

**Gazyva<sup>®</sup>**  
**(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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

### 1. INDICAÇÕES

#### **Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)**

**Gazyva®** em associação com clorambucil 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.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### **Leucemia linfocítica crônica<sup>1</sup>**

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 clorambucil (G-Clb) em comparação com rituximabe mais clorambucil ou clorambucil (Clb) isolado foi conduzido incluindo pacientes com leucemia linfocítica crônica não tratados previamente com comorbidades.

Antes da inclusão, os pacientes precisavam apresentar LLC, CD20 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 clorambucil, rituximabe mais clorambucil ou clorambucil isolado. O Estágio 1 comparou **Gazyva®** mais clorambucil com clorambucil isolado em 356 pacientes e o Estágio 2 comparou **Gazyva®** mais clorambucil com rituximabe mais clorambucil em 663 pacientes. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 1 e nas Figuras 1-3.

Na maioria dos pacientes, **Gazyva**<sup>®</sup> foi administrado por via intravenosa na dose inicial de 1000 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**<sup>®</sup> 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 1000 mg de **Gazyva**<sup>®</sup> no Dia 1 apenas. O clorambucil 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, sendo que 44% tinham 75 anos de idade ou mais. No período basal, 22% dos pacientes apresentavam estadio A de Binet, 42% apresentavam estadio B e 36%, estadio 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 gastrintestinais (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	
	clorambucil N = 118	Gazyva <sup>®</sup> + clorambucil N = 238	rituximabe + clorambucil N = 330	Gazyva <sup>®</sup> + clorambucil N = 333
	Tempo de observação mediano de 22,8 meses		Tempo de observação mediano de 18,7 meses	
<b>SLP avaliada pelo investigador (SLP-INV)*</b>				
Número (%) de pacientes com evento	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
SLP mediana (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	
<b>SLP avaliada pelo IRC (SLP-IRC)*</b>				
Número (%) de pacientes com evento	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
SLP mediana (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	
<b>Taxa de resposta no final do tratamento</b>				
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%)
<b>Remissão molecular no final do tratamento§</b>				
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]	
<b>Sobrevida livre de evento</b>				
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	
<b>Tempo até nova terapia antileucêmica</b>				
Número (%) de pacientes com evento	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Duração mediana do 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	
<b>Sobrevida global</b>				
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**	

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 uma 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

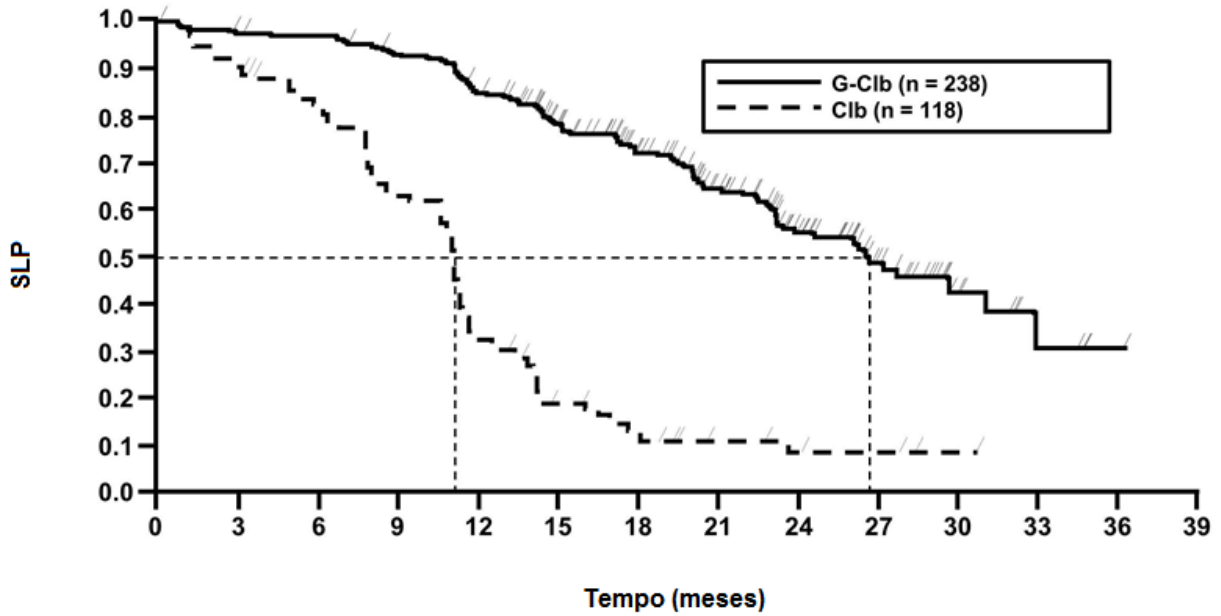
NA = não alcançado

\*\* 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**<sup>®</sup> mais clorambucil (GClb), em comparação com o braço que recebeu rituximabe mais clorambucil (RClb) e clorambucil isolado (Clb) em todos os subgrupos. A razão de risco variou de 0,08 a 0,42 para GClb vs. Clb e 0,28 a 0,71 para GClb vs. RClb.

