



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

Disposición

Número: DI-2018-6043-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 11 de Junio de 2018

Referencia: 1-47-0000-13998-17-5

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-13998-17-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.el. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada GAZYVA/OBINUTUZUMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, autorizado por el certificado N° 58.130.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de fojas 499 a 500 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 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 1°. - Autorízanse a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.el. los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada GAZYVA/OBINUTUZUMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, autorizado por el Certificado N° 58.130.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2018-22157802-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-22157673-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexos; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-13998-17-5

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.11 09:26:37 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=CUIT
30715117584
Date: 2018.06.11 09:26:39 -0300'



PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(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 quimioterapia, seguido de terapia de mantenimiento con Gazyva (que no supere los 2 años), para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF), no tratados previamente, que requieran un tratamiento sistémico.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

1

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

ANUREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067

IF-2018-22157802-APN-DECBR#ANMAT



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.

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.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

2

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
CONSEJERA
IF-2018-22157802-APN-DECBR#ANMAT
página 2 de 55



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 (C1b) en monoterapia, en pacientes con leucemia linfática crónica no tratados previamente y con comorbilidades.

Previo a la inclusión, los pacientes debían tener LLC CD20+ demostrada, y una o ambas de las siguientes: 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%).

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				
<i>Sobrevida libre de progresión evaluada por el Investigador (SLP-INV)^a</i>				
Cantidad de pacientes con eventos (%)	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Mediana de tiempo hasta el evento (meses)	11,1	26,7	15,2	26,7
Índice de riesgo (HR: Hazard ratio) (IC del 95%)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificado) ^b	<0,0001		<0,0001	
Variabes secundarias destacables				
<i>Sobrevida libre de progresión evaluada por el Comité de Revisión Independiente (SLP-CRI)^a</i>				
Cantidad de pacientes con eventos (%)	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Mediana de tiempo hasta el evento (meses)	11,2	27,2	14,9	26,7
Índice de riesgo (HR: Hazard ratio) (IC del 95%)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificado) ^b	<0,0001		<0,0001	



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 ^e (%)	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]	

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 <u>tiempo hasta el evento</u> (meses)	10,8	26,1	14,3	26,1
Indice 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 logaritmico, estratificado) ^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 <u>tiempo hasta el evento</u> (meses)	14,8	-	30,8	-
Indice 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 logaritmico, estratificado) ^b	<0,0001		<0,0018	

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 <u>tiempo</u> hasta el evento (meses)	NA	NA	NA**	NA**
Índice de riesgo (HR: <i>Hazard ratio</i>) (IC del 95%)	0,41 [0,23; 0,74]		0,66 [0,41; 1,06]**	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificado) ^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.

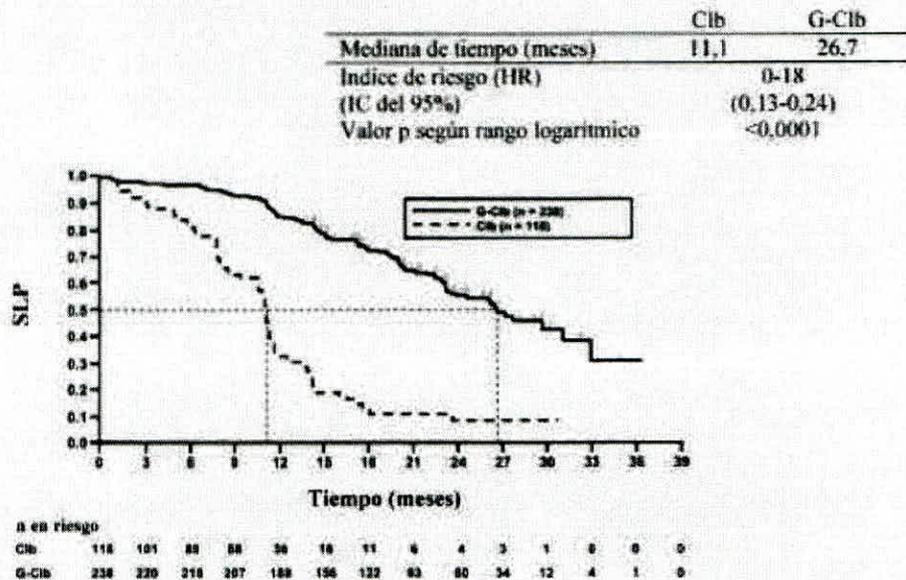
^d Combinación de sangre y médula ósea.

^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.

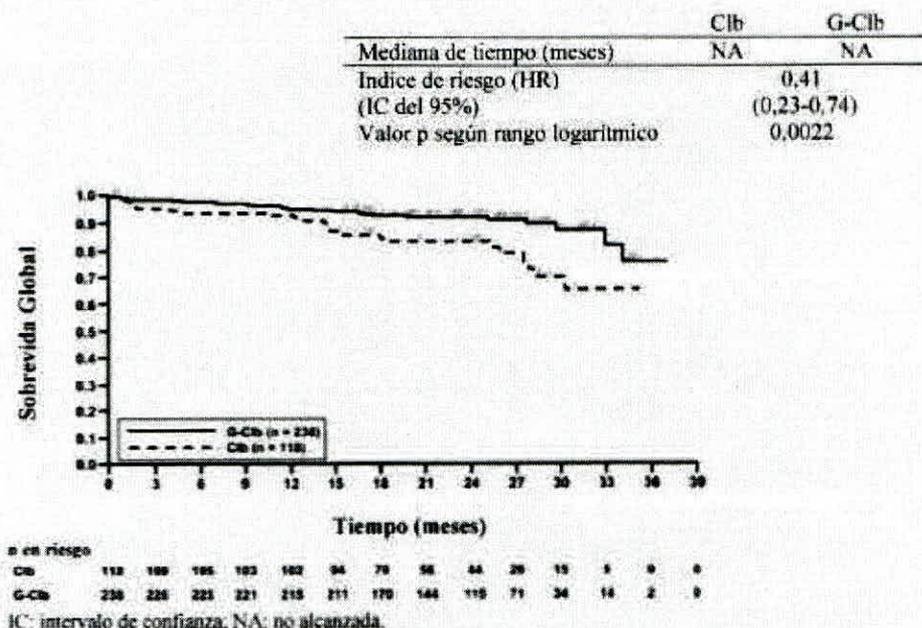
La sobrevida global de la etapa 1a se presenta en la Figura 2. La sobrevida global de la etapa 2 continuará bajo seguimiento. Los resultados de sobrevida libre de progresión del análisis de subgrupos (es decir, sexo, edad, estadios de *Binet*, CICr, puntuación de comorbilidad de acuerdo con la Escala 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 (GClb) que en el que recibió rituximab más clorambucilo (RClb) y en el grupo tratado con clorambucilo en monoterapia (Clb), 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 RClb. Por subgrupos, la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte osciló desde 92% a 58% para GClb frente a Clb en monoterapia y 72% a 29% para GClb frente a RClb.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión evaluada por el Investigador en la etapa 1a en pacientes con LLC (estudio BO21004/CLL11).



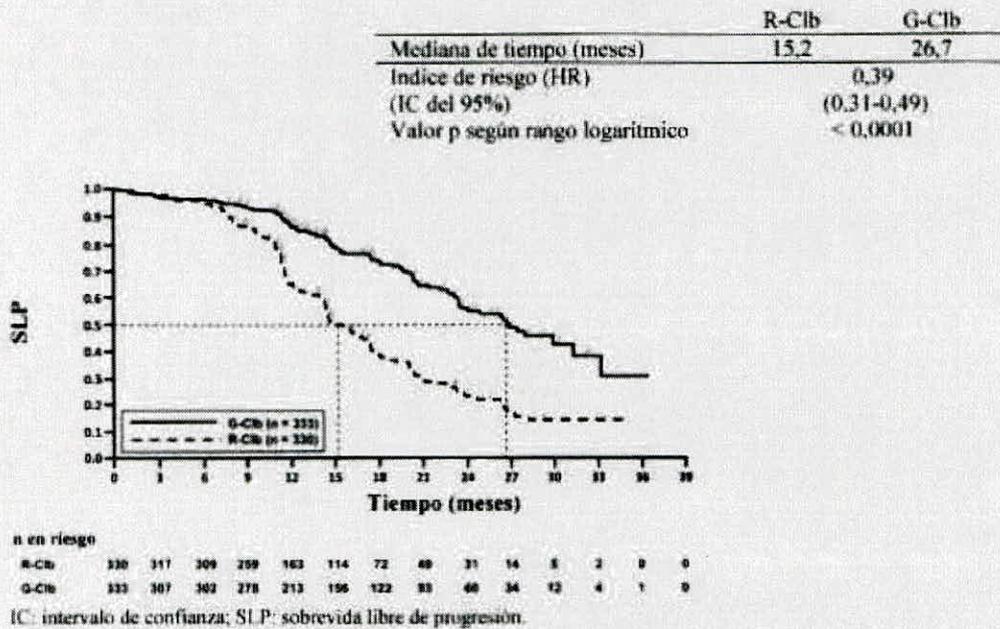
IC: Intervalo de confianza, SLP: sobrevida libre de progresión.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global en la etapa 1a en pacientes con LLC (estudio BO21004/CLL11).



