, en dos estudios clínicos pivotaes, BO21004/CLL11 (n=781) y GAO4753g (n=396), en pacientes con LLC no tratados previamente y en pacientes con LNHi (el 81,1% de los pacientes tenía LF) que no habían respondido o habían progresado durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un régimen con rituximab. En estos ensayos se estudió Gazyva en combinación con diferentes agentes quimioterapéuticos (clorambucilo para LLC, bendamustina para LNHi) y en monoterapia de mantenimiento (sólo en LNHi). El protocolo del estudio GAO4753g define pacientes con LNHi incluyendo LF como población del estudio. Por ello, con el fin de proporcionar la información de seguridad más completa, se ha realizado el análisis de las reacciones adversas que se presentan a continuación en toda la población de estudio (es decir, LNHi).

En la Tabla 7 se resumen las RAM que se manifestaron con mayor incidencia (diferencia de $\geq 2\%$) en pacientes con LLC tratados con Gazyva más clorambucilo, en comparación con aquéllos que recibieron clorambucilo en monoterapia o con rituximab más clorambucilo (ensayo BO21004/CLL11) y en pacientes con LNHi tratados con Gazyva más bendamustina seguido de Gazyva en mantenimiento en algunos de ellos, en comparación con bendamustina sola (estudio GAO4753g).

Las frecuencias se clasifican en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

35

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO



IF 2018 F 741626 APOD-
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA
página 35 de 46



Tabla de reacciones adversas

Tabla 9. Resumen de las RAM que se produjeron con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) en los pacientes[#] tratados con Gazyva más quimioterapia.

Frecuencias	Todos los Grados Gazyva + clorambucilo o Gazyva + bendamustina (inducción) seguido de Gazyva en mantenimiento	Grados 3-5 [†] Gazyva + clorambucilo o Gazyva + bendamustina (inducción) seguido de Gazyva en mantenimiento
Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis	
Frecuentes	Infección del tracto urinario, nasofaringitis, herpes oral, rinitis, faringitis, infección pulmonar, gripe	Infecciones del tracto urinario
Poco frecuentes		Nasofaringitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		
Frecuentes	Carcinoma de células escamosas de la piel	Carcinoma de células escamosas de la piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia, anemia	Neutropenia, trombocitopenia
Frecuentes	Leucopenia, dolor en ganglio linfático	Anemia, leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, hiperuricemia	Síndrome de lisis tumoral
Poco frecuentes		Hiperuricemia
Trastornos psiquiátricos		
Frecuentes	Depresión	

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

36

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

JE-2018-1746261-APN-DERM#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.39.067
APODERADA
página 36 de 46

Tabla 9. Resumen de las RAM que se produjeron con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) en los pacientes[#] tratados con Gazyva más quimioterapia. (Continuación).

Frecuencias	Todos los Grados Gazyva + clorambucilo o Gazyva + bendamustina (inducción) seguido de Gazyva en mantenimiento	Grados 3-5 [†] Gazyva + clorambucilo o Gazyva + bendamustina (inducción) seguido de Gazyva en mantenimiento
Trastornos oculares		
Frecuentes	Hiperemia ocular	
Trastornos cardíacos		
Frecuentes	Fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca	
Poco frecuentes		Fibrilación auricular
Trastornos vasculares		
Frecuentes	Hipertensión	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	Tos	
Frecuentes	Congestión nasal, rinorrea	
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Diarrea, estreñimiento	
Frecuentes	Dispepsia, colitis, hemorroides	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Frecuentes	Alopecia, prurito, sudores nocturnos, eczema	

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

37

LUIS ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARÍA SANDOZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA
página 37 de 46

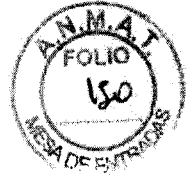


Tabla 9. Resumen de las RAM que se produjeron con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) en los pacientes[#] tratados con Gazyva más quimioterapia. (Continuación).