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão do Estágio 1 Avaliada pelo Investigador

	Clb	G-Clb
SLP mediana (meses)	11,1	26,7
Razão de risco (HR) (IC 95%)		0,18 (0,13-0,24)
Valor p <i>log-rank</i>		< 0,0001

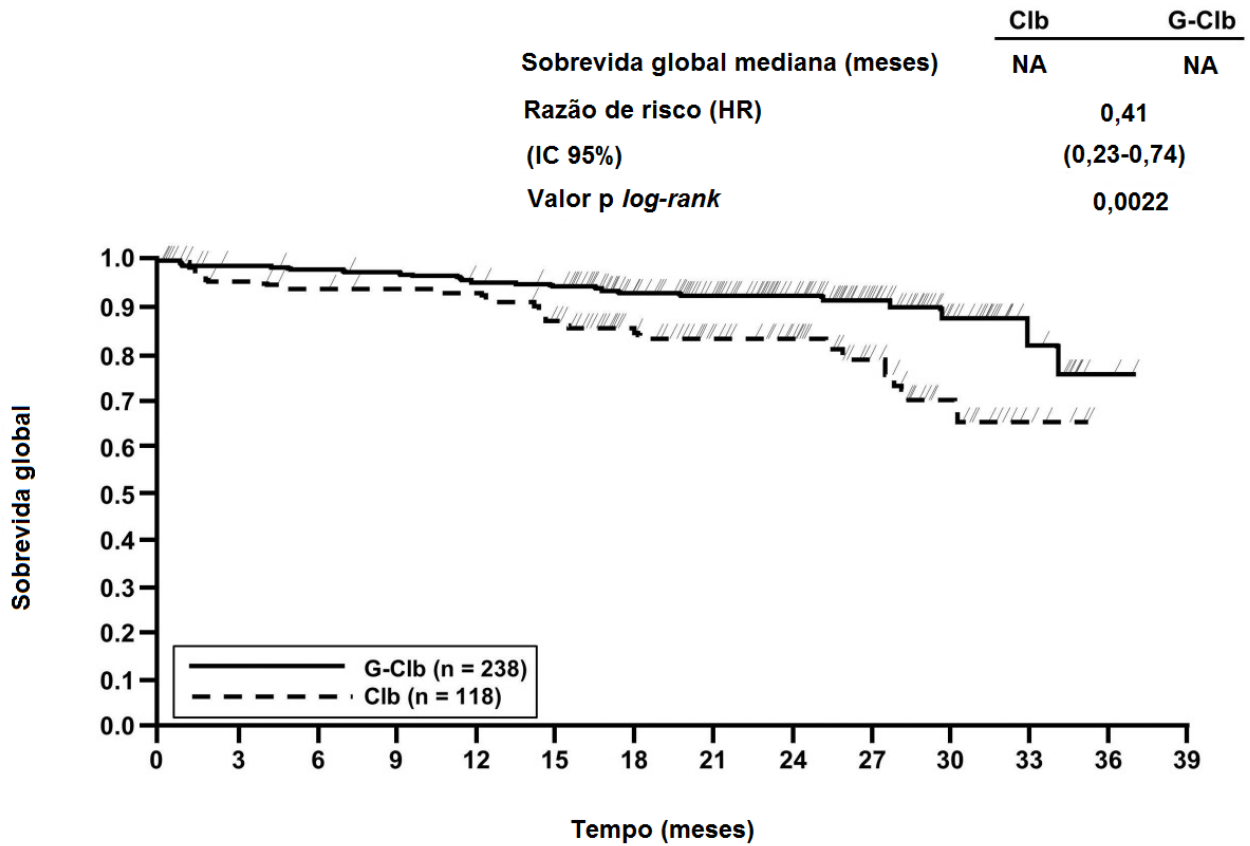


n em risco

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

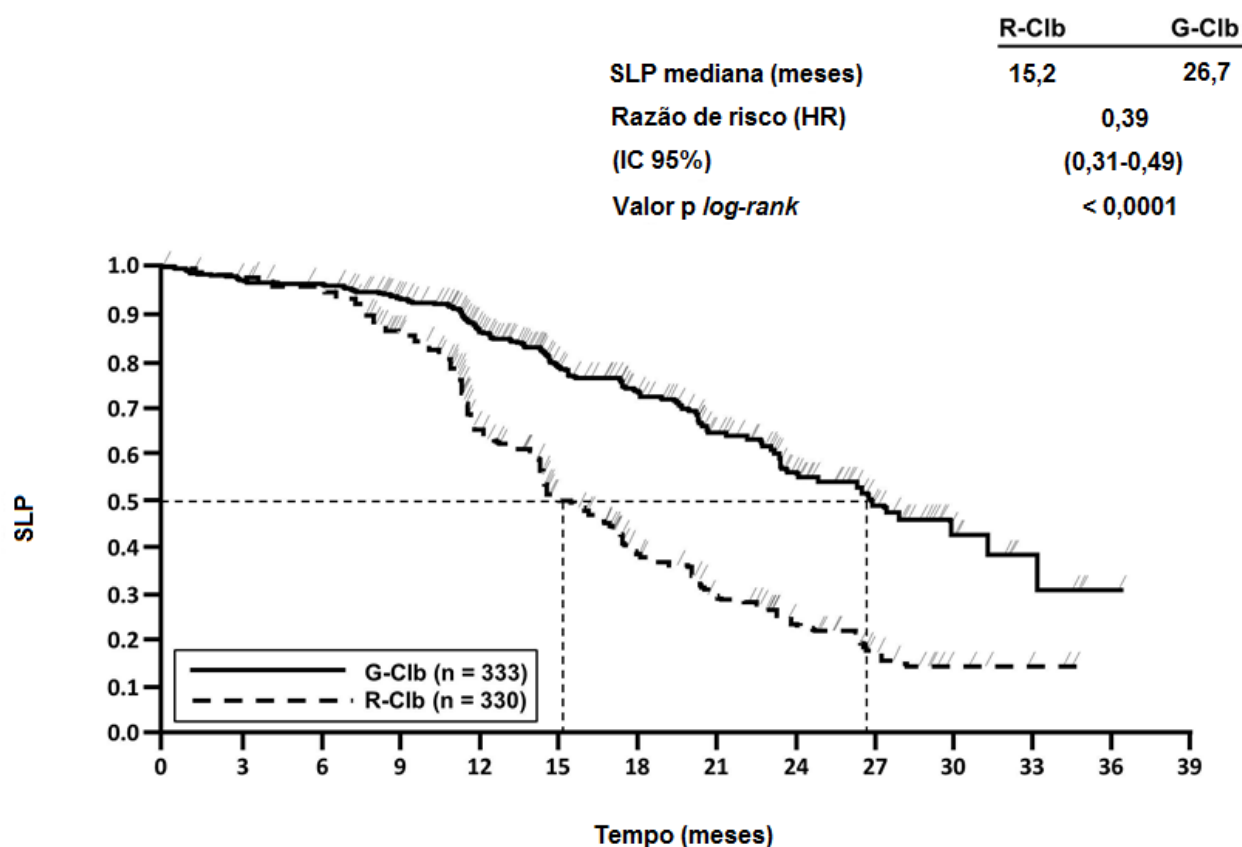


**n em risco**

Clb	118	109	105	103	102	94	70	56	44	29	15	5	0	0
G-Clb	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	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
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, conduzidos durante o período de tratamento, não foi observada nenhuma diferença substancial em nenhuma das subescalas. Dados durante o acompanhamento, especialmente para o braço clorambucil 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 sugerindo que a adição de **Gazyva**<sup>®</sup> ao regime de tratamento com clorambucil não aumenta a sensação de fadiga para os pacientes.

### Imunogenicidade<sup>2</sup>

Pacientes no estudo pivotal BO21004/CLL11 foram testados em vários momentos para anticorpos antidrogas (ATA) contra **Gazyva**<sup>®</sup>. Nos pacientes tratados com **Gazyva**<sup>®</sup>, 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.

Resultados de ensaio de imunogenicidade são altamente dependentes de diversos fatores, incluindo sensibilidade e especificidade do ensaio, sua metodologia, robustez a quantidade de **Gazyva**<sup>®</sup> circulante, manipulação de amostras, cronograma de coleta de amostras, medicações concomitantes e doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra **Gazyva**<sup>®</sup> com a incidência de anticorpos contra outros medicamentos pode estar equivocada.



## Referências Bibliográficas

<sup>1</sup> Clinical Study Report - BO21004.

<sup>2</sup> Obinutuzumab CTD.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades Farmacodinâmicas

#### Mecanismo de Ação

**Gazyva**<sup>®</sup> 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 CD20 na superfície de linfócitos pré-B e B maduros não malignos e malignos, mas não sobre células-tronco hematopoiéticas, células pro-B, plasmócitos normais ou outros tecidos normais. A glicoengenharia da porção Fc de **Gazyva**<sup>®</sup> resulta em maior afinidade por receptores FcγRIII 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**<sup>®</sup> 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 FcγRIII. Além disso, **Gazyva**<sup>®</sup> apresenta baixo grau de citotoxicidade dependente do complemento (CDC). Em modelos animais, **Gazyva**<sup>®</sup> induz depleção potente de células B com eficácia antitumoral. Em comparação com anticorpos CD20 Tipo I, **Gazyva**<sup>®</sup>, 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**<sup>®</sup> se caracteriza por aumento da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA) como consequência da glicoengenharia. Isso se traduz 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**<sup>®</sup> apresentaram depleção de células B (definido como número de células B CD19+ < 0,07 x 10<sup>9</sup>/L) no final do período de tratamento e permaneceram depletados durante os primeiros 6 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 de 678 pacientes com LNH (linfoma não Hodgkin) ou LLC que receberam **Gazyva**<sup>®</sup> nos estudos Fase I, II e III, o qual foi utilizado para descrever as características farmacocinéticas de obinutuzumabe em pacientes com LLC.

#### Absorção

**Gazyva**<sup>®</sup> é administrado por via intravenosa, portanto a absorção não se aplica nesse caso. 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<sub>max</sub> foi 473,2 µg/mL e o valor de AUC<sub>(T)</sub> foi 9516 µg.d/mL.

#### Distribuição

Depois da administração intravenosa, o volume de distribuição do compartimento central (2,76 L) se aproxima 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**<sup>®</sup> não foi estudado diretamente. A maior parte dos anticorpos é eliminada por catabolismo.

#### Eliminação

A depuração de **Gazyva**<sup>®</sup> no Ciclo 6 em pacientes com LLC é de aproximadamente 0,083 L/dia com uma t<sub>1/2</sub> de eliminação mediana de 30,3 dias. A depuração de **Gazyva**<sup>®</sup> compreende um modelo de depuração com tempo variável com 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 responde pela principal via de depuração. À medida que o tratamento progride, 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 depleção rápida de **Gazyva**<sup>®</sup>. No entanto, quando a maior parte das células CD20 fica ligada a **Gazyva**<sup>®</sup>, existe uma redução do impacto de TMDD sobre a farmacocinética.

