

Gazyva[®]

(obinutuzumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Solução para diluição para infusão
1000 mg/ 40 mL (25 mg/ mL)

Agente antineoplásico, anticorpo monoclonal

APRESENTAÇÃO

Solução para diluição para infusão.

Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 1.000 mg em 40 mL (25 mg/mL).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de dose única com 40 mL contém

Princípio ativo: obinutuzumabe 1.000 mg (25 mg/mL)

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, trealose di-hidratada, Poloxamer 188 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a **Gazyva®**.

1. INDICAÇÕES

Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)

Gazyva® em associação com clorambucila é indicado no tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) não tratados previamente e com comorbidades, tornando-os não elegíveis ao tratamento baseado em fludarabina com dose completa.

Linfoma Folicular

Gazyva® em associação com quimioterapia, seguido por **Gazyva®** em manutenção, em pacientes que respondem à terapia, é indicado no tratamento de pacientes com linfoma folicular (LF) não tratados previamente.

Gazyva® em associação com bendamustina, seguido por **Gazyva®** em manutenção, no tratamento de pacientes com linfoma folicular (LF) que não tenham respondido ou tenham recaído durante ou após tratamento com rituximabe ou com um esquema quimioterápico contendo rituximabe.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Leucemia linfocítica crônica¹

Estudo clínico fase III, internacional, multicêntrico, aberto, randomizado, realizado em dois estágios, com três braços (BO21004/CLL11) para investigar o perfil de segurança e eficácia de **Gazyva®** mais clorambucila (G-Clb) em comparação com rituximabe mais clorambucila ou clorambucila (Clb) isolado foi conduzido e incluiu pacientes com leucemia linfocítica crônica não tratados previamente com comorbidades.

Antes da inclusão, os pacientes precisavam apresentar LLC, CD 20 positivo e uma ou ambas das seguintes medidas de condições clínicas coexistentes: escore de comorbidade (escala CIRS) maior que 6 ou função renal reduzida mensurada pela depuração de creatinina (CrCl) < 70 mL/min. Pacientes com função hepática [NCICTC grau 3 para testes de função

hepática (AST, ALT > 5 x ULN por mais de 2 semanas; bilirrubina > 3 x ULN)] e função renal (CrCl < 30 mL/min) não adequadas foram excluídos.

Um total de 781 pacientes foi randomizado na proporção de 2:2:1 para receber **Gazyva**[®] mais clorambucila, rituximabe mais clorambucila ou clorambucila isolado. O Estágio 1 comparou **Gazyva**[®] mais clorambucila com clorambucila isolado em 356 pacientes e o Estágio 2 comparou **Gazyva**[®] mais clorambucila com rituximabe mais clorambucila em 663 pacientes. Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela 1, nas figuras 1, 2 e 3.

Na maioria dos pacientes, **Gazyva**[®] foi administrado por via intravenosa na dose inicial de 1.000 mg nos Dias 1, 8 e 15 do primeiro ciclo de tratamento. Para reduzir a porcentagem de reações infusionais nos pacientes, 140 deles receberam a primeira dose de **Gazyva**[®] administrada em dois dias [Dia 1 (100 mg) e o Dia 2 (900 mg)] (vide item “Posologia e Modo de Usar”). Para cada ciclo de tratamento subsequente (ciclos 2 a 6), os pacientes receberam 1.000 mg de **Gazyva**[®] no Dia 1 apenas. Clorambucila foi administrado oralmente na dose de 0,5 mg/kg de peso corporal nos dias 1 e 15 de todos os ciclos de tratamento (1 a 6).

Os dados demográficos e as características basais foram bem equilibrados entre os grupos de tratamento. A maioria dos pacientes incluídos era caucasiana (95%) e do sexo masculino (61%). A mediana de idade foi de 73 anos, e 44% tinham 75 anos de idade ou mais. No período basal, 22% dos pacientes apresentavam estadios A de Binet, 42% apresentavam estadios B, e 36%, estadios C. O escore mediano de comorbidade foi 8, e 76% dos pacientes incluídos apresentavam escore de comorbidade acima de 6. A mediana estimada de CrCl foi de 62 mL/min, e 66% de todos os pacientes apresentavam CrCl < 70 mL/min. Quarenta e dois por cento dos pacientes incluídos apresentavam tanto CrCl < 70 mL/min como um escore de comorbidade > 6. Trinta e quatro por cento dos pacientes foram incluídos no escore de comorbidade isolado e 23% com função renal comprometida somente.

As condições clínicas coexistentes mais frequentemente reportadas (usando um corte de 30% ou mais) no sistema MedDRA são: distúrbios vasculares (73%), distúrbios cardíacos (46%), distúrbios gastrointestinais (38%), distúrbios do metabolismo e nutrição (40%), distúrbios renais e urinário (38%) e distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo (33%).

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador (SLP-INV). Além disso, uma comissão de revisão independente (IRC) avaliou todos os pacientes com relação à progressão e avaliou a SLP (SLP-IRC).

Os principais desfechos secundários de eficácia foram o percentual de resposta no final do tratamento, a remissão molecular no final do tratamento (doença residual mínima) e o tempo até desfechos (sobrevida livre de evento, nova terapia antileucêmica). A sobrevida global para o Estágio 1 é apresentada na Figura 2. A sobrevida global para o Estágio 2 continuará sendo acompanhada, e os dados são ainda imaturos.

Tabela 1. Resumo de eficácia do estudo BO21004 / CLL11.

	Estágio 1		Estágio 2	
	clorambucila N = 118	Gazyva® + clorambucila N = 238	rituximabe + clorambucila N = 330	Gazyva® + clorambucila N = 333
	Tempo de observação mediano de 22,8 meses		Tempo de observação mediano de 18,7 meses	
SLP avaliada pelo investigador (SLP-INV)*				
Número (%) de pacientes com evento	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Tempo mediano para evento (meses)	11,1	26,7	15,2	26,7
Razão de risco (IC 95%)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
Valor p (teste <i>log-rank</i> estratificado†)	< 0,0001		< 0,0001	
SLP avaliada pelo IRC (SLP-IRC)*				
Número (%) de pacientes com evento	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Tempo mediano para evento (meses)	11,2	27,2	14,9	26,7
Razão de risco (IC 95%)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
Valor p (teste <i>log-rank</i> estratificado†)	< 0,0001		< 0,0001	
Taxa de resposta no final do tratamento				
Número de pacientes incluídos na análise	118	238	329	333
Responsivos (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Não responsivos (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Diferença em porcentagem de resposta (IC 95%)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
Valor p (Teste de Qui-Quadrado)	< 0,0001		0,0001	
Número de pacientes com resposta completa‡ (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
Remissão molecular no final do tratamento§				
Número de pacientes incluídos na análise	90	168	244	239
DRM negativos¶ (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
DRM positivos⋈ (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
Diferença em porcentagem de DRM (IC 95%)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Sobrevida livre de evento				
Número (%) de pacientes com evento	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0%)	118 (35,4%)
Tempo mediano até o evento (meses)	10,8	26,1	14,3	26,1
Razão de risco (IC 95%)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
Valor p (teste <i>log-rank</i> estratificado†)	< 0,0001		< 0,0001	
Tempo até nova terapia antileucêmica				
Número (%) de pacientes com evento	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Tempo mediano para evento (meses)	14,8	-	30,8	-
Razão de risco (IC 95%)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	

Valor p (teste <i>log-rank</i> estratificado†)	< 0,0001		0,0018	
Sobrevida global				
Número (%) de pacientes com evento	24 (20,3%)	22 (9,2%)	41 (12,4%)	28 (8,4%)
Tempo mediano até o evento (meses)	NA	NA	NA**	NA**
Razão de risco (IC 95%)	0,41 [0,23; 0,74]		0,66 [0,41; 1,06]**	
Valor p (teste <i>log-rank</i> estratificado†)	0,0022		0,0849**	

IRC: Comitê de Revisão Independente; SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; DRM: doença residual mínima.
 * Definida como o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de progressão, recidiva ou óbito por qualquer causa, conforme avaliação do investigador.

† Estratificado por estágio Binet no período basal.

‡ Inclui 11 pacientes no braço G-Clb com resposta completa e recuperação incompleta da medula.

§ Sangue e medula óssea combinados.

¶ Negatividade DRM definida como resultado abaixo de 0,0001.

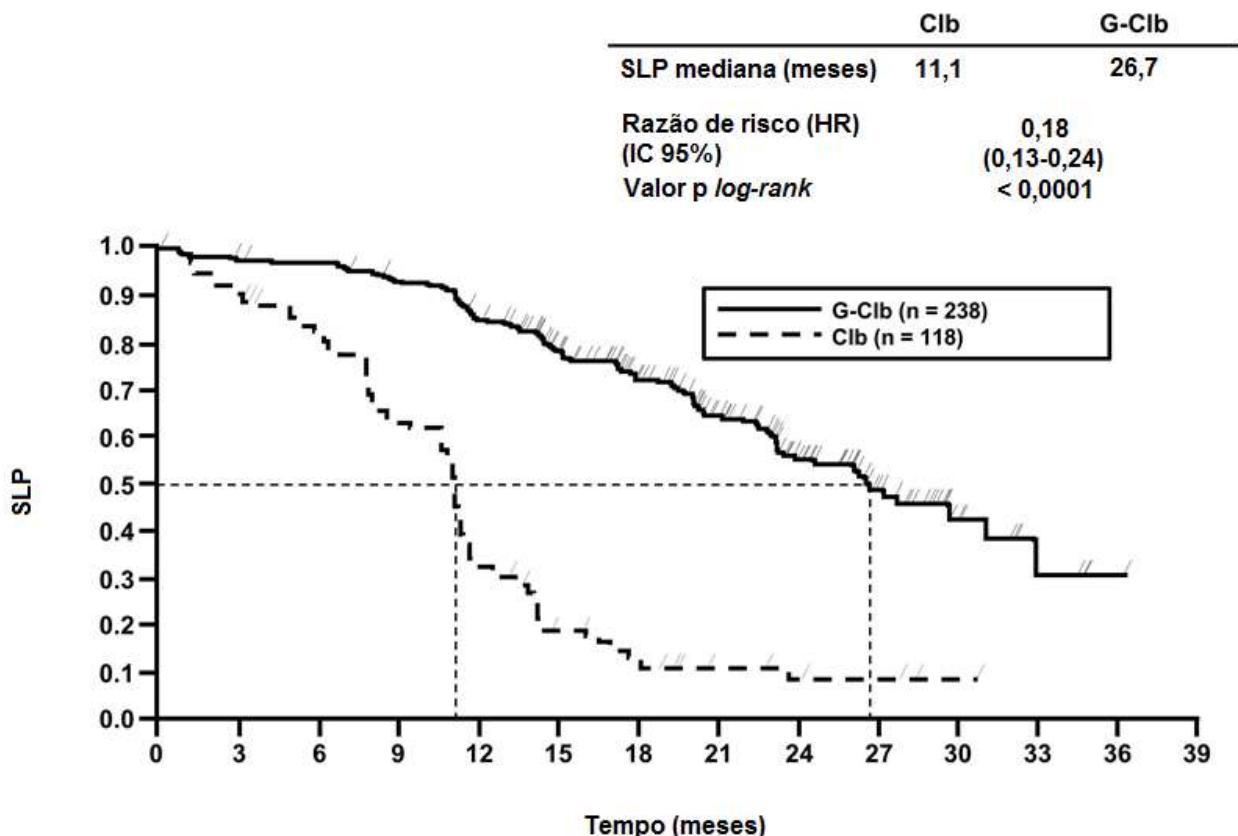
⌘ Inclui pacientes DRM positivos e pacientes que progrediram ou morreram antes do final do tratamento.

NA = não alcançado

** Dado ainda imaturo.

Resultados da análise de SLP do subgrupo (sexo, idade, estágios de Binet, CrCl, escore CIRS, beta2-microglobulina, estado mutacional do IgVH, anormalidades cromossômicas, contagem de linfócitos no período basal) foram compatíveis com os resultados observados no total da população com intenção de tratamento (ITT). O risco de progressão da doença ou óbito (SLP) foi reduzido no braço **Gazyva®** mais clorambucila (GClb), em comparação com o braço que recebeu rituximabe mais clorambucila (RClb) e clorambucila isolado (Clb) em todos os subgrupos. A razão de risco variou de 0,08 a 0,42 para GClb *versus* Clb e 0,28 a 0,71 para GClb *versus* RClb.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão do Estágio 1 avaliada pelo investigador.

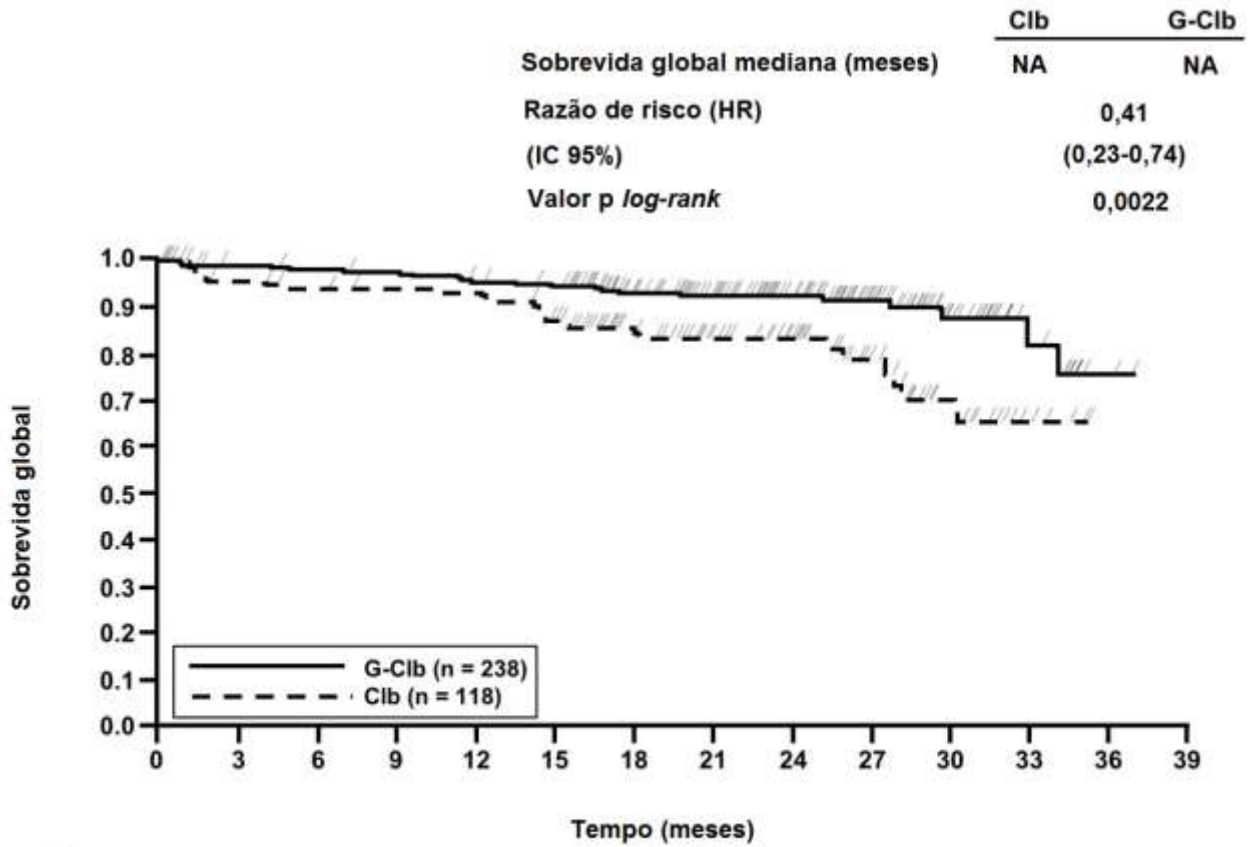


n em risco

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Clb	118	101	89	68	36	18	11	6	4	3	1	0	0	0
G-Clb	238	220	218	207	188	156	122	93	60	34	12	4	1	0

IC = intervalo de confiança; SLP = sobrevida livre de progressão

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Global do Estágio 1.