IC: intervalo de confianza, NA: no alcanzada.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión evaluada por el Investigador en la etapa 2 en pacientes con LLC (estudio BO21004/CLL11).



Calidad de vida: En los cuestionarios QLQC30 y QLQ-CLL-16 que fueron completados durante el periodo 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 periodo 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.

Linfoma no Hodgkin - Linfoma Folicular

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

En un estudio clínico de Fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado (BO21223/GALLIUM), se evaluaron 1.202 pacientes con LF avanzado Grados 1-3a no tratados previamente (enfermedad voluminosa estadio II, estadio III/IV). Los pacientes con LF Grado 3b fueron excluidos del estudio. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a Gazyva (n=601 pacientes) o rituximab (n=601 pacientes) en combinación con quimioterapia (bendamustina, CHOP o CVP), seguido de mantenimiento con Gazyva o rituximab en los pacientes que lograron una respuesta completa o parcial.

Gazyva fue administrado como infusión intravenosa en dosis de 1.000 mg en los Días 1, 8 y 15 del ciclo 1, en el día 1 de los ciclos siguientes. En total, se administraron seis ciclos de Gazyva (cada 28 días) en combinación con seis ciclos de bendamustina, y un total de ocho ciclos de Gazyva (cada 21 días) en combinación con seis ciclos de CHOP u ocho ciclos de CVP. Gazyva se administró antes que la quimioterapia. La bendamustina fue administrada por vía intravenosa en combinación con Gazyva todos los ciclos de tratamiento (ciclos 1 a 6) en los días 1 y 2. Se administró la dosis estándar de CHOP y CVP. Después de los Ciclos 6 a 8, en combinación con quimioterapia, los pacientes respondedores recibieron terapia de mantenimiento con Gazyva cada dos meses hasta progresión de la enfermedad o por hasta 2 años.

Los datos demográficos y las características basales de la población de pacientes estuvieron bien equilibrados entre los grupos de tratamiento: la mediana de edad fue de 59 años, el 81% de los pacientes era caucásico, el 53% mujeres, el 79% tenía un puntaje FLIPI ≥ 2 y el 7% enfermedad estadio II (voluminosa), el 35% estadio III y el 57% estadio IV, el 44% enfermedad voluminosa (>7 cm), el 34% tenía por lo menos un síntoma B al inicio y el 97% una clase funcional ECOG 0-1 al inicio. El 57% recibía bendamustina, el 33% CHOP y el 10% quimioterapia con CVP.

En la Tabla 2 se resumen los resultados de eficacia de los pacientes con LF no tratados previamente. En la Figura 4 se muestran las curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión (SLP).

Tabla 2. Resumen de eficacia en pacientes con LF no tratados previamente del estudio BO21223/GALLIUM.

	Rituximab + Quimioterapia seguido de mantenimiento con rituximab n = 601	Gazvva + Quimioterapia seguido de mantenimiento con Gazvva n = 601
	Mediana de tiempo de observación 34 meses	Mediana de tiempo de observación 35 meses
Variable principal		
<i>Sobrevida libre de progresión evaluada por el Investigador (SLP-INV)^a</i>		
Cantidad de pacientes con eventos (%)	144 (24,0%)	101 (16,8%)
Indice de riesgo (HR: <i>Hazard Ratio</i>) (IC del 95%)	0,66 [0,51; 0,85]	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificado) ^a	0,0012	
Estimado de la SLP en 3 años (IC del 95%)	73,3 [68,8; 77,2]	80,0 [75,9; 83,6]
Variables secundarias destacables		
<i>Sobrevida libre de progresión evaluada por el Comité de Revisión Independiente (SLP-CRI)</i>		
Cantidad de pacientes con eventos (%)	125 (20,8%)	93 (15,5%)
Indice de riesgo (HR: <i>Hazard Ratio</i>) (IC del 95%)	0,71 [0,54; 0,93]	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificado) ^a	0,0138	



Tabla 2. Resumen de eficacia en pacientes con LF no tratados previamente del estudio BO21223/ GALLIUM. (Continuación).

	<u>Rituximab + Quimioterapia seguido de mantenimiento con rituximab</u> n = 601	<u>Gazyva + Quimioterapia seguido de mantenimiento con Gazyva</u> n = 601
	<u>Mediana de tiempo de observación</u> 34 meses	<u>Mediana de tiempo de observación</u> 35 meses
<u>Tiempo hasta nuevo tratamiento antineoplásico^d</u>		
<u>Cantidad de pacientes con eventos (%)</u>	111 (18,5%)	80 (13,3%)
<u>Índice de riesgo (HR: Hazard Ratio) (IC del 95%)</u>	0,68 [0,51; 0,91]	
<u>Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificado)^e</u>	0,0094	
<u>Sobrevida global^d</u>		
<u>Cantidad de pacientes con eventos (%)</u>	46 (7,7%)	35 (5,8%)
<u>Índice de riesgo (HR: Hazard Ratio) (IC del 95%)</u>	0,75 [0,49; 1,17] ^e	
<u>Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificado)^e</u>	0,21 ^e	



Tabla 2. Resumen de eficacia en pacientes con LF no tratados previamente del estudio BO21223/GALLIUM. (Continuación).

	<u>Rituximab + Quimioterapia seguido de mantenimiento con rituximab n = 601</u>	<u>Gazyva + Quimioterapia seguido de mantenimiento con Gazyva n = 601</u>
	<u>Mediana de tiempo de observación 34 meses</u>	<u>Mediana de tiempo de observación 35 meses</u>
<u>Tasa de respuesta global^a al final de la inducción^b (evaluada por el INV, CT)^c</u>		
<u>Cantidad de pacientes que respondieron al tratamiento (%) (Respuesta completa, Respuesta parcial)</u>	<u>522 (86,9%)</u>	<u>532 (88,5%)</u>
<u>Diferencia en tasa de respuesta (%) (IC del 95%)</u>	<u>1,7% [-2,1%; 5,5%]</u>	
<u>Valor de p (Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel)</u>	<u>0,33</u>	
<u>Cantidad de pacientes con Respuesta completa (RC)</u>	<u>143 (23,8%)</u>	<u>117 (19,5%)</u>
<u>Cantidad de pacientes con Respuesta parcial (RP)</u>	<u>379 (63,1%)</u>	<u>415 (69,1%)</u>

IC: Intervalo de confianza.

^a Los factores de estratificación fueron los regímenes de quimioterapia, el grupo de riesgo FLIPI para linfoma folicular y la región geográfica.

^b Nivel de significancia en este análisis intermedio de eficacia: 0,012.

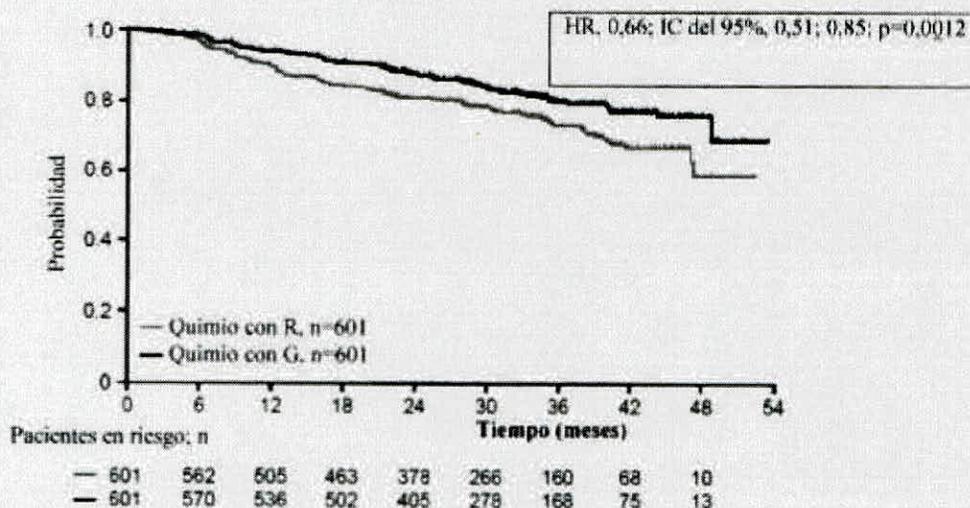
^c Datos no maduros todavía. No se había alcanzado la mediana al momento del análisis.

^d No ajustada por multiplicidad.

^e Evaluada según los criterios modificados de Cheson 2007.

^f Fin de la inducción = fin de la fase de inducción, no incluye el mantenimiento con monoterapia.

