

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 1000 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 1000 mg (25 mg/mL)

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)

Gazyva® está indicado, juntamente com outro medicamento chamado clorambucila, para tratar pacientes adultos portadores de leucemia linfocítica crônica, que não tenham recebido outro medicamento anteriormente e que apresentem comorbidades (ocorrência simultânea de dois ou mais problemas de saúde em um mesmo indivíduo), tornando-os não elegíveis ao tratamento baseado na dose plena do medicamento fludarabina.

Linfoma Folicular

Gazyva® está indicado para o tratamento de portadores de linfoma folicular que ainda não tenham sido tratados, juntamente com outros medicamentos e depois tomado sozinho em terapia de manutenção, em pacientes que respondem ao tratamento.

Gazyva® está indicado, juntamente com outro medicamento chamado bendamustina e depois tomado sozinho, em terapia de manutenção, para tratamento de portadores de linfoma folicular que não tenham respondido ou que tenham recaído durante ou depois do tratamento com rituximabe ou com um esquema de tratamento contendo rituximabe.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Gazyva® é um anticorpo do tipo IgG1 fabricado por glicoengenharia. Ele atinge um antígeno que fica na superfície de algumas células brancas do sangue chamadas de linfócitos que podem ser não malignas ou malignas, mas não atinge as células-tronco do sistema formador de células do sangue nem outras células de tecidos normais. Por serem produzidos por glicoengenharia, esses anticorpos apresentam uma atividade mais potente.

Em estudos não clínicos, isto é, que não foram realizados em seres humanos, **Gazyva®** provocou a morte direta das células e colaborou na toxicidade celular e fagocitose (englobamento de células pelo sistema de defesa) que dependem

de anticorpos recrutando células imunoefetoras (células com atividade imunológica). Também atuou na toxicidade que depende de complemento. Isso se traduz em uma redução maior das células do tipo B e maior eficácia antitumoral em animais.

Em um estudo clínico realizado com pacientes tratados com **Gazyva**[®], houve redução de células B (número de células B CD19+ < 0,07 x 10⁹/L) no final do período de tratamento e o número continuou baixo durante o período de recuperação dos primeiros 6 meses. A recuperação de células B foi observada entre 12 a 18 meses de acompanhamento em 35% (14 de 40) pacientes sem doença progressiva e 13% (5 de 40) com doença progressiva.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar este medicamento se souber que tem alergia ao obinutuzumabe ou a qualquer um dos outros componentes de **Gazyva**[®].

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Gerais

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

Reações relacionadas à infusão (RRI)

Gazyva[®] pode causar reações infusionais graves e fatais (RRIs). 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 que não tenham respondido ou que tenham recaído e 60% dos pacientes com LNH não tratados previamente apresentaram uma reação no dia 1 da infusão de **Gazyva**[®]. As RRIs ocorreram dentro de 24 horas após a administração de **Gazyva**[®]. RRIs também podem ocorrer nas infusões subsequentes. Os sintomas podem incluir queda da pressão, aumento ou diminuição do ritmo cardíaco, dificuldade para respirar e sintomas respiratórios (por exemplo: broncoespasmo, irritação de laringe e garganta, chiado e inchaço na laringe). Os sintomas mais frequentemente relatados incluem náusea, cansaço, desconforto torácico, dificuldade para respirar, tontura, vômito, diarreia, alteração na textura da na cor da pele, aumento ou diminuição da pressão sanguínea, rubores, dor de cabeça, febre e calafrios (vide item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Seu médico administrará a pré-medicação adequada e o monitorará durante toda a infusão. Será instituído tratamento médico (por exemplo: glicocorticoides, epinefrina, broncodilatadores e/ou oxigênio) para manejo das reações relacionadas à infusão, conforme necessário. Você deverá ser monitorado durante toda a infusão. Se você apresentar qualquer reação de Grau 4 que foi relacionada à infusão, incluindo, entre outras, anafilaxia, sintomas respiratórios agudos com risco à vida, ou outra reação relacionada a infusão com risco à vida, seu médico interromperá a infusão de **Gazyva**[®] e descontinuará a terapia com **Gazyva**[®].