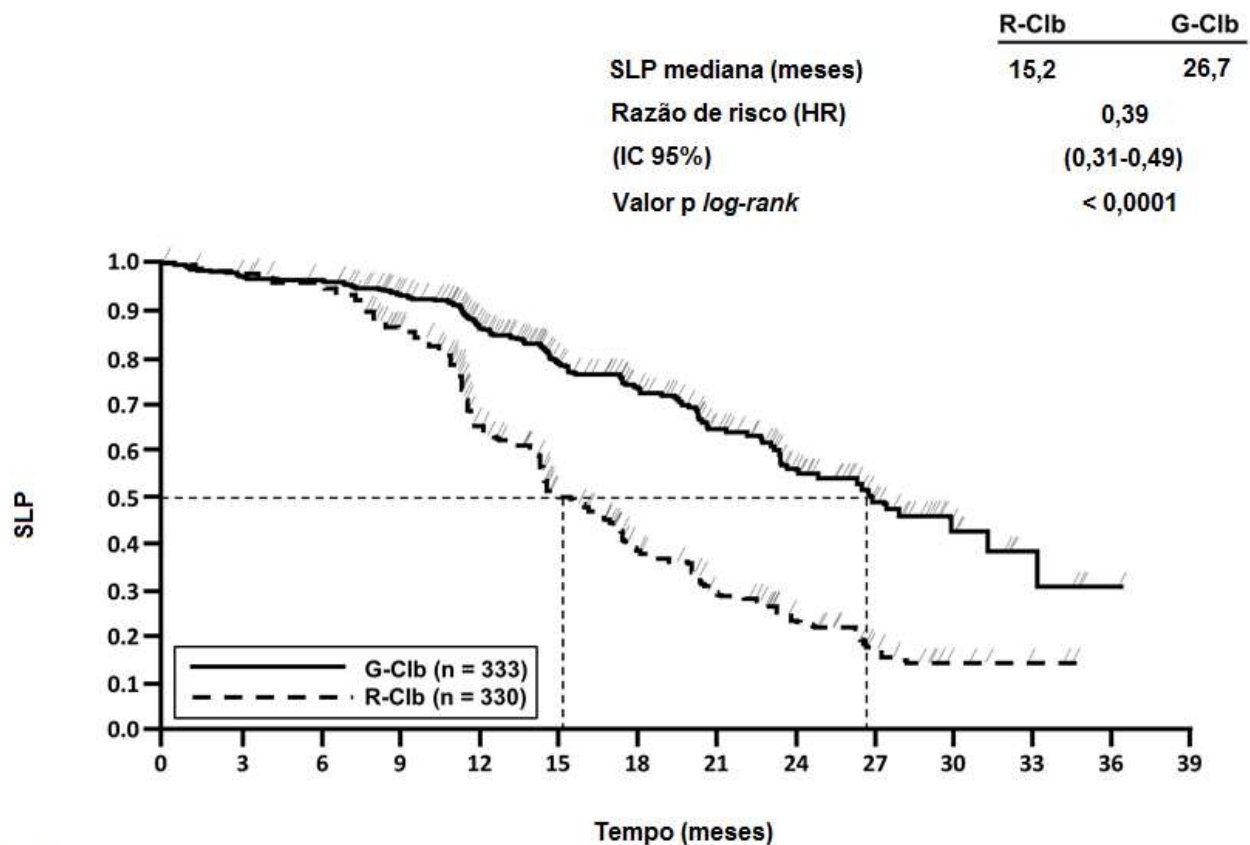


n em risco

Cib	118	109	105	103	102	94	70	56	44	29	15	5	0	0
G-Cib	238	226	223	221	215	211	170	144	115	71	34	14	2	0

IC = intervalo de confiança; NA = não atingido

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão do Estágio 2 avaliada pelo investigador.



n em risco

R-Clb	330	317	309	259	163	114	72	49	31	14	5	2	0	0
G-Clb	333	307	302	278	213	156	122	93	60	34	12	4	1	0

IC = intervalo de confiança; SLP = sobrevida livre de progressão

Resultados reportados pelos pacientes

Nos questionários QLQC30 e QLQ-CLL-16, utilizados para mensurar a percepção de qualidade de vida de pacientes oncológicos, conduzidos durante o período de tratamento, não foi observada nenhuma diferença substancial em nenhuma das subescalas. Dados durante o acompanhamento, especialmente para o braço clorambucila isolado, são limitados. No entanto, nenhuma diferença notável foi identificada até o momento durante o acompanhamento do parâmetro qualidade de vida.

Avaliações de qualidade de vida relacionada à saúde, específicas para fadiga durante o período de tratamento, não mostram diferença estatisticamente significativa que sugere que a adição de **Gazyva**[®] ao regime de tratamento com clorambucila não aumenta a sensação de fadiga para os pacientes.

Linfoma não Hodgkin (Linfoma folicular)^{2,3}

Linfoma folicular não tratado previamente

Em um estudo fase III, aberto, multicêntrico, randomizado (BO21223/GALLIUM), 1202 pacientes não tratados previamente com linfoma folicular (LF) de estágio II (Bulky)/ III/ IV foram avaliados. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber **Gazyva**[®] ou rituximabe em combinação com quimioterapia [CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona), CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisolona) ou bendamustina] seguido de manutenção com **Gazyva**[®] ou rituximabe para os pacientes que alcançaram uma resposta completa ou parcial.

Os dados demográficos e as características basais da população com linfoma folicular foram bem balanceados [idade mediana foi de 59 anos, a maioria dos pacientes era caucasiano (81%), e mulheres (53%)]. Setenta e nove por cento tinham *score* FLIPI ≥ 2 e 7% tinha a doença de Estágio II (bulky), 35% de Estágio III e 57% de Estágio IV. Cinquenta e sete por cento receberam a quimioterapia com bendamustina, 33% com CHOP e 10% com CVP. Quarenta e quatro por cento tinham doença bulky (> 7cm), 34% tinha pelo menos um sintoma B no basal e 97% tinha um *performance status* ECOG de 0-1 no basal.

Gazyva® (1000 mg) foi administrado por via intravenosa (conforme descrito no item “Posologia e Modo de Usar”) antes da quimioterapia. A bendamustina foi administrada por via intravenosa nos Dias 1 e 2 para todos os ciclos de tratamento (Ciclos 1-6) na dose de 90 mg/m²/dia quando administrada em associação com **Gazyva®**. Dose padrão de CHOP e CVP foi administrada. Após os ciclos 6-8, quando **Gazyva®** era administrado em associação com quimioterapia, a terapia de manutenção com **Gazyva®** foi administrada a cada 2 meses por 2 anos para pacientes que respondiam ou até a progressão da doença.

Os resultados de eficácia são resumidos na tabela 2. As curvas de Kaplan-Meier para SLP são mostradas na figura 4.

Tabela 2. Resumo da eficácia em pacientes com LF do estudo BO21223 (GALLIUM).

	Rituximabe + quimioterapia seguido por rituximabe manutenção N=601	Gazyva® + quimioterapia seguido de Gazyva® manutenção N=601
	Tempo de observação mediano 34 meses	Tempo de observação mediano 35 meses
<u>Desfecho primário</u>		
<u>SLP avaliada pelo investigador § (SLP-INV)</u>		
Número (%) de pacientes com evento	144 (24,0%)	101 (16,8%)
HR [IC 95%]	0,66 [0,51, 0,85]	
p-value (Teste <i>Log-Rank</i> , estratificado*)	0,0012	
Estimativa de SLP de 2 anos	80,9	87,7
[IC 95%]	[77,4, 84,0]	[84,6, 90,1]
Estimativa de SLP de 3 anos	73,3	80,0
[IC 95%]	[68,8, 77,2]	[75,9, 83,6]
<u>Desfecho secundário</u>		
<u>SLP avaliada pelo IRC§ (SLP-IRC)</u>		
Número (%) de pacientes com evento	125 (20,8%)	93 (15,5%)
HR [IC 95%]	0,71 [0,54, 0,93]	
p-value (Teste <i>Log-Rank</i> , estratificado*)	0,0138	
Estimativa de SLP de 2 anos	82,0	87,2
[IC 95%]	[78,5, 85,0]	[84,1, 89,7]
Estimativa de SLP de 3 anos	77,9	81,9
[IC 95%]	[73,8, 81,4]	[77,9, 85,2]
<u>Desfechos exploratórios</u>		
<u>Tempo para a próxima terapia anti-linfoma</u>		
Número (%) de pacientes com evento	111 (18,5%)	80 (13,3%)
HR [IC 95%]	0,68 [0,51, 0,91]	
p-value (Teste <i>Log-Rank</i> , estratificado*)	0,0094	
<u>Sobrevida global</u>		
Número (%) de pacientes com evento	46 (7,7%)	35 (5,8%)

	<u>Rituximabe + quimioterapia seguido por rituximabe manutenção</u> <u>N=601</u>	<u>Gazyva® + quimioterapia seguido de Gazyva® manutenção</u> <u>N=601</u>
	<u>Tempo de observação mediano</u> <u>34 meses</u>	<u>Tempo de observação mediano</u> <u>35 meses</u>
<u>HR [IC 95%]</u> <u>p-value (Teste Log-Rank, estratificado*)</u>	<u>0,75 [0,49, 1,17][¶]</u> <u>0,21[¶]</u>	
<u>Taxa de resposta global** no final da indução[‡] (Avaliada pelo INV, CT)</u>		
<u>Responsivos (%) (RC, RP)</u>	<u>522 (86,9%)</u>	<u>532 (88,5%)</u>
<u>Diferença na taxa de resposta (%) [IC 95%]</u>	<u>1,7% [-2,1%, 5,5%]</u>	
<u>p-value (Teste de Cochran-Mantel- Haenszel)</u>	<u>0,33</u>	
<u>Resposta Completa (RC)</u>	<u>143 (23,8%)</u>	<u>117 (19,5%)</u>
<u>IC 95% Clopper-Pearson</u>	<u>[20,4%, 27,4%]</u>	<u>[16,4%, 22,9%]</u>
<u>Resposta Parcial (RP)</u>	<u>379 (63,1%)</u>	<u>415 (69,1%)</u>
<u>IC 95% Clopper-Pearson</u>	<u>[59,1%, 66,9%]</u>	<u>[65,2%, 72,7%]</u>
<u>Taxa de conversão no final da indução</u>		
<u>Pacientes com RP no final da indução</u>	<u>222</u>	<u>271</u>
<u>Conversão de RP para RC</u>	<u>97 (43,7%)</u>	<u>134 (49,4%)</u>
<u>Diferença na taxa (%) [95% IC]</u>	<u>5,7% [-3,1, 14,6%]</u>	
<u>Taxa de resposta global no final da manutenção</u>		
<u>Pacientes avaliados no final da manutenção</u>	<u>533</u>	<u>525</u>
<u>Responsivos (%) (RC, RP)</u>	<u>341 (64,0%)</u>	<u>371 (70,7%)</u>
<u>Diferença na taxa de resposta (%) [IC 95%]</u>	<u>6,7% [1,0%, 12,4%]</u>	
<u>p-value (Teste de Cochran-Mantel- Haenszel)</u>	<u>0,0197</u>	
<u>Resposta Completa (RC)</u>	<u>195 (36,6%)</u>	<u>205 (39,0%)</u>
<u>IC 95% Clopper-Pearson</u>	<u>[32,5%, 40,8%]</u>	<u>[34,9%, 43,4%]</u>
<u>Resposta parcial (RP)</u>	<u>146 (27,4%)</u>	<u>166 (31,6%)</u>
<u>IC 95% Clopper-Pearson</u>	<u>[23,7%, 31,4%]</u>	<u>[27,7%, 35,8%]</u>

IRC: Comitê de Revisão Independente; SLP: sobrevida livre de progressão; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança, NR = Não atingido

* Fatores de estratificação foram regime de quimioterapia, grupo de risco FLIPI para LF, região geográfica

[¶]Dado ainda imaturo. Mediana não foi alcançada no momento da análise.

[‡] Fim da indução = fim da fase de indução, não inclui a manutenção em monoterapia

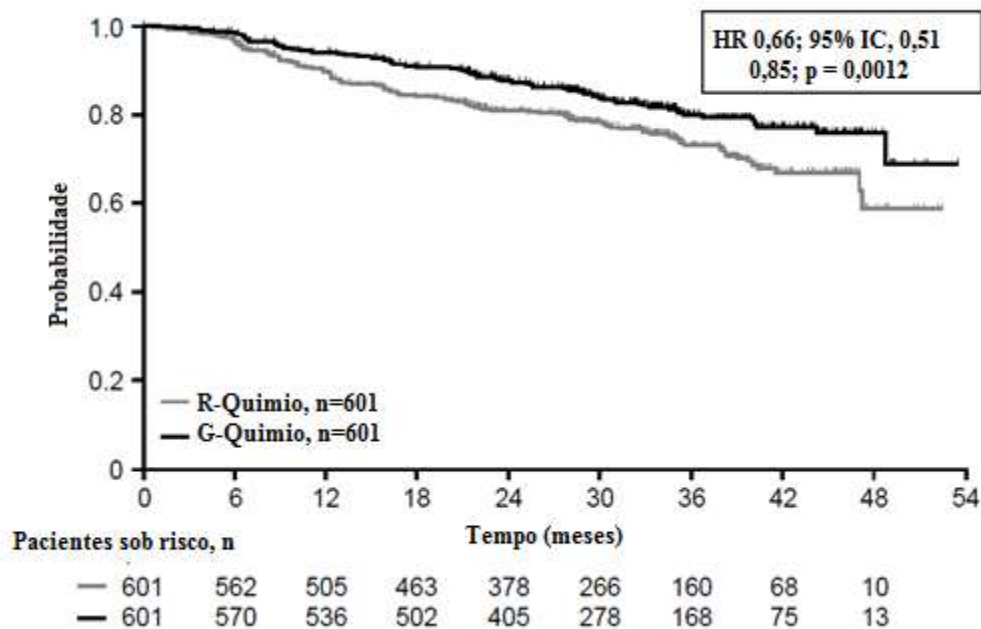
**Avaliado pelo critério Cheson 2007 modificado

[§] Nível de significância dessa análise de eficácia interina: 0,012

As taxas de resposta no final da indução avaliadas por tomografia de emissão de pósitrons (PET) estavam disponíveis para 297/601 pacientes do braço de Gazyva® mais quimioterapia e para 298/601 pacientes do braço de rituximabe mais

quimioterapia. As taxas de resposta completa no final da indução avaliadas por PET foram 62,3% no braço de **Gazyva**® mais quimioterapia e 56,7% no braço de rituximabe mais quimioterapia. As taxas de resposta global foram similares nos dois braços do estudo com uma diferença de 4,3% a favor do braço de **Gazyva**® mais quimioterapia (85,9% para G-químio vs 81,5% para R-químio).

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão avaliada pelo INV em pacientes com LF.



R-químio: Rituximabe mais quimioterapia, G-Químio: **Gazyva**® mais quimioterapia, HR: hazard ratio, IC: intervalo de confiança.

Resultados da análise de subgrupo

Com exceção do subgrupo FLIPI LOW RISK, os resultados da análise de subgrupo foram no geral, consistentes com os resultados vistos na população de LF, suportando a robustez dos resultados gerais. Embora outros subgrupos tenham sido avaliados (regime de quimioterapia, doença bulky, sintomas B no basal, estágio Ann Arbor e ECOG no basal) estes não permitem inferências por questões estatísticas, até o momento.

Linfoma folicular em pacientes recidivados / refratários²

Em um estudo fase III, aberto, multicêntrico, randomizado (GAO4753g/GADOLIN), 396 pacientes com LNH indolente que não apresentaram resposta ou que haviam progredido durante ou até 6 meses depois do tratamento com rituximabe ou um esquema que continha rituximabe foram avaliados. Os pacientes foram randomizados na razão de 1:1 para receber bendamustina (B) apenas (n = 202) ou **Gazyva**® em combinação com bendamustina (G + B) (n = 194) durante 6 ciclos, cada um com 28 dias de duração. Os pacientes no braço G + B que não apresentaram progressão de doença [isto é, pacientes com resposta completa (RC), resposta parcial (RP) ou doença estável (DE)] no final da indução continuaram recebendo manutenção com **Gazyva**® até a progressão da doença ou até dois anos (o que ocorresse primeiro). Os dados demográficos e as características basais foram bem equilibrados [a mediana de idade foi de 63 anos, a maioria dos pacientes era branca (88%) e do sexo masculino (58%)]. O tempo mediano desde o diagnóstico inicial foi de três anos, e o número mediano de terapias prévias foi 2 (intervalo de 1 a 10); 44% dos pacientes haviam recebido 1 terapia prévia, e 34% dos pacientes haviam recebido 2 terapias prévias.

Gazyva® foi administrado via intravenosa, na dose de 1.000 mg nos Dias 1, 8 e 15 do ciclo 1, no dia 1 dos ciclos 2 - 6, em ciclos de 28 dias, e, em pacientes que não apresentaram progressão da doença, a cada dois meses durante até dois anos ou até a progressão da doença. Bendamustina foi administrada por via intravenosa nos dias 1 e 2 para todos os ciclos de tratamento (ciclos 1 - 6) na dose de 90 mg/m²/dia quando administrada em combinação com **Gazyva**® ou 120 mg/m²/dia quando administrada isoladamente.

A análise primária demonstrou redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante de 45% no risco de progressão da doença (DP) ou óbito com base na avaliação IRC em pacientes com LNH indolente que recebiam G+B seguidos por manutenção com G em relação ao uso de B em monoterapia (valor de p no teste de *log-rank* estratificado = 0,0001). As taxas de resposta avaliadas pelo IRC no final do tratamento de indução e a melhor resposta total avaliada pelo IRC 12 meses depois do início do tratamento foram similares nos dois braços de tratamento.

A maioria dos pacientes apresentava linfoma folicular (LF) (81,1%). Os resultados de eficácia da análise primária na população de LF são mostrados na tabela 3 e figuras 5 e 6. Entre os outros pacientes, 11,6% apresentavam linfoma de zona marginal (LZM) e 7,1% apresentavam linfoma de pequenos linfócitos (LPL). Não se pôde concluir sobre a eficácia nas subpopulações LZM e LPL.

Na análise final, o tempo mediano de observação foi de 45,9 meses (intervalo: 0 - 100,9 meses) para pacientes com LF no braço B e 57,3 meses (intervalo: 0,4 - 97,6 meses) para pacientes no braço G + B, representando um adicional de 25,6 meses e 35,2 meses do acompanhamento mediano nos braços B e G+B, respectivamente, desde a análise primária. Somente os parâmetros avaliados pelo investigador (INV) foram relatados na análise final, pois as avaliações do comitê de revisão independente (IRC) não continuaram. No geral, os resultados da eficácia foram consistentes com o que foi observado na análise primária. A sobrevida global (SG) em pacientes com LF foi estável com acompanhamento mais longo (vide figura 7); o HR para risco de morte foi de 0,71 (IC 95%: 0,51, 0,98).