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por el Investigador en pacientes con LF no tratados previamente (estudio BO21223/GALLIUM).



Quimio con R: Rituximab más quimioterapia. Quimio con G: Gazyva más quimioterapia. HR, índice de riesgo. IC, intervalo de confianza.

Resultados de los análisis de los subgrupos

Los resultados de los análisis de los subgrupos (no ajustados por multiplicidad) fueron, en general, congruentes con los resultados vistos en la población con LF, dando aval a la solidez del resultado global. Las variables evaluadas incluyeron IPI, FLIPI, enfermedad voluminosa, síntomas B al inicio, estadio de Ann Arbor y ECOG al inicio. En los pacientes con puntuación FLIPI 0-1 (bajo riesgo), no se observaron diferencias entre Gazyva más quimioterapia y rituximab más quimioterapia (SLP evaluada por el Investigador HR: 1,17 (IC del 95%: 0,63; 2,19; 40 eventos de SLP). Este subgrupo comprendía el 21% (253/1.202) de la población con intención de tratar con LF y el 16,3% (40/245) experimentó eventos de SLP. Por otro lado, los análisis de los subgrupos exploratorios de la SLP en todos los regímenes quimioterápicos (bendamustina, CHOP y CVP) fueron congruentes con los resultados observados en la población de Gazyva más quimioterapia. Los índices de riesgo (HR) observados por subgrupo de quimioterapia fueron las siguientes: CHOP (n = 398) HR: 0,77 (IC del 95%: 0,50; 1,20), CVP (n = 118) HR: 0,63 (IC del 95%: 0,32; 1,21) y bendamustina (n = 686) HR: 0,61 (IC del 95%: 0,43; 0,86).

Resultados informados por los pacientes

De acuerdo con el cuestionario FACT-Lym recogido durante el tratamiento y durante los periodos de seguimiento, los pacientes en ambos grupos de tratamiento experimentaron mejorías clínicamente significativas en los síntomas relacionados con el linfoma, definido por un aumento ≥ 3 puntos desde el inicio en la subescala de Linfoma, un aumento de ≥ 6 puntos desde el inicio en FACT-Lym TOI y un aumento ≥ 7 puntos desde el inicio en la puntuación total FACT-Lym. Las puntuaciones de utilidad EQ-5D fueron similares al inicio, durante el tratamiento y el seguimiento. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en HRQOL o las mediciones del estado de salud.

Debido al diseño abierto, los resultados informados por los pacientes deben interpretarse con cuidado.

Pacientes con linfoma folicular (LF) que no respondieron o que progresaron durante o después del tratamiento con rituximab o un régimen terapéutico que contenga rituximab (estudio GAO4753g/GADOLIN)

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 *versus* a no folicular), tipo de refractoriedad al rituximab (ya sea refractario a la monoterapia previa con rituximab o a rituximab en combinación con quimioterapia) y número de tratamientos previos (≤ 2 frente a >2).

Los datos demográficos y las características basales estuvieron bien equilibrados entre los grupos de tratamiento (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% 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 en la población con linfoma folicular se muestran en la Tabla 3. El 11,6% de los pacientes tenía linfoma de la zona marginal (LZM) y el 7,1% linfoma linfocítico pequeño (LLP).

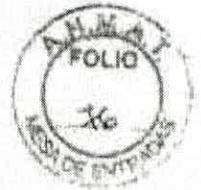


Tabla 3. Resumen de datos de eficacia del estudio GAO4753g/GADOLIN en pacientes con LF^a.

	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 tiempo hasta el evento (meses) (IC del 95%)	13,8 (11,4; 16,2)	NA (22,5; -)
Índice de riesgo (HR: Hazard ratio) (IC del 95%)	0,48 [0,34; 0,68]	
Valor de p (prueba de rango logaritmico, estratificado) ^b	<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 tiempo hasta el evento (meses) (IC del 95%)	13,7 (11,0; 15,5)	29,2 (17,5; 0)
Índice de riesgo (HR: Hazard ratio) (IC del 95%)	0,48 [0,35; 0,67]	
Valor de p (prueba de rango logaritmico, estratificado) ^b	<0,0001	



Tabla 3. Resumen de datos de eficacia del estudio GAO4753g/GADOLIN en pacientes con LF^a. (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 Cochran-Mantel-Haenszel)	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 tiempo de DR (meses) (IC del 95%)	11,9 (8,8; 13,6)	NA (25,4; 0)
Índice de riesgo (HR: Hazard ratio) (IC del 95%)	0,36 [0,24; 0,54]	

Tabla 3. Resumen de datos de eficacia del estudio GAO4753g/GADOLIN en pacientes con LF^a. (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 <u>tiempo</u> 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, estratificado) ^b	0,1976	

IC: intervalo de confianza; NA: No alcanzado.

^a Pacientes con linfoma folicular (LF) que no respondieron o que progresaron durante o después del tratamiento con rituximab o un esquema terapéutico que contenga rituximab.

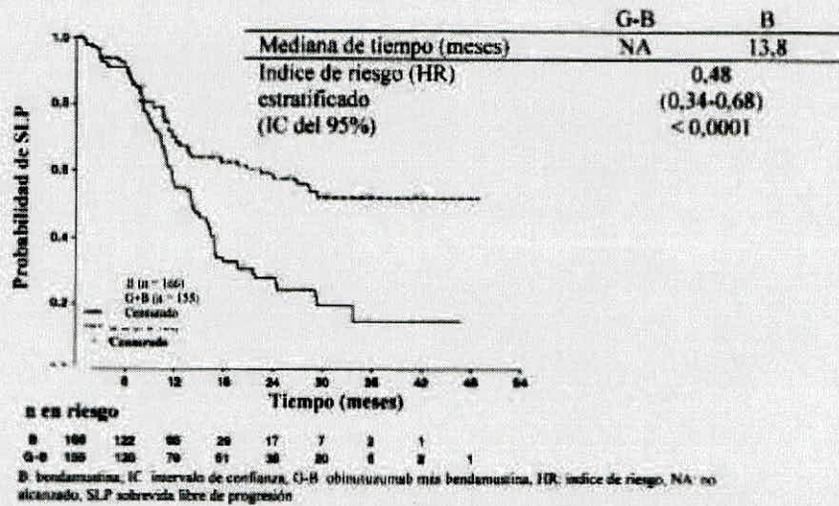
^b Los factores de estratificación para el análisis fueron de tipo refractario (rituximab en monoterapia frente a rituximab+quimioterapia) y los tratamientos previos (≤ 2 frente a >2). Folicular frente a no folicular también fue un factor de estratificación para el estudio, pero no es aplicable en el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

^c Mejor respuesta dentro de los 12 meses del inicio del tratamiento.

En la población sin 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.



Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por el CRI en pacientes con linfoma folicular* (estudio GAO4753g/GADOLIN).

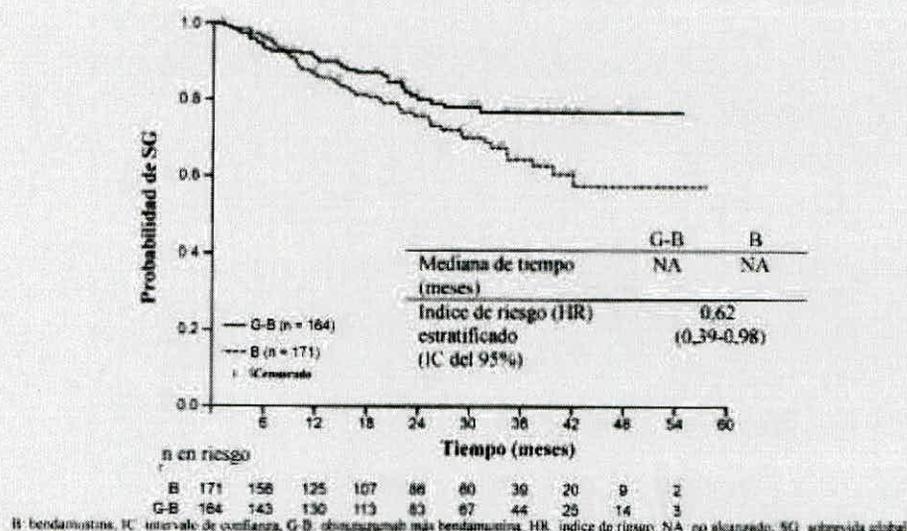


* Pacientes con linfoma folicular (LF) que no respondieron o que progresaron durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o un régimen que contiene rituximab.

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

IF-2018-22157802-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
página 19 de 55A

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global en pacientes con linfoma folicular^a (estudio GAO4753g/GADOLIN).

