ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gazyvaro 1000 mg concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de 40 ml de concentrado contém 1000 mg de obinutuzumab, correspondente a uma concentração de 25mg/ml antes da diluição.

Obinutuzumab é um anticorpo monoclonal anti-CD20 de tipo II, humanizado, da subclasse IgG1 obtido por humanização do anticorpo de ratinho B-Ly1 parental e produzido numa linhagem de células de ovário de Hamster Chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Líquido límpido, incolor a ligeiramente acastanhado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

Gazyvaro, em associação com clorambucilo, está indicado no tratamento de doentes adultos com LLC, não tratados previamente e com comorbilidades que tornem inadequado o tratamento baseado em dose total de fludarabina (ver secção 5.1).

Linfoma folicular (LF)

Gazyvaro, em associação com quimioterapia, seguido de terapêutica de manutenção com Gazyvaro, em doentes que respondem à terapêutica, está indicado no tratamento de doentes com LF avançado não tratado previamente (ver secção 5.1).

Gazyvaro, em associação com bendamustina, seguido de manutenção com Gazyvaro, está indicado no tratamento de doentes com LF, que não responderam ou que progrediram durante ou até 6 meses após o tratamento com rituximab ou regime contendo rituximab.

4.2 Posologia e modo de administração

Gazyvaro deve ser administrado sob a estrita supervisão de um médico experiente e num ambiente que tenha disponíveis de imediato todos os meios de ressuscitação.

Posologia

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

Doentes com grande carga tumoral e/ou com uma contagem de linfócitos circulantes elevada ($> 25 \times 10^9$/l) e/ou com compromisso renal (CrCl < 70 ml/min) são considerados de risco para SLT e devem receber profilaxia. A profilaxia deverá consistir em hidratação adequada e administração de uricostáticos (por ex. *alopurinol*) ou um tratamento alternativo adequado, tal como urato-oxidase (por

ex. *rasburicase*), a iniciar 12 a 24 horas antes do início do tratamento com a perfusão de Gazyvaro, de acordo com a prática padrão (ver secção 4.4). Se considerado apropriado, os doentes devem continuar a receber profilaxia repetida antes de cada perfusão subsequente.

Profilaxia e pré-medicação para reações relacionadas com a perfusão (RRPs)

A pré-medicação para reduzir o risco de RRPs está resumida na Tabela 1 (ver também a secção 4.4). A pré-medicação com corticosteroides é recomendada em doentes com LF e é obrigatória em doentes com LLC no primeiro ciclo (ver Tabela 1). A pré-medicação em perfusões subsequentes e outra pré-medicação devem ser administradas tal como descrito abaixo.

No decurso das perfusões intravenosas de Gazyvaro pode ocorrer hipotensão como um sintoma de RRP. Por conseguinte, deve ponderar-se a suspensão do tratamento anti-hipertensivo nas 12 horas antes e durante cada perfusão de Gazyvaro, bem como durante a primeira hora após a administração (ver secção 4.4).

Tabela 1 Pré-medicação a administrar antes da perfusão de Gazyvaro para reduzir o risco de RRPs em doentes com LLC e LF (ver secção 4.4)

Dia do ciclo de tratamento	**Doentes que precisam de pré-medicação**	**Pré-medicação**	**Administração**
Ciclo 1: Dia 1 para LLC e LF	Todos os doentes	Corticosteroide intravenoso[1,4] (obrigatório para LLC e recomendado para LF)	Concluída pelo menos 1 hora antes da perfusão de Gazyvaro
		Analgésico/antipirético orais[2]	Pelo menos 30 minutos antes da perfusão de Gazyvaro
		Anti-histamínico[3]	
Ciclo 1: Dia 2 apenas para LLC	Todos os doentes	Corticosteroide intravenoso[1] (obrigatório)	Concluída pelo menos 1 hora antes da perfusão de Gazyvaro
		Analgésico/antipirético orais[2]	Pelo menos 30 minutos antes da perfusão de Gazyvaro
		Anti-histamínico[3]	
Todas as perfusões subsequentes para LLC e LF	Doentes sem RRP durante a perfusão anterior	Analgésico/antipirético orais[2]	Pelo menos 30 minutos antes da perfusão de Gazyvaro
	Doentes com uma RRP (Grau 1 ou 2) na perfusão anterior	Analgésico/antipirético orais[2] Anti-histamínico[3]	
	Doentes com RRP de Grau 3 na perfusão anterior OU doentes com contagem de linfócitos >25 x 10^9/l antes do tratamento seguinte	Corticosteroide intravenoso[1,4]	Concluída pelo menos 1 hora antes da perfusão de Gazyvaro
		Analgésico/antipirético orais[2] Anti-histamínico[3]	Pelo menos 30 minutos antes da perfusão de Gazyvaro

[1] *100 mg de prednisona/prednisolona ou 20 mg de dexametasona ou 80 mg de metilprednisolona. Não se deve usar hidrocortisona por não ter sido eficaz na redução das taxas de RRP*.
[2] ex. *1000 mg de paracetamol*
[3] ex. *50 mg de difenidramina*
[4] *Se um regime de quimioterapia contendo corticosteroides for administrado no mesmo dia que Gazyvaro, o corticosteroide pode ser administrado como medicação oral se administrado pelo menos 60 minutos antes de Gazyvaro; nesse caso, não é necessária pré-medicação adicional de corticosteroide IV.*

Dose

Leucemia linfocítica crónica (LLC, em associação com clorambucilo[1])

Em doentes com LLC, a dose recomendada de Gazyvaro, em associação com clorambucilo, está indicada na Tabela 2.

Ciclo 1

A dose recomendada de Gazyvaro, em associação com clorambucilo, é de 1000 mg, administrada ao longo do Dia 1 e Dia 2 (ou Dia 1 continuado), e no Dia 8 e no Dia 15 do primeiro ciclo de tratamento de 28 dias.

Devem preparar-se dois sacos para perfusão para a perfusão nos Dias 1 e 2 (100 mg no Dia 1 e 900 mg no Dia 2). Se a administração do primeiro saco for concluída sem modificação da velocidade de perfusão ou interrupção da administração, o segundo saco pode ser administrado no mesmo dia (não é necessário o adiamento da administração da dose; não se repete a pré-medicação), desde que estejam disponíveis o tempo, as condições e a supervisão médica adequadas ao longo da perfusão. Se se fizer alguma modificação na velocidade da perfusão ou interrupção durante a administração dos primeiros 100 mg, o segundo saco tem de ser administrado no dia seguinte.

Ciclos 2 – 6

A dose recomendada de Gazyvaro, em associação com clorambucilo, é de 1000 mg, administrada no Dia 1 de cada ciclo.

Tabela 2 Dose de Gazyvaro a administrar durante 6 ciclos de tratamento, cada um com duração de 28 dias, em doentes com LLC

Ciclo	Dia do tratamento	Dose de Gazyvaro
Ciclo 1	Dia 1	100 mg
	Dia 2 (ou Dia 1 continuado)	900 mg
	Dia 8	1000 mg
	Dia 15	1000 mg
Ciclos 2-6	Dia 1	1000 mg

[1]Ver secção 5.1 para informações sobre a dose de clorambucilo

Duração do tratamento
Seis ciclos de tratamento, cada um com duração de 28 dias.

Atraso ou omissão de doses
Se houver omissão de uma dose de Gazyvaro planeada, esta deve ser administrada o mais brevemente possível; não esperar até à dose seguinte planeada. Deve manter-se, entre as doses, o intervalo de tratamento planeado para o Gazyvaro.

Linfoma Folicular

Em doentes com LF, a dose recomendada de Gazyvaro, em associação com quimioterapia, está indicada na Tabela 3.

Doentes com linfoma folicular não tratado previamente

Indução (em associação com quimioterapia[2])
Gazyvaro deve ser administrado com quimioterapia de acordo com o seguinte:

- Seis ciclos de 28 dias em associação com bendamustina[2] ou,
- Seis ciclos de 21 dias em associação com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona (CHOP), seguido de 2 ciclos adicionais de Gazyvaro isoladamente ou,
- Oito ciclos de 21 dias em associação com ciclofosfamida, vincristina e prednisona/prednisolona/metilprednisolona (CVP).

Manutenção
Os doentes que responderam completa ou parcialmente ao tratamento de indução com Gazyvaro em associação com quimioterapia (CHOP ou CVP ou bendamustina) devem continuar a receber Gazyvaro 1000 mg, em monoterapia, como terapêutica de manutenção, uma vez de 2 em 2 meses durante 2 anos ou até progressão da doença (o que ocorrer primeiro).

Doentes com linfoma folicular que não responderam ou progrediram durante ou até 6 meses após tratamento com rituximab ou regime contendo rituximab

Indução (em associação com bendamustina[2])
Gazyvaro deve ser administrado em 6 ciclos de 28 dias em associação com bendamustina[2].

Manutenção
Os doentes que responderam completa ou parcialmente ao tratamento de indução (ou seja, aos 6 ciclos de tratamento iniciais) com Gazyvaro, em associação com bendamustina, ou que tenham doença estável, devem continuar a receber Gazyvaro 1000 mg como terapêutica de manutenção em monoterapia, uma vez de 2 em 2 meses, durante 2 anos ou até progressão da doença (o que ocorrer primeiro).

Tabela 3 Linfoma folicular: Dose de Gazyvaro a ser administrada durante o tratamento de indução, seguido do tratamento de manutenção

Ciclo	Dia do tratamento	Dose de Gazyvaro
Ciclo 1	Dia 1	1000 mg
	Dia 8	1000 mg
	Dia 15	1000 mg
Ciclos 2-6 ou 2-8	Dia 1	1000 mg
Manutenção	De 2 em 2 meses durante 2 anos ou até progressão da doença (o que ocorrer primeiro)	1000 mg

[2] Ver secção 5.1 para informação sobre a dose de bendamustina

Duração do tratamento
Aproximadamente seis meses de tratamento de indução (seis ciclos de tratamento com Gazyvaro, cada um com duração de 28 dias, quando em associação com bendamustina, ou oito ciclos de tratamento com Gazyvaro, cada um com duração de 21 dias, quando em associação com CHOP ou CVP),

seguidos de manutenção uma vez a cada 2 meses durante 2 anos ou até progressão da doença (o que ocorrer primeiro).

Atraso ou omissão de doses
Se houver omissão de uma dose planeada de Gazyvaro, esta deve ser administrada o mais brevemente possível; não omitir ou esperar até à dose seguinte planeada.
Se ocorrer toxicidade antes do dia 8 do Ciclo 1 ou dia 15 do Ciclo 1, exigindo um atraso do tratamento, estas doses devem ser administradas após resolução da toxicidade. Nestes casos, todas as visitas subsequentes e o início do Ciclo 2 serão alteradas de modo a acomodar o atraso no Ciclo 1.

Durante a manutenção, manter o planeamento de dose original, nas doses subsequentes.

Modificações de dose durante o tratamento (todas as indicações)
Não se recomenda a redução da dose de Gazyvaro.

Para a gestão de acontecimentos adversos sintomáticos (incluindo RRPs), ver parágrafo abaixo (Gestão de RRPs ou secção 4.4).

Populações especiais

Idosos
Não é necessário o ajuste de dose nos doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina [CrCl] 30-89 ml/min) (ver secção 5.2). Não foi estabelecida a segurança e a eficácia de Gazyvaro em doentes com compromisso renal grave (CrCl < 30 ml/min) (ver secções 4.8 e 5.2).

Compromisso hepático
Não foi estabelecida a segurança e a eficácia de Gazyvaro em doentes com compromisso da função hepática. Não se podem fazer recomendações específicas de dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Gazyvaro em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Gazyvaro destina-se a utilização por via intravenosa. Deve ser administrado como uma perfusão intravenosa através de um sistema de perfusão individualizado após diluição (ver secção 6.6). As perfusões de Gazyvaro não devem ser administradas como injeção intravenosa rápida ou bólus.

Para instruções acerca da diluição de Gazyvaro antes da administração, ver secção 6.6.

As instruções sobre a velocidade de perfusão apresentam-se nas Tabelas 4-6.

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

Tabela 4 Leucemia linfocítica crónica: Velocidade habitual de perfusão, na ausência de RRPs/hipersensibilidade, e recomendações caso tenha ocorrido uma RRP na perfusão anterior

<table>
<tr><th>Ciclo</th><th>Dia de tratamento</th><th>Velocidade de perfusão
A velocidade de perfusão pode ser aumentada desde que o doente a tolere. Para a gestão de RRPs que ocorrem durante a perfusão, consultar “Gestão de RRPs”.</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Ciclo 1</td><td>Dia 1
(100 mg)</td><td>Administrar a 25 mg/h ao longo de 4 horas.
Não aumentar a velocidade de perfusão.</td></tr>
<tr><td>Dia 2
(ou Dia 1 continuado)
(900 mg)</td><td>Se não ocorreram RRPs durante a perfusão anterior, administrar a 50 mg/h.
A velocidade de perfusão pode ser aumentada com incrementos de 50 mg/h, de 30 em 30 minutos, até uma velocidade máxima de 400 mg/h.

Se o doente teve uma RRP durante a perfusão anterior, iniciar a administração com 25 mg/h.
A velocidade de perfusão pode ser aumentada com incrementos de até 50 mg/h, de 30 em 30 minutos, até uma velocidade máxima de 400 mg/h.</td></tr>
<tr><td>Dia 8
(1000 mg)</td><td rowspan="3">Se não ocorreram RRPs durante a perfusão anterior, quando a velocidade de perfusão final era de 100 mg/h ou superior, as perfusões podem ser iniciadas a uma velocidade de 100 mg/h e aumentadas com incrementos de 100 mg/h, de 30 em 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.

Se o doente teve uma RRP durante a perfusão anterior, administrar a 50 mg/h. A velocidade de perfusão pode ser aumentada com incrementos de 50 mg/h, de 30 em 30 minutos, até uma velocidade máxima de 400 mg/h.</td></tr>
<tr><td>Dia 15
(1000 mg)</td></tr>
<tr><td>Ciclos 2-6</td><td>Dia 1
(1000 mg)</td></tr>
</table>

Linfoma folicular (LF)

Gazyvaro deve ser administrado na velocidade de perfusão habitual no Ciclo 1 (ver Tabela 5). Em doentes que não tiveram reações relacionadas com a perfusão (RRPs) de Grau ≥ 3 durante o Ciclo 1, Gazyvaro pode ser administrado numa perfusão de curta (aproximadamente 90 minutos) duração (PCD) desde o Ciclo 2 e em diante (ver Tabela 6).

Tabela 5 Linfoma folicular: Velocidade de perfusão habitual e recomendações caso tenha ocorrido uma RRP na perfusão anterior

<table>
<tr><th>Ciclo</th><th>Dia do tratamento</th><th>Velocidade de perfusão
A velocidade de perfusão pode ser aumentada desde que o doente a tolere. Para a gestão de RRPs que ocorrem durante a perfusão, consultar “Gestão de RRPs”.</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Ciclo 1</td><td>Dia 1
(1000 mg)</td><td>Administrar a 50 mg/h. A velocidade de perfusão pode ser aumentada com incrementos de 50 mg/h a cada 30 minutos até um máximo de 400 mg/h.</td></tr>
<tr><td>Dia 8
(1000 mg)</td><td rowspan="4">Se não ocorreram RRPs ou se ocorreu uma RRP de Grau 1 durante a perfusão anterior, quando a velocidade de perfusão final era de 100 mg/h ou superior, as perfusões podem ser iniciadas a uma velocidade de 100 mg/h e aumentadas com incrementos de 100 mg/h, a cada 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.

Se o doente teve uma RRP de Grau 2 ou superior durante a perfusão anterior, administrar a 50 mg/h. A velocidade de perfusão pode ser aumentada com incrementos de 50 mg/h, de 30 em 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.</td></tr>
<tr><td>Dia 15
(1000 mg)</td></tr>
<tr><td>Ciclos 2-6 ou 2-8</td><td>Dia 1
(1000 mg)</td></tr>
<tr><td>Manutenção</td><td>De 2 em 2 meses durante 2 anos ou até progressão da doença (o que ocorrer primeiro)</td></tr>
</table>

Tabela 6 Linfoma folicular: Velocidade de perfusão de curta duração e recomendações caso tenha ocorrido uma RRP na perfusão anterior

<table>
<tr><th>Ciclo</th><th>Dia do tratamento</th><th>Velocidade de perfusão
Para a gestão de RRPs que ocorrem durante a perfusão, consultar “Gestão de RRPs”.</th></tr>
<tr><td>Ciclos 2-6 ou 2-8</td><td>Dia 1
(1000 mg)</td><td rowspan="2">Se não ocorrerem RRPs de Grau ≥ 3 durante o Ciclo 1:
100 mg/h durante 30 minutos, e depois 900 mg/h durante aproximadamente 60 minutos.

Se ocorrer uma RRP de Grau 1-2 com sintomas ativos ou uma RRP de Grau 3 durante a PCD anterior, administrar a próxima perfusão de obinutuzumab na velocidade de perfusão habitual (ver Tabela 5).</td></tr>
<tr><td>Manutenção</td><td>De 2 em 2 meses durante 2 anos ou até progressão da doença (o que ocorrer primeiro)</td></tr>
</table>

Gestão de RRPs (todas as indicações)

A gestão das RRPs pode exigir a interrupção temporária, a diminuição da velocidade de perfusão ou a descontinuação do tratamento com Gazyvaro, tal como descrito abaixo (ver também secção 4.4).

- Grau 4 (potencialmente fatal): A perfusão tem de ser parada e o tratamento descontinuado definitivamente.
- Grau 3 (grave): A perfusão deve ser interrompida temporariamente e os sintomas tratados. Após resolução dos sintomas, a perfusão pode ser reiniciada a uma velocidade não superior a metade da velocidade anterior (a velocidade usada na altura em que ocorreu a RRP) e, se o doente não tiver nenhum sintoma de RRP, pode retomar-se o escalonamento da velocidade de perfusão, com incrementos e intervalos apropriados para a dose de tratamento (ver Tabelas 4-6). Em doentes com LLC a receber a dose do Dia 1 (Ciclo 1) dividida em dois dias, a velocidade de perfusão no Dia 1 pode ser novamente aumentada até 25 mg/h após 1 hora, mas sem aumentos adicionais.
  A perfusão tem de ser parada e o tratamento descontinuado definitivamente se o doente apresentar uma segunda ocorrência de RRP de grau 3.
- Grau 1-2 (ligeira a moderada): A velocidade de perfusão deve ser diminuída e os sintomas tratados. Após resolução dos sintomas, a perfusão pode prosseguir e, se o doente não apresentar nenhuma RRP, pode retomar-se o escalonamento da velocidade de perfusão, com incrementos e intervalos apropriados para a dose de tratamento (ver Tabelas 4-6). Em doentes com LLC a receber a dose do Dia 1 (Ciclo 1) dividida em dois dias, a velocidade de perfusão do Dia 1 pode ser novamente aumentada até 25 mg/h após 1 hora, mas sem aumentos adicionais.