Tabela 3. Resumo da eficácia da análise primária em pacientes com LF do estudo GAO4753 (GADOLIN).

	bendamustina N = 166	G+B seguidos por manutenção com Gazyva [®] N = 155
	Tempo mediano de observação 20 meses	Tempo mediano de observação 22 meses
Desfecho primário na população LF		
SLP avaliada pelo IRC (SLP-IRC)		
Número (%) de pacientes com evento	90 (54,2%)	54 (34,8%)
Duração mediana de SLP (meses)	13,8	NR
HR [IC 95%]	0,48 [0,34, 0,68]	
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado*)	< 0,0001	
Desfechos secundários		
SLP avaliada pelo investigador (SLP-INV)		
Número (%) de pacientes com evento	102 (61,4%)	62 (40,0%)
Duração mediana de SLP (meses)	13,7	29,2
HR [IC 95%]	0,48 [0,35, 0,67]	
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado*)	< 0,0001	
Melhor Resposta Global (MRG) (avaliada pelo IRC)§		
Número de pacientes incluídos na análise	161	153
Responsivos (%) (RC, RP)	124 (77,0%)	122 (79,7%)
Diferença em taxa de resposta (%) [IC 95%]	2,72 [-6,74, 12,18]	
Valor de p (teste Cochran-Mantel-Haenszel)	0,6142¶	
Duração da resposta (avaliada pelo IRC)		
Número de pacientes incluídos na análise	127	122
Número (%) de pacientes com o evento	74 (58,3%)	36 (29,5%)
Duração mediana de resposta (meses)	11,9	NR
HR [IC 95%]	0,36 [0,24, 0,54)	
Sobrevida Global		
Número (%) de pacientes com evento	36 (21,7%)	25 (16,1%)
Tempo mediano até o evento (meses)	NR¶	NR¶
HR [IC 95%]	0,71 [0,43, 1,19] ¶	
Valor de p (teste <i>log-rank</i> estratificado*)	0,1976¶†	
Taxa de resposta global no final da indução ‡ (avaliada pelo IRC)		
Pacientes avaliados no final do tratamento	155	149

Responsivos (%) (RC, RP)	97 (62,6%)	105 (70,5%)
Diferença em taxa de resposta (%) [IC 95%]	7,89 [-3,05, 18,83]	
Valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel)	0,1713	
Resposta completa (RC)	21 (13,5%)	14 (9,4%)
Resposta parcial (RP)	76 (49,0%)	91 (61,1%)
Doença estável (DE)	15 (9,7%)	12 (8,1%)
Doença progressiva (DP)	15 (9,7%)	15 (10,1%)
Impossível avaliar (IA)	4 (2,6%)	3 (2,0%)
Ausente (NA)	24 (15,5%)	14 (9,4%)

IRC: Comitê de Revisão Independente; SLP: sobrevida livre de progressão; HR: Razão de Chances; IC : Intervalo de Confiança; NR = Não atingido

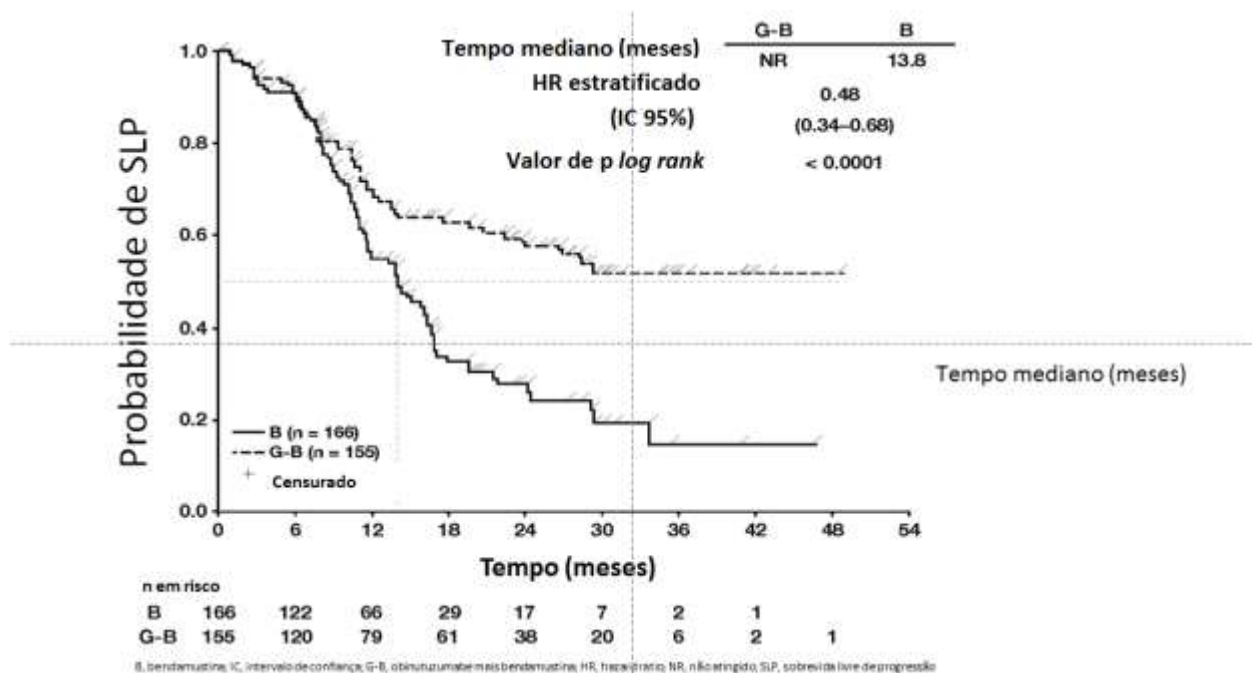
* Os fatores de estratificação foram subtipo de LNH indolente (folicular *versus* não folicular: não usados na análise dos pacientes com LF), tipo refratário (monoterapia rituximabe *versus* rituximabe + quimioterapia) e terapias prévias (≤ 2 *versus* > 2).

§ Melhor resposta dentro de 12 meses do início do tratamento.

¶ Dados ainda não maduros.

‡ Final da indução = final da fase de indução. Não inclui monoterapia de manutenção.

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão avaliada pelo IRC em pacientes com LF.



Resultados de análises de subgrupo.

Os resultados de análises de subgrupo foram em geral coerentes com os resultados observados na população LF total, o que apoiava a robustez do resultado total.

Figura 6. Plotagem de Forest de análises de subgrupo em pacientes com LF.

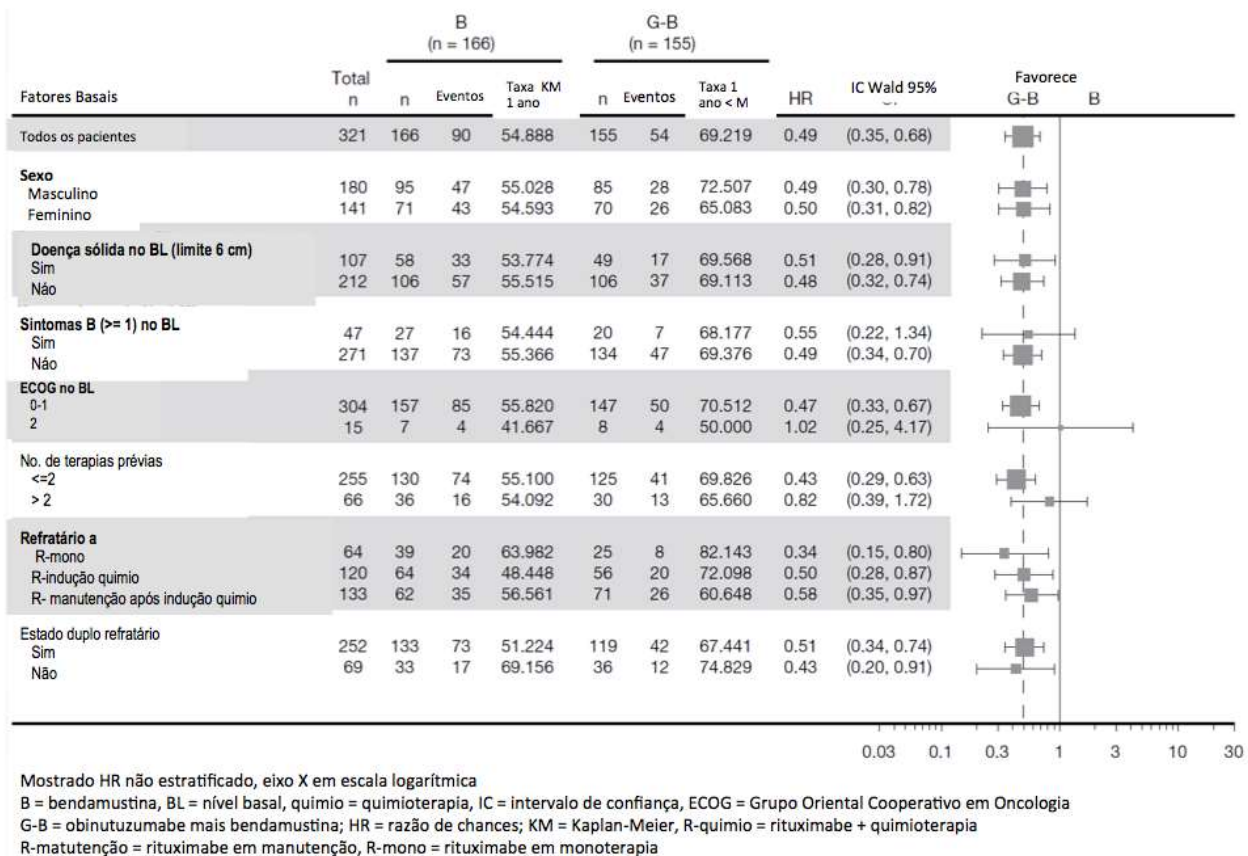
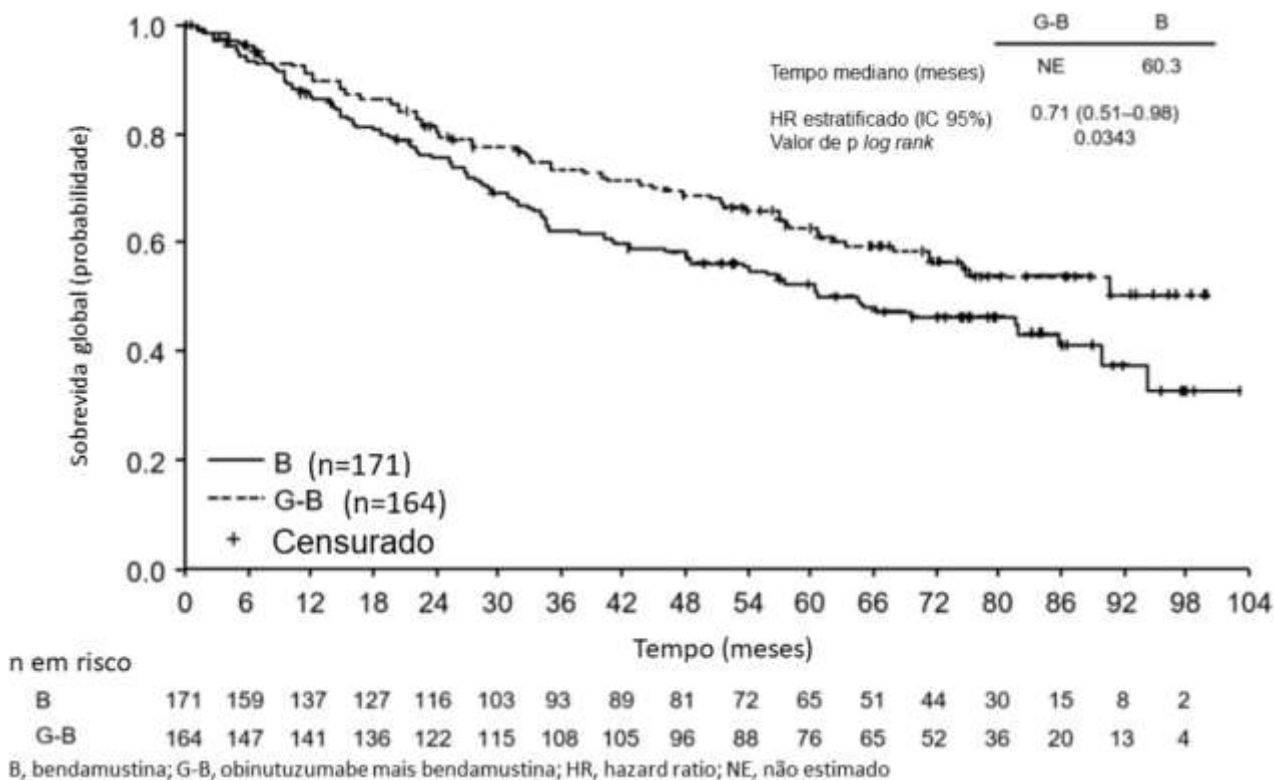


Figura 7. Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global em pacientes com LF na análise final.



Resultados reportados pelos pacientes

Linfoma folicular não tratado previamente³

Com base no questionário FACT-Lym (utilizado para mensurar a qualidade de vida em pacientes) coletado durante o período de tratamento e de acompanhamento, ambos os braços apresentaram melhoras clinicamente significativas nos sintomas relacionados ao linfoma definido por um aumento ≥ 3 pontos do basal na sub-escala do linfoma, um aumento ≥ 6 pontos do basal no FACT-Lym TOI e ≥ 7 pontos no score total do FACT-Lym. Os escores de utilidade EQ-5D foram similares no basal, durante o tratamento e período de acompanhamento. Nenhuma diferença significativa foi vista entre os braços nas medidas de HRQOL ou status de saúde.

Dessa forma, os resultados de qualidade de vida foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Linfoma folicular em pacientes recidivados / refratários²

Com base no questionário FACT-Lym (utilizado para mensurar a qualidade de vida em paciente com linfoma) e na escala de indicador EQ-5D coletados durante os períodos de tratamento e acompanhamento, a qualidade de vida relacionada à saúde foi em geral mantida no estudo pivotal sem nenhuma diferença significativa entre os braços. No entanto, a adição de **Gazyva**[®] à bendamustina retardou o momento de piora de qualidade de vida, conforme medido pelo escore FACT-Lym TOI (HR = 0,83; IC 95%: 0,60, 1,13).

Referências bibliográficas

¹ Clinical Study Report – BO21004.

² Clinical Study Report – GADOLIN (GAO4753g)

³ Clinical Study Report – GALLIUM (BO21223)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Gazyva[®] é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante Tipo II anti-CD20 do isotipo IgG1 e produzido por glicoengenharia. É especificamente direcionado à alça extracelular do antígeno transmembrana CD 20 na superfície de linfócitos pré-B e B maduros não malignos e malignos, mas não sobre células-tronco hematopoiéticas, células pró-B, plasmócitos normais ou outros tecidos normais. A glicoengenharia da porção Fc de **Gazyva**[®] resulta em mais afinidade por receptores Fc γ RIII sobre células imunoefetoras, como células NK (*Natural Killer*) e macrófagos e monócitos, em comparação com anticorpos não produzidos por glicoengenharia.

Em estudos não clínicos, **Gazyva**[®] induz morte celular direta e é mediador de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA) e fagocitose celular dependente de anticorpos (FCDA) por meio do recrutamento de células imunoefetoras positivas Fc γ RIII. Além disso, **Gazyva**[®] apresenta baixo grau de citotoxicidade dependente do complemento (CDC). Em modelos animais, **Gazyva**[®] induz depleção potente de células B com eficácia antitumoral. Em comparação com anticorpos CD20 Tipo I, **Gazyva**[®], um anticorpo Tipo II, é caracterizado por uma indução aumentada de morte celular direta com redução concomitante de CDC. Comparado a anticorpos anti-CD20 não produzidos por glicoengenharia, **Gazyva**[®] caracteriza-se por aumento da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA) e fagocitose celular dependente de anticorpo (FCDA) como consequência da glicoengenharia. Isso traduz-se em depleção de células B e eficácia antitumoral superiores em modelos animais.

Efeitos farmacodinâmicos

No estudo clínico pivotal, BO21004 / CLL11, 91% (40 em 44) dos pacientes passíveis de avaliação tratados com **Gazyva**[®] apresentaram depleção de células B (definido como número de células B CD19+ $< 0,07 \times 10^9/L$) no final do período de tratamento e permaneceram depletados durante os primeiros seis meses de acompanhamento. A recuperação das células B foi observada dentro de 12 a 18 meses de acompanhamento em 35% (14 de 40) dos pacientes sem doença progressiva e 13% (5 de 40) com doença progressiva.

Propriedades farmacocinéticas

Foi desenvolvido um modelo farmacocinético populacional para analisar dados farmacocinéticos em 469 pacientes com LNH indolente, 342 com LLC e 130 com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) dos estudos Fase I, Fase II e Fase III que receberam **Gazyva**[®].