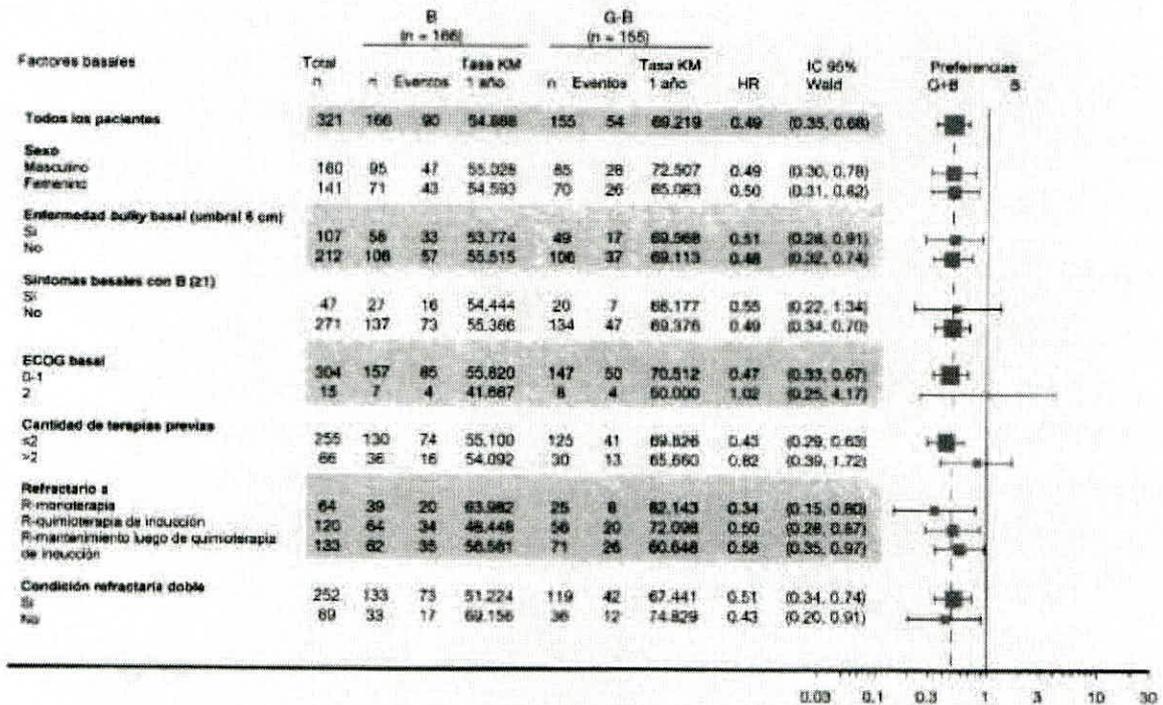


^a Pacientes con linfoma folicular (LF) que no respondieron o que progresaron durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o un régimen que contiene rituximab.

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 7. Sobrevida libre de progresión en pacientes del subgrupo con linfoma folicular^a evaluada por el CRI^b.



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: obinestuzumab+bendamustina,
 HR: índice de riesgo, KM: Kaplan-Meier, R: rituximab.

^a Pacientes con linfoma folicular (LF) que no respondieron o que progresaron durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o un régimen que contiene rituximab.

^b 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).

Resultados informados por los pacientes

Debido al diseño abierto, los resultados informados por los pacientes deben interpretarse con cuidado. De acuerdo con el cuestionario FACT-Lym y la escala del índice EQ-5D recogidos durante el tratamiento y durante los periodos 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).

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

ANMAT
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA
 página 21 de 55

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/anticuerpos 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 en LLC fueron evaluados en múltiples puntos de tiempo para determinar los niveles de anticuerpos antiterapéuticos (ATA) a Gazyva. En aquellos 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.

Ningún paciente con LNHi desarrolló HAH (Anticuerpo Humano Anti-Humano) a Gazyva durante o después del tratamiento con Gazyva en el estudio GAO4753g/GADOLIN. En el estudio BO21223/GALLIUM, 1/565 pacientes (el 0.2% de los pacientes con evaluación posbasal) desarrolló HAH al completar la inducción. Si bien no se conoce la relevancia clínica de HAH, no se puede descartar una posible correlación entre HAH y el curso clínico.

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.

Absorción

Obinutuzumab es administrado por vía intravenosa, por lo tanto, no corresponde el concepto de absorción. 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_{max} 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_{max} 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 aquellos 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.



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 22% 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_{max} 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 LNH con una mediana estimada de ABC y C_{max} 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 (CICr 50 a 89 ml/min, n=464) o insuficiencia renal moderada (CICr 30 a 49 ml/min, n=106) fue similar a la de pacientes con función renal normal (CICr ≥90 ml/min, n=383). Los datos farmacocinéticos en aquéllos con insuficiencia renal grave (CICr 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.

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

IF-2018-22157802-APN-DECBR#ANMAT
MARGARITA R. MARGARIDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
página 24 de 35



Datos preclínicos sobre seguridad

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

No se efectuaron estudios específicos en animales para evaluar el efecto de obinituzumab 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.

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 obinituzumab 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 obinituzumab de 25 y 50 mg/kg (2 a 5 veces la exposición clínica basada en la C_{max} y el ABC). La exposición de las crías en el día 28 posparto sugiere que obinituzumab 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_{max} 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 obinituzumab 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 obinituzumab 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 (CICr < 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, *allopurinol*), 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.

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

La premedicación para reducir el riesgo de las RRI se describe en la Tabla 4 (véase también *Precauciones y advertencias*). La premedicación con corticosteroides está recomendada en pacientes con LF y es obligatoria para todos los pacientes con LLC en el primer ciclo (véase Tabla 4). La premedicación para las infusiones posteriores y otros tipos de 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*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.334.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
IF-2018-22157802-APN-DECBR#ANMAT
página 26 de 55



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 LLC y LF (véase Precauciones y advertencias).

Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que requieren premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1: Día 1 para LLC y LF	Todos los pacientes	Corticosteroide intravenoso ^{1,4} (obligatorio para LLC, recomendado para LF)	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
Ciclo 1: Día 2 solo para LLC	Todos los pacientes	Corticosteroide intravenoso ¹ (obligatorio)	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
Todas las infusiones posteriores para LLC y LF	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 ^{1,4}	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.

⁴ Si un régimen de quimioterapia que contiene corticoides se administra el mismo día que Gazyva, el corticosteroide puede administrarse como una medicación oral si se la administra por lo menos 60 minutos antes que Gazyva, en cuyo caso no es necesario administrar corticosteroide intravenoso adicional como premedicación.



Dosis para 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 ni repetir la premedicación), 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 administrados 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	Días 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.



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.

Dosis para Linfoma Folicular (LF)

Las dosis recomendadas de Gazyva en combinación con quimioterapia para pacientes con LF se indican en la Tabla 6.

Pacientes con linfoma folicular no tratado previamente

Inducción (en combinación con quimioterapia; para mayor información sobre la dosis de bendamustina véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas)

Gazyva debe administrarse con quimioterapia de la siguiente manera:

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

Mantenimiento

Los pacientes que logran una respuesta completa o parcial al tratamiento de inducción con Gazyva en combinación con quimioterapia (CHOP o CVP o bendamustina) deberían continuar recibiendo Gazyva 1.000 mg como único agente durante la terapia de mantenimiento una vez cada 2 meses durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.334.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067

Pacientes con linfoma folicular que no respondieron o que progresaron durante o después del tratamiento con rituximab o un esquema terapéutico que contenga rituximab

Inducción (en combinación con bendamustina; para mayor información sobre la dosis de bendamustina véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas)

Gazyva debe ser administrado en seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina.

Mantenimiento

Los pacientes que lograron una respuesta completa o parcial 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.

Tabla 6. Linfoma folicular: Dosis de Gazyva que se debe administrar durante el tratamiento de inducción, seguido de la terapia de mantenimiento.

Ciclos	Días de tratamiento	Dosis de Gazyva
Ciclo 1	Día 1	1.000 mg
	Día 8	1.000 mg
	Día 15	1.000 mg
Ciclos 2 – 6 o 2 - 8	Día 1	1.000 mg
Mantenimiento	Cada 2 meses durante dos años o hasta progresión de la enfermedad	1.000 mg

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

Duración del tratamiento

Tratamiento de inducción de aproximadamente seis meses (seis ciclos de tratamiento de Gazyva, de 28 días de duración cada uno cuando se lo combina con bendamustina, u ocho ciclos de tratamiento con Gazyva, cada uno con una duración de 21 días cuando se lo combina con CHOP o CVP) seguido 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 no se administra una dosis prevista de Gazyva, la misma debe ser administrada lo antes posible; no la omite o espere hasta el momento de la próxima dosis programada.

Si tuviera lugar toxicidad antes del ciclo 1, día 8 o ciclo 1, día 15, que requiriera de la demora del tratamiento, estas dosis deben administrarse después de la resolución de la toxicidad. En esas circunstancias, todas las visitas posteriores y el inicio del ciclo 2 se trasladarán para acomodar la demora ocurrida en el ciclo 1.