Gestão de RRPs que ocorram durante a PCD

- Grau 4 (potencialmente fatal): A perfusão tem de ser parada e o tratamento descontinuado definitivamente.
- Grau 3 (grave): A perfusão deve ser interrompida temporariamente e os sintomas tratados. Após resolução dos sintomas, a perfusão pode ser reiniciada a uma velocidade não superior a metade da velocidade anterior (a velocidade usada na altura em que ocorreu a RRP) e não superior a 400 mg/h.
  Se o doente tiver uma segunda RRP de Grau 3 após reiniciar a perfusão, a perfusão tem de ser parada e o tratamento descontinuado definitivamente. Se o doente conseguir completar a perfusão sem outra RRP de Grau 3, a perfusão seguinte deve ser administrada a uma velocidade não superior à velocidade de perfusão habitual.
- Grau 1-2 (ligeira a moderada): A velocidade de perfusão deve ser diminuída e os sintomas tratados. Após resolução dos sintomas, a perfusão pode prosseguir e, se o doente não apresentar nenhuma RRP, pode retomar-se o escalonamento da velocidade de perfusão, com incrementos e intervalos apropriados para a dose de tratamento (ver Tabelas 5-6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados (ou mencionados) no processo do doente.

Com base numa análise de subgrupo em linfoma folicular não tratado previamente, a eficácia nos doentes com FLIPI de baixo risco (0-1) é atualmente inconclusiva (ver secção 5.1). A escolha de uma terapia para esses doentes deve considerar cuidadosamente o perfil geral de segurança de Gazyvaro mais quimioterapia e a situação específica do doente.

Reações relacionadas com a perfusão

As reações adversas a medicamentos (RAMs) mais frequentemente observadas em doentes a receber Gazyvaro foram as RRPs, que ocorreram predominantemente durante a perfusão dos primeiros 1000 mg. As RRPs podem estar relacionadas com a síndrome de libertação de citoquinas, que também foi notificada em doentes tratados com Gazyvaro. Em doentes com LLC que receberam as medidas combinadas para a prevenção de RRPs (corticosteroide adequado, analgésico/anti-histamínico orais, omissão da medicação anti-hipertensiva na manhã da primeira perfusão e no Ciclo 1 Dia 1 da dose administrada em 2 dias), tal como descrito na secção 4.2, observou-se uma incidência diminuída das RRPs de todos os graus. As taxas de RRPs de grau 3-4 (que se basearam num número relativamente pequeno de doentes) foram similares antes e depois da implementação das medidas de redução do risco. Devem cumprir-se as medidas de redução do risco para diminuir as RRPs (ver secção 4.2). A incidência e gravidade dos sintomas relacionados com a perfusão diminuíram substancialmente depois da perfusão dos primeiros 1000 mg, não tendo a maioria dos doentes apresentado qualquer RRP durante as perfusões subsequentes de Gazyvaro (ver secção 4.8).

Na maioria dos doentes, independentemente da indicação, as RRPs foram ligeiras a moderadas e puderam ser controladas através do abrandamento ou suspensão temporária da primeira perfusão, embora também tenham sido registadas RRPs graves e potencialmente fatais, que exigiram tratamento sintomático. As RRPs podem ser clinicamente indistinguíveis das reações alérgicas mediadas pela imunoglobulina E (IgE) (ex. anafilaxia). Os doentes com grande carga tumoral e/ou com contagem elevada de linfócitos circulantes na LLC [> 25 x 10^9/l] podem estar em maior risco de desenvolverem RRPs graves. Os doentes com compromisso renal (CrCl < 50 ml/min) e doentes simultaneamente com índice *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) > 6 e CrCl < 70 ml/min estão em maior risco de RRPs, incluindo RRPs graves (ver secção 4.8). Para a gestão de RRPs ver secção 4.2 Posologia e modo de administração.

Os doentes não podem voltar a receber perfusões de Gazyvaro se apresentarem:
- sintomas respiratórios agudos potencialmente fatais,
- uma RRP de Grau 4 (ou seja, potencialmente fatal) ou,
- uma segunda ocorrência de RRP de Grau 3 (prolongada/recorrente) (após o reinício da primeira perfusão ou durante uma perfusão subsequente).

Os doentes com distúrbios cardíacos ou pulmonares pré-existentes devem ser monitorizados cuidadosamente durante toda a perfusão e no período seguinte à sua conclusão. Pode ocorrer hipotensão durante a perfusão de Gazyvaro. Por conseguinte, deve ponderar-se a suspensão do tratamento anti-hipertensivo nas 12 horas anteriores e durante cada perfusão de Gazyvaro, bem como durante a primeira hora após a administração. Os doentes em risco de crise hipertensiva aguda devem ser avaliados quanto aos benefícios e riscos de suspender a sua medicação anti-hipertensiva.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade com início imediato (por exemplo, anafilaxia) e tardio (por exemplo, doença do soro) em doentes tratados com Gazyvaro. A hipersensibilidade pode ser difícil de distinguir clinicamente das RRPs. Os sintomas de hipersensibilidade podem ocorrer após exposição anterior e muito raramente com a primeira perfusão. Se se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade durante ou após a perfusão, a perfusão tem que ser parada e o tratamento definitivamente descontinuado. Os doentes que tenham hipersensibilidade conhecida ao obinutuzumab não podem ser tratados (ver secção 4.3).

Síndrome de lise tumoral (SLT)

Foi notificada SLT com Gazyvaro. Os doentes considerados em risco de SLT (ou seja, doentes com grande carga tumoral e/ou elevada contagem de linfócitos circulantes [> 25 x 10^9/l] e/ou com compromisso renal [CrCl < 70 ml/min]) devem receber profilaxia. A profilaxia deverá consistir em hidratação adequada e administração de uricostáticos (por ex. alopurinol) ou uma alternativa adequada, tal como urato-oxidase (por ex. rasburicase), a iniciar 12-24 horas antes da perfusão de

Gazyvaro, de acordo com a prática padrão (ver secção 4.2). Todos os doentes considerados de risco devem ser cuidadosamente monitorizados durante os primeiros dias de tratamento, com especial atenção aos valores da função renal, de potássio e de ácido úrico. Devem ser seguidas quaisquer orientações adicionais de acordo com a prática padrão. Para o tratamento da SLT, corrigir as alterações dos eletrólitos, monitorizar a função renal e o equilíbrio hídrico e administrar cuidados de suporte, incluindo diálise, se for indicado.

Neutropenia

Durante o tratamento com Gazyvaro, foi notificada neutropenia grave e potencialmente fatal, incluindo neutropenia febril. Os doentes que apresentem neutropenia devem ser cuidadosamente vigiados através de análises laboratoriais regulares até à resolução. Se for necessário tratamento, este deve ser administrado de acordo com as orientações locais e deve ser considerada a administração de fatores de estimulação da colónia de granulócitos (G-CSF). Qualquer sinal de infeção concomitante deve ser tratado adequadamente. Deve considerar-se o adiamento da dose em caso de neutropenia grave ou potencialmente fatal. É fortemente recomendado que os doentes com neutropenia grave, que dure mais do que 1 semana, recebam profilaxia antimicrobiana durante todo o período de tratamento até resolução para Grau 1 ou 2. Deve também ser considerada profilaxia antiviral e antifúngica (ver secção 4.2). Pode ocorrer neutropenia tardia (que ocorre > 28 dias após o final do tratamento) ou neutropenia prolongada (que dura mais de 28 dias após a conclusão/paragem do tratamento). Os doentes com compromisso renal (CrCl < 50 ml/min) estão em maior risco de neutropenia (ver secção 4.8).

Trombocitopenia

Observou-se trombocitopenia grave e potencialmente fatal, incluindo trombocitopenia aguda (ocorrida nas 24 horas seguintes à perfusão) durante o tratamento com Gazyvaro. Os doentes com compromisso renal (CrCl < 50 ml/min) estão em maior risco de trombocitopenia (ver secção 4.8). Foram também notificados acontecimentos hemorrágicos fatais no Ciclo 1, em doentes tratados com Gazyvaro. Não foi estabelecida uma relação clara entre a trombocitopenia e os acontecimentos hemorrágicos.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente à trombocitopenia, especialmente durante o primeiro ciclo; devem fazer-se análises laboratoriais regularmente até à resolução do problema e deve considerar-se o adiamento da dose em caso de trombocitopenia grave ou potencialmente fatal. O recurso à transfusão de produtos derivados do sangue (ou seja, a transfusão de plaquetas) fica ao critério do médico assistente de acordo com a prática institucional. Também deve ser ponderado o uso de qualquer terapêutica concomitante que possa eventualmente agravar os acontecimentos relacionados com a trombocitopenia, como os inibidores das plaquetas e os anticoagulantes, especialmente durante o primeiro ciclo.

Alterações da coagulação incluindo coagulação intravascular disseminada (CID)

Foi reportada, em ensaios clínicos e na vigilância pós-comercialização, CID incluindo eventos fatais, em doentes a receber Gazyvaro. A maioria dos casos envolveu CID não sintomática, com alterações subclínicas (assintomáticas) nas plaquetas e nos parâmetros laboratoriais da coagulação, ocorrendo em 1-2 dias após a primeira perfusão, com resolução espontânea habitualmente em uma a duas semanas, sem exigir a descontinuação do fármaco ou intervenção específica. Em alguns casos, os eventos foram associados a RRP e/ou a SLT. Não foram identificados fatores de risco iniciais específicos para CID. Os doentes com suspeita de CID não sintomática devem ser rigorosamente vigiados com parâmetros da coagulação, incluindo plaquetas, e observação clínica quanto a sinais e sintomas de CID sintomática. Gazyvaro deve ser descontinuado na primeira manifestação de suspeita de CID sintomática e o tratamento adequado deve ser iniciado.

Agravamento de cardiopatias pré-existentes

Em doentes com doença cardíaca subjacente, ocorreram arritmias (como fibrilhação auricular e taquiarritmia), angina de peito, síndrome coronária aguda, enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca, quando tratados com Gazyvaro (ver secção 4.8). Estes acontecimentos podem ocorrer no âmbito de uma RRP e podem ser fatais. Por conseguinte, os doentes com história de doença cardíaca devem ser cuidadosamente monitorizados. Além disso, estes doentes devem ser hidratados com cuidado, para prevenir uma potencial sobrecarga de líquidos.

Infeções

Gazyvaro não deve ser administrado na presença de uma infeção ativa e deve ter-se cuidado ao considerar o uso de Gazyvaro em doentes com história de infeção crónica ou recorrente. Podem ocorrer infeções bacterianas, fúngicas e virais, novas ou reativadas, durante e após a conclusão da terapêutica com Gazyvaro. Foram notificadas infeções fatais.

Os doentes (LLC) que tenham simultaneamente CIRS > 6 e CrCl < 70 ml/min estão em maior risco de infeções, incluindo infeções graves (ver secção 4.8). Nos estudos de linfoma folicular foi observada uma maior incidência de infecções em todas as fases dos estudos, incluindo na de seguimento, com uma maior incidência observada na fase de manutenção. Durante a fase de seguimento, são observadas mais infecções de Grau 3-5 em doentes que receberam Gazyvaro e bendamustina na fase de indução.

Reativação da hepatite B

Em doentes tratados com anticorpos anti-CD20, incluindo Gazyvaro, pode ocorrer reativação do vírus da hepatite B (VHB), resultando, em alguns casos, em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte (ver secção 4.8). O rastreio do VHB deve ser realizado em todos os doentes antes do início do tratamento com Gazyvaro. No mínimo, este deve incluir a determinação do estado do antigénio de superfície da hepatite B (AgHBs) e do anticorpo core da hepatite B (AcHBc). Estas determinações podem ser complementadas com outros marcadores apropriados, de acordo com as orientações locais. Os doentes com hepatite B ativa não devem ser tratados com Gazyvaro. Os doentes, com serologia da hepatite B positiva, devem consultar um especialista em doenças hepáticas antes do início do tratamento e devem ser monitorizados e tratados de acordo com as recomendações clínicas locais, para prevenir a reativação da hepatite.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Foi notificada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em doentes tratados com Gazyvaro (ver secção 4.8). O diagnóstico de LMP deve ser considerado em qualquer doente que se apresente com manifestações neurológicas recentes ou com alteração das manifestações pré-existentes. Os sintomas de LMP são inespecíficos e podem variar consoante a região cerebral afetada. São frequentes as disfunções motoras com achados do trato corticoespinal (por exemplo, fraqueza muscular, paralisia e distúrbios sensoriais), défice sensorial, sintomas cerebelares e defeitos do campo visual. Podem ocorrer alguns sinais/sintomas considerados como "corticais" (por exemplo, afasia ou desorientação visual e espacial). A avaliação da LMP inclui, mas não se limita a: consulta de um neurologista, obtenção de imagens por ressonância magnética ao cérebro (IRM) e punção lombar (análise do líquido cefalorraquidiano para deteção do ADN do vírus John Cunningham). A terapêutica com Gazyvaro deve ser suspensa durante a investigação de potencial LMP e descontinuada definitivamente em caso de LMP confirmada. Deve ponderar-se a descontinuação ou diminuição de qualquer quimioterapia concomitante ou terapêutica imunossupressora. O doente deve ser encaminhado para um neurologista para avaliação e tratamento da LMP.

Imunização

Não foi estudada a segurança da imunização com vacinas com o agente viral vivo ou atenuado, após o tratamento com Gazyvaro, e não é recomendada a vacinação com vacinas com agentes virais vivos durante o tratamento e até recuperação das células B.

Exposição uterina ao obinutuzumab e vacinação de bebés com vacinas com agentes virais vivos

Devido à potencial depleção de células B em bebés de mães que tenham sido expostas ao Gazyvaro durante a gravidez, os bebés devem ser monitorizados quanto à depleção de células B e a vacinação com vacinas com agente viral vivo deve ser adiada até à recuperação da contagem de células B do bebé. A segurança e o momento de vacinação devem ser discutidos com o médico do bebé (ver secção 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa, embora tenham sido feitos sub-estudos de interação medicamentosa limitados com Gazyvaro e bendamustina, CHOP, fludarabina e ciclofosfamida (FC) e clorambucilo.

O risco de interações com outros medicamentos utilizados concomitantemente não pode ser excluído.

Interações farmacocinéticas

Obinutuzumab não é um substrato, inibidor ou indutor do citocromo P450 (CYP450), das enzimas uridina difosfato glucuroniltransferase (UGT) e de transportadores como a glicoproteína P. Por conseguinte, não se espera a ocorrência de interação farmacocinética com medicamentos que se sabe serem metabolizados por estes sistemas enzimáticos.

A administração concomitante de Gazyvaro não teve efeito na farmacocinética da bendamustina, FC, clorambucilo ou dos componentes individuais de CHOP. Adicionalmente, não ocorreram efeitos aparentes da bendamustina, FC, clorambucilo ou CHOP na farmacocinética de Gazyvaro.

Interações farmacodinâmicas

Não se recomenda a vacinação com vacinas com agente viral vivo durante o tratamento e até à recuperação das células B devido ao efeito imunossupressor do obinutuzumab (ver secção 4.4).

A associação de obinutuzumab com clorambucilo, bendamustina, CHOP ou CVP pode aumentar o risco de neutropenia (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm que utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 18 meses após tratamento com Gazyvaro.

Gravidez

Um estudo de reprodução em macacos cynomolgus não revelou evidência de toxicidade embriofetal ou efeitos teratogénicos, mas resultou numa depleção completa de linfócitos B nas crias. A contagem de células B regressou aos valores normais nas crias e a função imunológica foi restaurada em 6 meses após o nascimento. As concentrações séricas de obinutuzumab nas crias foram similares às das progenitoras no dia 28 após o parto, enquanto que as concentrações no leite, no mesmo dia, foram muito baixas, o que sugere que o obinutuzumab atravessa a placenta (ver secção 5.3).
Os dados sobre o uso de obinutuzumab em mulheres grávidas são inexistentes. Gazyvaro não deve ser administrado a mulheres grávidas exceto quando os possíveis benefícios suplantem o risco potencial.

Em caso de exposição durante a gravidez, pode esperar-se depleção das células B nos bebés devido às propriedades farmacológicas do medicamento. Deverá considerar-se o adiamento da vacinação com vacinas vivas em bebés nascidos de mães que foram expostas ao Gazyvaro durante a gravidez até que os níveis de células B do bebé se encontrem dentro dos intervalos normais (ver secção 4.4).

Amamentação

Estudos em animais revelaram a secreção de obinutuzumab no leite materno (ver secção 5.3).

Uma vez que a imunoglobulina G humana (IgG) é secretada no leite humano e que se desconhece o potencial para a absorção e efeitos nocivos no bebé, as mulheres devem ser aconselhadas a suspender a amamentação durante a terapêutica com Gazyvaro e nos 18 meses seguintes à última dose de Gazyvaro.

Fertilidade

Não se realizaram estudos específicos em animais para avaliar o efeito de obinutuzumab na fertilidade. Não se observaram efeitos adversos nos órgãos reprodutivos de machos e fêmeas em estudos de toxicidade de dose repetida realizados no macaco cynomolgus (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Gazyvaro sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. As RRPs são muito frequentes durante a primeira perfusão de Gazyvaro, e os doentes que sofram sintomas relacionados com a perfusão devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até ao desaparecimento dos sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas a medicamentos (RAMs) dos ensaios clínicos foram identificadas durante a indução, manutenção e seguimento para Linfoma Não-Hodgkin indolente (LNHi), incluindo LF; e durante o tratamento e seguimento para LLC nos três ensaios clínicos principais:

- BO21004/CLL11 (N=781): Doentes com LLC não tratados previamente
- BO21223/GALLIUM (N=1390): Doentes com LNHi não tratados previamente (86% dos doentes teve LF)
- GAO4753g/GADOLIN (N=409): Doentes com LNHi (81% dos doentes apresentava LF) que não responderam ou que progrediram durante ou até 6 meses após o tratamento com rituximab ou regime contendo rituximab.

Estes ensaios investigaram o Gazyvaro em associação com clorambucilo para LLC e bendamustina, CHOP ou CVP, seguida de terapêutica de manutenção com Gazyvaro, para LNHi. Os estudos BO21223/GALLIUM e GAO4753g/GADOLIN envolveram doentes com LNHi, incluindo LF. Deste modo, por forma a se disponibilizar informação de segurança mais completa, a análise das RAMs apresentada de seguida foi realizada com base em toda a população do estudo (i.e. LNHi).

A Tabela 7 resume todas as RAMs incluíndos as dos estudos principais (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM e GAO4753g/GADOLIN) que ocorreram com maior incidência (diferença ≥2%) comparado com o braço comparador relevante em pelo menos um estudo principal em:

- Doentes com LLC a receber Gazyvaro mais clorambucilo, comparado com apenas clorambucilo ou rituximab mais clorambucilo (estudo BO21004/CLL11).
- Doentes com LNHi não tratados previamente a receber Gazyvaro mais quimioterapia (bendamustina, CHOP, CVP), seguido de terapêutica de manutenção com Gazyvaro, em doentes que respondem à terapêutica, comparando com rituximab mais quimioterapia, seguido de terapêutica de manutenção com rituximab, em doentes que respondem à terapêutica (estudo BO21223/GALLIUM)
- Doentes com LNHi que não responderam ou progrediram durante ou até 6 meses após tratamento com rituximab ou a regime contendo rituximab a receber Gazyvaro mais bendamustina, seguido de manutenção com Gazyvaro em alguns doentes, comparado com bendamustina em monoterapia (estudo GAO4753g/GADOLIN).

As incidências apresentadas na Tabela 7 (todos os graus e Graus 3-5) são as mais elevadas daquela RAM reportada em qualquer um destes três estudos.