Frecuencias	Todos los Grados Gazyva + clorambucilo o Gazyva + bendamustina (inducción) seguido de Gazyva en mantenimiento	Grados 3-5 [‡] Gazyva + clorambucilo o Gazyva + bendamustina (inducción) seguido de Gazyva en mantenimiento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	Artralgia	
Frecuentes	Dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor en las extremidades, dolor óseo	
Poco frecuentes		Artralgia, dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes	Disuria, incontinencia urinaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Muy frecuentes	Fiebre, astenia	
Poco frecuentes	Dolor torácico	Fiebre
Exploraciones complementarias		
Frecuentes	Recuento disminuido de leucocitos, recuento disminuido de neutrófilos, aumento de peso	Recuento disminuido de leucocitos, recuento disminuido de neutrófilos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Muy frecuentes	Reacciones relacionadas con la infusión	Reacciones relacionadas con la infusión

[#] Con mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento). Sólo se informó la frecuencia más alta observada en los ensayos (basado en los estudios BO21004/pacientes con LLC 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.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

38

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 19.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

IF 2018-1746261-APN-DERM#ANMAT
ANDREA R. MATICARDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
APODERADA
página 38 de 46



En el estudio GAO4753g, los pacientes del grupo bendamustina (B) sólo recibieron 6 meses de tratamiento de inducción, mientras que los del grupo Gazyva más bendamustina (G+B), después del tratamiento de inducción, continuaron con un tratamiento de mantenimiento con Gazyva.

Durante el período de mantenimiento en el estudio GAO4753g, las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (15%), infección del tracto respiratorio superior (12%), neutropenia (11%), sinusitis (10%), diarrea (8%), reacciones relacionadas con la infusión (8%), náuseas (8%), fatiga (8%), bronquitis (7%), artralgia (7%), fiebre (6%), nasofaringitis (6%) e infecciones del tracto urinario (6%). Las reacciones adversas más frecuentes de Grados 3-5 fueron neutropenia (10%) y anemia, neutropenia febril, trombocitopenia, sepsis, infección del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario (todas al 1%).

El perfil de reacciones adversas del subgrupo de pacientes con LF fue coherente con la población total LNHi.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Los síntomas asociados con RRI informados más frecuentemente ($\geq 5\%$) fueron náuseas, fatiga, escalofríos, hipotensión, fiebre, vómitos, disnea, eritema, hipertensión, cefalea, taquicardia, mareos y diarrea. También se notificaron síntomas respiratorios y cardíacos, como broncospasmo, irritación de laringe y garganta, sibilancia, edema laríngeo y fibrilación auricular (*véase Precauciones y advertencias*).

Leucemia Linfática Crónica

La incidencia de RRI fue mayor en el grupo de Gazyva más clorambucilo en comparación con el de rituximab más clorambucilo. La incidencia de las RRI fue del 65% durante la infusión de los primeros 1.000 mg de Gazyva (el 20% de los pacientes experimentó RRI de Grados 3-5, sin eventos fatales informados). En general, el 7% tuvo una RRI que condujo a la discontinuación de Gazyva. La incidencia de RRI en las infusiones siguientes fue del 3% con la segunda dosis de 1.000 mg y del 1% con las dosis siguientes. No se notificaron RRI Grados 3-5 después de las primeras infusiones de 1.000 mg del ciclo 1.