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 (clearance de creatinina [ClCr] 30-89 ml/min) (*véase Características farmacológicas – Propiedades: Propiedades farmacocinéticas*). No se ha determinado la seguridad y eficacia de Gazyva en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min) (*véanse Reacciones adversas y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

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*.

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


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


ANDREA LÓPEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
página 32 de 55

IF-2018-02157802-APN-DECBR#ANMAT

Tabla 7. Leucemia linfocítica crónica: Velocidad de infusión estándar en ausencia de reacciones relacionadas con la infusión/de hipersensibilidad y las recomendaciones en caso de que ocurra una RRI en la infusión previa.

Ciclos	Días de tratamiento	Velocidad de infusión <u>La velocidad de infusión puede aumentarse siempre y cuando el paciente la tolere. Para el manejo de las RRI que ocurren durante la infusión, véase Manejo de las RRI</u>
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 RRI 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. <u>Si el paciente experimentó una RRI durante la infusión previa, comenzar con la administración a 25 mg/h.</u> <u>La velocidad de infusión puede aumentarse en incrementos de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.</u>
	Día 8 (1.000 mg)	Si no se producen RRI 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. <u>Si el paciente experimentó una RRI durante la infusión previa, administrar la infusión a 50 mg/h.</u> <u>La velocidad de infusión puede aumentarse de a 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.</u>
	Día 15 (1.000 mg)	
Ciclos 2-6	Día 1 (1.000 mg)	<u>Si el paciente experimentó una RRI durante la infusión previa, administrar la infusión a 50 mg/h.</u> <u>La velocidad de infusión puede aumentarse de a 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.</u>

LUIS ALBERTO CHESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 19.338.189
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
PROCEDIDA
IF-2018-22157802-APN-DECBR#ANMAT
página 33 de 55

Tabla 8. Linfoma folicular: Velocidad de infusión estándar en ausencia de reacciones relacionadas con la infusión/hipersensibilidad y las recomendaciones en caso de que ocurra una RRI en la infusión previa.

Ciclos	Días de tratamiento	Velocidad de infusión <u>La velocidad de infusión puede aumentarse siempre y cuando el paciente la tolere. Para el manejo de las RRI que ocurren durante la infusión, véase Manejo de las RRI</u>
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.
	Día 8 (1.000 mg)	Si no se producen RRI o si se presentara una RRI Grado 1 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 15 (1.000 mg)	
Ciclos 2-6 o 2 - 8	Día 1 (1.000 mg)	<u>Si el paciente experimentó una RRI de Grado 2 o más durante la infusión previa, administrar la infusión a 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse de a 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.</u>
Mantenimiento	Cada dos meses durante dos años o hasta progresión de la enfermedad	

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.
- **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 obinutuzumab 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.

Basado en un análisis de subgrupo en linfoma folicular no tratado previamente, la eficacia en los pacientes con bajo riesgo (0-1) según el Índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular (FLIPI, Follicular Lymphoma International Prognosis Index) aún no es concluyente (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas). La elección del tratamiento de estos pacientes debe considerar cuidadosamente el perfil de seguridad general de Gazyva más el de la quimioterapia y la situación específica 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 liberación 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/antihistamínico oral, omisión de antihipertensivos en la mañana de la primera infusión, y la dosis del ciclo 1 día 1 administrada en 2 días). 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*).

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 (ClCr <50 ml/min), y aquellos con Escala Acumulativa de Enfermedades (CIRS) mayor a 6 y ClCr <70 ml/min tienen un riesgo mayor de RRI, incluidas las RRI graves (véase *Reacciones adversas*). Para el manejo de las RRI véase *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.

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

ANDREA R. MARGARITA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia

Se han informado casos de hipersensibilidad con inicio inmediato (por ejemplo, anafilaxia) e inicio tardío (por ejemplo, enfermedad del suero) en pacientes tratados con Gazyva. Si existe la sospecha de reacción de hipersensibilidad durante o después de 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 a Gazyva no deben ser tratados (*véase Contraindicaciones*). Es posible que la hipersensibilidad sea difícil de distinguir de las RRI.

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 debe constar de una adecuada hidratación y administración de uricostáticos (por ejemplo, *allopurinol*), o un tratamiento alternativo adecuado como urato oxidasa (por ejemplo, rasburicasa), comenzando 12-24 horas antes de la infusión de Gazyva según la práctica estándar (*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 periodo 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*).



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 1 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 (LLC) con CIRS >6 y CICr <70 ml/min tienen un riesgo mayor de contraer infecciones, incluyendo las consideradas graves (véase *Reacciones adversas*). En los estudios de linfoma folicular, se registró una alta incidencia de infecciones en todas las fases de los estudios, incluido el seguimiento, con una mayor incidencia observada en la fase de mantenimiento. Durante la fase de seguimiento, se observaron más infecciones de Grados 3-5 en los pacientes que recibían Gazyva más bendamustina en la fase de inducción.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.324.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARET
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
página 38 de 55

IF-2018-22157802-APN-DECBR#ANMAT

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 del núcleo de la 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 monitoreados 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 cerebelosos 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 [JVC]). 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 considerar 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*).



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*).

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

40

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.330.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA H. MARGAMBA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2018-22157802-APN-DECBR#ANMAT

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, prednisona), 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, inhibidor o inductor del citocromo P450 (CYP450), las enzimas uridina difosfato glucuronil transferasas (UGT) ni los transportadores, como la 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, bendamustina, CHOP o CVP puede aumentar el riesgo de neutropenia (véase *Precauciones y advertencias*).

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) descritas a continuación, se identificaron durante la inducción, el mantenimiento y el seguimiento del linfoma no Hodgkin indolente (LNAi), incluido el LF; el tratamiento y el seguimiento de la LLC en tres estudios clínicos pivotaes:

- BO21004/CLL11 (n=781): Pacientes con LLC no tratados previamente.
- BO21223/GALLIUM (n=1,390): Pacientes con LNHi no tratados previamente (86% de los pacientes presentaban LF).
- GAO4753g/GADOLIN (n=392): Pacientes con LNHi (81% de los pacientes presentaban 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, y bendamustina, CHOP o CVP seguido de terapia de mantenimiento con Gazyva para LNHi). Los estudios BO21223/GALLIUM y GAO4753g/GADOLIN inscribieron 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 9 se resumen las RAM de los estudios pivotaes (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM y GAO4753g/GADOLIN) que se manifestaron con mayor incidencia (diferencia de $\geq 2\%$) comparado con el grupo comparador relevante en al menos un estudio pivotal en:

- Pacientes con LLC tratados con Gazyva más clorambucilo, en comparación con aquéllos que recibieron clorambucilo en monoterapia o con rituximab más clorambucilo (estudio BO21004/CLL11).
- Pacientes con LNHi no tratados previamente que recibían Gazyva más quimioterapia (bendamustina, CHOP, CVP) seguido de mantenimiento con Gazyva en los pacientes que lograban una respuesta, comparado con rituximab más quimioterapia seguida de mantenimiento con rituximab en los pacientes que lograban una respuesta (estudio BO21223/GALLIUM).
- Pacientes con LNHi que no presentaron respuesta o que progresaron dentro de o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o un régimen con rituximab que recibían Gazyva más bendamustina, seguido de Gazyva en mantenimiento en algunos de ellos, en comparación con bendamustina sola (estudio GAO4753g/GADOLIN).

Las incidencias que se presentan en la Tabla 9 (todos los Grados y Grados 3-5) son las mayores incidencias de RAM informadas en cualquiera de los tres estudios.

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.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.356.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
ACREDITADA
IF-2018-22157802-APN-DECBR#ANMAT
página 42 de 55

Tabla de reacciones adversas

Tabla 9. Resumen de las RAM informadas con mayor incidencia (diferencia de $\geq 2\%$ versus el grupo comparador) en los pacientes^a que recibían Gazyva más quimioterapia^c.

Frecuencias	Todos los Grados Gazyva + <u>quimioterapia^c (LLC, LNHi) seguido de mantenimiento con Gazyva (LNHi)</u>	Grados 3-5 ^b Gazyva + <u>quimioterapia^c (LLC, LNHi) seguido de mantenimiento con Gazyva (LNHi)</u>
Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis ^d , <u>infección del tracto urinario, neumonía^d, herpes zóster^d</u>	
Frecuentes	<u>Herpes oral, rinitis, faringitis, infección pulmonar, gripe, nasofaringitis</u>	<u>Infección del tracto urinario, neumonía, infección pulmonar, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, herpes zóster</u>
Poco frecuentes		<u>Nasofaringitis, rinitis, gripe, herpes oral</u>
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 ^d , trombocitopenia, anemia, <u>leucopenia</u>	Neutropenia, trombocitopenia
Frecuentes	<u>Dolor en ganglios linfáticos</u>	Anemia, leucopenia

Tabla 9. Resumen de las RAM informadas con mayor incidencia (diferencia de $\geq 2\%$ versus el grupo comparador) en los pacientes^a que recibían Gazyva más quimioterapia^b. (Continuación).