Absorção

Gazyva[®] é administrado por via intravenosa. Não foram realizados estudos clínicos com outras vias de administração. A partir do modelo farmacocinético populacional, após infusão do Dia 1 do ciclo 6 em pacientes com LLC, o valor mediano estimado de $C_{\text{máx}}$ foi 465,7 $\mu\text{g/mL}$ e o valor de $\text{AUC}_{(T)}$ foi 8,961 $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$. Nos pacientes com LNH indolente, o valor mediano estimado de $C_{\text{máx}}$ foi 539,3 $\mu\text{g/mL}$, e o valor de $\text{AUC}_{(T)}$ foi de 10,956 $\mu\text{g}\cdot\text{d/mL}$.

Distribuição

Depois da administração intravenosa, o volume de distribuição do compartimento central (2,72 L) aproxima-se ao volume do soro, o que indica que a distribuição é, em grande parte, restrita ao plasma e ao líquido intersticial.

Metabolismo

O metabolismo de **Gazyva**[®] não foi estudado diretamente. A maior parte dos anticorpos é eliminada por catabolismo.

Eliminação

A depuração de **Gazyva**[®] foi de, aproximadamente, 0,11 L/dia em pacientes com LLC e 0,08 L/dia em pacientes com LNH indolente, com uma $t_{1/2}$ de eliminação mediana de 26,4 dias em pacientes com LLC e 36,8 dias em pacientes com LNH indolente.

A depuração de **Gazyva**[®] compreende duas vias paralelas que a descrevem: uma via de depuração linear e uma não linear que se altera em função do tempo. Durante o início do tratamento, a via de depuração não linear variável com o tempo é dominante e, conseqüentemente, é a principal via de depuração. À medida que o tratamento continua, o impacto dessa via diminui, e a via de depuração linear predomina. Esse é um indicativo de *target mediated drug disposition* (TMDD), em que a abundância inicial de células CD20 causa uma rápida remoção de **Gazyva**[®] da circulação. No entanto, quando a maior parte das células CD20 fica ligada a **Gazyva**[®], o impacto de TMDD sobre a farmacocinética é minimizado.

Farmacocinética em populações especiais

Na análise de farmacocinética populacional, o sexo revelou-se uma covariável que justifica algumas das variabilidades entre os pacientes, com depuração em estado de equilíbrio dinâmico (CLss) 18% maior e um volume de distribuição (V) 19% maior no sexo masculino. No entanto, os resultados da análise populacional mostraram que as diferenças em exposição não são significativas (com uma mediana estimada de AUC e $C_{m\acute{a}x}$ em pacientes com LLC de 11.282 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ e 578,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ no sexo feminino e 8.451 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ e 432,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ no sexo masculino, respectivamente, no ciclo 6 e AUC e $C_{m\acute{a}x}$ em pacientes LNH indolente de 13.172 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ e 635,7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ no sexo feminino e 9.769 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ e 481,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ no sexo masculino, respectivamente), indicando que não existe a necessidade de ajuste de dose baseado no sexo.

Pacientes idosos

A análise farmacocinética populacional de **Gazyva**[®] mostrou que a idade não afeta a sua farmacocinética. Nenhuma diferença significativa foi observada na farmacocinética de **Gazyva**[®] entre pacientes < 65 anos (n = 454), pacientes entre 65 e 75 anos (n = 317) e pacientes > 75 anos (n = 190).

Pacientes pediátricos

Não foram conduzidos estudos para investigar a farmacocinética de **Gazyva**[®] em crianças.

Insuficiência renal

A análise farmacocinética populacional de **Gazyva**[®] mostrou que a depuração de creatinina (CrCl) não afeta a farmacocinética do produto. A farmacocinética de **Gazyva**[®] em pacientes com depuração de creatinina levemente diminuída (CrCl 50 - 89 mL/min, n = 464) ou moderadamente diminuída (CrCl 30 a 49 mL/min, n = 106) foi semelhante à de pacientes com função renal normal (CrCl \geq 90 mL/min, n = 383). Dados farmacocinéticos em pacientes com insuficiência renal grave (CrCl 15 -- 29 mL/min) são limitados (n = 8), portanto, não é possível fazer nenhuma recomendação específica de dose.

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais de farmacocinética, e nenhum dado de farmacocinética populacional foi coletado em pacientes com insuficiência hepática.

Segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de **Gazyva**[®].

Mutagenicidade

Não foram realizados estudos para estabelecer o potencial mutagênico de **Gazyva**[®].

Comprometimento da fertilidade

Não foram realizados estudos específicos em animais para avaliar o efeito de **Gazyva**[®] sobre a fertilidade. Nenhum evento adverso sobre órgãos reprodutores masculinos e femininos foi observado em estudos de toxicidade de dose repetida em macacos *cynomolgus*.

Teratogenicidade

Um estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré e pós-natal foi realizado em macacas *cynomolgus* prenhes. Os animais receberam doses intravenosas semanais de **Gazyva**[®] [médias de AUC_{0-168h} em estado de equilíbrio (no Dia 139 p.c.) foram de 125.000 e 250.000 (µg.h)/mL com 25 e 50 mg/kg, respectivamente; a C_{máx} média foi 1.220 e 2.470 µg/mL com 25 e 50 mg/kg, respectivamente] durante a gestação (período de organogênese; Dia 20 pós-coito até o parto). Os filhotes expostos não apresentaram nenhum efeito teratogênico, mas as células B estavam completamente depletadas no dia 28 pós-parto. As exposições dos filhotes no dia 28 pós-parto sugerem que **Gazyva**[®] pode atravessar a barreira hematoplacentária. As concentrações no soro do filhote no dia 28 pós-parto estavam na faixa das concentrações do soro materno, enquanto que as concentrações no leite no mesmo dia eram muito baixas (menos que 0,5% dos níveis séricos maternos correspondentes), sugerindo que a exposição dos filhotes deve ter ocorrido dentro do útero. O número de células B retornou a níveis normais, e a função imunológica foi restaurada dentro de seis meses a partir do parto.

Outros

Em um estudo de 26 semanas com macacos *cynomolgus*, reações de hipersensibilidade foram notadas e atribuídas ao reconhecimento do anticorpo humanizado como estranho nesses macacos (C_{máx} e AUC_{0-168h} em estado de equilíbrio - Dia 176 – depois da administração semanal de 5, 25 e 50 mg/kg foram 377, 1.530 e 2.920 µg/mL e 39.800, 183.000 e 344.000 (µg.h)/mL, respectivamente). Os achados incluíram reações anafiláticas ou anafilactoides agudas e aumento da prevalência de inflamação sistêmica e infiltrados compatíveis com reações de hipersensibilidade mediadas por imunocomplexos, como arterite / periarterite, glomerulonefrite e inflamação serosa / adventícia. Essas reações levaram à exclusão não programada de 6/36 animais tratados com **Gazyva**[®] durante as fases de administração e recuperação, e essas alterações foram parcialmente reversíveis. Não se observou nenhuma toxicidade renal de relação causal com **Gazyva**[®] em seres humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gazyva[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida (mediada por IgE) a obinutuzumabe ou a qualquer dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado deve ser claramente registrado (ou declarado) no prontuário médico do paciente.

Gerais

Infusões de **Gazyva**[®] não devem ser administradas em injeção direta ou em *bolus*.

Reações relacionadas a infusão (RRI)

Gazyva[®] pode causar reações infusionais graves e de risco à vida (RRI). Sessenta e cinco por cento dos pacientes com LLC apresentaram uma reação aos primeiros 1.000 mg de **Gazyva**[®] infundidos. Trinta e sete por cento dos pacientes com LNH recidivados ou refratários e 60% dos pacientes com LNH não tratados previamente apresentaram uma reação no dia 1 da infusão de **Gazyva**[®]. As RRI ocorreram dentro de 24 horas após a administração de **Gazyva**[®]. RRI também podem ocorrer nas infusões subsequentes. Os sintomas podem incluir hipotensão, taquicardia, dispnéia, e sintomas respiratórios (por exemplo: broncoespasmo, irritação de laringe e garganta, chiado e edema na laringe). Os sintomas mais frequentemente relatados incluem náusea, fadiga, desconforto torácico, dispnéia, tontura, vômito, diarreia, erupção cutânea, hipertensão, hipotensão, rubores, cefaleia, pirexia e calafrios (vide item “Reações Adversas”).

Administre pré-medicação, como acetaminofeno, anti-histamínico e glicocorticoide, aos pacientes (vide item “Posologia e Modo de Usar”). Monitore atentamente os pacientes durante toda a infusão. Reduza a velocidade de infusão, interrompa a infusão ou descontinue permanentemente **Gazyva**[®] com base na gravidade das RRI (vide item Posologia e Modo de Usar”). Institua tratamento médico (por exemplo glicocorticoides, epinefrina, broncodilatadores e/ou oxigênio) para manejo das RRI, conforme necessário.

Para pacientes com qualquer reação de Grau 4 relacionada à infusão, incluindo, entre outras, anafilaxia, sintomas respiratórios agudos com risco à vida, ou outra reação relacionada a infusão com risco à vida: interrompa a infusão de **Gazyva**[®] e descontinue permanentemente a terapia com **Gazyva**[®].

Para pacientes com reações relacionadas à infusão de Graus 1, 2, ou 3: interrompa **Gazyva**[®] caso o paciente apresente reações de Grau 3 até o desaparecimento dos sintomas. Caso o paciente apresente reações de Graus 1 ou 2 interrompa a administração de **Gazyva**[®] ou reduza a taxa de infusão e trate os sintomas, vide item “Posologia e Modo de Usar”.

Em pacientes com LLC que receberam as medidas combinadas para a prevenção de reações infusionais (corticosteroide e analgésico / anti-histamínico oral adequados, suspensão de anti-hipertensivos), observou-se redução da incidência de reações infusionais de todos os graus. As taxas de reações infusionais de graus 3 - 4 (as quais foram baseadas em um

número relativamente pequeno de pacientes) foram similares antes e depois que as medidas de mitigação foram implementadas. As medidas para reduzir as reações infusionais (vide item “Posologia e Modo de Usar”) devem ser seguidas. A incidência e a gravidade de sintomas relacionados à infusão foram substancialmente reduzidas após a infusão dos primeiros 1.000 mg, e a maioria dos pacientes não apresentou nenhuma reação infusional durante as administrações subsequentes (vide item “Reações Adversas”).

Na maioria dos pacientes, independentemente da indicação, as reações infusionais foram leves a moderadas e puderam ser controladas com a redução da velocidade ou interrupção da primeira infusão, mas reações graves e potencialmente fatais com necessidade de tratamento sintomático também foram reportadas. Reações infusionais podem ser indistinguíveis clinicamente de reações alérgicas mediadas por IgE (por exemplo: anafilaxia). Pacientes com carga tumoral elevada e/ou número elevado de linfócitos circulantes na LLC ($> 25 \times 10^9/L$) podem apresentar aumento do risco de reação infusional grave. Vide item “Posologia e Modo de Usar” para informações sobre profilaxia e tabela 8 – “Orientações para alteração da velocidade de infusão em caso de reações infusionais” sobre como manejar as reações infusionais com base no grau da reação.

Os pacientes não devem receber novas infusões de **Gazyva**[®] caso apresentem:

- Sintomas respiratórios agudos potencialmente fatais;
- Reação infusional grau 4 (isto é, potencialmente fatal); ou
- Uma segunda ocorrência de reação infusional grau 3 (prolongada / recorrente), após reiniciar a primeira infusão ou durante uma infusão subsequente

Pacientes que apresentem condições cardíacas ou pulmonares preexistentes devem ser monitorados cuidadosamente durante toda a infusão e no período pós-infusão. Hipotensão pode ocorrer durante as infusões intravenosas de **Gazyva**[®]. Portanto, a suspensão de tratamentos anti-hipertensivos deve ser considerada por 12 horas antes e durante toda a infusão de **Gazyva**[®] e também durante a primeira hora após a administração. Pacientes com risco agudo de crise hipertensiva devem ser avaliados com relação aos riscos e benefícios para suspensão de sua medicação anti-hipertensiva.

Reações de hipersensibilidade incluindo doença do soro

Foram relatadas reações de hipersensibilidade em pacientes tratados com **Gazyva**[®]. Sinais de hipersensibilidade de manifestação imediata incluíram anafilaxia, dispneia, broncoespasmo, hipotensão, urticária e taquicardia. Hipersensibilidade de manifestação tardia diagnosticada como doença do soro também foi relatada, com sintomas que incluem dor torácica, artralgia difusa e febre. Reações de hipersensibilidade podem ser difíceis de distinguir clinicamente de reações relacionadas à infusão. No entanto, hipersensibilidade ocorre muito raramente na primeira infusão e, quando observada, frequentemente ocorre após a primeira exposição.

Se houver suspeita de uma reação de hipersensibilidade durante ou após uma infusão, a infusão deve ser interrompida e o tratamento permanentemente descontinuado. Pacientes com reações de hipersensibilidade conhecidas ao **Gazyva**[®], incluindo doença do soro, não devem ser tratados novamente.

A hipersensibilidade pode ser clinicamente difícil de distinguir de uma reação relacionada à infusão.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

A síndrome de lise tumoral foi reportada com **Gazyva**[®]. Pacientes considerados sob risco [por exemplo: pacientes com elevada carga tumoral ou contagem elevada de linfócitos circulantes ($> 25 \times 10^9/L$)] e / ou insuficiência renal ($CrCl < 70$ mL/min) devem receber profilaxia. A profilaxia deve ser realizada com hidratação e administração de uricostáticos (por exemplo: alopurinol) ou uma alternativa adequada, como urato oxidase (por exemplo: rasburicase), antes da infusão de **Gazyva**[®], conforme descrito no item “Posologia e Modo de Usar”. Todos os pacientes considerados como de risco devem ser cuidadosamente monitorados durante os dias iniciais de tratamento, com especial foco para a função renal, valores de potássio e ácido úrico. Qualquer orientação adicional de acordo com a prática clínica deve ser seguida. Para tratamento de síndrome da lise tumoral, devem-se corrigir anormalidades eletrolíticas, monitorar a função renal e o equilíbrio hídrico e administrar cuidados de suporte, e isso inclui diálise, quando indicado.

Neutropenia

Neutropenia grave e potencialmente fatal, que incluiu neutropenia febril, foi reportada durante o tratamento com **Gazyva**[®]. Pacientes que apresentam neutropenia devem ser monitorados cuidadosamente com exames laboratoriais regulares até a resolução. Se for necessário tratamento, ele deve ser administrado de acordo com as orientações locais, e deve ser considerada a administração de fatores estimuladores de colônias de granulócitos. Qualquer sinal de infecção concomitante deve ser tratado adequadamente. A neutropenia de início tardio (ocorrendo 28 dias após o término do tratamento) ou prolongada (durando mais de 28 dias depois de completado / interrompido o tratamento) pode ocorrer.

Considere atrasos da dose em caso de neutropenia de Grau 3 ou 4. Recomenda-se fortemente que pacientes com neutropenia grave e de longa duração (> 1 semana) recebam profilaxia antimicrobiana até a resolução da neutropenia para Grau 1 ou 2. Considere profilaxia antiviral e antifúngica.

Trombocitopenia

Trombocitopenia grave e potencialmente fatal, que incluiu trombocitopenia aguda (ocorrendo dentro de 24 horas após a infusão) foi observada durante tratamento com **Gazyva**[®]. Eventos hemorrágicos fatais também foram reportados no ciclo 1 em pacientes que receberam **Gazyva**[®]. Uma relação clara entre trombocitopenia e eventos hemorrágicos não foi estabelecida.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para trombocitopenia, especialmente durante o primeiro ciclo. Exames laboratoriais regulares devem ser realizados até a resolução dos eventos, e atrasos da dose devem ser considerados em caso de trombocitopenia grave ou potencialmente fatal. A transfusão de hemoderivados (por exemplo.: transfusão de plaquetas) fica a critério do médico. O uso de qualquer tratamento concomitante que possa possivelmente piorar eventos relacionados à trombocitopenia, tais como com inibidores de plaquetas e anticoagulantes, também deve ser avaliado, especialmente durante o primeiro ciclo.

Piora de condições cardíacas preexistentes

Em pacientes com doença cardíaca subjacente, arritmias (como fibrilação atrial e taquiarritmias), *angina pectoris*, síndrome coronariana aguda, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca ocorreram quando tratados com **Gazyva**[®] (vide item “Reações Adversas”). Esses eventos podem ocorrer como parte de uma reação infusional e podem ser fatais. Portanto, pacientes com história de cardiopatia devem ser cuidadosamente monitorados. Além disso, eles devem ser hidratados com cautela, a fim de evitar potencial acúmulo de líquidos.

Infecções

Infecções bacterianas, fúngicas e virais (novas ou recorrentes) fatais e sérias podem ocorrer durante e após a terapia com **Gazyva**[®]. Quando **Gazyva**[®] foi administrado com quimioterapia seguida por **Gazyva**[®] em monoterapia, foram relatadas infecções de Grau 3 a 5 em até 8% dos pacientes durante a terapia combinada, até 13% dos pacientes durante a monoterapia e até 8% dos pacientes após o tratamento (vide item “Reações Adversas”).

No estudo denominado GALLIUM, mais infecções de Grau 3 a 5 foram relatadas naqueles pacientes que receberam **Gazyva**[®] e bendamustina (117/410 pacientes, 29%) em comparação a **Gazyva**[®] mais CHOP ou CVP (43/281 pacientes, 15%). Mais infecções fatais foram relatadas em pacientes tratados com **Gazyva**[®] e bendamustina (3%), em comparação a **Gazyva**[®] mais CHOP ou CVP (< 1%), inclusive durante a fase de monoterapia e após a conclusão do tratamento.