Se observó una reducción en la incidencia de las RRI de todos los Grados, en los pacientes para los que se tomaron las medidas necesarias para la prevención de RRI según se describe en *Posología y formas de administración* (dosis adecuadas de corticosteroides, analgésico/antihistamínico oral, omisión de la medicación antihipertensiva en la mañana de la primera infusión y administración de la dosis del día 1 del ciclo 1 durante 2 días). Las tasas de RRI de Grados 3-4 (que se verificaron en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de la implementación de las medidas de prevención.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

39

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

IF 2018-1716261-APN-DERM#ANMAT
ANDREA R. MARCONI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
página 39 de 46



Linfoma no Hodgkin indolente, incluido Linfoma Folicular

En el ciclo 1, la incidencia global de RRI fue mayor en los pacientes tratados con Gazyva más bendamustina (G+B) (55%) en comparación con aquellos que recibieron bendamustina (B) en monoterapia (42%) (se informaron RRI de Grados 3-5 en el 9% y el 2% de los pacientes, respectivamente y no se notificaron eventos fatales). En pacientes tratados con G+B, la incidencia de RRI fue mayor el día 1 (38%) y disminuyó gradualmente los días 2, 8 y 15 (25%, 7% y 4%, respectivamente).

Durante el ciclo 2, la incidencia de RRI fue menor en los pacientes tratados con G+B (24%) en comparación con aquellos tratados con B en monoterapia (32%). La incidencia de RRI en infusiones posteriores fue comparable en ambos grupos y disminuyó con cada ciclo. También se observaron RRI en el 8% de los pacientes durante el periodo de mantenimiento con Gazyva. En general, el 3% de los mismos experimentó RRI, dando lugar a la interrupción de Gazyva.

Neutropenia e infecciones

Leucemia Linfática Crónica

La incidencia de neutropenia fue mayor en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo (41%) que en el que recibió rituximab más clorambucilo, con la neutropenia resuelta de manera espontánea o a través del uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. La incidencia de infección fue del 38% en el grupo de Gazyva más clorambucilo y del 37% en el de rituximab más clorambucilo (se informaron eventos de Grados 3-5 en el 12% y el 14% de los pacientes, respectivamente, y eventos fatales en < 1% en ambos grupos de tratamiento). También se comunicaron casos de neutropenia prolongada (2% en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo y 4% en el de rituximab más clorambucilo) y neutropenia de inicio tardío (16% en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo y 12% en el de rituximab más clorambucilo) (véase Precauciones y advertencias).

Linfoma no Hodgkin indolente, incluido Linfoma Folicular

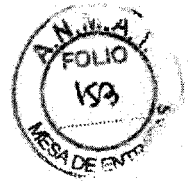
La incidencia de neutropenia fue mayor en el grupo tratado con Gazyva más bendamustina (G+B) en comparación con el grupo tratado con bendamustina (B) en monoterapia (38% y 32%, respectivamente). La incidencia de infección fue del 66% en el grupo G+B y 57% en el grupo B (se informaron eventos de Grados 3-5 en el 18% y 17% de los pacientes, respectivamente, y eventos fatales en 5 (3%) en el grupo G+B y 7 (4%) en el grupo B). También se han notificado casos de neutropenia prolongada (3% en el grupo G+B) y neutropenia de inicio tardío (7% en el grupo G+B) (véase Precauciones y advertencias).

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

40

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA ROMÁN MARZANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
página 40 de 46



Trombocitopenia

Leucemia Linfática Crónica

La incidencia de trombocitopenia fue mayor en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo (15%) que en el que recibió rituximab más clorambucilo, especialmente durante el primer ciclo. El 4% de los pacientes en el grupo Gazyva más clorambucilo experimentó trombocitopenia aguda (dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de Gazyva) (véase *Precauciones y advertencias*). La incidencia total de eventos hemorrágicos fue similar en el grupo tratado con Gazyva y en el tratado con rituximab. El número de eventos hemorrágicos fatales fue similar en los grupos de tratamiento; sin embargo, todos los acontecimientos fueron informados en pacientes tratados con Gazyva en el ciclo 1. No se ha establecido una clara relación entre la trombocitopenia y los episodios hemorrágicos.