Frecuencias	Todos los Grados Gazyva + quimioterapia ^b (LLC, LNHi) seguido de mantenimiento con Gazyva (LNHi)	Grados 3-5 ^b Gazyva + quimioterapia ^b (LLC, LNHi) seguido de mantenimiento con Gazyva (LNHi)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, hiperuricemia, hipocalcemia	Síndrome de lisis tumoral, hipocalcemia
Poco frecuentes		Hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Dolor de cabeza	
Poco frecuentes		Dolor de cabeza
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes	Insomnio	
Frecuentes	Depresión, ansiedad	
Poco frecuentes		Insomnio, depresión, ansiedad
Trastornos oculares		
Frecuentes	Hiperemia ocular	
Trastornos cardíacos		
Frecuentes	Fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca	Fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca

Tabla 9. Resumen de las RAM informadas con mayor incidencia (diferencia de $\geq 2\%$ versus el grupo comparador) en los pacientes^a que recibían Gazyva más quimioterapia^c. (Continuación).

Frecuencias	Todos los Grados Gazyva + quimioterapia ^c (LLC, LNHi) seguido de <u>mantenimiento con Gazyva (LNHi)</u>	Grados 3-5 ^b Gazyva + quimioterapia ^c (LLC, LNHi) seguido de <u>mantenimiento con Gazyva (LNHi)</u>
Trastornos vasculares		
Frecuentes	Hipertensión	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	Tos ^d	
Frecuentes	Congestión nasal, rinorrea, dolor orofaríngeo	
Poco frecuentes		Tos, dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Diarrea, estreñimiento ^d	
Frecuentes	Dispepsia, colitis, hemorroides	Diarrea, colitis
Poco frecuentes		Estreñimiento, hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Alopecia, prurito	
Frecuentes	Sudores nocturnos, eczema	
Poco frecuentes		Prurito, sudores nocturnos

Tabla 9. Resumen de las RAM informadas con mayor incidencia (diferencia de $\geq 2\%$ versus el grupo comparador) en los pacientes^a que recibían Gazyva más quimioterapia^c. (Continuación).

Frecuencias	Todos los Grados Gazyva + quimioterapia ^c (LLC, LNHi) seguido de mantenimiento con Gazyva (LNHi)	Grados 3-5 ^b Gazyva + quimioterapia ^c (LLC, LNHi) seguido de mantenimiento con Gazyva (LNHi)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Muy frecuentes	Artralgia ^d , dolor de espalda	
Frecuentes	Dolor torácico musculoesquelético, dolor en las extremidades, dolor óseo	Dolor en las extremidades
Poco frecuentes		Artralgia, dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor óseo
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
Frecuentes	Disuria, incontinencia urinaria	
Poco frecuentes		Disuria, incontinencia urinaria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>		
Muy frecuentes	Fiebre, astenia	
Frecuentes	Dolor de pecho	Fiebre, astenia
Poco frecuentes		Dolor de pecho

Tabla 9. Resumen de las RAM informadas con mayor incidencia (diferencia de $\geq 2\%$ versus el grupo comparador) en los pacientes^a que recibían Gazyva más quimioterapia^c. (Continuación).

Frecuencias	Todos los Grados Gazyva + quimioterapia ^c (LLC, LNHi) seguido de mantenimiento con Gazyva (LNHi)	Grados 3-5 ^b Gazyva + quimioterapia ^c (LLC, LNHi) seguido de mantenimiento con Gazyva (LNHi)
<i>Exploraciones complementarias</i>		
Frecuentes	Recuento disminuido de leucocitos, recuento disminuido de neutrófilos, aumento de peso	Recuento disminuido de leucocitos, recuento disminuido de neutrófilos
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		
Muy frecuentes	Reacciones relacionadas con la infusión	Reacciones relacionadas con la infusión

^a Con mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento). Sólo se informó la mayor frecuencia observada en los ensayos clínicos (basado en los estudios BO21004/LLC no tratada previamente, BO21223/LNHi avanzado no tratado previamente y GAO4753g/LNHi refractario a rituximab).

^b No se han observado reacciones adversas Grado 5 con una diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento.

^c Quimioterapia: clorambucilo en LLC; bendamustina, CHOP, CVP en LNHi, incluido LF.

^d Observado también en el tratamiento de mantenimiento con una incidencia de al menos 2% más en el grupo Gazyva (BO21223).

En el estudio GAO4753g/GADOLIN, 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 periodo de mantenimiento en el estudio GAO4753g/GADOLIN, 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 las reacciones adversas en los pacientes con LF fue coherente con el de la población total LNHi en ambos estudios.



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las incidencias que se describen en las siguientes reacciones adversas seleccionadas si se refieren al LNHi son las de mayor incidencia para esa RAM informada de cualquiera de los estudios pivotaes (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Los síntomas asociados con RRI informados más frecuentemente ($\geq 5\%$) fueron náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, mareos, fatiga, escalofríos, fiebre, hipotensión, enrojecimiento, hipertensión, taquicardia, disnea y malestar en el pecho. También se notificaron síntomas respiratorios, tales como broncoespasmo, irritación de laringe y garganta, sibilancia, edema laríngeo y síntomas cardíacos, como 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 la 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 3-4) 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*. 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.

Linfoma no Hodgkin indolente, incluido Linfoma Folicular

Las RRI Grados 3-4 ocurrieron en un 12% de los pacientes. En el ciclo 1, la incidencia global de RRI fue mayor en los pacientes tratados con Gazyva más quimioterapia comparada con aquellos del grupo comparador. En los pacientes tratados con Gazyva más quimioterapia, la incidencia de RRI fue mayor el día 1 y disminuyó gradualmente con las infusiones posteriores. La tendencia decreciente continuó durante la terapia de mantenimiento con Gazyva en monoterapia. Más allá del ciclo 1 la incidencia de RRI en las infusiones posteriores fue comparable entre el grupo de Gazyva y los grupos comparadores pertinentes. En general, el 3% de los pacientes experimentó una RRI que llevó 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; la neutropenia se resolvió 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

En el grupo de Gazyva más quimioterapia, la incidencia de neutropenia Grados 1-4 (50%) fue mayor que en el grupo comparador con un aumento del riesgo durante el periodo de inducción. La incidencia de neutropenia prolongada y de neutropenia de inicio tardío fue 3% y 7%, respectivamente. La incidencia de infección fue del 81% en el grupo de Gazyva más quimioterapia (con eventos de Grados 3-5 informados en el 22% de los pacientes y eventos fatales en el 3% de los mismos). Los pacientes que recibieron profilaxis con G-CSF tuvieron un índice menor de infecciones de Grados 3-5 (*véase Precauciones y advertencias*).

Trombocitopenia y eventos hemorrágicos

Leucemia Linfática Crónica

La incidencia de trombocitopenia fue mayor en el grupo tratado con Gazyva más clorambucilo (15%) comparada con 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 estuvo equilibrado entre 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 del 14%. La misma ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de Gazyva más quimioterapia en el ciclo 1. Se observaron con más frecuencia casos de trombocitopenia durante o a las 24 horas posteriores a la finalización de la infusión (trombocitopenia aguda) en los pacientes del grupo Gazyva más quimioterapia que en el grupo comparador. La incidencia de eventos hemorrágicos fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los acontecimientos hemorrágicos y los hemorrágicos de Grados 3-5 ocurrieron en el 12% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Los eventos hemorrágicos fatales se experimentaron en menos del 1% de los pacientes; ninguno de estos eventos adversos fatales sucedió durante el ciclo 1.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Leucemia Linfática Crónica

En el estudio pivotal BO21004/CLL11, el 46% (156 de 336) de los pacientes con LLC 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 los estudios pivotaes (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) en LNHi, los pacientes de 65 años o más experimentaron más eventos adversos graves y eventos adversos que llevaron a la discontinuación o muerte que los pacientes menores de 65 años de edad. No se observaron diferencias significativas en eficacia.

Pacientes con insuficiencia renal

Leucemia Linfática Crónica

En el estudio pivotal BO21004/CLL11, 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 ≥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 ≥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 los estudios pivotaes (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) en LNHi, el 5% (35 de 698) y el 7,7% (15 de 194) de los pacientes tratados con Gazyva, respectivamente, tenían insuficiencia renal moderada (CICr <50 ml/min). Estos pacientes experimentaron más eventos adversos graves, eventos adversos que llevaron a la muerte y eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento que aquellos asociados con un CICr \geq 50 mil/min (véanse Posología y formas de administración, y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas). Los pacientes con un CICr <40 mil/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 estudios pivotaes en LNHi hasta un 1% de los pacientes sufrió perforación gastrointestinal.

Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes

Han ocurrido casos de arritmias (tales como, fibrilación auricular y taquiarritmia), angina de pecho, 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 pueden ser fatales.