Não administre **Gazyva**[®] em pacientes com uma infecção ativa. Pacientes com um histórico de infecções recorrentes ou crônicas podem apresentar maior risco de infecção.

Reativação do vírus da hepatite B

A reativação do vírus da hepatite B (VHB), em alguns casos resultando em hepatite fulminante, insuficiência hepática e óbito, pode ocorrer em pacientes tratados com anticorpos anti-CD20 tais como **Gazyva**[®]. A reativação do VHB foi relatada em pacientes positivos para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e também em pacientes que são negativos para HBsAg, porém positivos para o anticorpo core da hepatite B (anti-HBc). A reativação também ocorreu em pacientes que parecem ter sido curados da infecção por hepatite B (ou seja, negativos para HBsAg, positivos para anti-HBc, e positivos para o anticorpo de superfície da hepatite B [anti-HBs]).

A reativação do VHB é definida como um aumento abrupto na replicação do VHB, manifestando-se como um rápido aumento no nível de DNA de VHB sérico ou a detecção de HBsAg em uma pessoa que anteriormente era negativa para HBsAg e positiva para anti-HBc. A reativação da replicação do VHB é com frequência acompanhada de hepatite, ou seja, aumento nos níveis de transaminase e, em casos graves, aumento nos níveis de bilirrubina, insuficiência hepática e óbito.

Examine todos os pacientes quanto à infecção por VHB, realizando a quantificação de HBsAg e anti-HBc antes de iniciar o tratamento com **Gazyva**[®]. Para pacientes que demonstrarem evidências de infecção por hepatite B (positivos para HBsAg [independentemente do status do anticorpo] ou negativos para HBsAg, porém positivos para anti-HBc), consulte profissionais da saúde especialistas no tratamento de hepatite B em relação ao monitoramento e à consideração de terapia antiviral para o VHB.

Monitore os pacientes com evidências de infecção por VHB atual ou anterior quanto a sinais clínicos e laboratoriais de hepatite ou reativação do VHB durante o tratamento com **Gazyva**[®] e por vários meses após o mesmo. A reativação do VHB foi relatada para outros anticorpos citolíticos direcionados ao CD20 após a conclusão da terapia.

Em pacientes que desenvolverem reativação do VHB enquanto estiverem recebendo **Gazyva**[®], descontinuar imediatamente **Gazyva**[®] e qualquer quimioterapia concomitante e iniciar o tratamento apropriado. A retomada de **Gazyva**[®] em pacientes cuja reativação do VHB for resolvida deve ser discutida com profissionais da saúde especialistas

no tratamento de hepatite B. Existem dados insuficientes com relação à segurança da retomada do tratamento com **Gazyva**[®] em pacientes que desenvolvem reativação do VHB.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)

LEMP foi reportado em pacientes tratados com **Gazyva**[®] (vide item “Reações Adversas”). O diagnóstico de LEMP deve ser considerado em qualquer paciente que apresente sintomas novos primários ou alterações de manifestações neurológicas preexistentes.

Os sintomas de LEMP são inespecíficos e podem variar de acordo com a região afetada do cérebro. Sintomas motores, com achados de trato corticoespinhal (por exemplo: fraqueza muscular, paralisia e distúrbios sensoriais), anormalidades de sensibilidade, sintomas cerebelares e defeitos de campo visual são comuns. Alguns sinais / sintomas considerados “corticais” (por exemplo: afasia ou desorientação visual e espacial) podem ocorrer. A avaliação de LEMP inclui – mas não se limita a – consulta com neurologista, ressonância magnética nuclear (RMN) do cérebro e punção lombar (teste de LCR para DNA de vírus JC). A terapia com **Gazyva**[®] deve ser suspensa durante a investigação de potencial LEMP e permanentemente descontinuada em caso de LEMP confirmada. A descontinuação ou redução de qualquer quimioterapia ou terapia imunossupressora concomitante também deve ser considerada. O paciente deve ser encaminhado ao neurologista para avaliação e tratamento da LEMP.

Imunização

A segurança da imunização com vacinas de vírus vivo ou atenuado durante e após a terapia com **Gazyva**[®] não foi estudada e a vacinação com vacinas de vírus vivo não é recomendada durante o tratamento e até a recuperação das células B.

Exposição no útero a **Gazyva**[®] e vacinação de crianças com vacinas de vírus vivo

Por causa da potencial depleção das células B em crianças de mães que receberam **Gazyva**[®] durante a gravidez, a segurança e o tempo de vacinação com vírus vivo devem ser discutidos com o pediatra. A prorrogação da vacinação com vacinas de vírus vivo deve ser considerada para crianças nascidas de mães que receberam **Gazyva**[®] durante a gravidez até o nível de células B da criança estar dentro da faixa de normalidade (vide item “Uso em populações especiais”).

Uso em populações especiais

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Gazyva[®] deve ser evitado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício para a mãe supere o potencial risco para o feto. Mulheres com possibilidade de engravidar devem usar contracepção eficaz enquanto recebem **Gazyva**[®] e por 18 meses após o fim do tratamento (vide item “Propriedades Farmacocinéticas”). A prorrogação da vacinação com vacinas de vírus vivo deve ser considerada para crianças nascidas de mães que receberam **Gazyva**[®] durante a gravidez até que os níveis de linfócitos B da criança estejam dentro da faixa de normalidade.

Não foram realizados estudos em gestantes. Um estudo de reprodução em macacas *cynomolgus* não mostrou evidência de toxicidade embrionária e fetal ou efeitos teratogênicos, mas resultou na depleção completa de linfócitos B nos filhotes. O número de células B retornou ao normal e a função imunológica foi restaurada nos filhotes dentro de seis meses após o nascimento (vide item “Segurança pré-clínica”). Não obstante, as concentrações séricas de **Gazyva**[®] nos filhotes foram similares àqueles nas mães no dia 28º dia pós-parto, enquanto que as concentrações encontradas no leite no mesmo dia foram muito baixas, o que sugere que **Gazyva**[®] atravesse a placenta.

Lactação

Como o IgG humano é secretado no leite e como o potencial de absorção e prejuízo para o lactente é desconhecido, as mulheres devem ser orientadas a descontinuar a amamentação durante a terapia com **Gazyva**[®] e por 18 meses após a última dose (vide item “Propriedades Farmacocinéticas”). Estudos em animais mostraram excreção de **Gazyva**[®] no leite (vide item “Segurança pré-clínica”).

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de **Gazyva**[®] não estão estabelecidas em crianças abaixo de 18 anos de idade.

Uso em idosos

Leucemia linfocítica crônica

No estudo pivotal em LLC, 46% (156 de 336) dos pacientes tratados com **Gazyva**[®] mais clorambucila, tinham idade igual ou superior a 75 anos, sendo a mediana de idade 74 anos. Esses pacientes apresentaram mais eventos adversos graves e

eventos adversos que levaram a óbito que os pacientes < 75 anos. Nenhuma diferença significativa em eficácia foi observada entre pacientes ≥ 75 anos de idade e aqueles < 75 anos (vide item “Resultados de Eficácia”).

Linfoma não Hodgkin

Nos estudos pivotais em LNH indolente, pacientes com 65 anos de idade ou mais apresentaram mais eventos adversos graves e eventos adversos que levaram a descontinuação ou óbito que pacientes < 65 anos. Nenhuma diferença clinicamente significativa em eficácia foi observada.

Insuficiência renal

Leucemia linfocítica crônica

No estudo pivotal em LLC, 27% (90 de 336) dos pacientes tratados com **Gazyva**[®] mais clorambucila apresentavam insuficiência renal moderada [depuração de creatinina (CrCl) < 50 mL/min]. Esses pacientes apresentaram mais eventos adversos graves e eventos adversos que levaram a óbito que aqueles associados com CrCl ≥ 50 mL/min (vide itens “Ajustes de dose para populações especiais” e “Farmacocinética em Populações Especiais”). Não foram observadas diferenças significantes na eficácia entre os pacientes com CrCl < 50 mL/min e aqueles com CrCl ≥ 50 mL/min. Pacientes com CrCl < 30 mL/min foram excluídos do estudo (vide item “Resultados de Eficácia”).

Linfoma não Hodgkin

No estudo pivotal em LNH indolente, 7,7% (GAO4753g - GADOLIN, ou seja 14 de 204) e 5% (BO21223 - GALLIUM, seja 35 de 698) dos pacientes apresentavam insuficiência renal moderada (CrCl < 50 mL/min). Esses pacientes apresentaram mais eventos adversos graves, eventos adversos de graus 3 a 5 e descontinuação do tratamento (apenas pacientes do estudo BO21223 - GALLIUM) que os associados com CrCl ≥ 50 mL/min (vide item “Instruções para Dose Especial” e Farmacocinética em Populações Especiais”). Pacientes com CrCl < 40 mL/min foram excluídos do estudo (vide item “Estudos de Eficácia Clínica”).

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de **Gazyva**[®] em pacientes com insuficiência hepática não foram estabelecidas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de **Gazyva**[®] sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Os pacientes com sintomas de reações infusionais devem ser orientados a não dirigir nem operar máquinas até que os sintomas sejam resolvidos.

Até o momento, não há informações de que obinutuzumabe possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais de interação droga / droga, embora subestudos limitados de interação entre drogas tenham sido conduzidos para **Gazyva**[®] com bendamustina, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona), FC (fludarabina, ciclofosfamida) e clorambucila. A coadministração com **Gazyva**[®] não teve nenhum efeito sobre a farmacocinética de bendamustina, FC ou componentes individuais do CHOP; além disso, não houve nenhum efeito aparente de bendamustina, FC, clorambucila ou CHOP sobre a farmacocinética de **Gazyva**[®]. O risco de interações com outros medicamentos usados concomitantemente não pode ser descartado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes de aberto, **Gazyva**[®] deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). O produto deve ser mantido na embalagem original, de forma a protegê-lo da luz. Não congelar. Não agitar.

A solução preparada para infusão deve ser usada imediatamente. Se isso não ocorrer, o tempo e as condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário e não devem ultrapassar 24 horas em temperatura entre 2 e 8 °C, conforme o perfil de estabilidade química, física e microbiológica da solução de infusão.

Gazyva[®] não contém conservantes antimicrobianos. Portanto, deve-se tomar cuidado para garantir que a solução para infusão não seja contaminada durante o preparo.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Gazyva® é um líquido límpido, incolor a levemente castanho, fornecido em dose única de 1.000 mg em um frasco-ampola de vidro estéril, isento de conservantes, não pirogênico, que contém 40 mL de líquido concentrado (25 mg/mL).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida.

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Gazyva® deve ser administrado por infusão intravenosa por meio de uma linha dedicada, em um ambiente onde meios de reanimação estejam imediatamente disponíveis e sob a supervisão rigorosa de um médico experiente. Infusões de **Gazyva®** não devem ser administradas em injeção direta ou em *bolus*. Deve-se utilizar solução isotônica de cloreto de sódio 0,9% (soro fisiológico) como veículo de infusão (vide item “Instruções para Diluição”).

Profilaxia e pré-medicação para a síndrome de lise tumoral (SLT)

Pacientes com uma alta carga tumoral e/ou uma alta contagem de linfócitos circulantes ($> 25 \times 10^9/L$) e/ou insuficiência renal [depuração de creatinina (CrCl) < 70 mL/min] são considerados sob risco de SLT e deve receber profilaxia. A profilaxia deve ser realizada com hidratação adequada e administração de uricostáticos (por exemplo: alopurinol) ou alternativa adequada, tal qual urato oxidase (por exemplo: rasburicase), antes do início da infusão de **Gazyva®** de acordo com a prática recomendada (vide item “Advertências e Precauções”). Caso seja considerado adequado, os pacientes devem continuar a receber a profilaxia repetidamente antes de cada infusão subsequente.

Profilaxia e pré-medicação para reações infusionais

A pré-medicação para reduzir o risco de reações relacionadas à infusão (vide item “Advertências e Precauções”) é apresentada na tabela 4. A pré-medicação com corticosteroide é recomendada a pacientes com LF e obrigatória para pacientes com LLC para a primeira infusão. A pré-medicação para infusões subsequentes e outra pré-medicação deve ser administrada como descrito a seguir.

Hipotensão, um sintoma relacionado às reações infusionais, pode ocorrer durante as infusões intravenosas de **Gazyva®**. Portanto, a interrupção de tratamentos anti-hipertensivos deve ser considerada por 12 horas antes e durante cada infusão de **Gazyva®** e durante a primeira hora após a administração de **Gazyva®** (vide item “Advertências e Precauções”).

Tabela 4. Pré-medicação administrada antes da infusão de Gazyva® para reduzir o risco de reações infusionais.

Dia do ciclo de tratamento	Pacientes com necessidade de pré-medicação	Pré-medicação	Administração
Ciclo 1:	Todos os pacientes	Corticosteroide intravenoso ^{1, 2}	Completado pelo menos uma hora antes da infusão de Gazyva®
LLC Dia 1, Dia 2		Analgésico/antipirético oral ³	Pelo menos 30 minutos antes da infusão de Gazyva®
LF Dia 1		Anti-histamínico ⁴	

Todas as infusões subsequentes: LLC e LF	Pacientes sem reações infusionais durante a infusão prévia	Analgésico / antipirético oral ³	Pelo menos 30 minutos antes da infusão de Gazyva [®]
	Pacientes com reações infusionais (grau 1 ou 2) na infusão prévia	Analgésico / antipirético oral ³	Pelo menos 30 minutos antes da infusão de Gazyva [®]
		Anti-histamínico ⁴	
	Pacientes que apresentaram reações infusionais grau 3 na infusão prévia OU Pacientes com número de linfócitos > 25 x 10 ⁹ /L antes do tratamento seguinte	Corticosteroide intravenoso ¹	Completado pelo menos 1 hora antes da infusão de Gazyva [®]
		Analgésico / antipirético oral ³	Pelo menos 30 minutos antes da infusão de Gazyva [®]
		Anti-histamínico ⁴	

¹ 100 mg de prednisona / prednisolona ou 20 mg de dexametasona ou 80 mg de metilprednisolona. Hidrocortisona não deve ser usada, por não ser eficaz na redução das taxas de reações infusionais.

² Se o regime de quimioterapia que contém corticosteroide for administrado no mesmo dia de **Gazyva**[®], o corticosteroide pode ser uma medicação oral se administrado pelo menos 60 minutos antes de **Gazyva**[®] e, nesse caso, a pré-medicação com corticosteroide IV não é necessária.

³ Por exemplo: 1.000 mg de acetaminofeno/paracetamol.

⁴ Por exemplo: 10 mg de loratadina ou 50 mg de difenidramina.

Dose padrão

Leucemia linfocítica crônica em combinação com clorambucila¹

Ciclo 1

A dose recomendada de **Gazyva**[®] é de 1.000 mg administrados nos Dias 1 e 2 e nos Dias 8 e 15 dos primeiros 28 dias do ciclo de tratamento conforme mostrado na Tabela 5.

Duas bolsas de infusão devem ser preparadas para a primeira dose (100 mg para a primeira infusão e 900 mg para a segunda infusão). Se a dose de 100 mg for finalizada sem modificações da velocidade de infusão ou interrupções, a dose de 900 mg pode ser administrada no mesmo dia (sem atraso de dose), desde que supervisão médica e tempo e condições apropriadas estejam disponíveis durante a infusão. Se houver qualquer modificação da velocidade de infusão ou interrupções durante os primeiros 100 mg, a infusão de 900 mg deve ser administrada no dia seguinte (vide Tabela 5).

Ciclos 2 – 6

A dose recomendada de **Gazyva**[®] é de 1.000 mg no dia 1 para cada ciclo de tratamento de 28 dias, como mostrado na Tabela 5.

Tabela 5. Dose e velocidade de infusão de Gazyva[®] para pacientes com LLC.

Dia do ciclo de tratamento		Dose de Gazyva [®]	Velocidade de infusão Para o gerenciamento das reações relacionadas à infusão (RRI's), que ocorrerem durante a infusão consulte a tabela 8
Ciclo 1	Dia 1	100 mg	Administre 25 mg/h em 4 horas. Não aumente a velocidade de infusão
	Dia 2 ou Dia 1 (contínuo)	900 mg	Se não ocorreu RRI na infusão anterior, administre 50 mg/h. A velocidade de infusão pode ser escalonada em incrementos de 50 mg/h a cada 30 minutos até a velocidade máxima de 400 mg/h

			Se o paciente apresentar RRI durante a infusão anterior, inicie a administração com 25 mg/h. A velocidade pode ser escalonada em incrementos de até 50 mg/h a cada 30 minutos até a velocidade máxima de 400 mg/h
	Dia 8	1.000 mg	Se não ocorreu RRI na infusão anterior em que a velocidade de infusão final foi \geq 100 mg/h, as infusões podem ser iniciadas em velocidade de 100 mg/h e aumentadas em incrementos de 100 mg/h a cada 30 minutos, até o máximo de 400 mg/h.
	Dia 15	1.000 mg	
Ciclos 2-6	Dia 1	1.000 mg	Se o paciente apresentar RRI durante a infusão anterior, administre 50 mg/h. A velocidade pode ser escalonada em incrementos de até 50 mg/h a cada 30 minutos até a velocidade máxima de 400 mg/h.

¹ Vide item “Resultados de Eficácia” para informações sobre a dose de clorambucila.