Linfoma no Hodgkin indolente, incluido Linfoma Folicular

La incidencia de trombocitopenia fue menor en el grupo tratado con Gazyva más bendamustina (G+B) (15%) en comparación con el grupo que recibió bendamustina (B) en monoterapia (24%). La incidencia de eventos hemorrágicos (11% en G+B, 10% en B) y acontecimientos hemorrágicos de Grados 3-5 (5% G+B, 3% B) fue similar en ambos grupos de tratamiento y no se notificó ningún evento fatal.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Leucemia Linfática Crónica

En el estudio pivotal en LLC, el 46% (156 de 336) de los pacientes tratados con Gazyva más clorambucilo tenía 75 años de edad o más (la mediana era de 74 años). Estos pacientes experimentaron más eventos adversos graves y eventos adversos que llevaron a la muerte, en comparación con los menores de 75 años de edad. En eficacia no se observaron diferencias significativas entre los pacientes de 75 años de edad o mayores y aquellos menores de 75 años de edad (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Linfoma no Hodgkin indolente, incluido Linfoma Folicular

En el estudio pivotal en LNHi, el 44% (85 de 194) de los pacientes tratados con Gazyva más bendamustina tenía 65 años de edad o más. En seguridad y eficacia no se registraron diferencias clínicamente significativas entre estos pacientes y los más jóvenes.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

41

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MAESTRI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
página 41 de 46



Pacientes con insuficiencia renal

Leucemia Linfática Crónica

En el estudio LLC11, el 27% (90 de 336) de los pacientes tratados con Gazyva más clorambucilo tenía insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina [CrCl] <50 ml/min). Estos pacientes experimentaron más eventos adversos graves y eventos adversos que llevaron a la muerte que aquellos asociados con CrCl \geq 50 ml/min (véanse *Posología y formas de administración, Precauciones y advertencias y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). En eficacia no se detectaron diferencias significativas entre los pacientes con CrCl <50 ml/min y aquellos con CrCl \geq 50 ml/min. Los pacientes con un CrCl <30 ml/min fueron excluidos del estudio (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Linfoma no Hodgkin indolente, incluido Linfoma Folicular

En el estudio pivotal en LNHi, el 8% (15 de 194) de los pacientes tratados con Gazyva más bendamustina tenía insuficiencia renal moderada (CrCl <50 ml/min). Estos pacientes experimentaron más eventos adversos graves y eventos adversos que llevaron a la muerte que aquellos asociados con CrCl \geq 50 ml/min (véanse *Posología y formas de administración y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Los pacientes con un CrCl <40 ml/min fueron excluidos del estudio (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Información adicional sobre la seguridad proveniente de estudios clínicos

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Se ha informado LMP en pacientes tratados con Gazyva (véase *Precauciones y advertencias*).

Reactivación de hepatitis B

Se comunicaron casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con Gazyva (véase *Precauciones y advertencias*).

Perforación gastrointestinal

Se han informado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con Gazyva, principalmente en LNHi. En el estudio pivotal GAO4753g, el 1% sufrió perforación gastrointestinal.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

42

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-17416261-APN-DERM#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 19.139.067
página 42 de 46



Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes

Han ocurrido casos de arritmias (tales como fibrilación auricular y taquiarritmia), angina *pectoris*, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con Gazyva (véase *Precauciones y advertencias*). Estos eventos pueden manifestarse como parte de una reacción relacionada con la infusión y que puede ser mortal.

Anomalías de laboratorio

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

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Gazyva® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

No hay información disponible acerca de casos de sobredosis en estudios clínicos en seres humanos. En estudios clínicos con Gazyva, se administraron dosis en un rango de 50 mg hasta 2.000 mg por infusión. La incidencia e intensidad de las reacciones adversas informadas en estas investigaciones no parecen ser dependientes de la dosis.

Los pacientes que experimentan sobredosis deben interrumpir o reducir inmediatamente la infusión y ser cuidadosamente supervisados. Se debe considerar la necesidad de realizar hemogramas y un monitoreo regular del incremento en el riesgo de infecciones mientras los pacientes presentan depleción de células B.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100/2200 Interno 6217.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

43

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.328.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA M. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

página 43 de 46



Observaciones particulares

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

Período de validez

Vida útil de la solución para infusión que contiene el producto después de la disolución.