As frequências são definidas como muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1000), muito raras (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Lista sumária de reações adversas

Tabela 7 Resumo das RAMs notificadas em doentes[#] a receber Gazyvaro + quimioterapia*

Classe de sistemas de órgãos **Frequência**	**Todos os graus** **Gazyvaro + quimioterapia* (LLC, LNHi) seguido de manutenção com Gazyvaro (LNHi)**	**Graus 3-5[†]** **Gazyvaro + quimioterapia* (LLC, LNHi) seguido de manutenção com Gazyvaro (LNHi)**
Infeções e infestações		
Muito frequentes	Infeção das vias respiratórias superiores, sinusite[§], infecção to trato urinário, pneumonia[§], herpes zóster[§], nasofaringite	
Frequentes	Herpes oral, rinite, faringite, infeção pulmonar, gripe	Infeção do trato urinário, pneumonia, infeção pulmonar, infecção do trato respiratório superior, sinusite, herpes zóster
Pouco frequentes	Reativação da hepatite B	Nasofaringite, rinite, gripe, herpes oral
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl.quistos e pólipos)		
Frequentes	Carcinoma espinocelular cutâneo, basalioma	Carcinoma espinocelular cutâneo, basalioma
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Muito frequentes	Neutropenia[§], trombocitopenia, anemia, leucopenia	Neutropenia, trombocitopenia
Frequentes	Neutropenia febril	Anemia, leucopenia, neutropenia febril
Pouco frequentes	Coagulação intravascular disseminada##	
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Frequentes	Síndrome de lise tumoral, hiperuricemia, hipocaliemia	Síndrome de lise tumoral, hipocaliemia
Pouco frequentes		Hiperuricemia
Perturbações do foro psiquiátrico		
Muito frequentes	Insónia	
Frequentes	Depressão, ansiedade	
Pouco frequentes		Insónia, depressão, ansiedade
Doenças do sistema nervoso		
Muito frequentes	Cefaleia	
Pouco frequentes		Cefaleia
Desconhecida	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	
Cardiopatias		
Frequentes	Fibrilhação auricular	Fibrilhação auricular
Vasculopatias		
Frequentes	Hipertensão	Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Muito frequentes	Tosse[§]	
Frequentes	Congestão nasal, rinorreia, dor orofaríngea	
Pouco frequentes		Tosse, dor orofaríngea
Doenças gastrointestinais		
Muito frequentes	Diarreia, obstipação[§]	
Frequentes	Dispepsia, hemorróidas, perfuração gastrointestinal	Diarreia
Pouco frequentes		Obstipação, hemorróidas

Classe de sistemas de órgãos **Frequência**	**Todos os graus** **Gazyvaro + quimioterapia* (LLC, LNHi) seguido de manutenção com Gazyvaro (LNHi)**	**Graus 3-5**[†] **Gazyvaro + quimioterapia* (LLC, LNHi) seguido de manutenção com Gazyvaro (LNHi)**
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Muito frequentes	Alopecia, prurido	
Frequentes	Eczema	
Pouco frequentes		Prurido
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Muito frequentes	Artralgia[§], lombalgia, dores nas extremidades	
Frequentes	Dor torácica musculosquelética, dor óssea	Dores nas extremidades
Pouco frequentes		Artralgia, lombalgia, dor torácica musculosquelética, dor óssea
Doenças renais e urinárias		
Frequentes	Disúria, incontinência urinária	
Pouco frequentes		Disúria, incontinência urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Muito frequentes	Febre, astenia, fadiga	
Frequentes	Dor torácica	Febre, astenia, fadiga
Pouco frequentes		Dor torácica
Exames complementares de diagnóstico		
Frequentes	Diminuição do número de leucócitos, diminuição do número de neutrófilos, aumento de peso	Diminuição do número de leucócitos, diminuição do número de neutrófilos
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		
Muito frequentes	RRPs	RRPs

[#] Apenas é reportada a maior frequência observada nos ensaios (com base nos estudos BO21004, em doentes com LLC não tratados previamente, BO21223, em doentes com LNHi avançado não tratados previamente e GAO4753g, em doentes com LNHi refratário ao rituximab)

Foi reportada, nos ensaios clínicos e na vigilância pós-comercialização, coagulação intravascular disseminada (CID) incluindo eventos fatais, em doentes a receber Gazyvaro (ver a secção 4.4)

[†] Não se observaram reações adversas de Grau 5 com uma diferença ≥ 2% entre os braços de tratamento

* Quimioterapia: Clorambucilo na LLC; bendamustina, CHOP, CVP no LNHi, incluindo LF

[§] também observado durante o tratamento de manutenção com uma incidência pelo menos 2% superior no braço de Gazyvaro (BO21223)

O perfil de reações adversas de doentes com LF foi consistente com a população LNHi no geral em ambos os estudos.

Descrição de reações adversas selecionadas

As incidências apresentadas nas secções seguintes, se referentes a LNHi, são as de maior incidência daquela RAM reportada em qualquer estudo principal (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

O estudo MO40597 foi desenhado para caracterizar o perfil de segurança das perfusões de curta duração (aproximadamente 90 minutos) a partir do Ciclo 2, em doentes com LF não tratado previamente (ver secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas).

Reações relacionadas com a perfusão

Os sintomas mais frequentemente notificados (≥5%) associados a uma RRP foram náuseas, vómitos, diarreia, cefaleia, tonturas, fadiga, arrepios, febre, hipotensão, afrontamentos, hipertensão, taquicardia, dispneia e desconforto torácico. Foram também notificados sintomas respiratórios, tais como broncospasmo, irritação da laringe e garganta, síbilos, edema da laringe e sintomas cardíacos, tais como fibrilhação auricular (ver secção 4.4).

Leucemia Linfocítica Crónica

A incidência de RRPs foi maior no braço de Gazyvaro mais clorambucilo do que no braço de rituximab mais clorambucilo. A incidência de RRPs foi de 66% com a perfusão dos primeiros 1000 mg de Gazyvaro (20% dos doentes apresentaram uma RRP de Grau 3-4). Globalmente, 7% dos doentes apresentaram uma RRP que levou à descontinuação de Gazyvaro. A incidência de RRPs com as perfusões subsequentes foi de 3% com a segunda dose de 1000 mg e de 1% daí em diante. Não se registou nenhuma RRP de Grau 3-5 depois das primeiras perfusões de 1000 mg do Ciclo 1.

Foi observada uma diminuição da incidência de RRPs, de todos os graus, em doentes que receberam medidas recomendadas para a prevenção de RRPs, como descrito na secção 4.2. As taxas de RRPs de Grau 3-4 (que ocorreram em relativamente poucos doentes) foram similares antes e após as medidas de mitigação serem implementadas.

Linfoma Não-Hodgkin indolente, incluindo Linfoma Folicular

Ocorreram RRPs de Grau 3-4 em 12% dos doentes. No Ciclo 1, a incidência global de RRPs foi superior em doentes que receberam Gazyvaro mais quimioterapia, em comparação com doentes do braço comparador. Em doentes que receberam Gazyvaro mais quimioterapia, a incidência de RRPs foi superior no Dia 1 e gradualmente diminuiu nas perfusões subsequentes. Esta tendência manteve-se decrescente durante a terapêutica de manutenção apenas com Gazyvaro. Para além do Ciclo 1, a incidência de RRPs em perfusões subsequentes foi comparável entre os braços de Gazyvaro e o comparador relevante. No total, 4% dos doentes sofreram uma reacção relacionada com a perfusão que levou à descontinuação de Gazyvaro.

Perfusão de curta duração em doentes com Linfoma Folicular

No estudo MO40597, que avaliou a segurança da PCD, uma maior proporção de doentes teve RRPs de qualquer grau no Ciclo 2 em comparação com a proporção que apresentou RRPs após a perfusão de duração habitual no Ciclo 2 no estudo BO21223 (10/99 [10,1%] *vs.* 23/529 [4,3%] respetivamente; RRPs atribuídas pelo investigador a qualquer componente do tratamento em estudo). Nenhum doente teve RRPs de Grau ≥ 3 após PCD no Ciclo 2 no estudo MO40597; 3/529 (0,6%) tiveram RRPs de Grau ≥ 3 no Ciclo 2 no estudo BO21223. Os sinais e sintomas de RRP foram semelhantes em ambos os estudos.

As reações relacionadas com a perfusão observadas no estudo MO40597/GAZELLE estão resumidas na Tabela 8.

Tabela 8 Perfusão de Curta Duração, Estudo MO40597/GAZELLE: Reações Relacionadas com a Perfusão[a] por Ciclo (População avaliável em termos de segurança)

Grau CTCAE	Todas C1 (perfusão habitual)	C1[b] por dia				C2[C]	C3	C4	C5	C6	C7	Todas Ciclos de indução
		Dia 1	Dia 2[d]	Dia 8	Dia 15							
Todos os Graus	65/113 (57,5%)	57/113 (50,4%)	4/51 (7,8%)	6/112 (5,4%)	5/111 (4,5%)	13/110 (11,8%)	9/108 (8,3%)	7/108 (6,5%)	6/107 (5,6%)	5/105 (4,8%)	2/55 (3,6%)	71/113 (62,8%)
Grau ≥ 3	6/113 (5,3%)	5/113 (4,4%)	1/51 (2,0%)	0	0	0	0	0	1/107 (0,9%)	0	0	7/113 (6,2%)

C = Ciclo; CTCAE = Critérios de Terminologia Comuns para Reações Adversas (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); RRP = Reação Relacionada com a Perfusão

[a] Reação relacionada com a perfusão definida como qualquer acontecimento que ocorreu durante ou até 24 horas após o final da perfusão do tratamento em estudo e que o investigador considerou que estava relacionada com algum dos componentes do tratamento.

[b] C1 incluiu três perfusões na velocidade de perfusão habitual, administradas em intervalos semanais.

[c] Doentes que receberam perfusão de curta duração desde o Ciclo 2 e em diante. O denominador no C2 e ciclos subsequentes representa o número de doentes que receberam PCD naquele ciclo.

[d] Doentes tratados com bendamustina no Dia 2 do Ciclo 1.

Neutropenia e infeções

Leucemia Linfocítica Crónica

A incidência de neutropenia foi maior no braço de Gazyvaro mais clorambucilo (41%) do que no braço de rituximab mais clorambucilo, com a neutropenia a resolver-se espontaneamente ou com o uso de fatores de estimulação da colónia dos granulócitos. A incidência de infeção foi de 38% no braço de Gazyvaro mais clorambucilo e de 37% no braço de rituximab mais clorambucilo (com acontecimentos de Grau 3-5 notificados em 12% e 14%, respetivamente, e acontecimentos fatais notificados em < 1% em ambos os braços de tratamento). Foram também notificados casos de neutropenia prolongada (2% no braço de Gazyvaro mais clorambucilo e 4% no braço de rituximab mais clorambucilo) e neutropenia tardia (16% no braço de Gazyvaro mais clorambucilo e 12% no braço de rituximab mais clorambucilo) (ver secção 4.4).

Linfoma Não-Hodgkin indolente, incluindo Linfoma Folicular

No braço de Gazyvaro mais quimioterapia, a incidência de neutropenia (50%) de Grau 1-4 foi superior relativamente ao comparador, com um risco mais elevado durante o período de indução. A incidência de neutropenia prolongada e neutropenia de início tardio foi de 3% e 8%, respetivamente. A incidência de infeção foi de 81% no braço de Gazyvaro mais quimioterapia (com acontecimentos de Grau 3-5 notificados em 22% dos doentes e acontecimentos fatais notificados em 3% dos doentes). Os doentes que receberam a profilaxia G-CSF tiveram uma taxa menor de infecções Grau 3-5 (ver secção 4.4).

Perfusão de curta duração em doentes com Linfoma Folicular

No estudo MO40597, que avaliou a segurança da PCD, foi notificada neutropenia numa maior proporção de doentes como reação adversa em comparação com o estudo BO21223 em que os doentes receberam uma perfusão de duração habitual (69/113 [61,1%] *vs.* 247/595 [41,5%], respetivamente, completada a indução). A mediana e a variação dos valores do número de neutrófilos foram semelhantes em ambos os estudos a cada período temporal. Foi notificada neutropenia febril numa proporção semelhante de doentes nos estudos MO40597 e BO21223 (6/113 [5,3%] *vs.* 31/595 [5,2%], respetivamente). Foi notificada infeção com menor frequência no estudo MO40597 do que no estudo BO21223 (45/113 [39,8%] *vs.* 284/595 [47,7%], respetivamente).

Trombocitopenia e acontecimentos hemorrágicos

Leucemia Linfocítica Crónica

A incidência de trombocitopenia foi maior no braço de Gazyvaro mais clorambucilo em comparação com o braço de rituximab mais clorambucilo, especialmente durante o primeiro ciclo (16% *vs.* 7%). 4% dos doentes tratados com Gazyvaro mais clorambucilo apresentaram trombocitopenia aguda (que ocorreu nas 24 horas seguintes à perfusão de Gazyvaro) (ver secção 4.4). A incidência global de acontecimentos hemorrágicos foi similar no braço tratado com Gazyvaro e no braço tratado com rituximab. O número de acontecimentos hemorrágicos fatais foi equilibrado entre os braços de tratamento. No entanto, todos os acontecimentos em doentes tratados com Gazyvaro foram registados no Ciclo 1. Não foram notificados acontecimentos de trombocitopenia de Grau 5. Não foi estabelecida uma relação clara entre a trombocitopenia e os acontecimentos hemorrágicos.

Linfoma Não-Hodgkin indolente, incluindo Linfoma Folicular

A incidência de trombocitopenia foi de 15%. Ocorreu trombocitopenia mais frequentemente no Ciclo 1 no braço Gazyvaro mais quimioterapia. Observou-se trombocitopenia durante a perfusão ou 24 horas a partir do final da perfusão (trombocitopenia aguda) com maior frequência em doentes no braço de Gazyvaro mais quimioterapia do que no braço comparador. A incidência de acontecimentos hemorrágicos foi semelhante entre todos os braços de tratamento. Ocorreram acontecimentos hemorrágicos e acontecimentos hemorrágicos de Grau 3-5 em 12% e 4% dos doentes, respetivamente. Ocorreram acontecimentos hemorrágicos fatais em menos de 1% dos doentes; sendo que nenhum dos acontecimentos adversos fatais ocorreu no Ciclo 1.

Perfusão de curta duração em doentes com Linfoma Folicular

No estudo MO40597, que avaliou a segurança da PCD, foi notificada trombocitopenia como reação adversa numa maior proporção de doentes em comparação com o estudo BO21223 em que os doentes receberam uma perfusão de duração habitual (21/113 [28,6%] *vs.* 63/595 [10,6%], respetivamente, completada a indução). A mediana e a variação dos valores do número de plaquetas foram semelhantes em ambos os estudos a cada período temporal. Não foram notificados acontecimentos trombocitopénicos associados a hemorragia no estudo MO40597.

Populações especiais

Idosos

Leucemia Linfocítica Crónica

No estudo principal BO21004/CLL11, 46% (156 em 336) dos doentes com LLC tratados com Gazyvaro mais clorambucilo, tinham idade igual ou superior a 75 anos (mediana da idade foi de 74 anos). Estes doentes apresentaram mais acontecimentos adversos graves e acontecimentos adversos que conduziram à morte do que os doentes com idade < 75 anos.

Linfoma Não-Hodgkin indolente, incluindo Linfoma Folicular

Nos estudos principais em LNHi (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN), doentes com 65 anos ou mais apresentaram mais acontecimentos adversos e acontecimentos adversos que conduziram à interrupção do tratamento ou morte do que doentes com idade < 65 anos.

Compromisso renal

Leucemia Linfocítica Crónica

No estudo principal BO21004/CLL11, 27% (90 em 336) dos doentes tratados com Gazyvaro mais clorambucilo apresentavam compromisso renal moderado (CrCl < 50 ml/min). Estes doentes apresentaram mais acontecimentos adversos graves e acontecimentos adversos que conduziram à morte do que os doentes com a CrCl ≥ 50 ml/min. (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2). Doentes com a CrCl < 30 ml/min foram excluídos do estudo (ver secção 5.1).

Linfoma Não-Hodgkin indolente, incluindo Linfoma Folicular

Nos estudos principais em LNHi (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN), 5% (35 em 698) e 7% (14 em 204) dos doentes tratados com Gazyvaro, respetivamente, apresentavam compromisso renal moderado (CrCL < 50 ml/min). Estes doentes sofreram mais acontecimentos adversos graves, acontecimentos adversos de Grau 3 a 5 e acontecimentos adversos que conduziram à interrupção do tratamento (apenas em doentes do estudo BO21223) do que doentes com a CrCl ≥ 50 ml/min (ver secção 4.2 e 5.2). Doentes com a CrCl < 40 ml/min foram excluídos do estudo (ver secção 5.1).

Informação adicional de segurança obtida a partir da experiência em ensaios clínicos

Agravamento de cardiopatias pré-existentes

Ocorreram casos de arritmia (como fibrilhação auricular e taquiarritmia), angina de peito, síndrome coronária aguda, enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca em doentes tratados com Gazyvaro (ver secção 4.4). Estes acontecimentos podem ocorrer no âmbito de uma RRP e podem ser fatais.

Anomalias laboratoriais

Observaram-se aumentos transitórios nas enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase [AST], alanina aminotransferase [ALT], fosfatase alcalina) pouco depois da primeira perfusão de Gazyvaro.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P.

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência de sobredosagem em ensaios clínicos em humanos. Nos ensaios clínicos com Gazyvaro, administraram-se doses entre 50 mg até 2000 mg, inclusive, por perfusão. A incidência e intensidade das reações adversas notificadas nestes estudos não pareceu ser dependente da dose.

Nos doentes que sofram sobredosagem, a perfusão deve ser imediatamente interrompida ou a sua velocidade reduzida e estes devem ser rigorosamente vigiados. Deve ter-se em consideração a necessidade de monitorização regular da contagem de células do sangue e o risco aumentado de infeções enquanto os doentes estiverem com depleção das células B.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC15

Mecanismo de ação
Obinutuzumab é um anticorpo monoclonal anti-CD20 de Tipo II, do isotipo IgG1, recombinante, humanizado, obtido por glicoengenharia. O obinutuzumab dirige-se especificamente à ansa extracelular do antigénio transmembranar CD20, na superfície dos linfócitos pré-B e B maduros, não malignos e malignos, mas não nas células hematopoiéticas indiferenciadas, nas pró-células B, células plasmáticas normais ou outros tecidos normais. A glicoengenharia da porção Fc do obinutuzumab resulta numa maior afinidade para os recetores FcγRIII nas células imunitárias efetoras, como as células *natural killer* (NK), macrófagos e monócitos, comparativamente com os anticorpos não submetidos a glicoengenharia.

Em estudos não clínicos, o obinutuzumab induz a morte celular direta e medeia a citotoxicidade celular dependente dos anticorpos (ADCC) e a fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP) através do recrutamento de células efetoras imunitárias FcγRIII positivas. Além disso, *in vivo*, o obinutuzumab medeia, em pequena extensão, a citotoxicidade dependente do complemento (CDC). Comparativamente com anticorpos de tipo I, o obinutuzumab, um anticorpo de tipo II, caracteriza-se pelo aumento da indução da morte celular direta com uma redução concomitante da CDC a uma dose equivalente. O obinituzumab, como anticorpo obtido por glicoengenharia, caracteriza-se pelo aumento da ADCC e ADCP comparativamente a anticorpos não obtidos por glicoengenharia para uma dose equivalente. Em modelos animais, o obinutuzumab medeia uma potente depleção de células B e eficácia antitumoral.