Doses adiadas ou perdidas (LLC)

Caso uma dose programada de **Gazyva**[®] seja perdida, ela deve ser administrada assim que possível. Não aguarde até a próxima dose planejada. O intervalo programado entre as doses do tratamento com **Gazyva**[®] deve ser mantido.

Linfoma folicular

Linfoma folicular não tratado previamente

A dose recomendada de **Gazyva**[®] é de 1.000 mg administrada por infusão intravenosa no esquema de dose mostrado na tabela 6.

Para pacientes com linfoma folicular não tratados previamente, **Gazyva**[®] deve ser administrado em associação à quimioterapia como conforme segue:

- Seis ciclos de 28 dias em associação com bendamustina² ou,
- Seis ciclos de 21 dias em associação com CHOP, seguido por 2 ciclos adicionais de 21 dias de **Gazyva**[®] em monoterapia,
- Oito ciclos de 21 dias em associação com CVP.

Pacientes não tratados previamente que alcançaram uma resposta completa ou parcial com uso de **Gazyva**[®] em associação com quimioterapia devem continuar a receber **Gazyva**[®] na dose de 1.000 mg em monoterapia como terapia de manutenção a cada 2 meses até a progressão da doença ou por até 2 anos.

Tabela 6. Dose e velocidade de infusão de Gazyva[®] no tratamento de pacientes com linfoma folicular não tratado previamente.

Dia do ciclo de tratamento		Dose de Gazyva [®]	Velocidade de infusão
			Para o gerenciamento das reações relacionadas a infusão (RRI) que ocorrerem durante a infusão, consulte a tabela 8.
Ciclo 1	Dia 1	1.000 mg	Administrar na velocidade de infusão de 50 mg/h. A velocidade de infusão pode ser escalonada em incrementos de 50 mg/h a cada 30 minutos até um máximo de 400 mg/h
	Dia 8	1.000 mg	Se não ocorrer RRI ou ocorrer uma RRI de grau 1 durante a infusão prévia em que a velocidade de infusão final foi \geq 100 mg/h, as infusões podem ser iniciadas em velocidade de 100 mg/h e aumentadas em incrementos de 100 mg/h a cada 30 minutos até um máximo de 400 mg/h.
	Dia 15	1.000 mg	
Ciclos 2 a 6 ou ciclos 2 a 8	Dia 1	1.000 mg	
Manutenção para pacientes com linfoma folicular não tratado previamente	A cada dois meses até a progressão ou até dois anos	1.000 mg	Se o paciente apresentar uma RRI de grau 2 ou maior durante a infusão prévia, administre 50 mg/h. A taxa de infusão pode ser escalonada em incrementos de 50 mg/h a cada 30 minutos até o máximo de 400 mg/h.

² Vide item “Resultados de eficácia” para informações sobre a dose de bendamustina.

Linfoma folicular em pacientes recidivados / refratários

A dose recomendada de **Gazyva**[®] é de 1.000 mg administrada por infusão intravenosa no esquema de dose mostrado na tabela 7.

Para pacientes com linfoma folicular que recaíram após tratamento que continha rituximabe ou que são refratários a rituximabe ou à terapia que contém rituximabe, **Gazyva**[®] deve ser administrado em 6 ciclos de 28 dias em combinação com bendamustina².

Pacientes recidivados / refratários que apresentem resposta completa ou parcial ou doença estável devem continuar a receber **Gazyva**[®] 1.000 mg isoladamente como terapia de manutenção uma vez a cada dois meses até a progressão da doença ou por até dois anos.

Tabela 7. Dose e velocidade de infusão de Gazyva[®] no tratamento de linfoma folicular em pacientes recidivados / refratários.

Dia do ciclo de tratamento		Dose de Gazyva [®]	Velocidade de infusão
			Para o gerenciamento das reações relacionadas a infusão (RRI) que ocorrerem durante a infusão, consulte a tabela 8.
Ciclo 1	Dia 1	1.000 mg	Administrar a 50 mg/h. A velocidade de infusão pode ser escalonada em incrementos de 50 mg/h a cada 30 minutos até um máximo de 400 mg/h
	Dia 8	1.000 mg	Se não ocorrer RRI ou ocorrer uma RRI de grau 1 durante a infusão prévia em que a velocidade de infusão final foi \geq 100 mg/h, as infusões podem ser iniciadas em velocidade de 100 mg/h e aumentadas em incrementos de 100 mg/h a cada 30 minutos até um máximo de 400 mg/h.
	Dia 15	1.000 mg	
Ciclos 2 a 6	Dia 1	1.000 mg	
Manutenção para pacientes com linfoma folicular em pacientes recidivados ou refratários	A cada dois meses até a progressão ou até dois anos	1.000 mg	Se o paciente apresentar uma RRI de grau 2 ou maior durante a infusão prévia, administre 50 mg/h. A taxa de infusão pode ser escalonada em incrementos de 50 mg/h a cada 30 minutos até o máximo de 400 mg/h

² Vide item “Resultados de eficácia” para informações sobre a dose de bendamustina.

Doses adiadas ou perdidas no tratamento de linfoma folicular não tratado previamente e em pacientes recidivados ou refratários

Se uma dose planejada de **Gazyva**[®] for perdida, deve ser administrada o mais rápido possível. Não omita nem espere até a dose planejada seguinte.

Se ocorrer toxicidade antes do Dia 8 ou Dia 15 do ciclo 1 necessitando atrasar o tratamento, essas doses devem ser administradas após resolução da toxicidade. Nesses casos, todas as visitas subsequentes e o início do ciclo 2 devem ser alterados para acomodar o atraso do ciclo 1.

Durante a manutenção, mantenha o esquema de administração original para as doses subsequentes.

Modificações de dose durante o tratamento de leucemia linfocítica crônica e linfoma folicular

Não são recomendadas reduções de dose de **Gazyva**[®].

Para o controle dos eventos adversos sintomáticos (inclusive reações infusionais), vide tabela 8 e o item “Advertências e Precauções”.

Tabela 8. Orientações para alteração da velocidade de infusão em caso de reações infusionais (vide “Reações relacionadas a infusão” do item “Advertências e Precauções”).

Grau 4 (potencialmente fatal)	Interrompa a infusão e descontinue a terapia permanentemente
--------------------------------------	--

<p>Grau 3 (grave)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompa temporariamente a infusão e trate os sintomas • Após o desaparecimento dos sintomas, reinicie a infusão em velocidade não maior que metade da velocidade anterior (velocidade do momento em que ocorreu a reação infusional) • Se o paciente não apresentar nenhum sintoma adicional de reação infusional, reinicie o escalonamento da velocidade de infusão em incrementos e intervalos adequados para a dose de tratamento (vide tabelas 5, 6 e 7) <ul style="list-style-type: none"> ○ Para pacientes com LLC que recebem a dose do Dia 1 do ciclo 1, dividida em 2 dias: a velocidade de infusão do Dia 1 pode ser aumentada de volta até 25 mg/h depois de 1 hora, mas sem nenhum aumento posterior • Se o paciente apresentar uma segunda ocorrência das reações infusionais grau 3, interrompa a infusão e descontinue definitivamente a terapia
<p>Graus 1 – 2 (leve e moderada)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reduza a velocidade de infusão e trate os sintomas • Com o desaparecimento dos sintomas, continue a infusão • Se o paciente não apresentar nenhum sintoma de reação infusional, reinicie o escalonamento da velocidade de infusão nos incrementos e intervalos adequados para a dose de tratamento (vide tabelas 5, 6 e 7) <ul style="list-style-type: none"> ○ Para pacientes com LLC que recebem a dose do Dia 1 do ciclo 1, dividida durante 2 dias: a velocidade de infusão do Dia 1 pode ser aumentada de volta aos 25 mg/h após a primeira hora, mas não mais do que isso

Ajustes de dose para populações especiais

Crianças

A segurança e a eficácia de **Gazyva**[®] em crianças abaixo dos 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos (vide item “Uso em Populações Especiais”).

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. **Gazyva**[®] não foi estudado em pacientes com CrCl < 30 mL/min (vide itens “Insuficiência Renal” em “Advertências e Precauções” e “Farmacocinética em populações especiais”).

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de **Gazyva**[®] em pacientes com insuficiência hepática não foram estabelecidas.

Instruções para diluição

Gazyva[®] deve ser preparado por um profissional da saúde, que utilizará técnicas assépticas.

Para os ciclos 2 – 6 em LLC e todos os ciclos em LF

Retire 40 mL de líquido concentrado de **Gazyva**[®] do frasco e dilua em uma bolsa de infusão de cloreto de polivinila (PVC) ou de poliolefina não PVC contendo solução estéril e não pirogênica de cloreto de sódio 0,9%.

Preparo das bolsas de infusão para LLC apenas, para o ciclo 1, do Dia 1, a serem administradas ao longo de dois dias

Para assegurar a diferenciação das duas bolsas de infusão para a dose inicial de 1.000 mg, a recomendação é a utilização de bolsas de diferentes tamanhos para distinguir entre a dose de 100 mg para o Dia 1 do Ciclo 1 e a dose de 900 mg para o Dia 1 (contínuo) ou Dia 2 do Ciclo 1. Para preparar as duas bolsas de infusão, retirar 40 mL de líquido concentrado de **Gazyva**[®] do frasco e diluir 4 mL em uma bolsa de infusão de 100 mL, e os 36 mL restantes em uma bolsa de 250 mL de PVC ou de poliolefina não PVC que contém solução estéril e não pirogênica de cloreto de sódio 0,9%. Rotular cada bolsa de infusão de maneira clara. A segunda bolsa de infusão a ser utilizada no Dia 2 (quando for o caso) deve ser armazenada

dentro das condições informadas no item “Cuidados de Armazenamento do Medicamento”, até a administração do produto.

Dose de Gazyva [®] a ser administrada	Quantidade necessária da solução para diluição para infusão de Gazyva [®]	Tamanho da bolsa de infusão de PVC ou de poliolefina não PVC
100 mg	4 mL	100 mL
900 mg	36 mL	250 mL
1.000 mg	40 mL	250 mL

Não usar outros diluentes, como a solução de glicose (5%) (vide item “Incompatibilidades”).

A bolsa deve ser lentamente invertida, de forma a misturar a solução, o que evita a formação excessiva de espuma.

Drogas parenterais devem ser inspecionadas visualmente em relação à matéria particulada e alterações da cor antes da administração.

Incompatibilidades

Não foram observadas incompatibilidades entre **Gazyva**[®] e bolsas de cloreto de polivinila (PVC), polietileno ou polipropileno nem com *kits* de infusão de cloreto de polivinila (PVC), poliuretano (PU) ou polietileno (PE), bem como filtros em linha opcionais que entrem em contato com o produto com superfícies de polietersulfona (PES), um dispositivo de auxílio com torneira de três vias feito de policarbonato (PC). Também não foram observadas incompatibilidades com cateteres feitos de polieteruretano (PEU) em intervalos de concentração de 0,4 mg/mL a 20 mg/mL após a diluição de **Gazyva**[®] com cloreto de sódio 0,9%. O produto diluído não deve ser agitado nem congelado.

Não usar outros diluentes como solução de glicose (5%) para diluir **Gazyva**[®], porque seu uso não foi testado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Leucemia linfocítica crônica

As reações adversas ao medicamento (RAMs) descritas neste item foram identificadas durante o tratamento e o acompanhamento do estudo clínico pivotal, BO21004/CLL11, em que **Gazyva**[®] foi administrado em combinação com clorambucila, comparado a clorambucila isolado (Estágio 1) ou rituximabe mais clorambucila (Estágio 2). Em pacientes tratados com **Gazyva**[®] em combinação com clorambucila, 81% receberam os 6 ciclos de tratamento, em comparação com 89% dos pacientes no braço tratado com rituximabe mais clorambucila e 67% dos pacientes no braço tratado apenas com clorambucila.

As tabelas 9 e 10 resumem as RAMs que ocorreram com maior incidência (diferença $\geq 2\%$) em pacientes que receberam **Gazyva**[®] mais clorambucila, em comparação com clorambucila isolada ou rituximabe mais clorambucila respectivamente.

Tabela 9. Reações adversas reportadas com maior incidência (diferença $\geq 2\%$) em pacientes que receberam **Gazyva[®] mais clorambucila, em comparação com clorambucila isolado (Estágio 1).**

RAM (MedDRA) Classe de sistema orgânico	Todos os graus (%)		Graus 3 – 5 ⁺ (%)	
	clorambucila n = 116	Gazyva [®] + clorambucila n = 241	clorambucila n = 116	Gazyva [®] + clorambucila n = 241
Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos				
Reações infusionais	N/A	68,9	N/A	21,2
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Neutropenia	18,1	40,7	15,5	34,9
Trombocitopenia	7,8	15,4	4,3	11,2

Anemia	10,3	12,4	4,3	4,6
Leucopenia	0	7,1	0	5,4
Infecções e infestações				
Infecção do trato urinário	2,6	6,2	< 1	1,7
Herpes oral	< 1	3,7	0	0
Rinite‡	< 1	2,1	0	0
Faringite	0	2,1	0	0
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Febre	6,9	10,4	0	< 1
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				
Tosse	6,9	9,5	< 1	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Síndrome de lise tumoral	< 1	4,1	0	1,7
Hiperuricemia	0	3,3	0	< 1
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo				
Artralgia	2,6	4,6	< 1	< 1
Dorsalgia	1,7	5,0	0	< 1
Dor torácica musculoesquelética	0	2,5	0	< 1
Distúrbios vasculares				
Hipertensão	1,7	3,7	1,7	1,7
Exames				
Número de leucócitos diminuído	< 1	2,1	0	2,1
Número de neutrófilos diminuído	0	2,1	0	2,1
Peso aumentado	0	2,1	0	0
Distúrbios cardíacos				
Fibrilação atrial	0	2,1	0	< 1
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluem cistos e pólipos)				
Carcinoma de células escamosas da pele	0	2,1	0	1,2
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia‡	11,2	10,4	< 1	2,5
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia	0	2,1	0	0

* Em todos os graus ou graus 3 – 5.

+ Nenhuma reação adversa grau 5 foi observada com uma diferença $\geq 2\%$ entre os braços de tratamento.

‡ Com a atualização dos dados do estágio 1 e estágio 2, esse evento não foi mais reportado com uma diferença de $\geq 2\%$ entre os braços de tratamento.

Tabela 10. Reações adversas reportadas com maior incidência (diferença $\geq 2\%$) em pacientes que receberam Gazyva[®] mais clorambucila.

RAM (MedDRA) Classe de sistema orgânico	Todos os graus (%)		Graus 3 – 5 ⁺ (%)	
	rituximabe + clorambucila n = 321	Gazyva [®] + clorambucila n = 336	rituximabe + clorambucila n = 321	Gazyva [®] + clorambucila n = 336
Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos				
Reações infusionais	37,7	65,8	3,7	19,9
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Neutropenia	32,1	38,1	28,3	33,0
Trombocitopenia	6,5	14,3	3,1	10,4
Leucopenia	1,9	6,3	< 1	4,5
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia	7,5	10,1	< 1	2,1
Constipação	5,0	8,3	0	0
Infecções e infestações				
Nasofaringite	3,1	5,7	0	< 1
Infecção do trato urinário	1,6	5,4	< 1	1,5
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo				
Dorsalgia	2,8	4,8	< 1	< 1
Artralgia	2,5	4,8	0	< 1
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Síndrome de lise tumoral	0	4,2	0	1,8

* Em todos os graus ou graus 3 – 5.

+ Nenhuma reação adversa grau 5 foi observada com uma diferença $\geq 2\%$ entre os braços de tratamento.

Linfoma não Hodgkin

Linfoma folicular em pacientes recidivados / refratários – Estudo clínico GADOLIN/ GAO4753g

O estudo clínico GAO4753g denominado GADOLIN avaliou a segurança em 407 pacientes com LNH em pacientes com recidiva ou refratários, inclusive linfoma folicular (81%), linfoma linfocítico de pequenas células e linfoma de zona marginal (uma doença para a qual **Gazyva[®]** não está indicado), que não responderam ou apresentaram progressão dentro de 6 meses de tratamento com rituximabe ou com um regime que o continha. Na população de pacientes com LF, o perfil de reações adversas foi consistente com a população geral de LNH. Os pacientes receberam **Gazyva[®]** em associação com bendamustina (204 pacientes), seguido de monoterapia com **Gazyva[®]** em pacientes sem progressão, ou somente com bendamustina (203 pacientes).

Os pacientes que foram randomizados para o braço com **Gazyva[®]** + bendamustina receberam três doses semanais de 1.000 mg no primeiro ciclo e uma dose única de 1.000 mg uma vez a cada 28 dias por mais 5 ciclos, em associação com bendamustina 90 mg/m² intravenosa nos dias 1 e 2 em todos os 6 ciclos. Pacientes que não progrediram com a combinação receberam uma dose única de 1.000 mg de **Gazyva[®]** monoterapia a cada dois meses até progressão, ou no máximo por

dois anos. O braço controle recebeu bendamustina 120 mg/m² nos dias 1 e 2 de cada ciclo, por 6 ciclos, sendo a duração de cada ciclo de 28 dias. No braço tratado com **Gazyva**[®], 78% dos pacientes receberam 6 ciclos de bendamustina e 82% receberam os 6 ciclos completos de **Gazyva**[®]; 72 (46%) dos 158 pacientes que começaram a monoterapia de **Gazyva**[®] receberam todas as doses planejadas. No braço controle, 72% dos pacientes receberam 6 ciclos de bendamustina.