Después de la disolución se ha demostrado una estabilidad química y física en solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) a concentraciones de 0,4 mg/ml a 20 mg/ml durante 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C seguido de 48 horas (incluido el tiempo de infusión) a una temperatura $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución preparada para infusión debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa en forma inmediata, el tiempo de almacenamiento hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y, normalmente, no deben exceder las 24 horas a 2°C-8°C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

Precauciones especiales de conservación

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar. No agitar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento tras su dilución, véase "Período de validez".

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la dilución

Gazyva debe ser preparado por un profesional de la salud empleando técnicas asépticas para asegurar la esterilidad de la disolución preparada. No agitar el vial.

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

Extraer 40 ml de Gazyva concentrado líquido del vial, y diluir dentro de una bolsa de infusión de policloruro de vinilo (PVC) o de poliolefina sin PVC que contenga una solución acuosa estéril y libre de pirógenos de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

44

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDRÉS FERRASARIDE
CO-DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 17.139.067
APODERADA
página 44 de 46



Ciclo 1 sólo en pacientes con LLC

En la dosis inicial de 1.000 mg para distinguir entre las dos bolsas de infusión, se recomienda utilizar bolsas de distintos tamaños para diferenciar entre la dosis de 100 mg para el día 1 del ciclo 1 y la dosis de 900 mg para el día 1 (continuación) o día 2 del ciclo 1. Para preparar las dos bolsas de infusión, extraer 40 ml de Gazyva concentrado líquido del vial y diluir 4 ml dentro de una bolsa de infusión de 100 ml de PVC o de poliolefina sin PVC y los restantes 36 ml en una bolsa de infusión de PVC o de poliolefina sin PVC que contenga 250 ml de una solución acuosa estéril y libre de pirógenos de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Cada bolsa de infusión debe ser claramente etiquetada y conservada según las condiciones estipuladas en el ítem "Período de validez".

Tabla 10.

Dosis de Gazyva a ser administrada	Cantidad necesaria de Gazyva concentrado líquido	Tamaño de la bolsa de infusión de PVC o de poliolefina sin PVC
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1.000 mg	40 ml	250 ml

No emplear otros diluyentes, como la solución de glucosa (5%) (véase *Incompatibilidades*).

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

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

No se han observado incompatibilidades entre Gazyva en rangos de concentración de 0,4 mg/ml a 20,0 mg/ml después de la dilución de Gazyva en solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), y:

- Bolsas de PVC, polietileno (PE), polipropileno o poliolefina.
- Sets de infusión de PVC, poliuretano (PUR) o PE.
- Filtros en línea opcionales con superficies de contacto con el producto de polietersulfona (PES), una llave de paso de tres vías para ayudar con la infusión hecha de policarbonato (PC), y catéteres hechos de polieteruretano (PEU).

Eliminación

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

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

45

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.036.789
DIRECTOR TÉCNICO

JE 20 8 14 1606 APN-DERM#ANMAT
ANDREA R. BARRERA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
APODERADA
página 45 de 46



Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Vial de 50 ml con 1.000 mg/40 ml (25mg/ml) envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58.130.

Elaborado por: Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Alemania.

Para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza.

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: Agosto 2017.

Rect Disp 4723/2017 (NI(LF)+EMA+CSM+Shpe+CDS: 3.0C+4.0C+5.0C+6.0S.)

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

46

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 18.330.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA ROJAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.339.087
APOYADA

IP-2018-17416261-APN-DERM#ANMAT
página 46 de 46



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-17416261-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 19 de Abril de 2018

Referencia: 11294-17-1 PROSPECTO GAZYVA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 46 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.19 16:23:45 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.19 16:23:47 -03'00'