### **Farmacocinética em populações especiais**

Na análise de farmacocinética populacional, o sexo se revelou uma covariável que justifica algumas das variabilidades entre os pacientes, com uma depuração em estado de equilíbrio dinâmico (CL<sub>ss</sub>) 22% maior e um volume de distribuição (V) 18% 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<sub>max</sub> de 11282 µg\*d/mL e 578,9 µg/mL no sexo feminino e 8451 µg\*d/mL e 432,5 µg/mL no sexo masculino, respectivamente, no Ciclo 6), indicando que não existe a necessidade de ajuste de dose baseado no sexo.

#### **Pacientes Idosos**

A análise farmacocinética populacional de **Gazyva**<sup>®</sup> mostrou que a idade não afeta a sua farmacocinética. Nenhuma diferença significativa foi observada na farmacocinética de **Gazyva**<sup>®</sup> entre pacientes < 65 anos (n = 265), pacientes entre 65 e 75 anos (n = 197) e pacientes > 75 anos (n = 128).

#### **Pacientes Pediátricos**

Não foram conduzidos estudos para investigar a farmacocinética de **Gazyva**<sup>®</sup> em crianças.

#### **Insuficiência renal**

A análise farmacocinética populacional de **Gazyva**<sup>®</sup> mostrou que a depuração de creatinina não afeta a farmacocinética do produto. A farmacocinética de **Gazyva**<sup>®</sup> em pacientes com depuração de creatinina levemente diminuída (CrCl 50-89 mL/min, n = 306) ou moderadamente diminuída (CrCl 30 a 49 mL/min, n = 72) foi semelhante à de pacientes com função renal normal (CrCl ≥ 90 mL/min, n = 207). Dados farmacocinéticos em pacientes com insuficiência renal grave (CrCl 15-29 mL/min) são limitados (n = 5), 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**<sup>®</sup>.

#### **Mutagenicidade**

Não foram realizados estudos para estabelecer o potencial mutagênico de **Gazyva**<sup>®</sup>.

#### **Comprometimento da Fertilidade**

Não foram realizados estudos específicos em animais para avaliar o efeito de **Gazyva**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> [médias de AUC<sub>0-168h</sub> 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<sub>max</sub> 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**<sup>®</sup> 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 6 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<sub>max</sub> e AUC<sub>0-168h</sub> em estado de equilíbrio -

Dia 176 - depois da administração semanal de 5, 25 e 50 mg/kg foram 377, 1530 e 2920 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**<sup>®</sup> durante as fases de administração e recuperação; essas alterações foram parcialmente reversíveis. Não se observou nenhuma toxicidade renal de relação causal com **Gazyva**<sup>®</sup> em seres humanos.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Gazyva**<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida (mediada por IgE) ao obinutuzumabe ou a qualquer dos excipientes.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A substituição de **Gazyva**<sup>®</sup> por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

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**<sup>®</sup> não devem ser administradas em injeção direta ou em *bolus*.

##### Reações infusionais

As reações adversas mais frequentemente observadas em pacientes usando **Gazyva**<sup>®</sup> são as reações infusionais, que ocorreram predominantemente durante a infusão dos primeiros 1000 mg. Em pacientes que receberam as medidas combinadas para a prevenção de reações infusionais (glicocorticoide e analgésico/anti-histamínico oral adequados, suspensão de anti-hipertensivos antes do início da primeira infusão, e a dose do Dia 1 do Ciclo 1 administrada em dois dias), conforme descrito no item “Posologia e Modo de Usar”, observou-se uma 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 1000 mg, sendo que a maioria dos pacientes não apresentou nenhuma reação infusional durante as administrações subsequentes (vide item “Reações Adversas”).

Na maioria dos pacientes, 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 (ex.: anafilaxia). Pacientes com carga tumoral elevada [isto é, alta contagem de linfócitos periféricos na LLC (> 25 x 10<sup>9</sup>/L)] podem apresentar aumento do risco de reação infusional grave. Vide item “Posologia e Modo de Usar” para informações sobre profilaxia.

Caso o paciente apresente alguma reação infusional, a infusão deve ser controlada de acordo com o grau da reação. Para reações de Grau 4, a infusão deve ser interrompida e permanentemente descontinuada. Para reações de Grau 3, a infusão deve ser temporariamente interrompida e deve-se administrar medicação adequada para tratar os sintomas. Para reações de Graus 1 e 2, a velocidade de infusão deve ser reduzida e os sintomas, tratados adequadamente. Com o desaparecimento dos sintomas, a infusão pode ser reiniciada, exceto após reações de Grau 4, em velocidade não maior que metade da velocidade anterior e, se o paciente não apresentar o mesmo evento adverso com a mesma gravidade, pode ser reiniciado o escalonamento da velocidade de infusão de acordo com os incrementos de dose e os intervalos adequados para o tratamento. Se a velocidade não tiver sido bem tolerada, devem-se seguir as orientações de velocidade de infusão para o Ciclo 1, Dias 1 e 2 (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Os pacientes não devem receber novas infusões de **Gazyva**<sup>®</sup> caso apresentem:

- Sintomas respiratórios agudos potencialmente fatais
- Reações infusionais de Grau 4 (isto é, potencialmente fatal)
- Uma segunda ocorrência de reação infusional de 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**<sup>®</sup>. Portanto, a suspensão de tratamentos anti-hipertensivos deve ser considerada por 12 horas antes e durante toda a infusão de **Gazyva**<sup>®</sup> 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 anafilaxia

Pode ser difícil diferenciar a hipersensibilidade das reações infusionais. No entanto, a anafilaxia foi reportada em pacientes tratados com **Gazyva**<sup>®</sup>. Se houver suspeita de uma reação de hipersensibilidade durante a infusão (ex.: sintomas tipicamente ocorrendo após uma exposição prévia e, muito raramente, na primeira infusão), esta deve ser interrompida e o tratamento, definitivamente descontinuado. Pacientes com hipersensibilidade conhecida mediada por IgE a **Gazyva**<sup>®</sup> não devem ser tratados (vide item “Contraindicações”).

#### Síndrome de Lise Tumoral (SLT)

A síndrome de lise tumoral foi reportada com **Gazyva**<sup>®</sup>. Pacientes considerados sob-risco [ex.: 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 (ex.: alopurinol) ou uma alternativa adequada, como urato oxidase (ex. rasburicase), antes da infusão de **Gazyva**<sup>®</sup>, 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, incluindo diálise, quando indicado.

#### Neutropenia

Neutropenia grave e potencialmente fatal, incluindo neutropenia febril, foi reportada durante o tratamento com **Gazyva**<sup>®</sup>. Pacientes que apresentam neutropenia devem ser monitorados cuidadosamente com exames laboratoriais regulares até a resolução. Se for necessário tratamento, o mesmo 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. Casos de 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) também foram reportados.

#### Trombocitopenia

Trombocitopenia grave e potencialmente fatal, incluindo trombocitopenia aguda (ocorrendo dentro de 24 horas após a infusão) foi observada durante tratamento com **Gazyva**<sup>®</sup>. Eventos hemorrágicos fatais também foram reportados no Ciclo 1 em pacientes que receberam **Gazyva**<sup>®</sup>. 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 (ex.: transfusão de plaquetas) fica a critério do médico. O uso de tratamentos concomitantes, tais como com inibidores de plaquetas e anticoagulantes, os quais podem, possivelmente, piorar os eventos relacionados à trombocitopenia, também devem ser avaliados, 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**<sup>®</sup> (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

**Gazyva**<sup>®</sup> não deve ser administrado na presença de uma infecção ativa e deve-se ter cuidado ao considerar seu uso em pacientes com história de infecções recorrentes ou crônicas. Infecções graves, bacterianas, fúngicas e virais novas ou reativadas podem ocorrer durante e depois de completada a terapia com **Gazyva**<sup>®</sup>. Infecções fatais foram reportadas.

#### Reativação da 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 anticorpos anti-CD20, incluindo **Gazyva**<sup>®</sup> (vide item “Reações Adversas”).

Deve ser realizada triagem para o vírus da hepatite B (HBV) em todos os pacientes antes do início do tratamento com **Gazyva**<sup>®</sup>, incluindo, no mínimo, os testes para verificar a condição do HBsAg e HBcAb e podem ser complementados com outros marcadores apropriados, conforme diretrizes locais de tratamento. Os pacientes com doença ativa não devem ser tratados com **Gazyva**<sup>®</sup>. Pacientes com sorologia positiva para hepatite B devem consultar especialistas em doenças do fígado antes do início do tratamento e devem ser monitorados e tratados de acordo com o padrão de tratamento local para evitar a reativação da hepatite.

#### Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP)

LEMP foi reportado em pacientes tratados com **Gazyva**<sup>®</sup> (vide item “Reações Adversas”). O diagnóstico de LEMP deve ser considerado em qualquer paciente que apresente sintomas novos primários ou alterações de manifestações neurológicas pré-existentes.

Os sintomas de LEMP são inespecíficos e podem variar de acordo com a região afetada do cérebro. Sintomas motores, com achados de trato corticoespinhal (ex.: fraqueza muscular, paralisia e distúrbios sensoriais), anormalidades de sensibilidade, sintomas cerebelares e defeitos de campo visual são comuns. Alguns sinais/sintomas considerados “corticais” (ex.: afasia ou desorientação visual-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**<sup>®</sup> 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 após a terapia com **Gazyva**<sup>®</sup> 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 intra-utero a **Gazyva**<sup>®</sup> e vacinação de crianças com vacinas de vírus vivo:

Por causa da potencial depleção das células B em crianças de mães que receberam **Gazyva**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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 6 meses após o nascimento (vide item “Segurança pré-clínica”). Não obstante, as concentrações séricas de **Gazyva**<sup>®</sup> 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, sugerindo que **Gazyva**<sup>®</sup> atravesse a placenta.

#### Lactação

Como a IgG humana é secretada 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**<sup>®</sup> e por 18 meses após a

última dose (vide item “Propriedades Farmacocinéticas”). Estudos em animais mostraram excreção de **Gazyva**<sup>®</sup> no leite (vide item “Segurança pré-clínica”).

#### Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de **Gazyva**<sup>®</sup> não estão estabelecidas em crianças abaixo de 18 anos de idade.

#### Uso em idosos

No estudo pivotal, 46% (156 de 336) dos pacientes com leucemia linfocítica crônica, tratados com **Gazyva**<sup>®</sup> mais clorambucil, 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 levando a óbito do 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”).

#### Insuficiência renal

No estudo pivotal, 27% (90 de 336) dos pacientes com leucemia linfocítica crônica, tratados com **Gazyva**<sup>®</sup> mais clorambucil, apresentavam insuficiência renal moderada [depuração de creatinina (CrCl) < 50 mL/min]. Esses pacientes apresentaram mais eventos adversos graves e eventos adversos levando a óbito do que aqueles com depuração de creatinina (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 (vide item “Resultados de Eficácia”).

#### Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de **Gazyva**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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. O risco de interações com outros medicamentos usados concomitantemente não pode ser descartado.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Antes de aberto, **Gazyva**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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.**

**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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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 premedicação 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  $< 70$  mL/min) são considerados sob risco de SLT e deve receber profilaxia. A profilaxia deve ser realizada com hidratação adequada e administração de uricostáticos (ex.: alopurinol) ou alternativa adequada, tal qual urato oxidase (ex.: rasburicase), antes do início da infusão de **Gazyva**<sup>®</sup> 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**

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

**Tabela 2 Pré-medicação administrada antes da infusão de Gazyva<sup>®</sup> para reduzir o risco de reações infusionais**

<b>Dia do Ciclo do Tratamento</b>	<b>Pacientes com necessidade de pré-medicação</b>	<b>Pré-medicação</b>	<b>Administração</b>
Ciclo 1: Dia 1	Todos os pacientes	Corticosteroide intravenoso <sup>1</sup>	Completado pelo menos uma hora antes da infusão de <b>Gazyva</b> <sup>®</sup>
		Analgésico/antipirético oral <sup>2</sup>	Pelo menos 30 minutos antes da infusão de <b>Gazyva</b> <sup>®</sup>
		Anti-histamínico <sup>3</sup>	
Ciclo 1: Dia 2	Todos os pacientes	Corticosteroide intravenoso <sup>1</sup>	Completado pelo menos uma hora antes da infusão de <b>Gazyva</b> <sup>®</sup>
		Analgésico/antipirético oral <sup>2</sup>	Pelo menos 30 minutos antes da infusão de <b>Gazyva</b> <sup>®</sup>
		Anti-histamínico <sup>3</sup>	

Ciclo 1: Dias 8 e 15 Ciclos 2-6: Dia 1	Pacientes com reações infusionais de Grau 3 com infusão prévia  OU Pacientes com contagem de linfócitos > 25 x 10 <sup>9</sup> /L antes da administração seguinte	Corticosteroide intravenoso <sup>1</sup>	Completado pelo menos uma hora antes da infusão de <b>Gazyva</b> <sup>®</sup>
	Todos os pacientes	Analgésico/antipirético oral <sup>2</sup>	Pelo menos 30 minutos antes da infusão de <b>Gazyva</b> <sup>®</sup>
	Pacientes que apresentaram reações infusionais (Grau 1 ou maior) após a infusão anterior	Anti-histamínico <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Ex.: 1000 mg de acetaminofeno/paracetamol

<sup>3</sup> Ex.: 10 mg de loratadina ou 50 mg de difenidramina

### Dose de Gazyva<sup>®</sup> em combinação com clorambucil\*

A dose recomendada de **Gazyva**<sup>®</sup> é de 1000 mg administrados nos Dias 1-2 (100 + 900 mg), 8 e 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), conforme mostrado na Tabela 3.

Duas bolsas de infusão devem ser preparadas para as infusões dos Dias 1-2 (100 mg no Dia 1 e 900 mg no Dia 2). Se a administração da primeira bolsa for finalizada sem modificações da velocidade de infusão ou interrupções, a segunda bolsa pode ser administrada no mesmo dia (sem a necessidade de atraso de dose), desde que uma 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 segunda bolsa deve ser administrada no dia seguinte (vide Tabela 3).

**Tabela 3 Dose de Gazyva<sup>®</sup> a ser administrada durante 6 ciclos de tratamento, com 28 dias de duração cada um**

Dia do Ciclo do Tratamento		Dose de Gazyva <sup>®</sup>	Velocidade de Infusão (na ausência de reações à infusão/hipersensibilidade durante infusões prévias) <sup>+</sup>
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	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.
	Dia 8	1000 mg	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	1000 mg	
Ciclos 2-6	Dia 1	1000 mg	

\* Vide item “Resultados de Eficácia” para informações sobre a dose de clorambucil

<sup>+</sup> Se ocorrer reação infusional, ajuste a infusão conforme apresentado na Tabela 4 e no item “Advertências e Precauções”

### Duração do Tratamento

Seis ciclos de tratamento, com duração de 28 dias cada.

### Doses adiadas ou perdidas

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

### Modificações de dose durante o tratamento

Não são recomendadas reduções de dose de **Gazyva**<sup>®</sup>.



Para o controle dos eventos adversos sintomáticos (inclusive reações infusionais), vide Tabela 4 e o item “Advertências e Precauções”.

**Tabela 4 Orientações para alteração da velocidade de infusão em caso de reações infusionais (vide item “Reações Infusionais” de “Advertências e Precauções”)**

<b>Grau 4 (potencialmente fatal)</b>	Interrompa a infusão e descontinue a terapia permanentemente.
<b>Grau 3 (grave)</b>	Interrompa temporariamente a infusão e trate os sintomas.  Após o desaparecimento dos sintomas, reinicie a infusão em velocidade não maior do que metade da velocidade anterior (velocidade do momento em que ocorreu a reação infusional) e, se o paciente não apresentar nenhum sintoma, reinicie o escalonamento da velocidade de infusão em incrementos e intervalos adequados para a dose de tratamento (vide Tabela 3). Em pacientes recebendo o Ciclo 1, dividir a dose do Dia 1 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.  Interrompa a infusão e descontinue a terapia permanentemente se os pacientes apresentarem uma segunda ocorrência das reações infusionais de Grau 3.
<b>Graus 1-2 (leve e moderada)</b>	Reduza a velocidade de infusão e trate os sintomas.  Com o desaparecimento dos sintomas, continue a infusão e, 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 Tabela 3). Em pacientes recebendo o Ciclo 1, dividir a dose do Dia 1 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> não foi estudado em pacientes com CrCl < 30 mL/min (vide item “Farmacocinetica em populações especiais”).

#### Insuficiência Hepática

A segurança e a eficácia de **Gazyva**<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência hepática não foram estabelecidas.

### **Instruções para diluição**

**Gazyva**<sup>®</sup> deve ser preparado por um profissional da saúde usando técnicas assépticas.

Retire 40 mL de líquido concentrado de **Gazyva**<sup>®</sup> 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 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 1000 mg, a recomendação é a utilização de bolsas de diferentes tamanhos para distinguir entre a dose de 100 mg para o Ciclo 1 do Dia 1 e a dose de 900 mg para

o Ciclo 1 do Dia 1 (contínuo) ou do Dia 2. Para preparar as duas bolsas de infusão, retirar 40 mL de líquido concentrado de **Gazyva**<sup>®</sup> 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 contendo 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 <b>Gazyva</b> <sup>®</sup> a ser administrada	Quantidade necessária da solução para diluição para infusão de <b>Gazyva</b> <sup>®</sup>	Tamanho da bolsa de infusão de PVC ou de poliolefina não PVC
100 mg	4 mL	100 mL
900 mg	36 mL	250 mL
1000 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, evitando 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**<sup>®</sup> 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 20,0 mg/mL após a diluição de **Gazyva**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>, 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 acompanhamento do estudo clínico pivotal, BO21004/CLL11, em que **Gazyva**<sup>®</sup> foi administrado em combinação com clorambucil, comparado ao clorambucil isolado (Estágio 1) ou rituximabe mais clorambucil (Estágio 2). Em pacientes tratados com **Gazyva**<sup>®</sup> em combinação com clorambucil, 81% receberam os 6 ciclos de tratamento, em comparação com 89% dos pacientes no braço tratado com rituximabe mais clorambucil e 67% dos pacientes no braço tratado apenas com clorambucil.

As Tabelas 5 e 6 resumem as RAMs que ocorreram com maior incidência (diferença  $\geq 2\%$ ) em pacientes recebendo **Gazyva**<sup>®</sup> mais clorambucil em comparação com clorambucil isolado ou rituximabe mais clorambucil, respectivamente.

**Tabela 5** Reações adversas reportadas com maior incidência (diferença  $\geq 2\%$ ) em pacientes recebendo **Gazyva**<sup>®</sup> mais clorambucil em comparação com clorambucil isolado (Estágio 1)

RAM (MedDRA) Classe de Sistema Orgânico	Todos os Graus (%)		Graus 3-5 <sup>+</sup> (%)	
	clorambucil n = 116	<b>Gazyva</b> <sup>®</sup> + clorambucil	clorambucil n = 116	<b>Gazyva</b> <sup>®</sup> + clorambucil

		n = 241		n = 241
<b>Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos</b>				
Reações infusionais	N/A	68,9	N/A	21,2
<b>Distúrbios do sangue e do Sistema Linfático</b>				
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
<b>Infecções e infestações</b>				
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
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>				
Febre	6,9	10,4	0	< 1
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>				
Tosse	6,9	9,5	< 1	0
<b>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</b>				
Síndrome de lise tumoral	< 1	4,1	0	1,7
Hiperuricemia	0	3,3	0	< 1
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo</b>				
Artralgia	2,6	4,6	< 1	< 1
Dorsalgia	1,7	5,0	0	< 1
Dor torácica musculoesquelética	0	2,5	0	< 1
<b>Distúrbios vasculares</b>				
Hipertensão	1,7	3,7	1,7	1,7
<b>Exames</b>				
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
<b>Distúrbios cardíacos</b>				
Fibrilação atrial	0	2,1	0	< 1
<b>Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos)</b>				

Carcinoma de células escamosas da pele	0	2,1	0	1,2
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>				
Diarreia‡	11,2	10,4	< 1	2,5
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>				
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 6 Reações adversas reportadas com maior incidência (diferença  $\geq 2\%$ ) em pacientes recebendo Gazyva® mais clorambucil em comparação com rituximabe mais clorambucil (Estágio 2)**

RAM (MedDRA) Classe de Sistema Orgânico	Todos os Graus (%)		Graus 3-5 <sup>+</sup> (%)	
	rituximabe + clorambucil n = 321	Gazyva® + clorambucil n = 336	rituximabe + clorambucil n = 321	Gazyva® + clorambucil n = 336
<b>Lesões, Envenenamentos e complicações de procedimentos</b>				
Reações infusionais	37,7	65,8	3,7	19,9
<b>Distúrbios do sangue e do Sistema Linfático</b>				
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
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>				
Diarreia	7,5	10,1	< 1	2,1
Constipação	5,0	8,3	0	0
<b>Infecções e infestações</b>				
Nasofaringite	3,1	5,7	0	< 1
Infecção do trato urinário	1,6	5,4	< 1	1,5
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo</b>				
Dorsalgia	2,8	4,8	< 1	< 1
Artralgia	2,5	4,8	0	< 1
<b>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</b>				
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

#### Informações adicionais de reações adversas selecionadas

**Reações relacionadas à infusão:** A incidência de reações infusionais foi de 65% com a infusão dos primeiros 1000 mg de **Gazyva**<sup>®</sup> (20% dos pacientes apresentando reações infusionais de Graus 3-5, sem eventos fatais reportados). No geral, 7% dos pacientes apresentaram uma reação infusional que levou à descontinuação do tratamento com **Gazyva**<sup>®</sup>. A incidência de reações infusionais com infusões subsequentes foi de 3% com a segunda dose de 1000 mg e 1%, por conseguinte. Nenhuma reação infusional de Graus 3-5 foi reportada além dos primeiros 1000 mg infusionais do Ciclo 1. Em pacientes que receberam as medidas combinadas para a prevenção de reações infusionais (glicocorticoide e analgésico/anti-histamínico oral adequados, suspensão de anti-hipertensivos antes do início da primeira infusão, e a dose do Dia 1 do Ciclo 1 administrada em 2 dias), conforme descrito no item “Posologia e Modo de Usar”, observou-se uma 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 para minimizar as reações foram implementadas. Os sintomas mais frequentemente reportados associados com as reações infusionais foram náusea, calafrio, hipotensão, febre, vômito, dispnéia, rubor, hipertensão, cefaleia, taquicardia e diarreia. Sintomas respiratórios e cardíacos, como broncoespasmo, irritação da laringe e garganta, sibilo, edema de laringe e fibrilação atrial, também foram reportados (vide item “Advertências e Precauções”).

**Neutropenia e infecções:** A incidência de neutropenia foi maior no braço tratado com **Gazyva**<sup>®</sup> mais clorambucil em comparação com o braço tratado com rituximabe mais clorambucil, com a resolução da neutropenia espontânea ou com o uso de fatores estimuladores de colônia de granulócitos. A incidência de infecção foi de 38% no braço tratado com **Gazyva**<sup>®</sup> mais clorambucil e 37% no braço tratado com rituximabe mais clorambucil (com eventos de Graus 3-5 reportados em 12% e 14%, respectivamente, e eventos fatais reportados em < 1% em ambos os braços de tratamento). Casos de neutropenia prolongada (2% no braço tratado com **Gazyva**<sup>®</sup> mais clorambucil e 4% no braço tratado com rituximabe mais clorambucil) e neutropenia de início tardio (16% no braço tratado com **Gazyva**<sup>®</sup> mais clorambucil e 12% no braço tratado com rituximabe mais clorambucil) também foram reportados (vide item “Advertências e Precauções”).

**Trombocitopenia:** A incidência de trombocitopenia foi maior no braço tratado com **Gazyva**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> mais clorambucil apresentaram trombocitopenia aguda (ocorrendo dentro de 24 horas após a infusão de **Gazyva**<sup>®</sup>) (vide item “Advertências e Precauções”). A incidência geral de eventos hemorrágicos foi similar no braço tratado com **Gazyva**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> foram reportados no Ciclo 1. Uma relação clara entre trombocitopenia e eventos hemorrágicos não foi estabelecida.

### **Informações adicionais de segurança obtidas por meio de estudo clínico**

**Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP):** LEMP foi reportada, até o momento, em pacientes tratados com **Gazyva**<sup>®</sup> para linfoma não Hodgkin (vide item “Advertências e Precauções”).

**Reativação da hepatite B:** Casos de reativação da hepatite B foram reportados em pacientes tratados com **Gazyva**<sup>®</sup> (vide item “Advertências e Precauções”).

**Piora de Condições Cardíacas Preexistentes:** Casos de eventos cardíacos fatais foram reportados em pacientes tratados com **Gazyva**<sup>®</sup> (vide item “Advertências e Precauções”).

### **Alterações laboratoriais**

Elevações transitórias das enzimas hepáticas (AST, ALT, ALP) foram observadas logo após a primeira infusão de **Gazyva**<sup>®</sup>. Para informações adicionais, vide itens anteriores “Informações adicionais de reações adversas selecionadas – Neutropenia e Trombocitopenia”.

**Atenção:** Este produto é um medicamento novo 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**<sup>®</sup> foram administradas doses variando de 50 a 2000 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 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](http://www.roche.com.br)**



**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/09/2015.**

CDS 4.0\_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	1000 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><b><u>Bula do profissional de saúde:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indicações</li> <li>- Características Farmacológicas</li> <li>- Advertências e Precauções</li> <li>- Posologia e Modo de Usar</li> <li>- Reações Adversas</li> </ul> <p><b><u>Bula do paciente:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para que este medicamento é indicado?</li> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>- Como devo usar este medicamento?</li> <li>- Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> </ul>	VP/VPS	1000 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><b><u>Bula do profissional de saúde:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Posologia e Modo de Usar</li> </ul>	VPS	1000 MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 40 ML
10/09/2015	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2015	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2015	<p><b><u>Bula do profissional de saúde:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Advertências e Precauções</li> </ul> <p><b><u>Bula do paciente:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> </ul>	VP/VPS	1000 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