Se você apresentar reação relacionada à infusão de Graus 1, 2 ou 3: seu médico interromperá a administração de **Gazyva**[®] se a reação for de Grau 3 até que os sintomas desapareçam. Se você apresentar reações de Graus 1 ou 2 seu médico interromperá a administração de **Gazyva**[®] ou reduzirá a taxa de infusão e tratará os sintomas.

Em pacientes com leucemia linfocítica crônica que receberam as medidas para a prevenção de reações infusionais, as quais devem ser seguidas, observou-se uma menor ocorrência de reações infusionais de todos os graus. Notou-se, ainda, redução substancial da incidência e da intensidade dos sintomas relacionadas às infusões após os primeiros 1000 mg, sendo que a maioria dos pacientes não apresentou nenhuma reação durante as aplicações subsequentes de **Gazyva**[®].

Na maioria dos pacientes com leucemia linfocítica crônica ou linfoma folicular, as reações foram leves a moderadas e puderam ser controladas diminuindo a velocidade da primeira infusão ou suspendendo temporariamente, mas também foram descritas reações mais intensas, com necessidade de tratamento. Essas reações podem ser muito semelhantes às reações alérgicas tipo anafiláticas. Pacientes com carga tumoral elevada [isto é, número elevado de linfócitos no sangue na LLC (> 25 x 10⁹/L)] podem ter um risco mais elevado de reações graves.

Se você apresentar uma reação, a infusão deve ser controlada de acordo com o grau da reação. O seu médico saberá como tratar as reações à infusão e também vai determinar se você poderá ou não continuar recebendo a medicação.

Caso você apresente sintomas respiratórios agudos e/ou reações infusionais graves Grau 4, ou ainda uma segunda ocorrência de reação infusional de Grau 3, o tratamento deve ser interrompido.

Se você apresentar problemas cardíacos ou pulmonares antes do tratamento, haverá necessidade de um acompanhamento mais rigoroso, durante e depois da infusão. Pode ocorrer hipotensão (queda da pressão arterial)

durante a infusão. Por isso, às vezes é preciso suspender os tratamentos anti-hipertensivos para reduzir a pressão arterial durante 12 horas antes e durante toda a infusão de **Gazyva**[®]. Esta suspensão deve ser mantida durante a primeira hora depois da infusão. Pacientes com risco de crise hipertensiva deverão ser avaliados quanto aos benefícios e riscos de suspensão da medicação anti-hipertensiva.

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e doença do soro

As reações de hipersensibilidade (tipo alérgicas) com início imediato (por exemplo: anafilaxia, dificuldade para respirar, espasmos nos brônquios que impedem a passagem do ar até os pulmões, diminuição da pressão sanguínea, urticária e taquicardia e de início tardio (por exemplo: doença do soro, com sintomas que incluem dor no peito e artralgia difusa, conhecida como dor nas juntas e febre) foram reportados em pacientes tratados com **Gazyva**[®]. Se houver suspeita de uma reação de hipersensibilidade durante ou após a infusão (geralmente depois de uma exposição prévia e, muito raramente, na primeira infusão), a infusão deverá ser interrompida e o tratamento, definitivamente descontinuado. Pacientes com hipersensibilidade a **Gazyva**[®] não devem ser tratados. A hipersensibilidade pode ser clinicamente difícil de distinguir de uma reação relacionada à infusão.

Síndrome de Lise Tumoral

Esta síndrome foi relatada com **Gazyva**[®]. Pacientes considerados de risco (p.ex., aqueles com elevada carga tumoral e/ou grande número de linfócitos no sangue e/ou insuficiência renal) devem receber medidas de prevenção. Essas medidas consistem de hidratação adequada e administração de medicamentos uricostáticos ou uma alternativa adequada, como a urato oxidase, antes da infusão de **Gazyva**[®]. 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. Seu médico saberá como tratar essa síndrome caso você apresente os sintomas característicos.