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 sobre 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 se cuenta con experiencia 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.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.306.789
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-22157802-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA K. MARGARITA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.057
página 52 de 55



Periodo 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 "Periodo 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.

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 "Periodo de validez".

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

53

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.380.769
DIRECTOR TÉCNICO

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

IF-2018-22157802-APN-DECBR#ANMAT
página 53 de 55

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.

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.

LUIS ALBERTO BRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.189
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA EL MANGRICHAN
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.087
APODERADA
IE-2018-22157802-ANPN-DECBR#ANMAT
página 54 de 55



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.

NI(Gallium)+RI+Swissmedic+EMA+CDS: 6.0C+7.0C.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

55

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA M. MARTÍNEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
página 55 de 55

IE 2018-0310-ANMAT-APN-DECBR#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-22157802-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

Referencia: PROSPECTO 13998-17-5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 55 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: 2018.05.11 09:56:39 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
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: 2018.05.11 09:56:44 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Gazyva* 1.000 mg
Concentrado para solución para infusión intravenosa
Obinutuzumab
Autorizado Bajo condiciones especiales
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en esta Información para el paciente.

Contenido de la Información para el paciente

1. Qué es Gazyva y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Gazyva.
3. Cómo es el tratamiento con Gazyva.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Gazyva.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES GAZYVA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Gazyva

Gazyva contiene el principio activo obinutuzumab. Este pertenece a un grupo de medicamentos denominados "anticuerpos monoclonales". Los anticuerpos actúan atacando dianas específicas en nuestro cuerpo.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

1

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
O.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TECNICO

ANDRÉS TRINIDAD
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
página 1 de 11

IF 2018-22157675-APN-DECBR#ANMAT



Para qué se utiliza Gazyva

Gazyva se puede utilizar en adultos para tratar dos tipos diferentes de cáncer:

Leucemia Linfática Crónica (también llamada LLC)

- Gazyva se utiliza en pacientes que no hayan recibido ningún tratamiento anterior para la LLC y que tengan otras enfermedades, que hacen que sea poco probable que sean capaces de tolerar una dosis completa de un medicamento diferente llamado fludarabina, el cual se emplea para tratar la LLC.
- Gazyva se administra junto con otro medicamento para el cáncer llamado clorambucilo.

Linfoma Folicular (también llamado FL)

- Gazyva se utiliza en pacientes que no han recibido ningún tratamiento para el FL.
- Gazyva se utiliza también en pacientes que han recibido al menos un tratamiento anterior con un medicamento llamado rituximab o cuyo LF ha vuelto a aparecer o ha empeorado durante o después de este tratamiento.
- Al inicio del tratamiento de LF, Gazyva se asocia con otros medicamentos para el cáncer.
- Gazyva se puede utilizar en monoterapia como máximo durante 2 años como "tratamiento de mantenimiento".

Cómo actúa Gazyva

- La LLC y la LF son tipos de cáncer que alteran los glóbulos blancos llamados "linfocitos B". Los "linfocitos B" afectados se multiplican muy rápido y viven demasiado tiempo. Gazyva se une a dianas en la superficie de estos "linfocitos B" afectados y les provoca la muerte.
- Cuando Gazyva se administra a pacientes con LLC o LF junto con otros medicamentos para el cáncer, se retrasa el tiempo de empeoramiento de su enfermedad.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR GAZYVA

No debe administrarse Gazyva si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a obinutuzumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Gazyva*).

Consulte con su médico si tiene dudas.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL

2

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

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



Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Gazyva:

- Si Ud. tiene una infección, o ha tenido una infección en el pasado de larga duración o sigue repitiéndose.
- Si alguna vez recibió medicamentos que comprometen su sistema inmune (como la quimioterapia o los inmunosupresores).
- Si está tomando medicamentos para la hipertensión o fármacos para reducir la coagulación de la sangre. Es posible que su médico deba cambiar la forma de administración de éstos.
- Si alguna vez tuvo problemas cardíacos.
- Si ha tenido antes trastornos neurológicos (pérdida de memoria, dificultades de movimiento o sensibilidad, problemas visuales).
- Si alguna vez ha experimentado alteraciones respiratorias o pulmonares.
- Si ha tenido antes una enfermedad del hígado llamada hepatitis B.
- Si está a punto de recibir una vacuna o si es posible que necesite de una en un futuro cercano.

Si cualquiera de estas situaciones le atañen, o usted no está seguro, consulte con su médico antes de recibir Gazyva.

Preste atención a los siguientes efectos adversos

Gazyva puede provocar algunos efectos adversos graves. Usted debe informar a su médico inmediatamente. Estos incluyen:

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

- Informe inmediatamente a su médico si presenta alguna de las RRI que se encuentran detalladas en la Sección 4. Posibles efectos adversos. Estas manifestaciones pueden suceder durante la infusión o en cualquier momento durante las 24 horas siguientes.
- Si tiene RRI es posible que requiera tratamiento adicional o que sea necesario reducir la velocidad de la infusión o detenerla. Cuando estos síntomas desaparezcan o mejoren, se puede continuar con la infusión. Estas reacciones presentan menos posibilidades de aparecer durante la segunda infusión y las posteriores. Es posible que su médico decida no continuar el tratamiento con Gazyva si tiene una reacción grave a la infusión.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

3

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.356.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

2018-22157673-APN-DECBR#ANMAT
página 3 de 11



- Antes de cada infusión de Gazyva, se le administrarán medicamentos que ayudarán a reducir posibles RRI o una complicación potencialmente mortal llamada "síndrome de lisis tumoral", que es causada por alteraciones químicas en la sangre como resultado de la ruptura de las células cancerígenas que se están muriendo (véase la Sección 3. *Cómo es el tratamiento con Gazyva*).

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (también llamada LMP)

- La LMP es una infección cerebral muy rara y potencialmente mortal, que se ha comunicado con el uso de Gazyva.
- Informe inmediatamente a su médico si presenta episodios de amnesia, problemas para comunicarse, dificultad para caminar o pérdida de la visión.
- Si ha tenido estos síntomas antes del tratamiento con Gazyva, comunique inmediatamente a su médico acerca de cualquier cambio en ellos. Es posible que necesite tratamiento sintomático.

Infecciones

- Informe a su médico inmediatamente si experimenta algún signo de infección después del tratamiento con Gazyva (véase la Sección 4. *Posibles efectos adversos – Infecciones*).

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe emplear en niños o adolescentes menores de 18 años, dado que no se dispone de información sobre su uso en este grupo etario.

Uso de Gazyva con otros medicamentos

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Ello incluye los fármacos de venta libre y las hierbas medicinales.

Embarazo, lactancia y métodos anticonceptivos

Anticoncepción

- Si está en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Gazyva.
- Siga utilizando un método anticonceptivo eficaz durante los 18 meses después de finalizar el tratamiento con Gazyva.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

4

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

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



Embarazo

- Debe advertir a su médico si está embarazada, si cree que puede estarlo o si pretende quedar embarazada antes de utilizar este medicamento. Su médico evaluará el beneficio para usted y el riesgo para su bebé si se le administra Gazyva durante el embarazo.
- Si queda embarazada durante el tratamiento con Gazyva, informe a su médico lo antes posible, ya que el tratamiento con Gazyva puede tener consecuencias para su salud o la de su bebé.

Lactancia

- No amamante a su bebé durante el tratamiento con Gazyva ni en los 18 meses siguientes a la última dosis de Gazyva. Esto se debe a que pequeñas cantidades del medicamento pueden pasar a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Gazyva afecte a su capacidad para conducir, ir en bicicleta o utilizar herramientas o máquinas. Sin embargo, si tiene una reacción relacionada con la infusión (*véase la Sección 4. Posibles efectos adversos*), no conduzca, no vaya en bicicleta, ni utilice ningún tipo de herramienta o maquinaria hasta que haya pasado la reacción.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON GAZYVA

Cómo se administra Gazyva

Gazyva se administra bajo la supervisión de un médico con experiencia en dicho tratamiento. Se aplica dentro de una vena (vía intravenosa) en forma de goteo (infusión) durante un lapso de varias horas.

Tratamiento con Gazyva

Leucemia Linfática Crónica

- Se le administrarán 6 ciclos de tratamiento con Gazyva en combinación con otro medicamento para el cáncer, llamado clorambucilo. Cada ciclo tiene una duración de 28 días.
- El día 1 de su primer ciclo, se le administrará muy lentamente parte de su primera dosis de Gazyva de 100 mg. Su médico vigilará con atención las reacciones relacionadas con la infusión.
- Si no tiene ninguna reacción relacionada con la infusión después de la primera parte de su dosis, es posible que se le administre el resto de la primera dosis (900 mg) el mismo día.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

5

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.087
APODERADA

IE-2018-22157673-APN-DECBR#ANMAT
página 5 de 11



- Si tiene una reacción relacionada con la infusión después de la primera parte de su dosis, se le administrará el resto de la primera dosis el día 2.