Reações adversas graves ocorreram em 45% dos indivíduos do braço tratado com **Gazyva**[®] e em 37% dos indivíduos do braço tratado apenas com bendamustina. Reações adversas fatais dentro de 90 dias de tratamento ocorreram em 3,4% e 2,5%, respectivamente. Durante o tratamento e acompanhamento combinados, reações adversas fatais ocorreram em 10% dos indivíduos que receberam **Gazyva**[®] e em 7,4% dos indivíduos que receberam apenas bendamustina, sendo infecções e segundas malignidades primárias as causas principais.

Modificações de dose em decorrência de reações adversas ocorreram em 50% dos casos no braço de **Gazyva**[®] e em 42% dos casos no braço controle, e a descontinuação de qualquer medicamento em decorrência de reações adversas ocorreu em 20% e 17%, respectivamente.

A Tabela 11 apresenta reações adversas selecionadas no estudo GADOLIN.

As reações adversas mais comuns (incidência ≥ 20%) nos indivíduos que receberam **Gazyva**[®] incluíram reações relacionadas a infusão, fadiga, neutropenia, náusea, tosse, constipação, trombocitopenia, infecções do trato respiratório superior, redução de apetite, anemia e dor musculoesquelética.

Tabela 11. Reações adversas (incidência ≥ 10% e ≥ 2% maiores no braço tratado com **Gazyva[®]) em pacientes com LNH recidivados ou refratários (GADOLIN).**

Sistema orgânico Reações adversas ^{a, b}	Gazyva [®] + bendamustina seguido de monoterapia com Gazyva [®] n = 204		Bendamustina n = 203	
	Todos os Graus %	Graus 3 a 5 %	Todos os Graus %	Graus 3 a 5 %
Complicações procedurais				
Reação relacionada à infusão ^c	67	11	63	5
Distúrbios gerais				
Fadiga	40	3	36	3
Pirexia	19	1	15	1
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático				
Neutropenia	37	35 ^d	29	27
Distúrbios gastrointestinais				
Constipação	19	0	16	0
Dispepsia	5	0	3	0
Infecções e infestações				
Infecção do trato respiratório superior	36	3	23	1
Infecção do trato respiratório não especificada	14	1	8	0
Infecção do trato urinário	13	3	7	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Tosse	31	< 1	21	0
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo				
Dor musculoesquelética	28	1	20	0
Artralgia	12	< 1	5	0
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo				
Rash	17	< 1	14	< 1

Prurido	11	0	6	0
---------	----	---	---	---

^a Inclui reações adversas reportadas ao longo do tratamento e acompanhamento do estudo.

^b Inclui termos gerais/agrupados.

^c Com exceção de onde for mencionado, eventos individuais que atendem à definição de “reação relacionada à infusão” foram excluídos da Tabela 11 acima, pois estão incluídos no termo geral “reação relacionada à infusão”.

^d Inclui um evento fatal.

Reações relacionadas à infusão são definidas como qualquer reação adversa relatada que ocorreu durante ou após 24 horas da infusão.

Fadiga inclui fadiga, letargia, astenia.

Pirexia inclui pirexia, hipertermia, aumento da temperatura corporal.

Tosse inclui tosse, tosse produtiva, síndrome da tosse de vias aéreas superiores.

Neutropenia inclui neutropenia, agranulocitose, granulocitopenia, redução da contagem de neutrófilos.

Infecção respiratória do trato superior inclui congestão do trato respiratório superior, inflamação do trato respiratório superior, infecção fúngica do trato respiratório superior, infecção por rinovírus e todos os termos contendo: infecção do trato respiratório superior, laringite, nasofaringite, faringite, rinite, tonsilite e sinusite com exceção de sinusobronquite.

Infecção do trato respiratório não especificada inclui infecção do trato respiratório, infecção viral do trato respiratório, influenza, doença semelhante à influenza, sinusobronquite, infecção pelo vírus sincicial respiratório.

Infecção do trato urinário inclui todos os termos contendo: infecção do trato urinário, cistite, pielonefrite.

Dor musculoesquelética inclui dor no peito de origem não cardíaca, dor nos ossos, dor espinal, mialgia, dor nas costas, dor no pescoço, desconforto musculoesquelético, dor nas extremidades e todos os termos contendo “dor musculoesquelética”.

Rash inclui erupção relacionada ao medicamento, reação cutânea, todos os termos contendo “rash”, urticária e termos selecionados contendo “dermatite”.

Prurido inclui prurido, prurido generalizado.

Outras reações adversas clinicamente relevantes (Incidência < 10% e ≥ 2% maiores no braço de **Gazyva**[®]) incluíram:

- Distúrbios linfáticos e do sangue: neutropenia febril (6%)
- Infecção: sepse (7%).

Durante o período de monoterapia com **Gazyva**[®] (158 pacientes), as reações adversas em ≥ 10% dos pacientes incluíram reações do trato respiratório superior e inferior, tosse, neutropenia, dor musculoesquelética, fadiga, diarreia, rash e infecção do trato urinário. A reação adversa mais comum (incidência ≥ 5%) no GADOLIN foi náusea (8%). Reação adversa de grau 3 a 4 durante o período de monoterapia incluiu trombocitopenia.

A tabela 12 apresenta anormalidades laboratoriais novas ou com piora selecionadas no estudo GADOLIN.

Tabela 12. Anormalidades laboratoriais novas ou com piora (incidência ≥ 10% e ≥ 2% maiores no braço com **Gazyva^{®em} pacientes com LNH recidivados ou refratários (GADOLIN).**

Anormalidades laboratoriais	Gazyva [®] + bendamustina seguido de monoterapia com Gazyva [®] n = 204		Bendamustina n = 203	
	Todos os Graus %	Graus 3 a 4 %	Todos os Graus %	Graus 3 a 4 %
Hematologia				
Linfopenia	97	92	96	84
Leucopenia	84	47	87	34
Neutropenia	76	53	75	42
Química				
Hipofosfatemia	41	8	38	7
Hipocalcemia	39	3	24	1
Aumento de ALT / TGP	36	2	31	3
Creatinina elevada	87	4	92	2

Redução da depuração de creatinina	58	6	61	4
Aumento de fosfatase alcalina	27	0	23	0
Hiperbilirrubinemia	21	2	17	2
Hipercalcemia	20	3	18	0

^a Dois por cento de diferença em qualquer grau ou anormalidades laboratoriais Graus 3 a 4.

ALT = alanina aminotransferase; TGP = transaminase glutâmico pirúvica;

Na fase de monoterapia do tratamento com **Gazyva**[®], as anormalidades laboratoriais hematológicas relatadas com mais frequência (incidência $\geq 20\%$) foram baixa hemoglobina (50%) e trombocitopenia (35%). A anormalidade laboratorial hematológica de Grau 3 a 4 relatada com mais frequência (incidência $\geq 1\%$) durante o período com monoterapia foi trombocitopenia (4%).

Na fase de monoterapia do tratamento com **Gazyva**[®], as anormalidades laboratoriais químicas relatadas com mais frequência (incidência $\geq 20\%$) foram creatinina elevada (69%) e redução da depuração de creatinina (CrCl; 43%). As anormalidades laboratoriais químicas de Grau 3 a 4 relatadas com mais frequência (incidência $\geq 1\%$) durante o período de monoterapia foram hiponatremia (3%) e redução de CrCl (1%).

Na fase de monoterapia do tratamento com **Gazyva**[®], anormalidades laboratoriais novas ou com piora incluíram neutropenia em 25% dos pacientes (Grau 4, 10%) e linfopenia em 23% (Grau 4, 5%).

Linfoma folicular não tratado previamente – Estudo clínico GALLIUM/ BO21223

Um estudo randomizado, aberto e multicêntrico BO21223 denominado GALLIUM avaliou a segurança do **Gazyva**[®] em comparação ao rituximabe em 1385 pacientes com linfoma folicular (86%) ou linfoma de zona marginal (14%) não tratados previamente. Os pacientes receberam quimioterapia (bendamustina, CHOP ou CVP), combinada ao **Gazyva**[®] (691 pacientes) ou rituximabe (694 pacientes), seguida, em pacientes responsivos, por monoterapia com **Gazyva**[®] ou rituximabe a cada dois meses até progressão da doença ou por até dois anos. O estudo excluiu pacientes com contagem absoluta de neutrófilos (ANC) $< 1500 / \mu\text{l}$, plaquetas $< 75.000 / \mu\text{l}$, CrCl $< 40 \text{ ml/min}$ e, a menos que fosse atribuível ao linfoma, transaminases hepáticas $> 2,5$ vezes ao limite superior normal.

A idade média foi 60 (faixa: 23-88), 47% eram do sexo masculino, 82% eram brancos e 97% apresentaram *ECOG performance status* de 0 ou 1. A quimioterapia foi bendamustina em 59%, CHOP em 31% e CVP em 10% dos pacientes. Após a terapia em associação, 624 pacientes (90%) do braço com **Gazyva**[®] e 612 pacientes (88%) do braço com rituximabe receberam monoterapia.

Reações adversas sérias ocorreram em 50% dos pacientes do braço com **Gazyva**[®] e 43% dos pacientes do braço com rituximabe. Reações adversas fatais foram relatadas durante o tratamento em 3% no braço com **Gazyva**[®] e 2% no braço com rituximabe, mais frequentemente devido a infecções no braço com **Gazyva**[®]. Tanto durante o tratamento quanto durante o acompanhamento, reações adversas fatais foram relatadas em 5% do braço com **Gazyva**[®] e 4% do braço com rituximabe, sendo infecções e malignidades as principais causas. No braço com **Gazyva**[®], infecções fatais ocorreram em 2% dos pacientes, em comparação a $< 1\%$ no braço com rituximabe.

Durante a terapia, 93% dos pacientes receberam todos os ciclos de tratamento no braço com **Gazyva**[®], e 92% receberam todos os ciclos de tratamento no braço com rituximabe. Dos pacientes responsivos que iniciaram a monoterapia com **Gazyva**[®] ou rituximabe, 76% e 73%, respectivamente, concluíram o curso total. Modificações de dose, devido às reações adversas, ocorreram em 74% do braço com **Gazyva**[®] e 63% do braço com rituximabe ao longo de todo o tratamento no período do estudo, e a descontinuação de qualquer medicamento do estudo devido às reações adversas ocorreu em 18% e 15%, respectivamente.

Ao longo de todo o tratamento e acompanhamento, as reações adversas mais comuns (incidência $\geq 20\%$) observadas pelo menos 2% a mais no braço com **Gazyva**[®] incluíram reações relacionadas à infusão, neutropenia, infecções do trato respiratório superior, constipação e diarreia (tabela 13). Neutropenia, reações relacionadas à infusão, neutropenia febril e trombocitopenia foram as reações adversas de Grau 3 a 5 mais comuns (incidência $\geq 5\%$) observadas com mais frequência

no braço com Gazyva®.

Tabela 13. Reações adversas comuns (incidência ≥ 10% e ≥ 2% maiores no braço com Gazyva®) em pacientes com LNH não tratado previamente (GALLIUM).

Sistema orgânico Reações adversas ^{a, b}	Gazyva® + quimioterapia seguido de monoterapia com Gazyva® n = 691		rituximabe + quimioterapia seguido de monoterapia rituximabe n = 694	
	Todos os Graus %	Graus 3 a 5 %	Todos os Graus %	Graus 3 a 5 %
Lesão, intoxicação e complicações procedurais				
Reação relacionada à infusão ^c	72	12	60	8
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático				
Neutropenia ^d	53	49	47	41
Trombocitopenia ^d	14	7	8	3
Infecções e infestações				
Infecção do trato respiratório superior	50	3	43	1
Infecção pelo herpesvírus	18	3	14	1
Pneumonia	14	7	12	6
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Tosse	35	< 1	28	< 1
Distúrbios gastrointestinais				
Constipação	32	< 1	29	< 1
Diarreia	30	3	26	2
Distúrbios do sistema nervoso				
Cefaleia	18	< 1	15	< 1
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Artralgia	16	0	14	< 1
Transtornos psiquiátricos				
Insônia	15	< 1	12	< 1
Distúrbios de metabolismo e nutricionais				
Redução do apetite	14	< 1	12	< 1
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo				
Alopecia	13	0	10	< 1
Prurido	11	< 1	9	0

^a Inclui reações adversas relatadas ao longo do tratamento do estudo e acompanhamento.

^b Inclui termos gerais/agrupados.

^c Com exceção de onde for mencionado, eventos individuais que atendem a definição de “reação relacionada à infusão” foram excluídos da tabela 13 acima, pois já estão incluídos no termo geral “reação relacionada à infusão”. Os termos individuais mais comuns dentro do termo geral “reação relacionada à infusão” em ordem decrescente de frequência são náusea, calafrio, pirexia e vômito.

^d Inclui reações adversas relatadas como reações relacionadas à infusão.

Reações relacionadas à infusão ou reações infusionais são definidas como qualquer reação adversa relacionada que tenha ocorrido durante ou dentro de 24 horas após a infusão.

Neutropenia inclui neutropenia, agranulocitose, granulocitopenia e redução na contagem de neutrófilos;

Neutropenia febril inclui neutropenia febril, infecção neutropênica, sepse neutropênica e aplasia de medula óssea febril.

Trombocitopenia inclui trombocitopenia e redução na contagem de plaquetas.

Infecção do trato respiratório superior inclui congestão do trato respiratório superior, inflamação do trato respiratório superior, infecção do trato respiratório superior, infecção por rinovírus, todos os termos contendo: laringite, nasofaringite, faringite, rinite, amigdalite e sinusite com a exceção de sinusobronquite.

Infecção por herpesvírus inclui todos os termos contendo “herpes” ou “varicela”.

Pneumonia inclui todos os termos contendo “pneumonia”, pneumonia bacteriana, pneumonia por *haemophilus*, pneumonia pneumocócica, pneumonia fúngica, infecção por *pneumocystis jirovecii*, infecção pulmonar e infiltração pulmonar.

Diarreia inclui diarreia, urgência para defecar, defecação frequente e todos os termos contendo “gastroenterite”.

Cefaleia inclui todos os termos contendo “cefaleia” e enxaqueca.

Insônia inclui todos os termos contendo “insônia” e distúrbio do sono.

Prurido inclui prurido e prurido generalizado.

Durante o período de monoterapia, as reações adversas comuns (incidência $\geq 10\%$) observadas pelo menos 2% a mais com **Gazyva**[®] foram infecção do trato respiratório superior (40%), tosse (23%), dor musculoesquelética (20%), neutropenia (19%), e infecção por herpesvírus (13%).

A tabela 14 resume as anormalidades laboratoriais observados durante o tratamento e o acompanhamento. As anormalidades de Graus 3 a 4 relatadas em pelo menos 2% mais no braço com **Gazyva**[®] foram linfopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e hiperuricemia. Os pacientes do braço com **Gazyva**[®], em comparação ao braço com rituximabe, apresentaram incidências mais altas de neutropenia de Grau 4 (38% vs 30%, respectivamente), linfopenia de Grau 4 (33% vs 22%) e leucopenia de Grau 4 (17% vs 12%).

Tabela 14. Anormalidades laboratoriais novas ou com piora (incidência de $\geq 10\%$ e $\geq 2\%$ maior no braço com Gazyva[®]) em pacientes com LNH não tratado previamente (GALLIUM).

Anormalidades laboratoriais ^a	Gazyva [®] + quimioterapia seguido de monoterapia com Gazyva [®] n = 691		rituximabe + quimioterapia seguido de monoterapia com rituximabe n = 694	
	Todos os graus %	Graus 3 a 4 %	Todos os graus %	Graus 3 a 4%
Hematologia				
Linfopenia	97	83	95	67
Leucopenia	92	49	89	39
Neutropenia	84	59	76	50
Trombocitopenia	68	11	50	4
Química				
Aumento de ALT	50	3	43	2
Aumento de AST	44	1	41	1
Hipofosfatemia	36	5	33	5
Hipoalbuminemia	33	1	25	1
Hipoproteinemia	32	0	30	0
Hipocalcemia	32	1	26	1
Hiperuricemia	28	28	22	22
Hiponatremia	26	4	20	3
Hipercalemia	23	1	17	1
Hipernatremia	16	< 1	13	0

^a Inclui anormalidades laboratoriais relatadas ao longo de todo o tratamento e acompanhamento, que eram novas ou com piora, ou com piora em relação ao valor basal desconhecido.

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato transaminase

Na fase de monoterapia, foi relatado novo início de neutropenia de Graus 3 ou 4 em 21% dos pacientes do braço com **Gazyva**[®] (Grau 4, 10%) e 17% dos pacientes do braço com rituximabe (Grau 4, 9%).

Reações relacionadas à infusão (RRIs):

Leucemia linfocítica crônica

A incidência de reações infusionais foi de 65% com a infusão dos primeiros 1.000 mg de **Gazyva**[®] (20% dos pacientes apresentaram reações infusionais de graus 3 – 4). No geral, 7% dos pacientes apresentaram uma reação infusional que levou à descontinuação do tratamento com **Gazyva**[®]. A incidência de reações infusionais com infusões subsequentes foi de 3% com a segunda dose de 1.000 mg e 1%, por conseguinte. Nenhuma reação infusional graus 3 – 5 foi reportada além dos primeiros 1.000 mg infusionais do ciclo 1.