Neutropenia

Neutropenia (número baixo de um dos tipos de células brancas do sangue) grave e potencialmente fatal, incluindo neutropenia febril, foi relatada com **Gazyva**[®]. Seu médico saberá como tratar esse problema, caso ele ocorra. É preciso estar atento ao aparecimento de infecções, porque as defesas do organismo ficam prejudicadas quando há neutropenia. Neutropenia tardia (28 dias após o término do tratamento) ou prolongada também podem ocorrer.

Trombocitopenia

Pode ocorrer redução grave e potencialmente fatal do número de plaquetas (ou trombócitos, elementos do sangue relacionados à coagulação) dentro de 24 horas após a infusão durante o tratamento com **Gazyva**[®]. Seu médico saberá como tratar a trombocitopenia, caso venha a ocorrer. É importante que você informe ao seu médico todos os medicamentos que estiver tomando, porque alguns podem aumentar esse efeito de reduzir as plaquetas, principalmente no primeiro ciclo. Eventos hemorrágicos fatais também foram observados no Ciclo 1 em pacientes que receberam **Gazyva**[®]. Uma relação clara entre trombocitopenia e eventos hemorrágicos não foi estabelecida.

Piora de Problemas Cardíacos Preexistentes

Em pacientes portadores de problemas cardíacos prévios, ocorreram arritmias, dor no peito, problemas das artérias coronárias, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca durante o tratamento com **Gazyva**[®]. Esses eventos podem ocorrer como parte da reação à infusão e podem ser fatais. Portanto, se você tiver uma doença cardíaca conhecida, precisará de acompanhamento especial e a hidratação deve ser feita com cautela, para retenção de líquidos.

Infecções

Infecções graves, bacterianas, fúngicas e virais, podem ocorrer durante e depois do tratamento com **Gazyva**[®]. Infecções fatais foram observadas.

Uma alta incidência de infecções foi observada em todas as fases dos estudos clínicos em linfoma folicular, incluindo a fase de acompanhamento, com maior incidência vista na manutenção. Durante a fase de acompanhamento, infecções grau 3-5 foram mais observadas em pacientes que receberam **Gazyva**[®] + bendamustina na fase de indução.

Gazyva[®] não deve ser administrado na presença de infecção ativa e deve-se ter cuidado com pacientes com história de infecções repetidas ou crônicas.

Reativação de Hepatite B

A reativação do vírus da hepatite B (HBV), em alguns casos, resultando em hepatite fulminante, insuficiência hepática e óbito, pode ocorrer em pacientes tratados com medicamentos biológicos anti-CD20, incluindo **Gazyva**[®]. Deve ser sempre realizado exame prévio para identificar infecção pelo vírus da hepatite B em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento com **Gazyva**[®]. Pacientes com doença ativa não devem receber **Gazyva**[®]. Se a sua sorologia for positiva para hepatite B, será encaminhado a um especialista em doenças do fígado antes do início do tratamento. Seu médico

saberá como orientar seu tratamento.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP)

Foram relatados casos desta doença durante tratamento com **Gazyva**[®]. É uma doença neurológica. Os sintomas são manifestações neurológicas, mas são inespecíficos e dependem da área do cérebro que foi afetada. Podem aparecer fraqueza muscular, paralisia, distúrbio da sensibilidade, sintomas de desequilíbrio e alteração da visão. Também podem ocorrer incapacidade para falar e desorientação espacial. Se houver suspeita dessa doença, o paciente precisa ser encaminhado ao neurologista para investigação com exames (coleta de líquido cefalorraquidiano, exame de ressonância magnética etc.) e a terapia com **Gazyva**[®] deverá ser suspensa. Caso o diagnóstico seja confirmado, a terapia será definitivamente interrompida.

Imunização

A segurança da imunização com vacinas virais vivas ou atenuadas não foi estudada e não se recomenda o uso de vacinas com vírus vivo (como a tríplice viral ou a de febre amarela) durante o tratamento com **Gazyva**[®] e até a recuperação dos linfócitos B.

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

Por causa da potencial diminuição das células B em crianças de mães que receberam **Gazyva**[®] durante a gravidez, a segurança e o tempo de vacinação com vírus vivo deve ser discutido 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 “Gravidez”).

Capacidade para Dirigir e Operar Máquinas

Não foram feitos estudos sobre os efeitos de **Gazyva**[®] sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se você apresentar sintomas relacionados à infusão, deverá ser orientado a não dirigir nem operar máquinas até que os sintomas desapareçam.

Uso em Crianças

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

Uso em Idosos

Leucemia Linfocítica Crônica

Em um dos estudos, 46% (156 de 336) dos pacientes com leucemia linfocítica crônica tratados com **Gazyva**[®] mais clorambucila, tinham 75 anos de idade ou mais. Esses pacientes apresentaram mais eventos adversos e eventos adversos graves (até levando ao óbito) do que pacientes com menos de 75 anos. Não foram notadas diferenças na eficácia.

Linfoma Não-Hodgkin

Nos estudos em Linfoma Não-Hodgkin, 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. Não foi observada nenhuma diferença significativa clinicamente na eficácia.

Insuficiência Renal

Leucemia Linfocítica Crônica

Em um dos estudos, 27% (90 de 336) dos pacientes com leucemia linfocítica crônica tratados com **Gazyva**[®] mais clorambucila, apresentavam grau moderado de insuficiência renal (ou seja, de mau funcionamento dos rins). Esses pacientes apresentaram mais eventos adversos graves e levando ao óbito do que pacientes sem insuficiência renal, mas não houve diferença na eficácia.

Linfoma Não-Hodgkin

Nos estudos em pacientes portadores de linfoma Não-Hodgkin, 7,7% (14 de 204) e 5% (35 de 698) dos pacientes apresentavam insuficiência renal moderada. Eles apresentaram mais eventos adversos graves, de graus 3 a 5 e descontinuação do tratamento (apenas pacientes do estudo BO21223) do que os pacientes sem insuficiência renal. Não foram testados pacientes com insuficiência renal muito grave.

Insuficiência Hepática

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

Gravidez

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 risco para o feto. Se você é mulher com possibilidade de gravidez, deve usar um contraceptivo eficaz enquanto estiver fazendo tratamento com **Gazyva**[®] e durante 18 meses após o término do tratamento. 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 feitos estudos em gestantes. Um estudo em macacos não mostrou evidências de toxicidade embrionária ou fetal ou efeitos teratogênicos (de malformação fetal), mas resultou em falta completa de linfócitos B (tipo de célula branca do sangue, ligada à defesa contra infecções) nos filhotes. O número dessas células voltou ao normal e as defesas do organismo foram restauradas dentro de 6 meses após o parto. Não obstante, as concentrações séricas de **Gazyva**[®] nos filhotes foram similares àqueles nas mães no dia 28º dia pós-parto, enquanto as concentrações encontradas no leite no mesmo dia foram muito baixas, sugerindo que **Gazyva**[®] atravessasse a placenta.

Lactação

Como o tipo de anticorpo IgG (que é o mesmo do obinutuzumabe) é secretado no leite materno e não se conhece a possibilidade de absorção pela criança, se você estiver amamentando, será orientada a descontinuar o aleitamento durante a terapia com **Gazyva**[®] e até 18 meses após a última dose. Estudos em animais de laboratório mostraram excreção de **Gazyva**[®] no leite materno.

Interações com Outros Produtos Medicinais e Outras Formas de Interação

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa. Foram feitos estudos limitados com bendamustina, CHOP (associação de medicamentos quimioterápicos), FC (fludarabina e ciclofosfamida) e clorambucila. A administração de **Gazyva**[®] não teve efeito sobre a ação desses medicamentos e estes também não tiveram efeito sobre a ação do **Gazyva**[®]. O risco de interações com produtos medicinais usados ao mesmo tempo não pode ser afastado.

Até o momento, não há informações de que obinutuzumabe possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE 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.

O profissional da saúde saberá como armazenar a solução para infusão contendo **Gazyva**[®].

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 1000 mg em um frasco-ampola de vidro estéril, isento de conservantes, não pirogênico, contendo 40 mL de líquido concentrado (25 mg/mL).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

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.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Gazyva[®] deve ser administrado por infusão intravenosa por meio de um acesso venoso exclusivo, 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.

Pré-medicação, consistindo de analgésico/antipirético, anti-histamínico e glicocorticoide, deverá ser sempre administrada antes de cada infusão de **Gazyva**[®].

O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento.

Leucemia linfocítica crônica

Dose de Gazyva[®] em combinação com clorambucila

A dose recomendada de **Gazyva**[®] é de 1000 mg administrados nos dias 1-2 (100 mg + 900 mg), dia 8 e dia 15 do primeiro ciclo de tratamento de 28 dias, seguido por 1000 mg administrados apenas no dia 1 para cada ciclo de tratamento subsequente (ciclos 2 a 6).

Linfoma Folicular

A dose recomendada de **Gazyva**[®] é de 1000 mg administrados no dia 1, dia 8 e dia 15 do primeiro ciclo de tratamento de 28 dias ou 21 dias, seguidos por 1000 mg administrados apenas no dia 1 de cada ciclo de tratamento subsequente (Ciclos 2 a 6 ou 2 a 8).

Pacientes que responderem ao tratamento (resposta completa ou resposta parcial) ou apresentem doença estável devem continuar a receber **Gazyva**[®] 1000 mg isoladamente como terapia de manutenção uma vez a cada 2 meses até a progressão da doença ou por até dois anos.

Duração do Tratamento

Seis ou oito ciclos de tratamento, com duração de 28 ou 21 dias cada.

Modificações de dose durante o tratamento

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

Orientações em caso de reações infusionais

Para reações mais intensas (Grau 4), a infusão deverá ser interrompida ou até definitivamente encerrada. Se a reação for de Grau 3, a infusão deve ser interrompida temporariamente e deve-se administrar medicação adequada para tratamento dos sintomas. Se for de Graus 1 e 2, pode-se diminuir a velocidade da infusão e os sintomas tratados adequadamente. Quando os sintomas desaparecerem, a infusão poderá ser reiniciada, a não ser depois de uma reação Grau 4.

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.

Insuficiência Renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. **Gazyva**[®] não foi estudado em pacientes com depuração de creatinina (CrCl) < 30 mL/min.

Insuficiência Hepática

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

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso uma dose programada de **Gazyva**[®] seja perdida, a mesma deve ser administrada assim que possível. Não omita e nem espere até a próxima dose planejada.

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de **Gazyva**[®].

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Leucemia Linfocítica Crônica

As reações que este medicamento pode provocar foram identificadas durante o tratamento e acompanhamento em estudos clínicos, em que **Gazyva**[®] foi administrado juntamente com clorambucila e a comparação foi feita com o uso de clorambucila sem **Gazyva**[®] (Estágio 1) ou rituximabe mais clorambucila (Estágio 2). Oitenta e um por cento (81%) dos pacientes tratados com **Gazyva**[®] com clorambucila receberam os 6 ciclos completos de tratamento, em comparação com 89% dos pacientes no braço do estudo que receberam rituximabe mais clorambucila e 67% dos pacientes no braço do estudo que receberam apenas clorambucila.

As Tabelas 1 e 2 resumem as reações adversas que ocorreram com maior frequência (diferença $\geq 2\%$) em pacientes que receberam **Gazyva**[®] com clorambucila em comparação com clorambucila apenas ou rituximabe mais clorambucila, respectivamente.

Tabela 1. Reações adversas relatadas com maior incidência (diferença $\geq 2\%$ comparado com clorambucila isolado[Estágio 1]) em pacientes recebendo **Gazyva[®] mais clorambucila.**

RAM (MedDRA) Classe de Sistema Orgânico	Todos os Graus (%)	Graus 3-5+ (%)
Gazyva[®] + clorambucila n = 241		
Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos		
Reações infusionais	68,9	21,2
Distúrbios do sangue e do Sistema Linfático		
Neutropenia	40,7	34,9
Trombocitopenia	15,4	11,2
Anemia	12,4	4,6
Leucopenia	7,1	5,4
Infecções e infestações		
Infecção do trato urinário	6,2	1,7
Herpes oral	3,7	0
Rinite†	2,1	0
Faringite	2,1	0
Distúrbios gerais e condições do local de administração		
Febre	10,4	< 1
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Tosse	9,5	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		

Síndrome de lise tumoral	4,1	1,7
Hiperuricemia (aumento do ácido úrico no sangue)	3,3	< 1
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo		
Artralgia (dor articular)	4,6	< 1
Dorsalgia (dor lombar)	5,0	< 1
Dor torácica musculoesquelética	2,5	< 1
Distúrbios vasculares		
Hipertensão	3,7	1,7
Exames		
Número de leucócitos diminuído	2,1	2,1
Número de neutrófilos diminuído	2,1	2,1
Peso aumentado	2,1	0
Distúrbios cardíacos		
Fibrilação atrial	2,1	< 1
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos)		
Carcinoma de células escamosas da pele	2,1	1,2
Distúrbios gastrintestinais		
Diarreia‡	10,4	2,5
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Alopecia (queda de cabelo)	2,1	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 2. Reações adversas reportadas com maior incidência (diferença $\geq 2\%$ comparado com rituximabe mais clorambucila [Estágio 2]) em pacientes recebendo Gazyva® mais clorambucila.

RAM (MedDRA) Classe de Sistema Orgânico	Todos os Graus (%)	Graus 3-5+ (%)
	Gazyva® + clorambucila	
	n = 336	
Lesões, Envenenamentos e complicações de procedimentos		

Reações infusionais	65,8	19,9
Distúrbios do sangue e do Sistema Linfático		
Neutropenia	38,1	33,0
Trombocitopenia	14,3	10,4
Leucopenia	6,3	4,5
Distúrbios gastrintestinais		
Diarreia	10,1	2,1
Constipação	8,3	0
Infecções e infestações		
Nasofaringite	5,7	< 1
Infecção do trato urinário	5,4	1,5
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo		
Dorsalgia (dor lombar)	4,8	< 1
Artralgia (dor articular)	4,8	< 1
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		
Síndrome de lise tumoral	4,2	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 que não tenham respondido ou que tenham recaído

A Tabela 3 apresenta reações adversas selecionadas do estudo GADOLIN. As reações adversas mais comuns (incidência $\geq 20\%$) nos indivíduos que receberam **Gazyva®** incluíram reações relacionadas a infusão, fadiga (cansaço), neutropenia (diminuição dos glóbulos brancos), náusea (enjoo), tosse, constipação (dificuldade em evacuar), trombocitopenia (diminuição na quantidade de plaquetas), infecções do trato respiratório superior, redução de apetite, anemia e dor musculoesquelética.

Tabela 3. Reações adversas (incidência $\geq 10\%$ e $\geq 2\%$ maiores no braço com Gazyva®) em pacientes com LNH recidivados ou refratários (GADOLIN).

Sistema orgânico Reações adversas ^{a, b}	Gazyva® + bendamustina seguido de terapia apenas com Gazyva® n = 204		Bendamustina n = 203	
	Todos os Graus %	Graus 3 a 5 %	Todos os Graus %	Graus 3 a 5 %
Complicações de procedimento				
Reação relacionada à infusão ^c	67	11	63	5
Distúrbios gerais				
Fadiga (cansaço)	40	3	36	3
Pirexia (febre)	19	1	15	1
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático				

Neutropenia	37	35 ^d	29	27
Distúrbios gastrointestinais				
Constipação	19	0	16	0
Dispepsia (sensação de desconforto digestivo)	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 (dor nos ossos e músculos)	28	1	20	0
Artralgia (dor nas articulações)	12	< 1	5	0
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo				
Rash (erupção cutânea)	17	< 1	14	< 1
Prurido (coceira)	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 3 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 terapia apenas com **Gazyva**[®] (158 pacientes) as reações adversas em $\geq 10\%$ 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 $\geq 5\%$) no GADOLIN foi náusea (8%). Reações adversas de graus 3 a 4 durante o período de monoterapia incluíram trombocitopenia.

A tabela 4 apresenta anormalidades laboratoriais novas ou com piora selecionadas no estudo GADOLIN.

Tabela 4. Anormalidades laboratoriais novas ou com piora (incidência $\geq 10\%$ e $\geq 2\%$ maiores no braço com Gazyva^{®a}) em pacientes com LNH recidivados ou refratários (GADOLIN).

Anormalidades laboratoriais	Gazyva [®] + bendamustina seguido de terapia apenas com com Gazyva [®] n = 204		Bendamustina n = 203	
	Todos os Graus %	Graus 3 a 4 %	Todos os Graus %	Graus 3 a 4 %
Hematologia (relacionada ao sangue)				
Linfopenia (diminuição na quantidade de linfócitos)	97	92	96	84
Leucopenia (diminuição da quantidade de leucócitos)	84	47	87	34
Neutropenia (redução da quantidade de neutrófilos)	76	53	75	42
Química				
Hipofosfatemia (diminuição na quantidade de fosfato)	41	8	38	7
Hipocalcemia (diminuição na quantidade de cálcio)	39	3	24	1
Aumento de ALT / TGP (aumento das enzimas do fígado)	36	2	31	3
Aumento de creatinina	87	4	92	2
Diminuição da depuração de creatinina	58	6	61	4
Aumento de fosfatase alcalina	27	0	23	0
Hiperbilirrubinemia (doença que causa acúmulo de bilirrubina no sangue e deixa a pele amarelada)	21	2	17	2
Hipercalcemia (aumento na quantidade de potássio)	20	3	18	0

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

ALT = alanina aminotransferase; TGP = transaminase glutâmico pirúvica;

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

Na fase de tratamento apenas com **Gazyva**[®], as anormalidades laboratoriais químicas relatadas com mais frequência (incidência $\geq 20\%$) foram aumento de creatinina (69%) e diminuição 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 tratamento apenas com **Gazyva**[®] foram hiponatremia (diminuição na quantidade de sódio; 3%) e redução de CrCl (1%).

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

Linfoma folicular não tratado previamente

Reações adversas sérias ocorreram em 50% dos pacientes do braço tratado com **Gazyva**[®] e 43% dos pacientes do braço tratado 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.

Ao longo de todo o tratamento e do acompanhamento, as reações adversas mais comuns (incidência ≥ 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 (vide tabela 5). Neutropenia, reações relacionadas à infusão, neutropenia febril e trombocitopenia foram as reações adversas de Graus 3 a 5 mais comuns (incidência ≥ 5%) observadas com mais frequência no braço com **Gazyva**[®].

Tabela 5. 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 tratamento apenas com Gazyva [®] n = 691		rituximabe + quimioterapia seguido de tratamento apenas com rituximabe n = 694	
	Todos os Graus %	Graus 3 a 5 %	Todos os Graus %	Graus 3 a 5 %
Lesão, intoxicação e complicações do procedimento				
Reação infusional ^c	72	12	60	8
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático				
Neutropenia (redução da quantidade de neutrófilos) ^d	53	49	47	41
Trombocitopenia (diminuição na quantidade de plaquetas) ^d	14	7	8	3
Infecções e infestações				
Infecção do trato respiratório superior	50	3	43	1
Infecção pelo vírus da herpes	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 (dor de cabeça)	18	< 1	15	< 1

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Artralgia (dor nas articulações)	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 e acompanhamento do estudo.

^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 5 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 enjoo, calafrio, febre e vômito.

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

Reações relacionadas à infusão 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 vírus da herpes 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 tratamento apenas com **Gazyva**[®], 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 pelo vírus da herpes (13%).

A tabela 6 resume as anormalidades laboratoriais observadas durante o tratamento e o acompanhamento. As anormalidades de Grau 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 6. Anormalidades laboratoriais novas ou com piora (incidência de $\geq 10\%$ e $\geq 2\%$ maiores no braço com **Gazyva[®]) em pacientes com LNH não tratado previamente (GALLIUM).**

Anormalidades	Gazyva [®] + quimioterapia seguido de	rituximabe + quimioterapia seguido de tratamento apenas com
---------------	---	---

laboratoriais ^a	tratamento apenas com Gazyva®		rituximabe	
	n = 691		n = 694	
	Todos os graus %	Graus 3 a 4 %	Todos os graus %	Graus 3 a 4 %
Hematologia (relacionada ao sangue)				
Linfopenia (diminuição na quantidade de linfócitos)	97	83	95	67
Leucopenia (diminuição da quantidade de leucócitos)	92	49	89	39
Neutropenia (diminuição da quantidade de neutrófilos)	84	59	76	50
Trombocitopenia (diminuição na quantidade de plaquetas)	68	11	50	4
Química				
Aumento de ALT (aumento das enzimas do fígado)	50	3	43	2
Aumento de AST (aumento das enzimas do fígado)	44	1	41	1
Hipofosfatemia (diminuição na quantidade de fosfato)	36	5	33	5
Hipoalbuminemia (diminuição na quantidade de albumina)	33	1	25	1
Hipoproteinemia (diminuição na quantidade de proteínas)	32	0	30	0
Hipocalcemia (diminuição na quantidade de cálcio)	32	1	26	1
Hiperuricemia	28	28	22	22
Hiponatremia (diminuição na quantidade de sódio)	26	4	20	3
Hipercalemia (aumento na quantidade de cálcio)	23	1	17	1
Hipernatremia (aumento na quantidade de sódio)	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 tratamento apenas com **Gazyva**®, foi relatado novo início de neutropenia de Grau 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 grau 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 infusionais de Grau 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 combinação com bendamustina sendo que 34 (9%) eram da gravidade dos Graus 3 a 4. Em pacientes que receberam **Gazyva**[®] em combinação 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 combinação com bendamustina e diminuiu com os ciclos subsequentes.

Durante o tratamento apenas 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 Graus 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 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 clorambucil, em comparação com o braço tratado com rituximabe mais clorambucil, especialmente durante o primeiro ciclo do tratamento. Quatro por cento dos pacientes no braço tratado com **Gazyva**[®] mais clorambucil 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.

Seus exames de função hepática devem ser monitorados durante o tratamento, especialmente durante o primeiro ciclo. Considere interrupção ou descontinuação do tratamento por toxicidade do fígado.

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), fálência 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.

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 “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Reativação do vírus da hepatite B:

Casos de reativação do vírus da hepatite B foram reportados em pacientes tratados com **Gazyva**[®] (vide item “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Piora de condições cardíacas preexistentes:

Casos de eventos cardíacos fatais 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 Grau 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.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

Não existe nenhuma experiência com administração de dose excessiva (superdose) em estudos clínicos em seres humanos. Em estudos clínicos, foram administradas doses de **Gazyva**[®] variando de 50 mg até 2000 mg por infusão. A frequência e a intensidade das reações adversas não parecem depender da dose.

Pacientes que apresentarem uma superdose devem ter sua infusão imediatamente interrompida ou reduzida e devem ser monitorados cuidadosamente. Deve-se considerar o monitoramento regular do número de linfócitos por meio de exames de sangue regulares e o risco aumentado de infecções pela redução das defesas naturais do organismo.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ nº 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

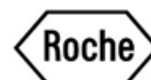
Registrado, importado e distribuído no Brasil por

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 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 18/12/2020.

CDS 10.0_Pac



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 - Reações adversas 	VP/VPS	1.000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML

							<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? <ul style="list-style-type: none"> - 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	<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
03/09/2019	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	03/09/2019	<p><u>Bula do paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	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	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Advertências e Precauções - 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 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	2617878/2-08	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/08/2020	2617878/2-08	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/08/2020	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Resultados de Eficácia - 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

18/12/2020	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2020	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2020	<u>Bula do profissional de saúde:</u> - Posologia e modo de usar - Reações adversas	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