A continuación se muestra un típico programa de tratamiento:

Ciclo 1: incluye tres dosis de Gazyva en 28 días:

- Día 1: parte de su primera dosis (100 mg).
- Día 2 o día 1 (continuación): resto de la primera dosis (900 mg).
- Día 8: dosis completa (1.000 mg).
- Día 15: dosis completa (1.000 mg).

Ciclos 2, 3, 4, 5 y 6: una única dosis de Gazyva en 28 días:

- Día 1: dosis completa (1.000 mg).

Linfoma Folicular

- Se le administrarán 6 u 8 ciclos de tratamiento con Gazyva en combinación con otros medicamentos para el cáncer; cada ciclo tiene una duración de 28 o 21 días dependiendo de qué otro tipo de medicamentos contra el cáncer se administran con Gazyva.
- Esta fase de inducción está seguida por una "fase de mantenimiento". Durante este tiempo se le administrará Gazyva cada 2 meses hasta 2 años, siempre que su enfermedad no progrese. Dependiendo del estado de su enfermedad después de los ciclos iniciales de tratamiento, su médico decidirá si debe recibir tratamiento en la fase de mantenimiento.

A continuación se indica el calendario de administración típico:

Fase de inducción

Ciclo 1: incluye tres dosis de Gazyva en 28 o 21 días, dependiendo de qué otros medicamentos para el cáncer se administren en conjunto con Gazyva:

- Día 1: dosis completa (1.000 mg).
- Día 8: dosis completa (1.000 mg).
- Día 15: dosis completa (1.000 mg).

Ciclos 2, 3, 4, 5 y 6: una única dosis de Gazyva en 28 o 21 días, dependiendo de qué otros medicamentos para el cáncer se administren en conjunto con Gazyva:

- Día 1: dosis completa (1.000 mg).

Fase de mantenimiento

- Dosis completa (1.000 mg) una vez cada 2 meses hasta 2 años siempre que su enfermedad no progrese.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

6

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

ANDREA B. MARGARIDE
CO-DIRECTORA
D.N.I.: 18.139.087
APODERADA

IE-2018-22157673-APN-DECBR#ANMAT

Medicamentos administrados antes de cada infusión

Antes de cada infusión de Gazyva, se le administrarán medicamentos que ayudarán a reducir posibles RRI o el síndrome de lisis tumoral. Estos pueden incluir, entre otros:

- líquidos,
- medicamentos para reducir reacciones alérgicas (antihistamínicos),
- medicamentos para disminuir la inflamación (corticosteroides),
- medicamentos para el dolor (analgésicos),
- medicamentos para bajar la fiebre,
- medicamentos para prevenir el síndrome de lisis tumoral (tales como, alopurinol).

Si omite la dosis de Gazyva

Para que el tratamiento anticanceroso sea completamente efectivo, es muy importante seguir la pauta de administración establecida. Por ello, si omite su visita médica, realice otra lo antes posible.

En caso de dudas acerca del tratamiento con Gazyva, consulte con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Gazyva puede producir efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan. Se han informado los siguientes efectos adversos con este fármaco:

Efectos adversos graves

Reacciones relacionadas con la infusión

Informe de inmediato a su médico si usted presenta alguno de los siguientes síntomas durante la infusión o dentro de las 24 horas posteriores a la misma.

Reacciones informadas con mayor frecuencia:

- Náuseas.
- Fatiga.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.
- Diarrea.
- Fiebre, enrojecimiento de la piel o escalofríos.
- Vómitos.
- Falta de aire.
- Presión arterial alta o baja.
- Latidos cardíacos rápidos.
- Malestar en el pecho.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

7

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA BUCARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
página 7 de 11



Reacciones informadas con menor frecuencia:

- Latidos cardíacos irregulares.
- Inflamación de la garganta o las vías respiratorias.
- Sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar), dificultad en la respiración, opresión en el pecho o irritación de la garganta.

Si presenta alguno de los síntomas descritos, informe inmediatamente a su médico.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección cerebral muy rara y potencialmente mortal, que se ha informado con el uso de Gazyva.

Informe inmediatamente a su médico si usted experimenta:

- Pérdida de memoria.
- Problemas para comunicarse.
- Dificultad para caminar.
- Pérdida de la visión.

Si ha tenido estos síntomas antes del tratamiento con Gazyva, informe de inmediato a su médico acerca de cualquier cambio en ellos. Es posible que requiera tratamiento médico.

Infecciones

Es posible que contraiga infecciones con más facilidad durante y después del tratamiento con Gazyva. A menudo, se trata de resfriados, pero se informaron casos de infecciones más graves. También se han notificado casos de reaparición de la hepatitis B, una enfermedad del hígado, en pacientes que habían tenido hepatitis B anteriormente.

Informe a su médico durante y después del tratamiento con Gazyva si tiene algún síntoma de infección, por ejemplo:

- Fiebre.
- Tos.
- Dolor de pecho.
- Fatiga.
- Erupción cutánea dolorosa.
- Inflamación de garganta.
- Ardor al orinar.
- Sensación de debilidad o malestar general.

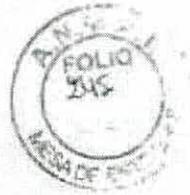
Si tuvo infecciones recurrentes o crónicas, antes de iniciar el tratamiento con Gazyva, informe a su médico.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

8

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA



Otros efectos adversos:

Informe a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Fiebre.
- Infección pulmonar.
- Dolor de cabeza.
- Dolor en las articulaciones o dolor en la espalda.
- Sensación de debilidad.
- Diarrea, estreñimiento.
- Insomnio.
- Pérdida de cabello (alopecia), picazón.
- Infección del tracto urinario, inflamación de la nariz y garganta, culebrilla (herpes zóster).
- Cambios en las pruebas de laboratorio (análisis de sangre): niveles bajos de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco), nivel bajo de plaquetas (glóbulos sanguíneos que facilitan la coagulación de la sangre), anemia (niveles bajos de glóbulos rojos) o bajos niveles de todos los tipos de glóbulos blancos (combinados).
- Infección de las vías respiratorias superiores (infección de nariz, faringe, laringe y senos), tos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Enrojecimiento de los ojos.
- Herpes labial.
- Depresión, ansiedad.
- Sudoración nocturna.
- Gripe (influenza).
- Aumento de peso.
- Dolor en ganglios linfáticos.
- Secreción nasal o congestión nasal.
- Eczema.
- Inflamación de la nariz y/o la garganta.
- Dolor en la boca o garganta.
- Dolor muscular y óseo en el pecho.
- Cáncer de piel (carcinoma de células escamosas).
- Dolor de huesos, dolor en brazos y piernas.
- Latidos cardíacos irregulares (fibrilación auricular), ataque cardíaco.
- Problemas al orinar, incontinencia urinaria.
- Trastornos digestivos (por ejemplo, acidez estomacal), inflamación intestinal, hemorroides.
- Cambios en las pruebas de laboratorio (análisis de sangre): niveles bajos de linfocitos (un tipo de glóbulo blanco); aumento del potasio, fosfato o ácido úrico, lo cual puede causar problemas renales (parte del síndrome de lisis tumoral); disminución del potasio.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

9

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.739
DIRECTOR TÉCNICO

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



Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Perforación en el estómago o en los intestinos (perforación gastrointestinal, especialmente en casos donde el cáncer compromete a los tubos gastrointestinales).

Informe a su médico si experimenta alguno de los efectos adversos que se indicaron previamente.

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 sobre 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.

5. CONSERVACIÓN DE GAZYVA

Los profesionales sanitarios conservarán Gazyva en el hospital o clínica. A continuación se detallan las condiciones de almacenamiento:

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el vial, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- 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.

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.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Gazyva

- El principio activo es obinutuzumab. Cada vial de 50 ml contiene una dosis única de 1.000 mg de obinutuzumab en 40 ml de concentrado líquido (25 mg/ml).
- Los otros ingredientes son: L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, dihidrato de trehalosa, poloxámero 188 y agua para inyectables.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

10

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANOTADO MARGARITA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.087
APODERADA

página 10 de 11



Aspecto de Gazyva y contenido del envase

Gazyva es un concentrado para solución para infusión intravenosa y es un líquido de aspecto incoloro a ligeramente marrón.

Se suministra en un vial de 50 ml que contiene una dosis única de 1.000 mg de obinutuzumab en 40 ml de concentrado líquido (25 mg/ml), envase con 1 vial.

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.

Fecha de última revisión: Agosto 2017.

NI(Gallium)+RI+Swissmedic+EMA+CDS: 6.0C+7.0C.

Revisión Agosto 2017: ORIGINAL.

11

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 10.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.057
APODERADA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-22157673-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

Referencia: INFO. PACIENTE 13998-17-5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 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: 2018.05.11 09:56:23 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
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: 2018.05.11 09:56:24 -03'00'