Em pacientes que receberam as medidas recomendadas para a prevenção de reações infusionais, conforme descrito no item “Posologia e Modo de Usar”, observou-se redução da incidência de reações infusionais de todos os graus. As taxas de reações infusionais graus 3 – 4 (as quais foram baseadas em um número relativamente pequeno de pacientes) foram similares antes e depois que as medidas para minimizar as reações foram implementadas.

Linfoma Não-Hodgkin

No geral, 67% dos pacientes do estudo GADOLIN apresentaram uma RRI (todos os graus) durante o tratamento com **Gazyva**[®] em associação com bendamustina. A incidência de reações relacionadas à infusão de Graus 3 a 4 foi de 11% no estudo GADOLIN. No Ciclo 1, a incidência de RRIs (todos os graus) foi de 53% em pacientes que receberam **Gazyva**[®] em associação com bendamustina sendo que 34 (9%) eram da gravidade dos Graus 3 a 4. Em pacientes que receberam **Gazyva**[®] em associação com bendamustina, a incidência de RRIs foi mais alta no dia 1 (37%) e diminuiu gradualmente nos dias 2, 8 e 15 (23%, 6% e 4%, respectivamente).

Durante o Ciclo 2, a incidência de RRIs foi de 24% em pacientes que receberam **Gazyva**[®] em associação com bendamustina e diminuiu com os ciclos subsequentes.

Durante a monoterapia com **Gazyva**[®] no GADOLIN, RRIs (todos os graus) foram observadas em 8% dos pacientes. Foi reportada uma reação de Grau 3 e nenhuma reação de Grau 4 durante a monoterapia com **Gazyva**[®].

No geral, 2% dos pacientes do GADOLIN apresentaram uma RRI que levou à descontinuação do **Gazyva**[®].

No GALLIUM, 72% dos pacientes do braço tratado com **Gazyva**[®] apresentaram uma RRI (todos os graus). A incidência de RRIs de Grau 3 a 4 para esses pacientes foi de 12%. No Ciclo 1, a incidência de RRIs (todos os graus) foi de 62% no braço tratado com **Gazyva**[®], sendo que 10% se tratavam de RRIs de Grau 3 ou 4. A incidência de RRIs (todos os graus) foi mais alta no dia 1 (60%) e diminuiu nos dias 8 e 15 (9% e 6%, respectivamente).

Durante o Ciclo 2, a incidência de RRIs (todos os graus) no braço tratado com **Gazyva**[®] foi de 13%, e diminuiu com os ciclos subsequentes.

Durante a monoterapia de **Gazyva**[®] no estudo GALLIUM, RRIs (todos os graus) foram observadas em 9% dos pacientes.

No geral, 1% dos pacientes no GALLIUM apresentaram uma RRI que levou à descontinuação do **Gazyva**[®].

Neutropenia:

Leucemia linfocítica crônica

A incidência de neutropenia foi maior no braço tratado com **Gazyva**[®] mais clorambucila, em comparação com o braço tratado com rituximabe mais clorambucila, com a resolução da neutropenia espontânea ou com o uso de fatores estimuladores de colônia de granulócitos. Casos de neutropenia prolongada (2% no braço tratado com **Gazyva**[®] mais clorambucila e 4% no braço tratado com rituximabe mais clorambucila) e neutropenia de início tardio (16% no braço tratado com **Gazyva**[®] mais clorambucila e 12% no braço tratado com rituximabe mais clorambucila) também foram reportados (vide item “Advertências e Precauções”).

Linfoma Não-Hodgkin

A incidência de neutropenia no GADOLIN foi maior no braço com **Gazyva**[®] mais bendamustina (37%), em comparação ao braço tratado com bendamustina isolada (30%). Casos de neutropenia prolongada (3%) e neutropenia de início tardio (8%) também foram relatados no braço com **Gazyva**[®] mais bendamustina. A incidência de neutropenia foi mais alta

durante o tratamento com **Gazyva**[®] associado a bendamustina (30%), em comparação ao tratamento com **Gazyva**[®] em monoterapia (13%).

A incidência de neutropenia no GALLIUM foi mais alta no braço tratado com **Gazyva**[®] (53%), em comparação ao braço tratado com rituximabe (47%). Casos de neutropenia prolongada (1%) e neutropenia de início tardio (4%) também foram relatados no braço com **Gazyva**[®] mais bendamustina. A incidência de neutropenia foi mais alta durante o tratamento com **Gazyva**[®] associado à quimioterapia (45%), em comparação à fase de tratamento com **Gazyva**[®] em monoterapia (20%).

Infecção:

Leucemia linfocítica crônica

A incidência de infecção foi de 38% no braço tratado com **Gazyva**[®] mais clorambucila e 37% no braço tratado com rituximabe mais clorambucila (com eventos de graus 3 – 5 reportados em 12% e 14%, respectivamente, e eventos fatais reportados em < 1% em ambos os braços de tratamento).

Linfoma Não-Hodgkin

A incidência de infecção no GADOLIN foi de 68% no braço com **Gazyva**[®] mais bendamustina e 59% no braço com bendamustina, com eventos de Grau 3 a 4 relatados em 20% e 16%, respectivamente. Eventos fatais foram relatados em 3% dos pacientes do braço com **Gazyva**[®] mais bendamustina e 3% no braço com bendamustina.

A incidência de infecções no GALLIUM foi de 82% no braço tratado com **Gazyva**[®] e 73% no braço tratado com rituximabe, com eventos de Grau 3 a 4 relatados em 21% e 17%, respectivamente. No braço com **Gazyva**[®], infecções fatais ocorreram em 2% dos pacientes, em comparação a <1% no braço com rituximabe.

A incidência de infecções de Grau 3 a 4 nos braços tratados com **Gazyva**[®] e rituximabe foi mais baixa em pacientes que receberam profilaxia com fatores estimuladores de colônias de granulócitos (GCSF) (14%; 16%), em comparação a pacientes que não receberam profilaxia com GCSF (24%; 18%). A incidência de infecções fatais em pacientes que receberam profilaxia com GCSF nos braços tratados com **Gazyva**[®] e rituximabe foi de 2% e 0%, respectivamente, e foi 2% e < 1% em pacientes que não receberam profilaxia com GCSF.

Trombocitopenia:

Leucemia linfocítica crônica

A incidência de trombocitopenia foi maior no braço tratado com **Gazyva**[®] mais clorambucila, em comparação com o braço tratado com rituximabe mais clorambucila, especialmente durante o primeiro ciclo do tratamento. Quatro por cento dos pacientes no braço tratado com **Gazyva**[®] mais clorambucila apresentaram trombocitopenia aguda (que ocorreram dentro de 24 horas após a infusão de **Gazyva**[®]) (vide item “Advertências e Precauções”). A incidência geral de eventos hemorrágicos foi similar no braço tratado com **Gazyva**[®] e o braço tratado com rituximabe. O número de eventos hemorrágicos fatais foi equilibrado entre os braços de tratamento; no entanto, todos os eventos em pacientes tratados com **Gazyva**[®] foram reportados no ciclo 1. Uma relação clara entre trombocitopenia e eventos hemorrágicos não foi estabelecida.

Linfoma Não-Hodgkin

A incidência de trombocitopenia no GADOLIN foi mais baixa no braço com **Gazyva**[®] mais bendamustina (15%), em comparação ao braço tratado com bendamustina isolado (25%). A incidência de eventos hemorrágicos nos pacientes tratados com **Gazyva**[®] mais bendamustina em comparação a bendamustina foi de 12% e 11%, respectivamente. Eventos hemorrágicos de Grau 3 a 4 foram semelhantes em ambos os braços de tratamento (4% no braço com **Gazyva**[®] mais bendamustina e 2% no braço com bendamustina).

No GALLIUM, trombocitopenia foi relatada como reação adversa em 14% do braço tratado com **Gazyva**[®] e 8% do braço tratado com rituximabe, com a incidência de eventos de Grau 3 a 4 sendo de 7% e 3%, respectivamente. A diferença de incidências entre os braços de tratamento é causada por eventos que ocorreram durante o primeiro ciclo. A incidência de trombocitopenia (todos os graus) no primeiro ciclo foi de 9% no braço tratado com **Gazyva**[®] e 3% no braço tratado com rituximabe, com os índices de Grau 3 a 4 sendo 5% e 1%, respectivamente. No GALLIUM, ambos os braços de tratamento apresentaram uma incidência geral de 12% de eventos hemorrágicos e uma incidência < 1% de eventos hemorrágicos

fatais.

Síndrome de lise tumoral

A incidência de síndrome de lise tumoral de Grau 3 ou 4 em pacientes tratados com **Gazyva**[®] foi de 2% no CLL11, 0,5% no GADOLIN e 0,9% no GALLIUM.

Distúrbios musculoesqueléticos:

Leucemia linfocítica crônica

Reações adversas relacionadas a distúrbios musculoesqueléticos (todos os eventos do sistema orgânico), inclusive dor, foram relatados no braço tratado com **Gazyva**[®], com incidência mais alta que no braço tratado com rituximabe (18% *versus* 15%).

Linfoma Não-Hodgkin

No GADOLIN, reações adversas relacionadas a distúrbios musculoesqueléticos (todos os eventos do sistema orgânico), inclusive dor, foram relatados no braço tratado com **Gazyva**[®] mais bendamustina com incidência mais alta que no braço tratado somente com bendamustina (44% *versus* 30%).

No GALLIUM, distúrbios musculoesqueléticos foram relatados em 54% dos pacientes do braço tratado com **Gazyva**[®] e em 49% dos pacientes do braço tratado com rituximabe.

Elevações de enzimas hepáticas:

Elevações de enzimas hepáticas ocorreram em pacientes de LLC que receberam **Gazyva**[®] nos estudos clínicos e apresentaram níveis normais de enzima hepática (AST, ALT e ALP) no período basal. Os eventos ocorreram com mais frequência dentro de 24-48 horas após a primeira infusão. Em alguns pacientes, as elevações de enzimas hepáticas foram observadas concomitantemente com as reações relacionadas à infusão ou síndrome de lise tumoral. No estudo CLL11, não houve nenhuma diferença clinicamente significativa nas reações adversas de hepatotoxicidade geral entre todos os braços (4% dos pacientes no braço tratado com **Gazyva**[®]). Medicamentos comumente utilizados para prevenir reações relacionadas à infusão (por exemplo, acetaminofeno) podem também estar envolvidos nesses eventos.

Monitore os exames de função hepática durante o tratamento, especialmente durante o primeiro ciclo. Considere interrupção ou descontinuação do tratamento por hepatotoxicidade.

Piora de condições cardíacas pré-existentes:

Eventos cardíacos fatais foram relatados em pacientes tratados com **Gazyva**[®], (vide item “Advertências e Precauções”).

Outras reações adversas relatadas observadas com o uso de Gazyva[®] foram: dor nos linfonodos (2,1% no braço **Gazyva**[®] + bendamustina *vs* 0% no braço de terapia apenas com bendamustina), falência cardíaca (2,1% em todos os graus, sendo 1% de graus 3-5 no braço **Gazyva**[®] + bendamustina *vs* 0% no braço de terapia apenas com bendamustina), hiperemia ocular (2,1% no braço **Gazyva**[®] + bendamustina *vs* 0% no braço de terapia apenas com bendamustina), colite (2,1% em todos os graus, sendo 1% de graus 3-5 no braço **Gazyva**[®] + bendamustina *vs* 0% no braço de terapia apenas com bendamustina) e hemorróidas (2,1% no braço **Gazyva**[®] + bendamustina *vs* 0% no braço de terapia apenas com bendamustina).

Imunogenicidade

Assim como em todas as proteínas terapêuticas, há potencial imunogênico. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Adicionalmente, a incidência observada para a reação positiva a anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio, pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo a metodologia do ensaio, o manejo das amostras, o momento de coleta das amostras, a medicação concomitante e doenças subjacentes. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos nos estudos com a incidência de anticorpos contra outros medicamentos pode ser difícil estabelecer com precisão.

Sete por cento (18/271) dos pacientes com LLC testados apresentaram resultado positivo para anticorpos anti- **Gazyva**[®] em um ou mais pontos de análise no CLL11.

Pacientes no estudo pivotal em LLC, BO21004 / CLL11, foram testados em vários momentos para anticorpos antidrogas (ATA) contra **Gazyva**[®]. Nos pacientes tratados com **Gazyva**[®], 8 de 140 na fase randomizada e 2 em 6 na fase de inclusão tiveram testes positivos para ATA em 12 meses de acompanhamento. Desses pacientes, nenhum apresentou reações anafiláticas ou de hipersensibilidade consideradas relacionadas aos ATA, tampouco a resposta clínica foi afetada.

Nenhum paciente desenvolveu HAHA (anticorpo humano anti-humano) durante ou depois do tratamento com **Gazyva** no GADOLIN, enquanto 1 paciente (1/565 paciente, 0,2%) desenvolveu HAHA no período pós-basal do GALLIUM. Embora a significância clínica de HAHA seja desconhecida, uma possível correlação entre HAHA e a evolução clínica não pode ser descartada.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP):

LEMP foi reportada em pacientes tratados com **Gazyva**[®] (vide item “Advertências e Precauções”).

Reativação do vírus da hepatite B:

Casos de reativação do vírus da hepatite B foram reportados em pacientes tratados com **Gazyva**[®] (vide item “Advertências e Precauções”).

Perfuração gastrointestinal:

Casos de perfuração gastrointestinal foram reportados em pacientes que receberam **Gazyva**[®], principalmente em LNH.

Observou-se que uma maior proporção de pacientes no braço G-quimioterapia, em comparação com o braço R-quimioterapia experimentaram EAs de Graus 3-5 e EASs. Além disso, uma maior incidência de eventos adversos (EAs) (todos os graus e Graus 3-5) no braço G-chemo comparado com o braço de r-quimioterapia para os seguintes EAs de particular interesse: - IRRs, neutropenia, trombocitopenia, infecções, eventos cardíacos e malignidades secundárias.

Alterações laboratoriais:

Elevações transitórias das enzimas hepáticas (AST, ALT, ALP) foram observadas logo após a primeira infusão de **Gazyva**[®].

Para informações adicionais, vide itens anteriores “Informações adicionais de reações adversas selecionadas – Neutropenia e Trombocitopenia”.

Experiência pós comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso após aprovação de **Gazyva**[®]. Pelo fato dessas reações serem reportadas de forma voluntária por uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar sua frequência de forma confiável ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

- *Reações imunes e autoimunes:* doença do soro

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existe experiência com superdose a partir de estudos clínicos com seres humanos. Em estudos clínicos com **Gazyva**[®], foram administradas doses que variaram de 50 a 2.000 mg por infusão. A incidência e intensidade das reações adversas reportadas nesses estudos não parece ser dose dependente.

Pacientes que apresentarem superdose devem ter sua infusão interrompida ou reduzida imediatamente e devem ser monitorados com cuidado. Deve-se considerar a necessidade de monitoramento regular da contagem de células do sangue e de risco aumentado de infecções enquanto o paciente estiver com depleção de células B.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS-1.0100.0660

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n° 6942

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça

Por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Registrado, importado e distribuído no Brasil por

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 07/08/2020.

CDS 9.0_Prof



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	26/07/2013	0609718/13-9	1528 – PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	23/03/2015	Não aplicável. Nova bula.	VP/VPS	1.000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML
Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	01/04/2015	0287554/15-3	1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento	01/04/2015	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Indicações - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas <p><u>Bula do paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Para que este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP/VPS	1.000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML
17/07/2015	0632022/15-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2015	0436909/15-2	1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento	18/05/2015	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Posologia e Modo de Usar 	VPS	1.000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML
10/09/2015	0806925/15-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2015	0806925/15-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2015	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Advertências e Precauções <p><u>Bula do paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - O que devo saber antes de usar este medicamento? 	VP/VPS	1.000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML

03/11/2016	2449457/16-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2016	2449457/16-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2016	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Resultados de eficácia - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas <p><u>Bula do paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP/VPS	1.000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML
06/02/2017	0203373/17-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2015	0878665/15-8	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	06/02/2017	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Indicações - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas <p><u>Bula do paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP/VPS	1.000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML
14/03/2017	0402289/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2017	0402289/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2017	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Advertências e precauções <p><u>Bula do paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - O que devo saber antes de usar este medicamento? 	VP/VPS	1.000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML
30/01/2018	0075191/18-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2016	2450134/16-5	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	29/01/2018	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Indicações - Resultados de eficácia - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar 	VP/VPS	1.000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML

							<ul style="list-style-type: none"> - Reações adversas <u>Bula do paciente:</u> - Para que este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 		
02/09/2019	2094532/19-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2019	2094532/19-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2019	<u>Bula do profissional de saúde:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Advertências e precauções <u>Bula do paciente:</u> <ul style="list-style-type: none"> - O que devo saber antes de usar este medicamento? 	VP/VPS	1.000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML
03/09/2019	2104074/19-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/09/2019	2104074/19-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2019	<u>Bula do paciente:</u> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Quais os males que este medicamento pode me causar?</u> 	VP	1.000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML
19/05/2020	1574084/20-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2020	1574084/20-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2020	<u>Bula do profissional de saúde:</u> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Advertências e precauções</u> - <u>Reações adversas</u> <u>Bula do paciente:</u> <ul style="list-style-type: none"> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP/VPS	1.000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML
07/08/2020	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/08/2020	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/08/2020	<u>Bula do profissional de saúde:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Resultados de Eficácia - Advertências e Precauções <u>Bula do paciente:</u> <ul style="list-style-type: none"> - O que devo saber antes de usar este medicamento? 	VP/VPS	1.000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde