

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 clorambucil, 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 completa do medicamento fludarabina.

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 que dependem de anticorpos recrutando células imunoefetoras. 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 depleção 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?

A substituição de **Gazyva**[®] por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

Gerais

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

Reações infusionais

As reações que foram observadas com maior frequência em pacientes recebendo **Gazyva**[®] são relacionadas à infusão, principalmente durante a infusão dos primeiros 1000 mg. Em pacientes 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, 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, alta contagem de linfócitos periféricos na LLC ($> 25 \times 10^9/L$)] 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. 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. 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 de 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

As reações de hipersensibilidade (tipo alérgicas) podem ser muito parecidas com as reações infusionais. No entanto, foram descritas reações anafiláticas (alergia grave, em que pode haver queda brusca da pressão e falta de ar) em pacientes tratados com **Gazyva**[®]. Se houver suspeita de uma reação de hipersensibilidade durante 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 mediada por IgE (tipo alérgico) a **Gazyva**[®] não devem ser tratados.

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 foram relatadas.

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. 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 evitar acúmulo de líquidos.

Infecções

Gazyva[®] não deve ser administrado na presença de infecção ativa e deve-se ter cuidado com pacientes com história de infecções recorrentes ou crônicas. Infecções graves, bacterianas, fúngicas e virais podem ocorrer durante e depois do tratamento com **Gazyva**[®]. Infecções fatais foram observadas.

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 feita triagem para o 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

Em um dos estudos, 46% (156 de 336) dos pacientes com leucemia linfocítica crônica tratados com **Gazyva**[®] mais clorambucil, 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.

Insuficiência Renal

Em um dos estudos, 27% (90 de 336) dos pacientes com leucemia linfocítica crônica tratados com **Gazyva**[®] mais clorambucil, 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.

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**[®] atravesse 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. 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 uma linha dedicada, em um ambiente onde meios de reanimação estejam imediatamente disponíveis e sob a supervisão rigorosa de um médico experiente. Infusões de **Gazyva[®]** não devem ser administradas em injeção direta ou em *bolus*. Deve-se utilizar solução isotônica de cloreto de sódio 0,9% (soro fisiológico) como veículo de infusão.

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.

Dose de Gazyva[®] em combinação com clorambucil

A dose recomendada de **Gazyva[®]** 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).

Duração do Tratamento

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

Modificações de dose durante o tratamento

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

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 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 aguarde até a próxima dose planejada. O intervalo programado entre as doses do tratamento com **Gazyva**[®] deve ser mantido.

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 clorambucil e a comparação foi feita com o uso de clorambucil sem **Gazyva**[®] (Estágio 1) ou rituximabe mais clorambucil (Estágio 2). Oitenta e um por cento (81%) dos pacientes tratados com **Gazyva**[®] com clorambucil receberam os 6 ciclos completos de tratamento, em comparação com 89% dos pacientes no braço do estudo que receberam rituximabe mais clorambucil e 67% dos pacientes no braço do estudo que receberam apenas clorambucil.

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

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

| RAM (MedDRA) Classe de Sistema Orgânico | Todos os Graus (%) | | Graus 3-5 ⁺ (%) | |
|---|------------------------|--|----------------------------|--|
| | clorambucil n = 116 | Gazyva [®] + clorambucil n = 241 | clorambucil n = 116 | Gazyva [®] + clorambucil n = 241 |
| Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos | | | | |
| Reações infusionais | N/A | 68,9 | N/A | 21,2 |
| Distúrbios do sangue e do Sistema Linfático | | | | |
| Neutropenia | 18,1 | 40,7 | 15,5 | 34,9 |
| Trombocitopenia | 7,8 | 15,4 | 4,3 | 11,2 |
| Anemia | 10,3 | 12,4 | 4,3 | 4,6 |
| Leucopenia | 0 | 6,7 | 0 | 5,4 |
| Infecções e infestações | | | | |
| Infecção do trato urinário | 2,6 | 6,2 | < 1 | 1,7 |
| Herpes oral | < 1 | 3,7 | 0 | 0 |
| Rinite‡ | < 1 | 2,1 | 0 | 0 |
| Faringite | 0 | 2,1 | 0 | 0 |

| Distúrbios gerais e condições do local de administração | | | | |
|---|------|------|-----|-----|
| Febre | 6,9 | 10,4 | 0 | < 1 |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino | | | | |
| Tosse | 6,9 | 9,5 | < 1 | 0 |
| Distúrbios do metabolismo e da nutrição | | | | |
| Síndrome de lise tumoral | < 1 | 4,1 | 0 | 1,7 |
| Hiperuricemia (aumento do ácido úrico no sangue) | 0 | 3,3 | 0 | < 1 |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo | | | | |
| Artralgia (dor articular) | 2,6 | 4,6 | < 1 | < 1 |
| Dorsalgia (dor lombar) | 1,7 | 5,0 | 0 | < 1 |
| Dor torácica musculoesquelética | 0 | 2,5 | 0 | < 1 |
| Distúrbios vasculares | | | | |
| Hipertensão | 1,7 | 3,7 | 1,7 | 1,7 |
| Exames | | | | |
| Número de leucócitos diminuído | < 1 | 2,1 | 0 | 2,1 |
| Número de neutrófilos diminuído | 0 | 2,1 | 0 | 2,1 |
| Peso aumentado | 0 | 2,1 | 0 | 0 |
| Distúrbios cardíacos | | | | |
| Fibrilação atrial | 0 | 2,1 | 0 | < 1 |
| Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos) | | | | |
| Carcinoma de células escamosas da pele | 0 | 2,1 | 0 | 1,2 |
| Distúrbios gastrintestinais | | | | |
| Diarreia‡ | 11,2 | 10,4 | < 1 | 2,5 |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | | | | |
| Alopecia (queda de cabelo) | 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 2 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 ⁺ (%) | |
|---|--|---|--|---|
| | rituximabe + clorambucil n = 321 | Gazyva [®] + clorambucil n = 336 | rituximabe + clorambucil n = 321 | Gazyva [®] + clorambucil n = 336 |
| Lesões, Envenenamentos e complicações de procedimentos | | | | |
| Reações infusionais | 37,7 | 65,8 | 3,7 | 19,9 |
| Distúrbios do sangue e do Sistema Linfático | | | | |
| Neutropenia | 32,1 | 38,1 | 28,3 | 33,0 |
| Trombocitopenia | 6,5 | 14,3 | 3,1 | 10,4 |
| Leucopenia | 1,9 | 6,3 | < 1 | 4,5 |
| Distúrbios gastrintestinais | | | | |
| Diarreia | 7,5 | 10,1 | < 1 | 2,1 |
| Constipação | 5,0 | 8,3 | 0 | 0 |
| Infecções e infestações | | | | |
| Nasofaringite | 3,1 | 5,7 | 0 | < 1 |
| Infecção do trato urinário | 1,6 | 5,4 | < 1 | 1,5 |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo | | | | |
| Dorsalgia (dor lombar) | 2,8 | 4,8 | < 1 | < 1 |
| Artralgia (dor articular) | 2,5 | 4,8 | 0 | < 1 |
| Distúrbios do metabolismo e da nutrição | | | | |
| Síndrome de lise tumoral | 0 | 4,2 | 0 | 1,8 |

* Em todos os graus ou Graus 3-5

† Nenhuma reação adversa Grau 5 foi observada com uma diferença $\geq 2\%$ entre os braços de tratamento

Informações adicionais sobre algumas reações adversas ao obinutuzumabe

Reações relacionadas à infusão: A incidência dessas reações foi de 65% com a infusão dos primeiros 1000 mg de **Gazyva[®]** (20% dos pacientes com reação infusional 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[®]**. 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 para a prevenção de reações infusionais, 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 a redução de reações foram implementadas. Os sintomas mais comuns associados com reação à infusão são: náusea, calafrio, queda da pressão arterial, febre, vômito, falta de ar, rubor, elevação da pressão arterial, dor de cabeça, batimentos acelerados do coração e diarreia. Sintomas respiratórios e cardíacos como broncoespasmo (diminuição do calibre dos brônquios, que causa chiado no peito e falta de ar), irritação na laringe e garganta, sibilos (chiado), edema de laringe (inchaço na garganta que prejudica a respiração) e fibrilação atrial (tipo de arritmia em que os batimentos cardíacos ficam totalmente irregulares) também foram relatados.

Neutropenia e infecções: A incidência de neutropenia foi maior no braço tratado com **Gazyva**[®] mais clorambucil em comparação com o braço tratado com rituximabe mais clorambucil, com a resolução espontânea da neutropenia ou com o uso de fatores estimulantes de colônias de granulócitos (injeção que aumenta o número de glóbulos brancos). A incidência de infecção foi de 38% no braço tratado com **Gazyva**[®] mais clorambucil e 37% no braço tratado com rituximabe mais clorambucil (com eventos de Grau 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**[®] mais clorambucil e 4% no braço com rituximabe mais clorambucil) e neutropenia de início tardio (16% no braço tratado com **Gazyva**[®] mais clorambucil e 12% no braço com rituximabe mais clorambucil) também foram relatados.

Trombocitopenia: A incidência de plaquetas baixas foi maior no braço com **Gazyva**[®] mais clorambucil em comparação com o braço que recebeu rituximabe mais clorambucil, especialmente durante o primeiro ciclo do tratamento. Quatro por cento dos pacientes no braço com **Gazyva**[®] mais clorambucil apresentaram trombocitopenia aguda (ocorrendo em 24 horas depois da infusão). 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.

Informações adicionais de segurança a partir da experiência clínica

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) foi relatada, até o momento, em pacientes tratados com **Gazyva**[®] para linfoma não Hodgkin.

Foram relatados casos de reativação da hepatite B e eventos cardíacos fatais em pacientes tratados com **Gazyva**[®].

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

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 adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

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

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.

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



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

CDS 4.0_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 | 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><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 | 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><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Posologia e Modo de Usar | 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><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 | 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