No ensaio clínico principal em doentes com LLC (BO21004/CLL11), 91% (40 em 44) dos doentes avaliáveis tratados com Gazyvaro encontravam-se em depleção de células B (definida como contagem de células B CD19+ $< 0,07 \times 10^9$/l) no final do período de tratamento e permaneceram em depleção durante os primeiros 6 meses de seguimento. Observou-se a recuperação de células B em 12-18 meses de seguimento em 35% (14 em 40) dos doentes sem progressão da doença e em 13% (5 em 40) dos doentes com doença em progressão.

No ensaio clínico principal em doentes com LNHi (GAO4753/GADOLIN), 97% (171 em 176) dos doentes avaliáveis tratados com Gazyvaro encontravam-se em depleção de células B no final do período de tratamento e 97% (61 em 63) permaneceram em depleção mais de 6 meses após a última dose. Observou-se a recuperação de células B em 12-18 meses de seguimento em 11% (5 em 46) dos doentes avaliados.

Eficácia e segurança clínicas

Leucemia Linfocítica Crónica

Realizou-se um ensaio clínico de fase III, aberto, aleatorizado, multicêntrico, internacional, em duas etapas, com três braços (BO21004/CLL11) para investigar a eficácia e segurança de Gazyvaro mais clorambucilo (GClb) comparativamente com rituximab mais clorambucilo (RClb) ou apenas clorambucilo (Clb) em doentes com LLC não tratados previamente e com comorbilidades.

Para serem elegíveis, os doentes tinham que ter LLC CD20+ documentada e uma, ou ambas, das seguintes determinações de comorbilidades: índice de comorbilidade (CIRS) superior a 6 ou compromisso da função renal, determinada por CrCl < 70 ml/min. Foram excluídos os doentes com compromisso da função hepática (testes da função hepática de grau 3, de acordo com os critérios de terminologia comum para acontecimentos adversos do National Cancer Institute (AST, ALT > 5 x LSN durante > 2 semanas; bilirrubina > 3 x LSN) e da função renal (CrCl < 30 ml/min). Foram excluídos os doentes com um índice de compromisso de 4 num órgão individual/sistema de órgãos, avaliado pelo índice CIRS, excluindo os olhos e o sistema de órgãos composto pelos ouvidos, nariz, garganta e laringe.

Um total de 781 doentes foram aleatorizados 2:2:1 para receber Gazyvaro mais clorambucilo, rituximab mais clorambucilo ou apenas clorambucilo. A etapa 1a comparou Gazyvaro mais clorambucilo com apenas clorambucilo em 356 doentes e a etapa 2 comparou Gazyvaro mais clorambucilo a rituximab mais clorambucilo em 663 doentes.

Na maioria dos doentes, Gazyvaro foi administrado por via intravenosa como uma dose inicial de 1000 mg, administrada no Dia 1, Dia 8 e Dia 15 do primeiro ciclo de tratamento. Para reduzir a taxa de reações relacionadas com a perfusão, implementou-se uma alteração e 140 doentes receberam a primeira dose de Gazyvaro administrada em 2 dias (Dia 1 [100 mg] e Dia 2 [900 mg]) (ver secções 4.2 e 4.4). Em cada ciclo de tratamento subsequente (Ciclos 2 a 6), os doentes receberam 1000 mg de Gazyvaro apenas no Dia 1. O clorambucilo foi administrado por via oral com uma dose de 0,5 mg/kg de peso corporal no Dia 1 e no Dia 15 de todos os ciclos de tratamento (1 a 6).

Os dados demográficos e as características iniciais foram bem equilibrados entre os braços de tratamento. A maioria dos doentes eram caucasianos (95%) e do sexo masculino (61%). A mediana da idade era 73 anos, com 44% tendo 75 ou mais anos. No início, 22% dos doentes tinha Estádio A de Binet, 42% tinha Estádio B de Binet e 36% tinha Estádio C de Binet.

A mediana da pontuação de comorbilidade foi 8, e 76% dos doentes incluídos tinham uma pontuação de comorbilidade superior a 6. A mediana da CrCl estimada era 62 ml/min, e 66% de todos os doentes tinham uma CrCl < 70 ml/min. Quarenta e dois por cento dos doentes incluídos tinham uma CrCl < 70 ml/min e uma pontuação de comorbilidade > 6. Trinta e quatro por cento dos doentes foram incluídos apenas com pontuação de comorbilidade e 23% dos doentes foram incluídos apenas com compromisso da função renal.

As comorbilidades mais frequentemente notificadas (usando um ponto de corte igual ou superior a 30%) nos sistemas de órgãos MedDRA são: vasculopatias (73%), cardiopatias (46%), doenças gastrointestinais (38%), doenças do metabolismo e nutrição (40%), doenças renais e urinárias (38%), afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos (33%).

Os resultados de eficácia em doentes com LLC sem tratamento prévio são resumidos na Tabela 9. As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão (PFS, *progression-free survival*) e sobrevivência global (OS, *overall survival*) encontram-se nas figuras 1-4.

Tabela 9 Resumo da eficácia do estudo BO21004/CLL11

	Etapa 1a		Etapa 2	
	Clorambucilo N=118	**Gazyvaro + clorambucilo N= 238**	**Rituximab + clorambucilo N= 330**	**Gazyvaro + clorambucilo N= 333**
	Mediana do tempo de observação de 22,8 meses[g]		**Mediana do tempo de observação de 18,7 meses[g]**	
Objetivo principal				
PFS avaliada pelo investigador (PFS-INV)[a]				
Número de doentes (%) com acontecimento	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Mediana do tempo para o acontecimento (meses)	11,1	26,7	15,2	26,7
HR (IC 95%)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
Valor de p (teste Log-Rank, estratificado[b])	<0,0001		<0,0001	
Principais objetivos secundários				
PFS avaliada por IRC (PFS-IRC)[a]				
Número de doentes (%) com acontecimento	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Mediana do tempo para o acontecimento (meses)	11,2	27,2	14,9	26,7
HR (IC 95%)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
Valor de p (teste Log-Rank, estratificado[b])	<0,0001		<0,0001	
Taxa de resposta no final do tratamento				
Nº de doentes incluídos na análise	118	238	329	333
Respondedores (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Não-respondedores (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Diferença na taxa de resposta, (IC 95%)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
Valor de p (teste do Chi-quadrado)	<0,0001		0,0001	
Nº de respostas completas[c] (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
Remissão molecular no final do tratamento[d]				
Nº de doentes incluídos na análise	90	168	244	239
MRD negativa[e] (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
MRD positiva[f] (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
Diferença nas taxas de MRD (IC 95%)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	

	Etapa 1a		Etapa 2	
	Clorambucilo N=118	**Gazyvaro + clorambucilo N= 238**	**Rituximab + clorambucilo N= 330**	**Gazyvaro + clorambucilo N= 333**
	Mediana do tempo de observação de 22,8 meses[g]		**Mediana do tempo de observação de 18,7 meses[g]**	
Sobrevivência livre de acontecimentos				
Nº de doentes (%) com acontecimento	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Mediana da duração do acontecimento (meses)	10,8	26,1	14,3	26,1
HR (IC 95%)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
Valor de p (teste Log-Rank, estratificado[b])	<0,0001		<0,0001	
Tempo decorrido até nova terapêutica anti-leucémica				
Nº de doentes (%) com acontecimento	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Mediana do tempo para o acontecimento(meses)	14,8	NR	30,8	NR
HR (IC 95%)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
Valor de p (teste Log-Rank, estratificado[b])	<0,0001		<0,0018	
Sobrevivência global				
Nº de doentes (%) com acontecimento	57 (48,3%)	93 (39,1%)	147 (44,5%)	121 (36,3%)
Mediana da duração do acontecimento (meses)	66,7	NR	73,1	NR
HR (IC 95%)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
Valor de p (teste Log-Rank, estratificado[b])	0,0196		0,0245	

IRC: Comissão de Revisão Independente; PFS: sobrevivência livre de progressão; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança, MRD: doença residual mínima; NR = Não alcançada

[a] Definido como o tempo entre a aleatorização e a primeira ocorrência de progressão, recidiva ou morte de qualquer causa, avaliada pelo investigador

[b] estratificado pelo estádio de Binet inicial

[c] Inclui 11 doentes no braço GClb com resposta completa, com recuperação incompleta da medula óssea

[d] Sangue e medula óssea combinadas

[e] Negatividade de MRD é definida como um resultado inferior a 0,0001

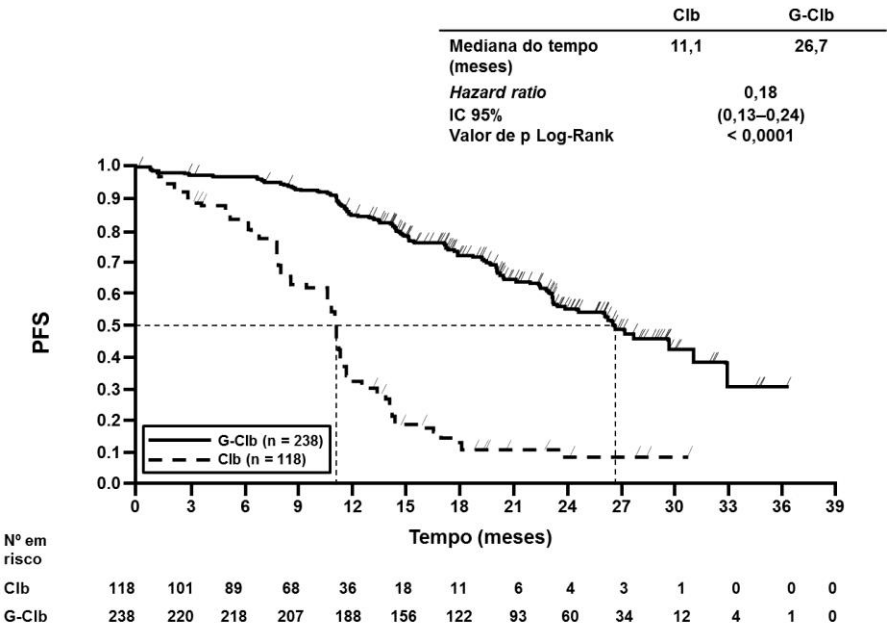
[f] Inclui doentes com MRD positiva e doentes que progrediram ou morreram antes do final do tratamento

[g] A mediana do tempo de observação dos dados de sobrevivência global (OS) corresponde a 62,5 meses de mediana do tempo de observação na Etapa 1a e a 59,4 meses de mediana de tempo de observação na Etapa 2.

Resultados da análise de subgrupos

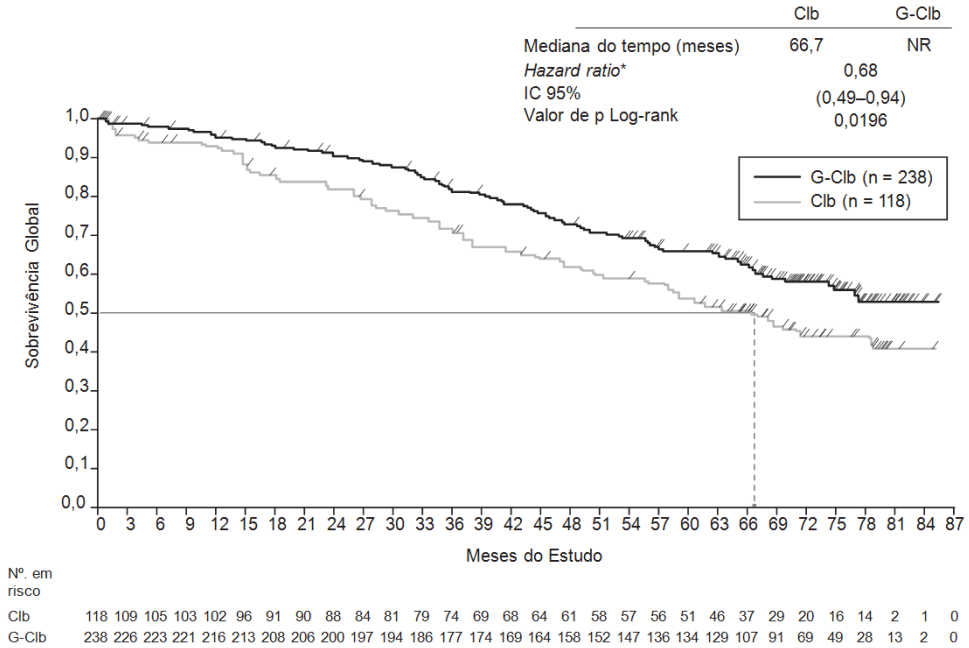
Os resultados da análise de subgrupos da sobrevivência livre de progressão (PFS) (ou seja, sexo, idade, estádio de Binet, CrCl, pontuação CIRS, beta2-microglobulina, estado mutacional IGVH, anomalias cromossómicas, contagem inicial de linfócitos) foram consistentes com os resultados observados na população global com intenção de tratar. O risco de progressão da doença ou morte foi menor no braço GClb do que nos braços RClb e Clb, em todos os subgrupos, exceto no subgrupo de doentes com deleção 17p. No pequeno subgrupo de doentes com deleção 17p, apenas se observou uma tendência positiva comparativamente a Clb (HR=0,42, p=0,0892); e não se observou benefício comparativamente a RClb. Para os subgrupos, a redução do risco de progressão da doença ou morte variou entre 92% e 58% para o GClb *versus* Clb e entre 72% a 29% para o GClb *versus* RClb.

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier da PSF avaliada pelo investigador na Etapa 1a em doentes com LLC (Estudo BO21004/CLL11)



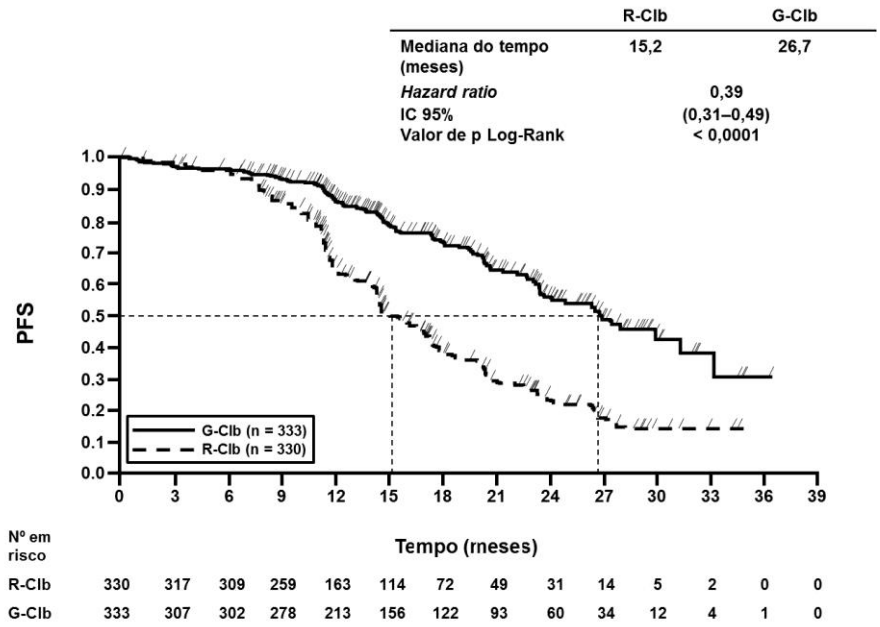
IC: Intervalo de confiança; PFS: sobrevivência livre de progressão

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier da OS na Etapa 1a em doentes com LLC (Estudo BO21004/CLL11)



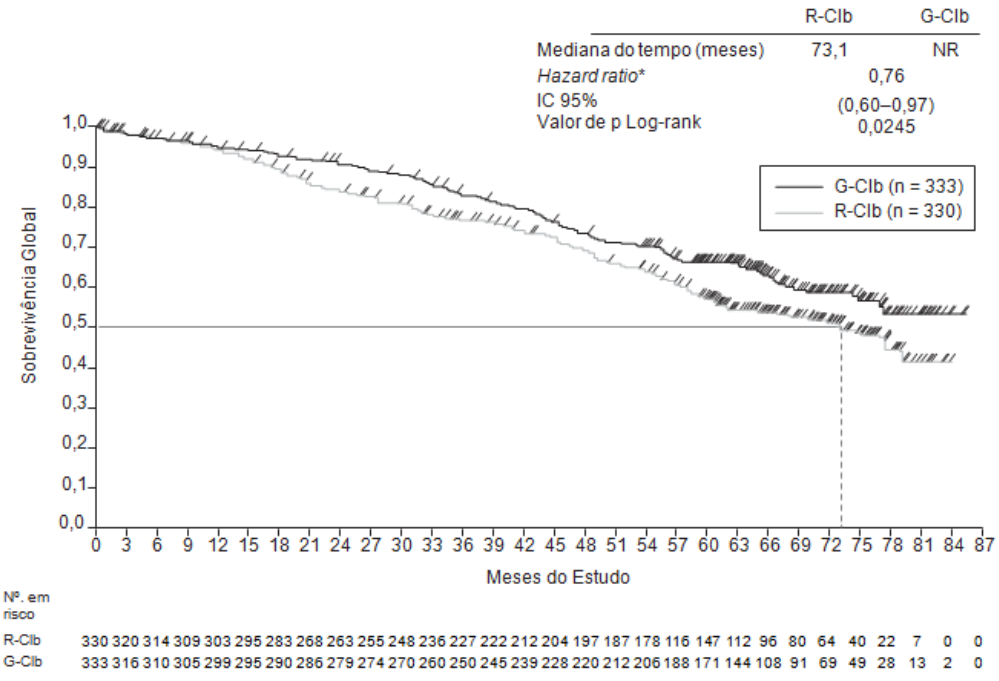
IC, intervalo de confiança; NR, não alcançada
*Estratificado por Estadio de Binet na *baseline*

Figura 3 Curva de Kaplan-Meier da PFS na Etapa 2, avaliada pelo investigador em doentes com LLC (Estudo BO21004/CLL11)



IC: Intervalo de confiança; PFS: sobrevivênvia livre de progressão

Figura 4 Curva de Kaplan-Meier da OS na Etapa 2 em doentes com LLC (Estudo BO21004/CLL11)



IC, intervalo de confiança; NR, não alcançada
*Estratificado por Estadio de Binet na *baseline*

Qualidade de vida
Nos questionários QLQC30 e QLQ-CLL-16 feitos durante o período de tratamento, não se observou nenhuma diferença substancial em nenhuma das subescalas. Os dados obtidos durante o período de seguimento, especialmente para o braço de apenas clorambucilo, são limitados. No entanto, não se identificaram, até à data, diferenças relevantes na qualidade de vida durante o seguimento.

As avaliações da qualidade de vida relacionada com a saúde, específicas da fadiga ao longo do período de tratamento, mostram a inexistência de diferenças estatisticamente significativas, sugerindo que a adição de Gazyvaro a um regime de clorambucilo não aumenta a sensação de fadiga por parte dos doentes.

Linfoma folicular

Linfoma folicular não tratado previamente (estudo BO21223/GALLIUM)

Num ensaio clínico de fase III, aberto, multicêntrico, aleatorizado (BO21223/GALLIUM), foram avaliados 1202 doentes com LF avançado de Grau 1-3 não tratado previamente (Estádio II, doença volumosa, Estádio III/IV). Foram excluídos do estudo os doentes com LF de Grau 3b. Os doentes foram aleatorizados de 1:1 para receberem Gazyvaro (n=601 doentes) ou rituximab (n=601 doentes) em associação com quimioterapia (bendamustina, CHOP ou CVP) seguido de manutenção com Gazyvaro ou rituximab para os doentes que responderam completa ou parcialmente.

Gazyvaro foi administrado por perfusão intravenosa numa dose de 1000 mg nos Dias 1, 8 e 15 do Ciclo 1, no Dia 1 dos ciclos subsequentes. No total, foram administrados seis ciclos de Gazyvaro (a cada 28 dias) em associação com seis ciclos de bendamustina, e foram administrados um total de oito ciclos de Gazyvaro (a cada 21 dias) em associação com seis ciclos de CHOP ou oito ciclos de CVP. Gazyvaro foi administrado previamente à quimioterapia. A bendamustina foi administrada por via intravenosa nos Dias 1 e 2 para todos os ciclos de tratamento (Ciclos 1-6) a 90 mg/m^2/dia quando administrada em associação com Gazyvaro. Foi administrada a dosagem standard de CHOP e CVP. Depois dos Ciclos 6-8, em associação com quimioterapia, os doentes que responderam à terapêutica receberam manutenção com Gazyvaro a cada 2 meses até progressão da doença ou durante até 2 anos.

Os dados demográficos e características da *baseline* estavam bem equilibrados entre os braços de tratamento; a idade mediana foi de 59 anos, 81% eram caucasianos, 53% do sexo feminino, 79% tinham um índice FLIPI ≥ 2 e 7 % tinham doença em Estádio II (volumoso), 35% em Estádio III e 57% em Estádio IV, 44% tinham doença volumosa (> 7 cm), 34% tinham pelo menos um sintoma-B no início e 97% tinham um estado de performance ECOG de 0-1 no início. 57% receberam bendamustina, 33% receberam CHOP e 10% receberam quimioterapia com CVP.

Os resultados de eficácia para os doentes com LF não tratado previamente estão resumidos na Tabela 10. Na Figura 5 são mostradas as curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (PFS).

Tabela 10 Resumo da eficácia em doentes com LF não tratados previamente no estudo BO21223/GALLIUM

	Rituximab + Quimioterapia seguido de manutenção com rituximab N=601	**Gazyvaro + Quimioterapia seguido de manutenção com Gazyvaro N=601**
Objetivo Primário		
Análise primária da PFS avaliada pelo investigador[§] (PFS-INV)		
Número (%) de doentes com acontecimento	144 (24,0%)	101 (16,8%)
HR [IC 95%]	0,66 [0,51; 0,85]	
Valor de p (Teste Log-Rank, estratificado*)	0,0012	
PFS estimada a 3 anos [%] [IC 95%]	73,3 [68,8; 77,2]	80,0 [75,9; 83,6]
Análise final da PFS-INV[§§]		
Número (%) de doentes com acontecimento	244 (40,6%)	206 (34,3%)
HR [IC 95%]	0,77 [0,64; 0,93]	
Valor de p (Teste Log-Rank, estratificado*)	0,0055	
PFS estimada a 3 anos [%] [IC 95%]	75,5 [71,8; 78,9]	82,4 [79,0; 85,3]
PFS estimada a 7 anos [%] [IC 95%]	55,7 [51,3; 59,9]	63,4 [59,0; 67,4]
Objetivos finais		
Análise primária da PFS avaliada pela IRC (PFS-IRC)		
Número (%) de doentes com acontecimento	125 (20,8%)	93 (15,5%)
HR [IC 95%]	0,71 [0,54: 0,93]	
Valor de p (Teste Log-Rank, estratificado*)	0,0138	
Análise primária do tempo até ao tratamento anti-linfoma seguinte[#]		
Número (%) de doentes com acontecimento	111 (18,5%)	80 (13,3%)
HR [IC 95%]	0,68 [0,51; 0,91]	
Valor de p (Teste Log-Rank, estratificado*)	0,0094	
Análise primária da Sobrevivência Global[#]		
Número (%) de doentes com acontecimento	46 (7,7%)	35 (5,8%)
HR [IC 95%]	0,75 [0,49; 1,17][¶]	

	Rituximab + Quimioterapia seguido de manutenção com rituximab N=601	**Gazyvaro + Quimioterapia seguido de manutenção com Gazyvaro N=601**
Valor de p (Teste Log-Rank, estratificado*)	0,21¶	
Análise final da Sobrevivência Global§§		
Número (%) de doentes com acontecimento	86 (14,3%)	76 (12,6%)
HR [IC 95%]	0,86 [0,63; 1,18]	
Valor de p (Teste Log-Rank, estratificado*)	0,36	
Análise primária da Taxa de Resposta Global no final da Indução‡ (avaliada pelo investigador por TAC)** #		
Doentes que responderam (%) (RC, RP)	522 (86,9%)	532 (88,5%)
Diferença na taxa de resposta (%) [IC 95%]	1,7% [-2,1%; 5,5%]	
Valor de p (Teste Cochran-Mantel-Haenszel)	0,33	
Resposta Completa (RC)	143 (23,8%)	117 (19,5%)
Resposta Parcial (RP)	379 (63,1%)	415 (69,1%)

IRC: Comissão de Revisão Independente; PFS: sobrevivência livre de progressão; HR: *hazard ratio*; IC: Intervalo de Confiança,

*Os fatores de estratificação foram regime de quimioterapia, grupo de risco FLIPI para linfoma folicular e região geográfica

§ Nível de significância nesta análise interina/análise primária de eficácia: 0,012, *cut-off* dos dados a 31 de janeiro de 2016, mediana do tempo de observação de 34/35 meses

§§ Análise final, *cut-off* dos dados a 30 julho de 2021, mediana do tempo de observação de 94 meses

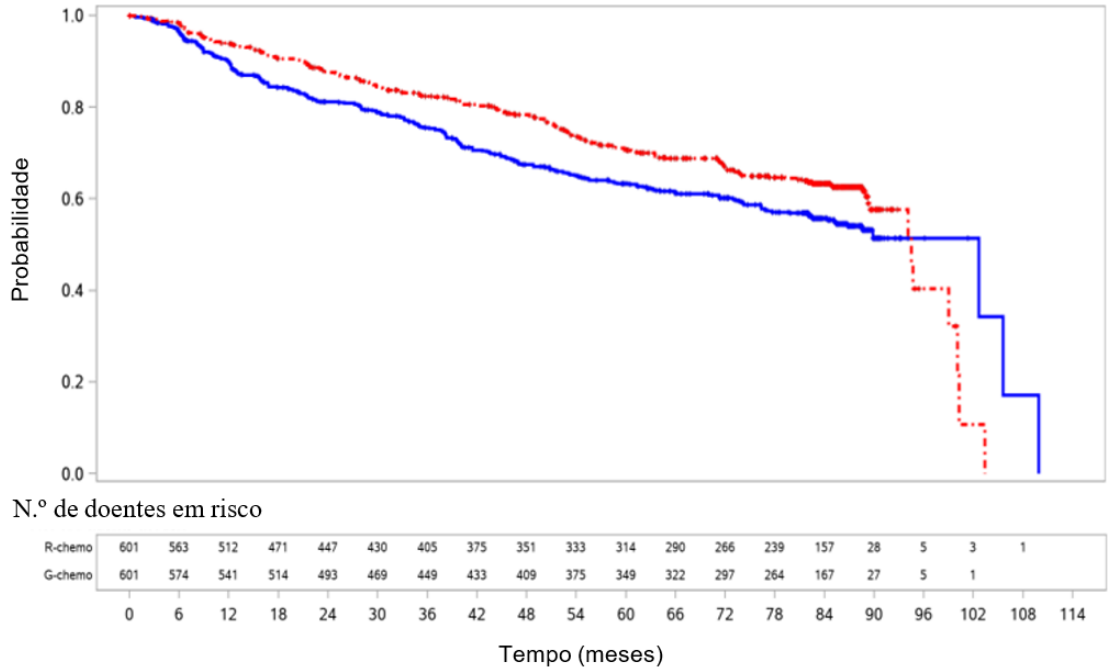
¶ Dados ainda não maduros. A mediana não foi alcançada no momento da análise

não ajustado para multiplicidade

**Avaliado de acordo com os critérios modificados de Cheson 2007

‡ Final da indução = fim da fase de indução, não inclui a monoterapia de manutenção

Figura 5 Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão avaliada pelo INV em doentes com LF não tratado previamente (Estudo BO21223/GALLIUM), análise final*



R-chemo: Rituximab mais quimioterapia, G-chemo: Gazyvaro mais quimioterapia, HR: hazard ratio, IC: intervalo de confiança
* Análise final, *cut-off* dos dados a 30 de julho de 2021, mediana do tempo de observação de 94 meses

Resultados das análises de subgrupos
Os resultados das análises de subgrupos (não ajustados para multiplicidade) foram, no geral, consistentes com os resultados observados na população LF, suportando a robustez do resultado geral (análise primária, *cut-off* dos dados a 31 de janeiro de 2016). Os subgrupos avaliados incluíram IPI, FLIPI, Doença volumosa, Sintomas B no início, Estádio de Ann Arbor e ECOG inicial. Nos doentes com FLIPI 0-1 (baixo risco), não foram observadas diferenças entre Gazyvaro mais quimioterapia e rituximab mais quimioterapia (HR PFS avaliada pelo INV 1,17 (IC 95% 0,63;2,19, 40 acontecimentos PFS). Este subgrupo corresponde a 21% (253/ 1202) da população LF ITT e apresentou 16,3% (40/ 245) dos acontecimentos de PFS. Adicionalmente, análises exploratórias de PFS a subgrupos dos regimes de quimioterapia (bendamustina, CHOP e CVP) foram consistentes com os resultados observados na população Gazyvaro mais quimioterapia. Os HRs observados pelo subgrupo de quimioterapia foram os seguintes: CHOP (n=398): HR 0,77 (IC 95%: 0,50; 1,20), CVP (n=118): HR 0,63 (IC 95%: 0,32; 1,21), e bendamustina (n=686): HR 0,61 (IC 95%: 0,43; 0,86).

Resultados Reportados pelo Doente
Tendo por base o questionário de FACT-Lym recolhido durante as fases de tratamento e seguimento, os doentes de ambos os braços de tratamento apresentou melhoria clínica significativa dos sintomas relacionados com o linfoma, definida por um aumento de ≥ 3 pontos a partir do início na subescala de Linfoma, por um aumento de ≥ 6 pontos a partir do início na subescala FACT-Lym TOI (Trial Outcomes Index) e por um aumento ≥ 7 pontos a partir do início na subescala FACT-Lym pontuação total. As pontuações de utilidade EQ-5D foram semelhantes no início, durante o tratamento e seguimento. Não foram observadas diferenças significativas entre os braços nos HRQOL ou medidas do estado de saúde.
Devido ao desenho aberto, os resultados reportados pelos doentes devem ser interpretados com cautela.

Doentes com linfoma folicular que não responderam ou que progrediram durante ou até 6 meses após tratamento com rituximab ou regime contendo rituximab (estudo GAO4753g/GADOLIN).

Num estudo clínico de fase III, aberto, multicêntrico, aleatorizado (GAO4753g/GADOLIN), foram avaliados 396 doentes com LNHi, que não responderam durante o tratamento ou que progrediram em 6 meses após a última dose de rituximab ou regime contendo rituximab (incluindo rituximab em

monoterapia como parte do tratamento de indução ou manutenção). Os doentes foram aleatorizados de 1:1 para receberem bendamustina (B) sozinha (n=202) ou Gazyvaro em associação com bendamustina (G+B) (n=194) durante 6 ciclos, cada um com duração de 28 dias. Os doentes no braço de G+B que não tiveram progressão de doença (ou seja, doentes com resposta completa (CR), resposta parcial (PR) ou doença estável (SD)) no final da indução continuaram a receber a manutenção com Gazyvaro, uma vez a cada dois meses durante 2 anos ou até progressão da doença (o que ocorrer primeiro). Os doentes foram estratificados de acordo com a região, subtipo de LNHi (folicular *versus* não folicular), tipo de refratoriedade ao rituximab (quer refratário a rituximab prévio em monoterapia ou rituximab em associação com quimioterapia) e o número de terapêuticas prévias (≤2 *versus* >2).

Os dados demográficos e características da baseline estavam bem equilibrados entre os braços de tratamentos (idade mediana de 63 anos, a maioria era caucasiana [88%] e do sexo masculino [58%]). A maioria dos doentes tinha linfoma folicular (81%). A mediana de tempo desde o diagnóstico inicial era de 3 anos e o número mediano de terapêuticas anteriores era de 2 (variação de 1 a 10); 44% dos doentes tinham recebido 1 terapêutica prévia e 34% dos doentes tinham recebido 2 terapêuticas prévias.

Gazyvaro foi administrado por perfusão intravenosa numa dose de 1000 mg nos Dias 1, 8 e 15 do Ciclo 1, no Dia 1 dos Ciclos 2-6 e nos doentes que não apresentaram progressão de doença, uma vez a cada dois meses durante 2 anos ou até progressão da doença (o que ocorrer primeiro). A bendamustina foi administrada por via intravenosa nos Dias 1 e 2 em todos os ciclos de tratamento (Ciclos 1-6) a 90 mg/m^2/dia quando administrada em associação com Gazyvaro ou 120 mg/m^2/dia quando administrada isoladamente. Em doentes tratados com G+B, 79,4% receberam todos os seis ciclos de tratamento comparado com 66,7% dos doentes do braço de B.

A análise primária, com base na avaliação da Comissão de Revisão independente (IRC), demonstrou uma redução, estatisticamente significativa, de 45% no risco de progressão da doença ou morte, em doentes com LNHi a receber G+B, seguido de manutenção com Gazyvaro, comparado com doentes a receber apenas bendamustina. A redução no risco de progressão de doença ou morte observada na população com LNHi deve-se ao subgrupo de doentes com LF. A maioria dos doentes no estudo GAO4753g apresentava LF (81,1%). Os resultados de eficácia da análise primária na população com LF estão apresentados na Tabela 11 e nas Figuras 6 e 8. 11,6% dos doentes apresentava linfoma de zona marginal (MZL) e 7,1% linfoma linfocítico pequeno (SLL). Na população não-LF, o HR para a PFS avaliada por IRC foi de 0,94 [IC 95%: 0,49; 1,90]. Não se puderam tirar conclusões definitivas relativamente à eficácia nas subpopulações de MZL e SLL.

Na análise final, a mediana do tempo de observação foi 45,9 meses (intervalo: 0 – 100,9 meses) para doentes com LF no braço B e 57,3 meses (intervalo: 0,4 – 97,6 meses) para doentes no braço G+B, representando uma mediana de seguimento adicional de 25,6 meses e 35,2 meses nos braços B e G+B, respetivamente, desde a análise primária. Apenas os objetivos avaliados pelo investigador (INV) foram reportados na análise final, visto que as avaliações por IRC não continuaram. Em geral, os resultados de eficácia avaliados pelo investigador foram consistentes com os observados na análise primária. A sobrevivência global (OS) em doentes com LF foi estável com seguimentos mais longos (ver Figura 7); o HR para o risco de morte foi de 0,71 (IC 95%: 0,51; 0,98).

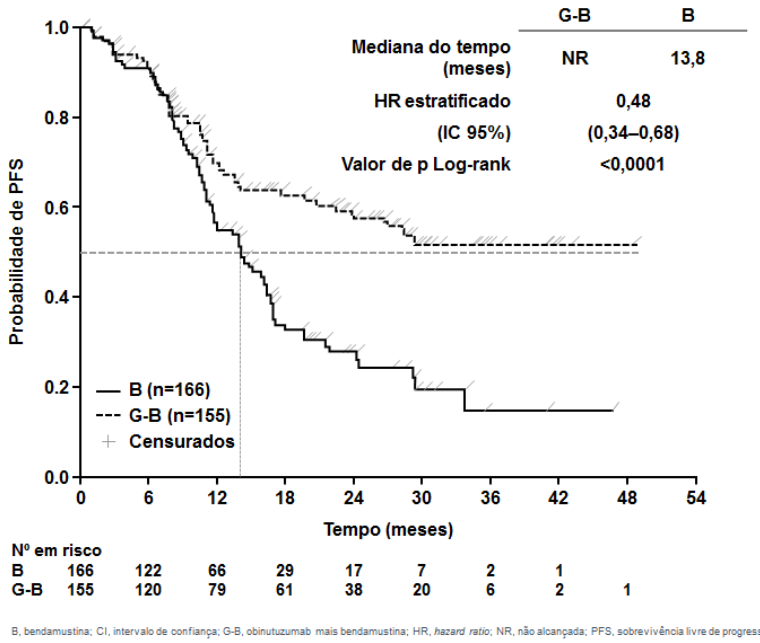
Tabela 11 Resumo da análise primária de eficácia em doentes com LF[#] do estudo GAO4753g/GADOLIN

	Bendamustina N=166	**Gazyvaro + Bendamustina seguido de manutenção com Gazyvaro N= 155**
	Mediana do tempo de observação: 20 meses	**Mediana do tempo de observação: 22 meses**
Objetivo Primário na população de LF		
PFS avaliada por IRC (PFS-IRC)		
Número de doentes (%) com acontecimento	90 (54,2%)	54 (34,8%)
Mediana do tempo para o acontecimento (meses, IC 95%)	13,8 (11,4; 16,2)	NR (22,5;-)
HR (IC 95%)	0,48 (0,34; 0,68)	
Valor de p (teste Log-Rank, estratificado*)	<0,0001	
Objetivos Secundários		
PFS avaliada pelo investigador (PFS-INV)		
Número de doentes (%) com acontecimento	102 (61,4%)	62 (40,0%)
Mediana do tempo para o acontecimento (meses, IC 95%)	13,7 (11,0; 15,5)	29,2 (17,5;-)
HR (IC 95%)	0,48 (0,35; 0,67)	
Valor de p (teste Log-Rank, estratificado*)	<0,0001	
Melhor Resposta Global (BOR) (avaliada por IRC)[§]		
Nº de doentes incluídos na análise	161	153
Respondedores (%) (CR/PR)	124 (77,0%)	122 (79,7%)
Diferença na taxa de resposta (IC 95%)	2,72 (-6,74; 12,18)	
Valor de p (teste de *Cochran-Mantel-Haenszel*)	0,6142	
Respondedores Completos (%)	31 (19,3%)	24 (15,7%)
Respondedores Parciais (%)	93 (57,8%)	98 (64,1%)
Doença Estável (%)	18 (11,2%)	13 (8,5%)
Duração da resposta (DOR) (avaliada por IRC)		
Nº de doentes incluídos na análise	127	122
Nº de doentes (%) com acontecimento	74 (58,3%)	36 (29,5%)
Mediana de duração (meses) de resposta (DOR) (IC 95%)	11,9 (8,8; 13,6)	NR (25,4;-)
HR (IC 95%)	0,36 (0,24; 0,54)	
Sobrevivência Global (ainda não maduro)		
Número de doentes (%) com acontecimento	36 (21,7%)	25 (16,1%)
Mediana de duração do acontecimento (meses)	NR	NR
HR (IC 95%)	0,71 (0,43, 1,19)	
Valor de p (teste Log-Rank, estratificado*)	0,1976	

IRC: Comissão de Revisão Independente; PFS: sobrevivência livre de progressão; HR: *hazard ratio*; IC: Intervalo de Confiança, NR = Não alcançada

[#] Doentes com LF que não responderam ou progrediram durante ou até 6 meses após tratamento com rituximab ou regime contendo rituximab
*Os fatores de estratificação para análise foram o tipo de refratário (rituximab em monoterapia *vs.* rituximab + quimioterapia) e terapêuticas prévias (≤ 2 *vs.* >2). Folicular *versus* não folicular foi também um fator de estratificação para o estudo, mas não é aplicável na análise de subgrupos de doentes com LF.
§ Melhor resposta nos 12 meses após início da terapêutica

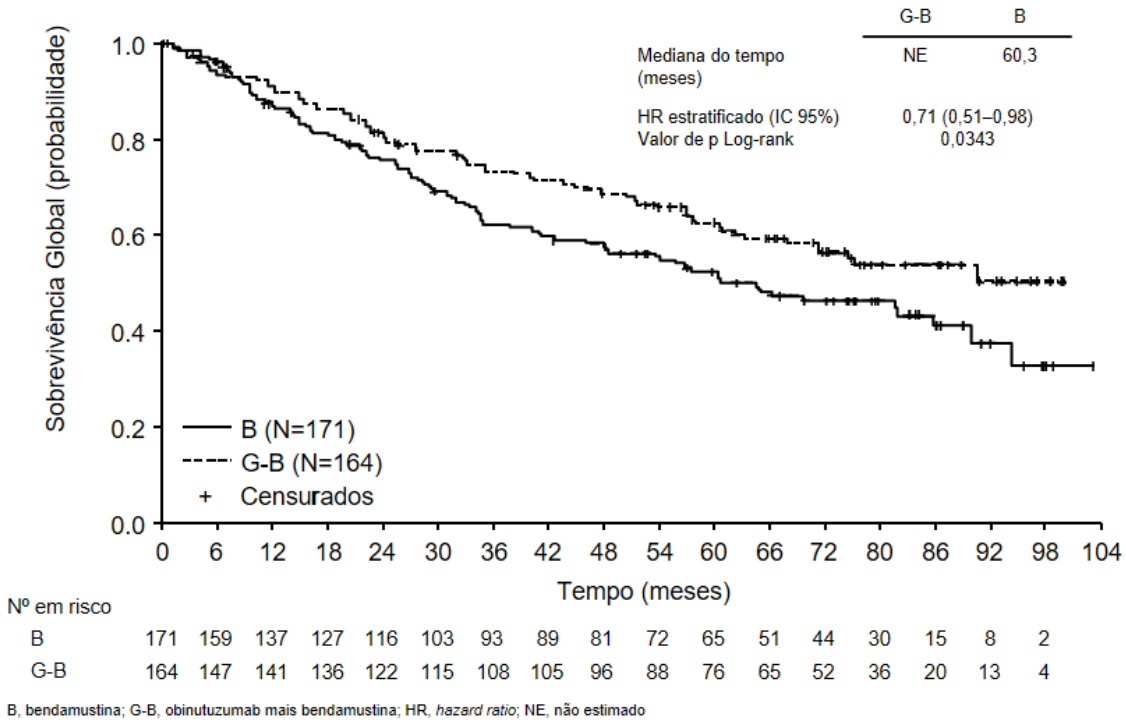
Figura 6 Curva de Kaplan-Meier da PFS avaliada pela IRC em doentes com LF[#] (Estudo GAO4753g/GADOLIN)



B, bendamustina; CI, intervalo de confiança; G-B, obinutuzumab mais bendamustina; HR, *hazard ratio*; NR, não alcançada; PFS, sobrevivência livre de progressão

[#] Doentes com LF que não responderam ou progrediram durante ou até 6 meses após tratamento com rituximab ou regime contendo rituximab

Figura 7 Curva de Kaplan-Meier da Sobrevivência Global em doentes com LF na análise final (Estudo GAO4753g/GADOLIN)

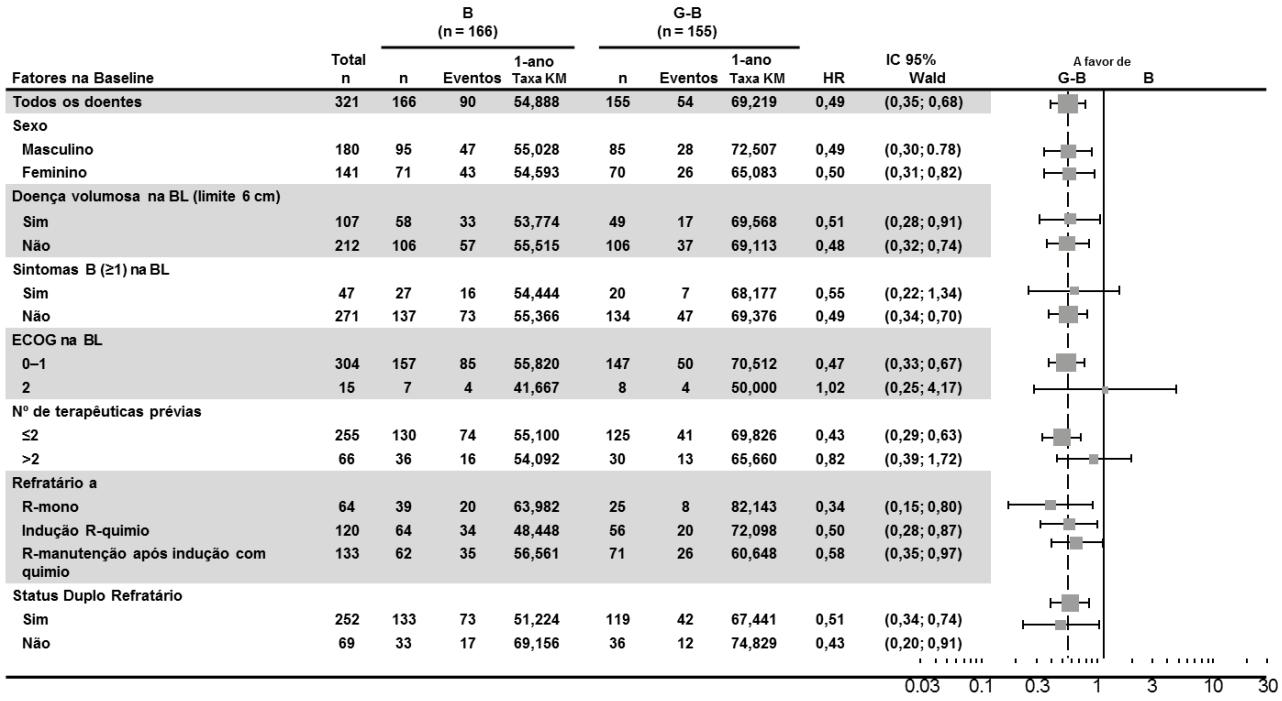


B, bendamustina; G-B, obinutuzumab mais bendamustina; HR, *hazard ratio*; NE, não estimado

Resultados das análises de subgrupos

Os resultados das análises de subgrupos foram, no geral, consistentes com os resultados observados na população de LF, suportando a robustez do resultado global.

Figura 8 PFS avaliada pela IRC por subgrupo de doentes em LF*# (Estudo GAO4753g/GADOLIN)



Fatores na Baseline	Total n	B (n = 166) n	B Eventos	B 1-ano Taxa KM	G-B (n = 155) n	G-B Eventos	G-B 1-ano Taxa KM	HR	IC 95% Wald
Todos os doentes	321	166	90	54,888	155	54	69,219	0,49	(0,35; 0,68)
Sexo									
Masculino	180	95	47	55,028	85	28	72,507	0,49	(0,30; 0.78)
Feminino	141	71	43	54,593	70	26	65,083	0,50	(0,31; 0,82)
Doença volumosa na BL (limite 6 cm)									
Sim	107	58	33	53,774	49	17	69,568	0,51	(0,28; 0,91)
Não	212	106	57	55,515	106	37	69,113	0,48	(0,32; 0,74)
Sintomas B (≥1) na BL									
Sim	47	27	16	54,444	20	7	68,177	0,55	(0,22; 1,34)
Não	271	137	73	55,366	134	47	69,376	0,49	(0,34; 0,70)
ECOG na BL									
0–1	304	157	85	55,820	147	50	70,512	0,47	(0,33; 0,67)
2	15	7	4	41,667	8	4	50,000	1,02	(0,25; 4,17)
Nº de terapêuticas prévias									
≤2	255	130	74	55,100	125	41	69,826	0,43	(0,29; 0,63)
>2	66	36	16	54,092	30	13	65,660	0,82	(0,39; 1,72)
Refratário a									
R-mono	64	39	20	63,982	25	8	82,143	0,34	(0,15; 0,80)
Indução R-quimio	120	64	34	48,448	56	20	72,098	0,50	(0,28; 0,87)
R-manutenção após indução com quimio	133	62	35	56,561	71	26	60,648	0,58	(0,35; 0,97)
Status Duplo Refratário									
Sim	252	133	73	51,224	119	42	67,441	0,51	(0,34; 0,74)
Não	69	33	17	69,156	36	12	74,829	0,43	(0,20; 0,91)

Apresentação de HR não estratificado. Eixo-X na escala logaritmica.
B, bendamustina; BL, baseline; quimio, quimioterapia; CI, intervalo de confiança; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; G-B, obinutuzumab mais bendamustina; HR, *hazard ratio*; KM, Kaplan-Meier; R-quimio, rituximab mais quimioterapia; R-manutenção, rituximab manutenção; R-mono, rituximab em monoterapia

*análises pré-especificadas realizadas na população com intenção de tratar (ITT) foram repetidas na população de LF; a análise do status refratário duplo (i.e. sem resposta ou com progressão da doença durante ou nos 6 meses após a última dose de um regime baseado em agente alquilante) foi exploratória.

Doentes com LF que não responderam ou progrediram durante ou até 6 meses após tratamento com rituximab ou regime contendo rituximab

Estudo MO40597 (GAZELLE) de Perfusão de Curta Duração

A segurança da perfusão de curta (aproximadamente 90 minutos) duração (PCD) de obinutuzumab administrado em associação com quimioterapia CHOP, CVP ou bendamustina, foi avaliada num estudo multicêntrico, aberto, de braço único, em 113 doentes com linfoma folicular avançado não tratado previamente (estudo MO40597/GAZELLE).
Os doentes receberam o primeiro ciclo de obinutuzumab numa velocidade de perfusão habitual no Dia 1, 8 e 15 do Ciclo 1. Doentes que não tiveram qualquer RRP de Grau ≥ 3 durante o primeiro ciclo receberam PCD desde o Ciclo 2 e em diante.
O objetivo primário do estudo foi a proporção de doentes que tiveram uma RRP de Grau ≥ 3 associada com a PCD durante o Ciclo 2, entre aqueles que tinham previamente recebido 3 administrações de obinutuzumab numa velocidade de perfusão habitual durante o Ciclo 1 sem terem RRP de Grau ≥ 3. Não foram observadas RRPs de Grau ≥ 3 entre os doentes que receberam PCD no Ciclo 2. Após o Ciclo 2, apenas um doente teve uma RRP de Grau 3 (hipertensão no Ciclo 5). Ver secção 4.8. Efeitos indesejáveis.

Resultados reportados pelos doentes

Devido ao desenho aberto, os resultados reportados pelos doentes devem ser interpretados com cautela. Com base no questionário FACT-Lym e na escala de índice EQ-5D, recolhidos durante os períodos de tratamento e seguimento, a qualidade de vida relacionada com a saúde foi, geralmente, mantida no estudo principal, sem diferenças relevantes entre os braços. No entanto, em doentes com LF, a adição de Gazyvaro à bendamustina atrasou o tempo de redução da qualidade de vida relacionada com a saúde em 2,2 meses, tal como medido pela pontuação FACT-Lym TOI (mediana de 5,6 *versus* 7,8 meses para B e G+B respetivamente, HR = 0,83; IC 95%: 0,60-1,13).

Imunogenicidade

Os resultados dos testes de imunogenicidade são muito dependentes de diversos fatores, incluindo a sensibilidade e especificidade, metodologia do ensaio, robustez do ensaio face às quantidades de Gazyvaro/anticorpo em circulação, manuseamento da amostra, altura da recolha da amostra, medicação concomitante e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos anti-Gazyvaro com a incidência de anticorpos contra outros medicamentos pode ser enganadora.

Os doentes no estudo principal de LLC, BO21004/CLL11, foram testados, em diversos pontos no tempo, para anticorpos anti-terapêuticos (ATA) para o Gazyvaro. Em doentes tratados com Gazyvaro, 8 em 140 doentes na fase aleatorizada e 2 em 6 no período de inclusão revelaram resultado positivo no teste a ATA, aos 12 meses de seguimento. Destes doentes, nenhum apresentou reações anafiláticas ou de hipersensibilidade consideradas relacionadas com ATA, nem a resposta clínica foi afetada.

Não foram observados HAHA (Anticorpo Humano Anti-Humano) após o início em doentes com LNHi tratados no estudo GAO4753g/GADOLIN. No estudo BO21223/GALLIUM, 1/565 doente (0,2% dos doentes com uma avaliação após o início) desenvolveu HAHA após completar a indução. Apesar de a significância clínica do HAHA ser desconhecida, não pode ser excluída uma potencial correlação entre HAHA e o curso clínico.

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Gazyvaro em todos os subgrupos da população pediátrica na LLC e LF (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Desenvolveu-se um modelo de farmacocinética (PK) populacional para analisar os dados de PK em 469 doentes com LNHi, 342 com LLC e 130 com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) a partir de estudos de fase I, fase II e fase III, que receberam obinutuzumab em monoterapia ou em associação com quimioterapia.

Absorção

Obinutuzumab é administrado por via intravenosa, pelo que a absorção não é aplicável. Não se realizaram estudos com outras vias de administração. A partir do modelo de PK populacional, após a perfusão do Ciclo 6 Dia 1 em doentes com LLC, a mediana estimada do valor da C_{max} foi de 465,7 µg/ml e a do valor da AUC(τ) foi 8961 µg•dia/ml; em doentes com LNHi a mediana estimada do valor da C_{max} foi de 539,3 µg/ml e o valor da AUC(τ) foi 10956 µg•dia/ml.

Distribuição

Após administração intravenosa, o volume de distribuição do compartimento central (2,98 l em doentes com LLC e 2,97 em doentes com LNHi) aproxima-se do volume sérico, o que indica que a distribuição se restringe, em grande medida, ao plasma e líquido intersticial.

Biotransformação

O metabolismo do obinutuzumab não foi estudado diretamente. Os anticorpos são eliminados essencialmente por catabolismo.

Eliminação

A depuração do obinutuzumab foi de, aproximadamente, 0,11 l/dia em doentes com LLC e 0,08 l/dia em doentes com LNHi, com uma mediana do t½ de eliminação de 26,4 dias em doentes com LLC e 36,8 dias em doentes com LNHi. A eliminação do obinutuzumab compreende duas vias paralelas de depuração, uma via de depuração linear e uma via de depuração não-linear, que se alteram em função do tempo. Durante o tratamento inicial, predomina a via de depuração não-linear, variável com o tempo, sendo consequentemente a principal via de eliminação. Com a continuação do tratamento, o impacto desta via diminui e predomina a via de depuração linear. Isto sugere a eliminação do fármaco mediada pelo alvo (TMDD ou *Target-mediated drug disposition*), através da qual a abundância inicial de células CD20 causa uma remoção rápida de obinutuzumab da circulação. No entanto, assim que a maioria das células CD20 se encontram ligadas ao obinutuzumab, o impacto da TMDD na PK é minimizado.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Na análise farmacocinética populacional, verificou-se que o sexo era uma covariável que explicava alguma da variabilidade entre doentes, com a depuração no estado de equilíbrio (CLss) 22% mais elevada e um volume de distribuição (V) 19% maior nos homens. No entanto, os resultados da análise populacional mostraram que as diferenças na exposição não são significativas (com uma mediana estimada da AUC e C_{max} em doentes com LLC de 11282 µg•d/ml e 578,9 µg/ml nas mulheres e 8451 µg•d/ml e 432,5 µg/ml nos homens, respetivamente no Ciclo 6 e AUC e C_{max} em doentes com LNHi de 13172 µg•d/ml e 635,7 µg/ml nas mulheres e 9769 µg•d/ml e 481,3 µg/ml nos homens, respetivamente), indicando que não há necessidade de ajuste da dose em função do sexo.

Idosos

A análise farmacocinética populacional do obinutuzumab mostrou que a idade não afetou a farmacocinética do obinutuzumab. Não se observaram diferenças significativas na farmacocinética do obinutuzumab entre os doentes com idade < 65 anos (n=375), os doentes com idade entre 65-75 anos (n=265) e os doentes com idade > 75 anos (n=171).

População pediátrica

Não se realizaram estudos para investigar a farmacocinética do obinutuzumab em doentes pediátricos.

Compromisso renal

A análise farmacocinética populacional do obinutuzumab mostrou que a depuração da creatinina não afeta a farmacocinética do obinutuzumab. Os parâmetros farmacocinéticos do obinutuzumab em doentes com compromisso renal ligeiro (CrCl 50-89 ml/min, n=464) ou moderado (CrCl 30 to 49 ml/min, n=106) foram similares aos dos doentes com função renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min, n=383). Os dados farmacocinéticos obtidos em doentes com insuficiência renal grave (CrCl 15-29 ml/min) são limitados (n=8), pelo que não se pode estabelecer uma recomendação de dose.

Compromisso hepático

Não se realizou nenhum estudo farmacocinético formal em doentes com compromisso hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não se realizaram estudos para estabelecer o potencial carcinogénico do obinutuzumab.

Não se realizaram estudos específicos em animais para avaliar o efeito do obinutuzumab na fertilidade. Em estudos de toxicidade de dose repetida realizados em macacos cynomolgus, o obinutuzumab não teve efeitos adversos nos órgãos reprodutivos dos machos ou das fêmeas.

Um estudo alargado da toxicidade no desenvolvimento pré e pós-natal (ePPND) em macacas cynomolgus grávidas mostrou não haver indícios de efeitos teratogénicos. No entanto, a administração semanal de obinutuzumab, desde o dia 20 após o coito até ao parto, resultou numa depleção completa das células B nas crias recém-nascidas de macacas, para doses intravenosas semanais de 25 e 50 mg/kg (2-5 vezes a exposição clínica com base na C_{max} e AUC) de obinutuzumab. A exposição das crias no dia 28 após o parto sugere que o obinutuzumab pode atravessar a barreira placentária. As concentrações séricas nas crias no dia 28 após o parto eram da ordem da concentração sérica nas progenitoras, enquanto as concentrações no leite, no mesmo dia, eram muito baixas (menos de 0,5% dos níveis séricos maternos correspondentes) o que sugere que a exposição das crias deve ter ocorrido no útero. A contagem das células B regressou aos níveis normais e a função imunológica foi restaurada em 6 meses após o parto.

Num estudo de 26 semanas em macacos cynomolgus, observaram-se reações de hipersensibilidade que foram atribuídas ao reconhecimento do anticorpo humanizado estranho pelos macacos cynomolgus (0,7-6 vezes a exposição clínica baseada na C_{max} e na AUC, no estado de equilíbrio, após a administração semanal de 5, 25 e 50 mg/kg). Os efeitos incluíram reações anafiláticas agudas ou anafilactoides e uma prevalência aumentada de inflamação sistémica e infiltrados, consistente com reações de hipersensibilidade mediadas por imunocomplexos, tais como arterite/periarterite, glomerulonefrite e inflamação serosa/adventícia. Estas reações levaram à eutanásia não programada de 6/36 animais tratados com obinutuzumab durante as fases de tratamento e de recuperação; estas alterações foram parcialmente reversíveis. Não se observou toxicidade renal com relação causal com o obinutuzumab em humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratada
Trealose di-hidratada
Poloxamero 188
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos.

Após a diluição

Após diluição, foi demonstrada a estabilidade química e física em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), para concentrações de 0,4 mg/ml a 20 mg/ml durante 24 horas a 2°C a 8°C, seguidas de 48 horas (incluindo o tempo de perfusão) a ≤ 30°C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução preparada para perfusão deve ser usada imediatamente. Se não for usada imediatamente, o tempo e as condições após a abertura, antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e não deveriam, em princípio, ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C, exceto se a diluição tiver ocorrido em condições de assepsia controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

40 ml de concentrado num frasco para injetáveis de 50 ml (vidro tipo I, transparente) com rolha (borracha butílica). Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para diluição
Gazyvaro deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica. Não agitar o frasco para injetáveis. Usar uma agulha e uma seringa estéreis para preparar Gazyvaro.

Para os ciclos 2-6 na LLC e todos os ciclos no LF
Retirar 40 ml de concentrado do frasco para injetáveis e diluir em saco de perfusão de cloreto de polivinilo (PVC) ou poliolefina (não-PVC) contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Para LLC apenas – Ciclo 1
Para garantir a diferenciação dos dois sacos para perfusão necessários para a administração da dose inicial de 1000 mg, recomenda-se a utilização de sacos de diferentes tamanhos para distinguir entre a dose de 100 mg para o Ciclo 1 Dia 1 e a dose de 900 mg para o Ciclo 1 Dia 1 (continuado) ou o Dia 2. Para preparar os dois sacos para perfusão, retirar 40 ml de concentrado do frasco para injetáveis e diluir 4 ml num saco para perfusão de 100 ml, de PVC ou de poliolefina não-PVC, e os restantes 36 ml num saco para perfusão de 250 ml, de PVC ou de poliolefina não-PVC, contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Identifique claramente cada saco para perfusão. Para as condições de conservação dos sacos para perfusão, ver secção 6.3.

Dose de Gazyvaro a administrar	**Quantidade necessária de concentrado de Gazyvaro**	**Dimensão do saco para perfusão em PVC ou poliolefina não-PVC**
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Não utilize outros diluentes, como, por exemplo, solução de glucose (5%) (ver secção 6.2).

Para misturar a solução, o saco deve ser invertido cuidadosamente para evitar a formação excessiva de espuma. A solução diluída não deve ser agitada nem congelada.

Antes da sua administração, os medicamentos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente para deteção de eventuais partículas ou coloração anómala.

Não se observaram incompatibilidades entre Gazyvaro, em concentrações da ordem de 0,4 mg/ml a 20,0 mg/ml, após a diluição de Gazyvaro com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0.9%) e:

- sacos de PVC, polietileno (PE), polipropileno ou poliolefina
- dispositivos para perfusão de PVC, poliuretano (PUR) ou PE
- filtros em linha opcionais com superfícies de contacto com o produto de poliéter-sulfona (PES), uma torneira de 3 vias em policarbonato (PC), e cateteres em poliéter-uretano (PEU).

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/937/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de julho de 2014
Data da última renovação: 02 de abril de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1 de setembro de 2022

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Alemanha

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gazyvaro 1000 mg concentrado para solução para perfusão
obinutuzumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 40 ml de concentrado contém 1000 mg de obinutuzumab, correspondente a uma concentração de 25 mg/ml, antes da diluição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratada
Trealose di-hidratada
Poloxamero 188
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1000 mg/40 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para uso intravenoso após diluição
Não agitar o frasco para injetáveis

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C-8°C)
Não congelar
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/937/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Gazyvaro 1000 mg concentrado para solução para perfusão
obinutuzumab
Uso intravenoso

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso intravenoso após diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1000 mg/40 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Gazyvaro 1000 mg concentrado para solução para perfusão
obinutuzumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Gazyvaro e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Gazyvaro
3. Como é utilizado Gazyvaro
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Gazyvaro
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Gazyvaro e para que é utilizado

O que é Gazyvaro
Gazyvaro contém a substância ativa obinutuzumab, a qual pertence a um grupo de medicamentos chamados "anticorpos monoclonais". Os anticorpos atuam ligando-se a alvos específicos no seu organismo.

Para que é utilizado Gazyvaro
Gazyvaro pode ser utilizado em adultos para tratar dois tipos diferentes de cancro

- **Leucemia linfocítica crónica** (também chamada "LLC")
  - Gazyvaro é utilizado em doentes que ainda não receberam nenhum tratamento para a LLC e que têm outros problemas de saúde que tornam improvável que tolerem uma dose completa de outro medicamento para tratar a LLC, chamado fludarabina.
  - Gazyvaro é utilizado em conjunto com outro medicamento para o cancro, chamado clorambucilo.

- **Linfoma folicular** (também chamado "LF")
  - Gazyvaro é utilizado em doentes que não receberam nenhum tratamento para o LF
  - Gazyvaro é utilizado em doentes que receberam anteriormente, pelo menos, um tratamento com um medicamento chamado rituximab e cujo LF tenha voltado ou piorado durante ou após este tratamento.
  - No início do tratamento para o LF, Gazyvaro é utilizado em conjunto com outros medicamentos para o cancro.
  - Em seguida, Gazyvaro pode ser utilizado isoladamente durante até 2 anos como "tratamento de manutenção".

Como atua Gazyvaro
- LLC e LF são tipos de cancro que afetam os glóbulos brancos chamados "linfócitos B". Os "linfócitos B" afetados multiplicam-se demasiado depressa e vivem demasiado tempo. Gazyvaro liga-se a alvos da superfície dos "linfócitos B" afetados, causando a sua destruição.
- Quando Gazyvaro é administrado a doentes com LLC ou LF, juntamente com outros medicamentos para o cancro, diminui o tempo que a sua doença demora a piorar.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Gazyvaro

Não pode receber Gazyvaro:
- se tem alergia ao obinutuzumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe administrarem Gazyvaro.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou enfermeiro antes do tratamento com Gazyvaro se:
- tem uma infeção, ou teve uma infeção no passado, que durou muito tempo ou que está sempre a regressar
- já alguma vez tomou, ou lhe administraram, medicamentos com efeito no seu sistema imunitário (como quimioterapia ou imunossupressores)
- se está a fazer tratamento para a tensão arterial elevada ou medicamentos para tornar o sangue mais líquido – o seu médico pode ter que alterar a forma como os toma
- alguma vez teve uma doença de coração
- alguma vez teve problemas no cérebro (tais como problemas de memória, dificuldade de movimento ou sentir sensações no seu corpo, problemas de visão)
- alguma vez teve problemas respiratórios ou pulmonares
- alguma vez teve "hepatite B" – um tipo de doença do fígado
- tem uma vacina em atraso ou se sabe que pode precisar de ser vacinado num futuro próximo.

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber Gazyvaro.

Tome atenção aos seguintes efeitos indesejáveis
Gazyvaro pode causar alguns efeitos indesejáveis graves que precisa de informar de imediato o seu médico ou enfermeiro. Estes incluem:

Reações relacionadas com a perfusão

- Se desenvolver alguma das reações relacionadas com a perfusão indicadas no princípio da secção 4, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro. As reações relacionadas com a perfusão podem ocorrer durante a perfusão ou até 24 horas após a perfusão.
- Se desenvolver uma reação relacionada com a perfusão, pode precisar de tratamento adicional ou a perfusão pode ter que ser abrandada ou interrompida. A perfusão poderá prosseguir depois de os sintomas se resolverem ou abrandarem. É mais provável que estas reações ocorram durante a primeira perfusão.

O seu médico pode decidir interromper o tratamento com Gazyvaro se tiver uma reação à perfusão muito intensa.

- Antes de cada perfusão de Gazyvaro, vai receber medicação que ajuda a diminuir possíveis reações relacionadas com a perfusão ou "síndrome de lise tumoral". A síndrome de lise tumoral é uma complicação potencialmente fatal, que é causada por alterações químicas no sangue resultantes da degradação das células cancerosas que foram destruídas (ver secção 3).

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (também chamada "LMP")
- A LMP é uma infeção cerebral muito rara e potencialmente fatal que foi notificada em muito poucos doentes que foram tratados com Gazyvaro.
- Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver perda de memória, dificuldade em falar, dificuldade em andar ou se tiver problemas com a sua visão.
- Se já tinha algum destes sintomas antes do tratamento com Gazyvaro, informe imediatamente o seu médico se sentir alguma alteração nesses sintomas. Pode precisar de tratamento médico.

Infeções
- Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se tiver quaisquer sinais de infeção após o tratamento com Gazyvaro (ver "Infeções" na secção 4).

Crianças e adolescentes
Não dê Gazyvaro a crianças ou jovens com idade inferior a 18 anos, porque não existe informação sobre o uso nestes grupos etários.

Outros medicamentos e Gazyvaro
Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos que pode obter sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Gravidez
- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe o seu médico ou enfermeiro. Eles irão ajudá-la a ponderar os benefícios de continuar o Gazyvaro e os riscos para o seu bebé.
- Se engravidar durante o tratamento com Gazyvaro, informe o seu médico ou enfermeiro logo que possível. Isto porque o tratamento com Gazyvaro pode afetar a sua saúde ou a do seu bebé.

Amamentação
- Não amamente durante o tratamento com Gazyvaro ou durante 18 meses após terminar o tratamento com Gazyvaro, porque pequenas quantidades do medicamento podem passar para o seu leite materno.

Contraceção
- Utilize um método contracetivo eficaz enquanto está a ser tratada com Gazyvaro.
- Continue a utilizar uma contraceção eficaz durante 18 meses após terminar o tratamento com Gazyvaro.

Condução de veículos e utilização de máquinas
É improvável que Gazyvaro afete a sua capacidade de conduzir veículos, andar de bicicleta ou usar ferramentas ou máquinas. No entanto, se tiver uma reação relacionada com a perfusão (ver secção 4), não conduza, não ande de bicicleta, nem utilize ferramentas ou máquinas até a reação desaparecer.

3. Como é utilizado Gazyvaro

Como é utilizado Gazyvaro
Gazyvaro é administrado sob a supervisão de um médico com experiência neste tipo de tratamento. É administrado gota a gota (perfusão intravenosa) numa veia ao longo de várias horas.

O tratamento com Gazyvaro

Leucemia linfocítica crónica
- Vai receber 6 ciclos de tratamento de Gazyvaro em associação com outro medicamento para o cancro, que se chama clorambucilo. Cada ciclo tem a duração de 28 dias.
- No Dia 1 do seu primeiro ciclo, receberá parte da sua primeira dose de Gazyvaro de 100 miligramas (mg), muito lentamente. O seu médico/enfermeiro vai vigiá-lo atentamente quanto a reações relacionadas com a perfusão.
- Se não tiver nenhuma reação relacionada com a perfusão, após a pequena parte da sua primeira dose, vai poder receber o resto da sua primeira dose (900 mg) no mesmo dia.
- Se tiver alguma reação relacionada com a perfusão após a pequena parte da sua primeira dose, vai receber o resto da sua primeira dose no Dia 2.

Apresenta-se de seguida o esquema habitual.

Ciclo 1 – incluirá três doses de Gazyvaro nos 28 dias:
- Dia 1 – parte da sua primeira dose (100 mg)
- Dia 2 ou Dia 1 (continuado) – resto da primeira dose 900 mg
- Dia 8 – dose completa (1000 mg)
- Dia 15 – dose completa (1000 mg)

Ciclos 2, 3, 4, 5 e 6 – será apenas uma dose de Gazyvaro nos 28 dias:
- Dia 1 – dose completa (1000 mg).

Linfoma folicular
- Vai receber 6 ou 8 ciclos de tratamento de Gazyvaro em associação com outros medicamentos para o cancro. Cada ciclo tem a duração de 28 ou 21 dias, dependendo dos medicamentos para o cancro que são administrados juntamente com Gazyvaro.
- Esta fase de indução será seguida de uma "fase de manutenção" – durante este tempo, vai receber Gazyvaro de 2 em 2 meses durante até 2 anos, desde que a sua doença não progrida. Com base no estado da sua doença após os ciclos de tratamento iniciais, o seu médico irá decidir se irá receber o tratamento na fase de manutenção.
- Apresenta-se de seguida o esquema habitual.

Fase de indução
Ciclo 1 – incluirá três doses de Gazyvaro nos 28 ou 21 dias, dependendo dos medicamentos para o cancro que são administrados juntamente com Gazyvaro:
- Dia 1 – dose completa (1000 mg)
- Dia 8 – dose completa (1000 mg)
- Dia 15 – dose completa (1000 mg).

Ciclos 2-6 ou 2-8 – será apenas uma dose de Gazyvaro nos 28 ou 21 dias, dependendo dos medicamentos para o cancro que são administrados juntamente com Gazyvaro:
- Dia 1 – dose completa (1000 mg).

Fase de manutenção
- Dose completa (1000 mg) de 2 em 2 meses durante até 2 anos, desde que a sua doença não progrida.

Medicamentos administrados antes de cada perfusão
Antes de cada perfusão de Gazyvaro, vão ser-lhe administrados medicamentos para diminuir as hipóteses de ter reações relacionadas com a perfusão ou síndrome de lise tumoral. Estes podem incluir:

- soro
- medicamentos para diminuir a febre
- medicamentos para diminuir as dores (analgésicos)
- medicamentos para diminuir a inflamação (corticosteroides)
- medicamentos para diminuir uma reação alérgica (anti-histamínicos)
- medicamentos para prevenir a síndrome de lise tumoral (tal como o alopurinol).

Se falhar um tratamento com Gazyvaro
Se falhar um tratamento, remarque-o logo que possível. Isto porque, para que este medicamento seja tão eficaz quanto possível, é importante que cumpra o esquema de administração.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Foram notificados com este medicamento os seguintes efeitos indesejáveis:

Efeitos indesejáveis graves

Reações relacionadas com a perfusão
Se desenvolver algum dos seguintes sintomas durante a sua perfusão ou até 24 horas após ter recebido a sua perfusão, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro:

Mais frequentemente notificados:
- náuseas
- fadiga
- tonturas
- dores de cabeça
- diarreia
- febre, rubor ou arrepios
- vómitos
- falta de ar
- tensão arterial alta ou baixa
- batimentos cardíacos muito rápidos
- desconforto torácico

Menos frequentemente notificados:
- batimento cardíaco irregular
- inchaço da garganta ou das vias respiratórias
- sibilos, dificuldade respiratória, aperto no peito ou irritação na garganta

Se desenvolver algum dos sintomas atrás referidos, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva
A LMP é uma infeção cerebral muito rara e potencialmente fatal, que foi notificada com Gazyvaro.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver
- perda de memória
- dificuldade em falar
- dificuldade em andar
- problemas com a sua visão

Se já tiver algum destes sintomas antes do tratamento com Gazyvaro, informe imediatamente o seu médico se sentir alguma alteração nesses sintomas. Pode precisar de tratamento médico.

Infeções
Pode apanhar infeções mais facilmente durante e depois do tratamento com Gazyvaro. Muitas vezes trata-se de constipações, mas foram registados casos de infeções mais graves. Foi também notificado o reaparecimento de um tipo de doença do fígado chamada “hepatite B” em doentes que tinham tido hepatite B anteriormente.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver algum sinal de infeção durante e após o tratamento com Gazyvaro. Estes podem incluir:
- febre
- tosse
- dor no peito

- fadiga
- erupção dolorosa
- dores de garganta
- ardor ao urinar
- sensação de fraqueza ou de mal-estar geral.

Informe o seu médico se tiver alguma recorrência ou infeções crónicas antes de iniciar o tratamento com Gazyvaro.

Outros efeitos indesejáveis
Informe o seu médico ou enfermeiro se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- febre
- infeção no pulmão
- dor de cabeça
- dor articular, dor nas costas
- sensação de fraqueza
- sensação de cansaço
- dor nos braços e pernas
- diarreia, prisão de ventre
- insónia
- queda de cabelo, comichão
- infeções urinárias, inflamação do nariz e garganta, zona
- alterações nas análises de sangue:
  - anemia (níveis baixos de glóbulos vermelhos)
  - níveis baixos de todos os tipos de glóbulos brancos (combinados)
  - níveis baixos de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos)
  - níveis baixos de plaquetas (um tipo de célula sanguínea que ajuda o seu sangue a coagular)
- infeção nas vias respiratórias superiores (infeção no nariz, faringe, laringe e seios nasais), tosse

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- feridas
- depressão, ansiedade
- gripe (influenza)
- aumento de peso
- corrimento nasal ou nariz entupido
- eczema
- dor na boca ou garganta
- dor muscular e dor óssea no peito
- cancro da pele (carcinoma espinocelular, basalioma)
- dor óssea
- batimento cardíaco irregular (fibrilhação auricular)
- problemas em urinar, incontinência urinária
- pressão arterial alta
- problemas com a digestão (ex. azia), hemorróidas

- alterações nas análises de sangue:
  - níveis baixos de linfócitos (um tipo de glóbulo branco), febre associada a níveis baixos de neutrófilos (um tipo de glóbulo branco)
  - aumento do potássio, fosfato ou ácido úrico – que podem causar problemas de rins (associados à síndrome de lise tumoral)
  - diminuição do potássio
- um buraco no estômago ou intestinos (perfuração gastrointestinal, especialmente nos casos em que o cancro afeta o tubo digestivo)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
- alteração na coagulação, incluindo uma doença grave, em que se formam coágulos por todo o corpo (coagulação intravascular disseminada).

Informe o seu médico ou enfermeiro se sentir algum dos efeitos indesejáveis listados acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Gazyvaro

Gazyvaro será conservado pelos profissionais de saúde no hospital ou clínica. Os pormenores de conservação são os seguintes:
- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. O profissional de saúde que o acompanha irá deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Gazyvaro
- A substância ativa é o obinutuzumab: 1000 mg/40 ml por frasco para injetáveis, correspondente a uma concentração, antes da diluição, de 25 mg/ml.

- Os outros componentes são a histidina, o cloridrato de histidina mono-hidratada, a trealose di-hidratada, poloxamero 188 e a água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Gazyvaro e conteúdo da embalagem

Gazyvaro é um concentrado para solução para perfusão e é um líquido incolor a ligeiramente acastanhado. Gazyvaro está disponível numa embalagem contendo 1 frasco para injetáveis de vidro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Este folheto foi revisto pela última vez em setembro de 2022.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Posologia

Gazyvaro deve ser administrado sob a estrita supervisão de um médico experiente e num ambiente que tenha disponíveis de imediato todos os meios de ressuscitação.

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

Doentes com grande carga tumoral e/ou com uma contagem de linfócitos circulantes elevada ($> 25 \times 10^9$/l) e/ou com compromisso renal (CrCl < 70 ml/min) são considerados de risco para SLT e devem receber profilaxia. A profilaxia deverá consistir em hidratação adequada e administração de uricostáticos (por ex. alopurinol) ou um tratamento alternativo adequado, tal como urato-oxidase (por ex. *rasburicase*), a iniciar 12 a 24 horas antes do início da perfusão de Gazyvaro, de acordo com a prática padrão. Todos os doentes considerados de risco devem ser cuidadosamente monitorizados durante os primeiros dias de tratamento, com especial atenção aos valores da função renal, de potássio e de ácido úrico. Devem ser seguidas quaisquer orientações adicionais de acordo com a prática padrão.

Profilaxia e pré-medicação para reações relacionadas com a perfusão (RRPs)

A pré-medicação para reduzir o risco de RRPs está resumida na Tabela 1. A pré-medicação com corticosteroides é recomendada em doentes com LF e é obrigatória em doentes com LLC no primeiro ciclo (ver Tabela 1). A pré-medicação em perfusões subsequentes e outra pré-medicação devem ser administradas tal como descrito abaixo.

No decurso das perfusões intravenosas de Gazyvaro, pode ocorrer hipotensão como um sintoma de RRP. Por conseguinte, deve ponderar-se a suspensão do tratamento anti-hipertensivo nas 12 horas antes e durante cada perfusão de Gazyvaro, bem como durante a primeira hora após a administração.

Tabela 1 Pré-medicação a administrar antes da perfusão de Gazyvaro para reduzir o risco de RRPs em doentes com LLC e LF

Dia do ciclo de tratamento	Doentes que precisam de pré-medicação	Pré-medicação	Administração
Ciclo 1: Dia 1 para LLC e LF	Todos os doentes	Corticosteroide intravenoso[1,4] (obrigatório para LLC e recomendado para LF)	Concluída pelo menos 1 hora antes da perfusão de Gazyvaro
		Analgésico/antipirético orais[2]	Pelo menos 30 minutos antes da perfusão de Gazyvaro
		Anti-histamínico[3]	
Ciclo 1: Dia 2 apenas para LLC	Todos os doentes	Corticosteroide intravenoso[1] (obrigatório)	Concluída pelo menos 1 hora antes da perfusão de Gazyvaro
		Analgésico/antipirético orais[2]	Pelo menos 30 minutos antes da perfusão de Gazyvaro
		Anti-histamínico[3]	
Todas as perfusões subsequentes para LLC e LF	Doentes sem RRP durante a perfusão anterior	Analgésico/antipirético orais[2]	Pelo menos 30 minutos antes da perfusão de Gazyvaro
	Doentes com uma RRP (Grau 1 ou 2) na perfusão anterior	Analgésico/antipirético orais[2] Anti-histamínico[3]	
	Doentes com RRP de Grau 3 na perfusão anterior OU doentes com contagem de linfócitos >25 x 10^9/l antes do tratamento seguinte	Corticosteroide intravenoso[1,4]	Concluída pelo menos 1 hora antes da perfusão de Gazyvaro
		Analgésico/antipirético orais[2] Anti-histamínico[3]	Pelo menos 30 minutos antes da perfusão de Gazyvaro

[1]*100 mg de prednisona/prednisolona ou 20 mg de dexametasona ou 80 mg de metilprednisolona. Não se deve usar hidrocortisona por não ter sido eficaz na redução das taxas de RRP*.
[2] ex. *1000 mg de paracetamol*
[3] ex. *50 mg de difenidramina*
[4] *Se um regime de quimioterapia contendo corticosteroides for administrado no mesmo dia que Gazyvaro, o corticosteroide pode ser administrado como medicação oral se administrado pelo menos 60 minutos antes de Gazyvaro; nesse caso, não é necessária pré-medicação adicional de corticosteroide IV.*

Dose

Leucemia linfocítica crónica (em associação com clorambucilo[1])

Em doentes com LLC, a dose recomendada de Gazyvaro, em associação com clorambucilo, está indicada na Tabela 2.

Ciclo 1

A dose recomendada de Gazyvaro, em associação com clorambucilo, é de 1000 mg, administrada ao longo do Dia 1 e Dia 2 (ou Dia 1 continuado), e no Dia 8 e no Dia 15 do primeiro ciclo de tratamento de 28 dias. Devem preparar-se dois sacos para a perfusão nos Dias 1 e 2 (100 mg no Dia 1 e 900 mg no Dia 2). Se a administração do primeiro saco for concluída sem modificação da velocidade ou interrupção da administração, o segundo saco pode ser administrado no mesmo dia (não é necessário o adiamento da administração da dose; não se repete a pré-medicação), desde que estejam disponíveis o tempo, as condições e a supervisão médica adequadas ao longo da perfusão. Se se fizer alguma modificação na velocidade da perfusão ou interrupção durante a administração dos primeiros 100 mg, o segundo saco deve ser administrado no dia seguinte.

Ciclos 2 - 6
A dose recomendada de Gazyvaro, em associação com clorambucilo, é de 1000 mg, administrados no Dia 1 de cada ciclo.

Tabela 2 Dose de Gazyvaro a administrar durante 6 ciclos de tratamento, cada um com duração de 28 dias, em doentes com LLC

Ciclo	Dia do tratamento	Dose de Gazyvaro
Ciclo 1	Dia 1	100 mg
	Dia 2 (ou Dia 1 continuado)	900 mg
	Dia 8	1000 mg
	Dia 15	1000 mg
Ciclos 2-6	Dia 1	1000 mg

[1] Clorambucilo é administrado oralmente na dose de 0,5 mg/Kg de peso corporal no Dia 1 e Dia 15 de todos os ciclos de tratamento

Duração do tratamento
Seis ciclos de tratamento, cada um com duração de 28 dias.

Linfoma Folicular

Em doentes com LF, a dose recomendada de Gazyvaro, em associação com quimioterapia, está indicada na Tabela 3.

Doentes com linfoma folicular não tratado previamente

Indução (em associação com quimioterapia[2])
Gazyvaro deve ser administrado com quimioterapia de acordo com o seguinte:

- Seis ciclos de 28 dias em associação com bendamustina[2] ou,
- Seis ciclos de 21 dias em associação com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona (CHOP), seguido de 2 ciclos adicionais de Gazyvaro isoladamente ou,
- Oito ciclos de 21 dias em associação com ciclofosfamida, vincristina e prednisona/prednisolona/metilprednisolona (CVP).

Manutenção
Os doentes que responderam completa ou parcialmente ao tratamento de indução com Gazyvaro em associação com quimioterapia devem continuar a receber Gazyvaro 1000 mg, em monoterapia, como terapêutica de manutenção, uma vez de 2 em 2 meses durante 2 anos ou até progressão da doença (o que ocorrer primeiro).

Doentes com linfoma folicular que não responderam ou progrediram durante ou até 6 meses após tratamento com rituximab ou um regime contendo rituximab

Indução (em associação com bendamustina[2])
Gazyvaro deve ser administrado em 6 ciclos de 28 dias em associação com bendamustina[2].

Manutenção
Os doentes que responderam completa ou parcialmente ao tratamento de indução (ou seja, aos 6 ciclos de tratamento iniciais) com Gazyvaro, em associação com bendamustina, ou que tenham doença estável, devem continuar a receber Gazyvaro 1000 mg como terapêutica de manutenção em monoterapia, uma vez de 2 em 2 meses durante 2 anos ou até progressão da doença (o que ocorrer primeiro).

Tabela 3 Linfoma folicular: Dose de Gazyvaro a ser administrada durante o tratamento de indução, seguido do tratamento de manutenção

Ciclo	Dia do tratamento	Dose de Gazyvaro
Ciclo 1	Dia 1	1000 mg
	Dia 8	1000 mg
	Dia 15	1000 mg
Ciclos 2–6 ou 2-8	Dia 1	1000 mg
Manutenção	De 2 em 2 meses durante 2 anos ou até progressão da doença (o que ocorrer primeiro)	1000 mg

[2] A bendamustina é administrada por via intravenosa nos Dias 1 e 2 de todos os ciclos de tratamento (Ciclos 1-6), na dose de 90 mg/m^2/dia; CHOP e CVP de acordo com os regimes *standard*

Duração do tratamento
Aproximadamente seis meses de tratamento de indução de (seis ciclos de tratamento com Gazyvaro, cada um com duração de 28 dias, quando em combinação com bendamustina, ou oito ciclos de tratamento com Gazyvaro, cada um com a duração de 21 dias, quando em combinação com CHOP ou CVP), seguidos de manutenção uma vez a cada 2 meses durante 2 anos ou até progressão da doença (o que ocorrer primeiro).

Modo de administração

Gazyvaro destina-se a utilização por via intravenosa. Deve ser administrado como uma perfusão intravenosa através de um sistema de perfusão individualizado, após diluição. As perfusões de Gazyvaro não devem ser administradas como injeção intravenosa rápida ou bólus.

Para instruções sobre a diluição de Gazyvaro antes da administração, ver abaixo.
As instruções relativas à velocidade de perfusão são apresentadas nas Tabelas 4-6.

Leucemia Linfocítica Crónica

Tabela 4 Leucemia Linfocítica Crónica: Velocidade habitual de perfusão, na ausência de RRPs/hipersensibilidade e recomendações caso tenha ocorrido uma RRP na perfusão anterior

<table>
<tr><th>Ciclo</th><th>Dia de tratamento</th><th>Velocidade de perfusão
A velocidade de perfusão pode ser aumentada, desde que o doente a tolere. Para a gestão de RRPs que ocorrem durante a perfusão, consultar “Gestão de RRPs”.</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Ciclo 1</td><td>Dia 1
(100 mg)</td><td>Administrar a 25 mg/h ao longo de 4 horas.
Não aumentar a velocidade de perfusão.</td></tr>
<tr><td>Dia 2
(ou Dia 1 continuado)
(900 mg)</td><td>Se não ocorreram RRPs durante a perfusão anterior, administrar a 50 mg/h.
A velocidade de perfusão pode ser aumentada com incrementos de 50 mg/h, de 30 em 30 minutos, até uma velocidade máxima de 400 mg/h.

Se o doente teve uma RRP durante a perfusão anterior, começar com administração a 25 mg/h. A velocidade de perfusão pode ser aumentada com incrementos de até 50 mg/h, de 30 em 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.</td></tr>
<tr><td>Dia 8
(1000 mg)</td><td rowspan="3">Se não ocorreram RRPs durante a perfusão anterior, quando a velocidade de perfusão final era de 100 mg/h ou superior, as perfusões podem ser iniciadas a uma velocidade de 100 mg/h e aumentada com incrementos de 100 mg/h, de 30 em 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.

Se o doente teve uma RRP durante a perfusão anterior, administrar a 50 mg/h. A velocidade de perfusão pode ser aumentada com incrementos de 50 mg/h, de 30 em 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.</td></tr>
<tr><td>Dia 15
(1000 mg)</td></tr>
<tr><td>Ciclos 2-6</td><td>Dia 1
(1000 mg)</td></tr>
</table>

Linfoma folicular (LF)

Gazyvaro deve ser administrado na velocidade de perfusão habitual no Ciclo 1 (ver Tabela 5). Em doentes que não tiveram reações relacionadas com a perfusão (RRPs) de Grau ≥ 3 durante o Ciclo 1, Gazyvaro pode ser administrado numa perfusão de curta (aproximadamente 90 minutos) duração (PCD) desde o Ciclo 2 e em diante (ver Tabela 6).

Tabela 5 Linfoma folicular: Velocidade habitual de perfusão e recomendações caso tenha ocorrido uma RRP na perfusão anterior

<table>
<tr><th>Ciclo</th><th>Dia do tratamento</th><th>Velocidade de perfusão
A velocidade de perfusão pode ser aumentada desde que o doente a tolere. Para a gestão de RRPs que ocorrem durante a perfusão, consultar “Gestão de RRPs”.</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Ciclo 1</td><td>Dia 1
(1000 mg)</td><td>Administrar a 50 mg/ h. A velocidade de perfusão pode ser aumentada com incrementos de 50 mg/ h a cada 30 minutos até um máximo de 400 mg/ h.</td></tr>
<tr><td>Dia 8
(1000 mg)</td><td rowspan="3">Se não ocorreram RRPs ou se ocorreu uma RRP de Grau 1 durante a perfusão anterior, quando a velocidade de perfusão final era de 100 mg/h ou superior, as perfusões podem ser iniciadas a uma velocidade de 100 mg/h e aumentadas com incrementos de 100 mg/h, a cada 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.

Se o doente teve uma RRP de Grau 2 ou superior durante a perfusão anterior, administrar a 50 mg/h. A velocidade de perfusão pode ser aumentada com incrementos de 50 mg/h, de 30 em 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.</td></tr>
<tr><td>Dia 15
(1000 mg)</td></tr>
<tr><td>Ciclos 2-6 ou 2-8</td><td>Dia 1
(1000 mg)</td></tr>
<tr><td>Manutenção</td><td>De 2 em 2 meses durante 2 anos ou até progressão da doença (o que ocorrer primeiro)</td><td></td></tr>
</table>

Tabela 6 Linfoma folicular: Velocidade de perfusão de curta duração e recomendações caso tenha ocorrido uma RRP na perfusão anterior

<table>
<tr><th>Ciclo</th><th>Dia do tratamento</th><th>Velocidade de perfusão
Para a gestão de RRPs que ocorrem durante a perfusão, consultar “Gestão de RRPs”.</th></tr>
<tr><td>Ciclos 2-6 ou 2-8</td><td>Dia 1
(1000 mg)</td><td rowspan="2">Se não ocorrerem RRPs de Grau ≥ 3 durante o Ciclo 1:
100 mg/h durante 30 minutos, e depois 900 mg/h durante aproximadamente 60 minutos.

Se ocorrer uma RRP de Grau 1-2 com sintomas ativos ou uma RRP de Grau 3 durante a PCD anterior, administrar a próxima perfusão de obinutuzumab na velocidade de perfusão habitual (ver Tabela 5).</td></tr>
<tr><td>Manutenção</td><td>De 2 em 2 meses durante 2 anos ou até progressão da doença (o que ocorrer primeiro)</td></tr>
</table>

Gestão de RRPs (todas as indicações)

A gestão das RRPs pode exigir a interrupção temporária, a diminuição da velocidade de perfusão ou a descontinuação do tratamento com Gazyvaro, tal como descrito abaixo.

- Grau 4 (potencialmente fatal): A perfusão tem de ser parada e o tratamento descontinuado definitivamente.
- Grau 3 (grave): A perfusão deve ser interrompida temporariamente e os sintomas tratados. Após resolução dos sintomas, a perfusão pode ser reiniciada a uma velocidade não superior a metade da velocidade anterior (a velocidade usada na altura em que ocorreu a RRP) e, se o doente não tiver nenhum sintoma de RRP, pode retomar-se o escalonamento da velocidade de perfusão, com incrementos e intervalos apropriados para a dose de tratamento (ver Tabelas 4-6). Em doentes com LLC a receber a dose do Dia 1 (Ciclo 1) dividida em dois dias, a velocidade de perfusão no Dia 1 pode ser novamente aumentada até 25 mg/h após 1 hora, mas sem aumentos adicionais. A perfusão tem de ser parada e o tratamento descontinuado definitivamente se o doente apresentar uma segunda ocorrência de RRP de grau 3.
- Grau 1-2 (ligeira a moderada): A velocidade de perfusão deve ser diminuída e os sintomas tratados. Após resolução dos sintomas, a perfusão pode prosseguir e, se o doente não apresentar nenhuma RRP, pode retomar-se o escalonamento da velocidade de perfusão, com incrementos e intervalos apropriados para a dose de tratamento (ver Tabelas 4-6). Em doentes com LLC a receber a dose do Dia 1 (Ciclo 1) dividida em dois dias, a velocidade de perfusão no Dia 1 pode ser novamente aumentada até 25 mg/h após 1 hora, mas sem aumentos adicionais.

Gestão de RRPs que ocorram durante a PCD

- Grau 4 (potencialmente fatal): A perfusão tem de ser parada e o tratamento descontinuado definitivamente.
- Grau 3 (grave): A perfusão deve ser interrompida temporariamente e os sintomas tratados. Após resolução dos sintomas, a perfusão pode ser reiniciada a uma velocidade não superior a metade da velocidade anterior (a velocidade usada na altura em que ocorreu a RRP) e não superior a 400 mg/h.
  Se o doente tiver uma segunda RRP de Grau 3 após reiniciar a perfusão, a perfusão tem de ser parada e o tratamento descontinuado definitivamente. Se o doente conseguir completar a perfusão sem outra RRP de Grau 3, a perfusão seguinte deve ser administrada a uma velocidade não superior à velocidade de perfusão habitual.
- Grau 1-2 (ligeira a moderada): A velocidade de perfusão deve ser diminuída e os sintomas tratados. Após resolução dos sintomas, a perfusão pode prosseguir e, se o doente não apresentar nenhuma RRP, pode retomar-se o escalonamento da velocidade de perfusão, com incrementos e intervalos apropriados para a dose de tratamento (ver Tabelas 5-6).

<u>Instruções para diluição</u>

Gazyvaro deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnica asséptica. Não agitar o frasco para injetáveis. Usar uma agulha e uma seringa estéreis para preparar Gazyvaro.

Para os ciclos 2-6 na LLC e todos os ciclos no LF
Retirar 40 ml de concentrado do frasco para injetáveis e diluir em saco de cloreto de polivinilo (PVC) ou poliolefina (não-PVC) contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Para LLC apenas – Ciclo 1
Para garantir a diferenciação dos dois sacos para perfusão necessários para a administração da dose inicial de 1000 mg, recomenda-se a utilização de sacos de diferentes tamanhos para distinguir entre a dose de 100 mg para o Ciclo 1 Dia 1 e a dose de 900 mg para o Ciclo 1 Dia 1 (continuado) ou o Dia 2. Para preparar os dois sacos para perfusão, retirar 40 ml de concentrado do frasco para injetáveis e diluir 4 ml num saco para perfusão de 100 ml, de PVC ou de poliolefina não-PVC, e os restantes 36 ml num saco para perfusão de 250 ml, de PVC ou de poliolefina não-PVC, contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Identifique claramente cada saco para perfusão.

Dose de Gazyvaro a administrar	Quantidade necessária de concentrado de Gazyvaro	Dimensão do saco para perfusão em PVC ou poliolefina não-PVC
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Não se observaram incompatibilidades entre Gazyvaro, em concentrações da ordem de 0,4 mg/ml a 20,0 mg/ml, após a diluição de Gazyvaro com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e:

- sacos de PVC, poletileno (PE), polipropileno ou poliolefina
- dispositivos para perfusão de PVC, poliuretano (PUR) ou PE
- filtros em linha opcionais com superfícies de contacto com o produto de poliéter-sulfona (PES), uma torneira de 3 vias em policarbonato (PC), e cateteres em poliéter-uretano (PEU).

Não utilize outros diluentes, como, por exemplo, solução de glucose (5%).

Para misturar a solução, o saco deve ser invertido cuidadosamente para evitar a formação excessiva de espuma. A solução diluída não deve ser agitada nem congelada.

Antes da sua administração, os medicamentos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente para deteção de eventuais partículas ou coloração anómala.

Após diluição, foi demonstrada a estabilidade química e física em solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para perfusão, para concentrações de 0,4 mg/ml a 20 mg/ml durante 24 horas a 2°C a 8°C, seguidas de 48 horas (incluindo o tempo de perfusão) a ≤ 30°C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução preparada para perfusão deve ser usada imediatamente. Se não for usada imediatamente, o tempo e as condições após a abertura, antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e não deveriam, em princípio, ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C, exceto se a diluição tiver ocorrido em condições de assepsia controladas e validadas.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.