

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gazyvaro 1000 mg infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal 40 ml kontsentradiiga sisaldab 1000 mg obinutuzumabi, mis vastab lahjendamiseelsele kontsentratsioonile 25 mg/ml.

Obinutuzumab on IgG1 alamklassi kuuluv II tüüpi humaniseeritud CD20-vastane monoklonaalne antikeha, mis on saadud parenteraalse B-Ly1 hiire antikeha humaniseerimisel ja toodetud hiina hamstri munasarja rakuliinis rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu kuni kergelt pruunikas vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline lümfoidne leukeemia

Gazyvaro kombinatsioonis kloorambutsiiliga on näidustatud täiskasvanutel, kellel on eelnevalt ravimata krooniline lümfoidne leukeemia ja kaasuvad haigused, mille tõttu ei sobi ravi fludarabiini täisannusega (vt lõik 5.1).

Follikulaarne lümfoom

Gazyvaro kombinatsioonis kemoteraapiaga, millele ravivastuse saavutanud patsientide puhul järgneb Gazyvaro säilitusravi, on näidustatud eelnevalt ravimata kaugelearenenud follikulaarse lümfoomiga patsientide raviks (vt lõik 5.1).

Gazyvaro kombinatsioonis bendamustiiniga, millele järgneb Gazyvaro säilitusravi, on näidustatud follikulaarse lümfoomiga patsientide raviks, kes ei saavutanud ravivastust või kelle haigus progresseerus rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Gazyvaro't tuleb manustada kogenud arsti hoolika järelevalve all tingimustes, kus on koheseks kasutamiseks käepärast kõik vajalikud elustamisvahendid.

Annustamine

Tuumorilahustussündroomi (TLS) profülaktika ja premedikatsioon

Tuumorilahustussündroom võib tekkida patsientidel, kellel on suur kasvajakoomus ja/või suur tsirkuleerivate lümfotsüütide arv ($> 25 \times 10^9/l$) ja/või neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 70 ml/min) ning need patsiendid peavad saama profülaktikat. Profülaktika peab sisaldama piisavat hüdratsiooni ja urikostaatikumide (nt *allopurinooli*) või muu sobiva ravi nagu uraatsüdaasi (nt *rasburikaasi*) manustamist, alustades 12...24 tundi enne Gazyvaro infusiooni algust vastavalt tavapraktikale (vt lõik 4.4). Patsiendid peavad vajaduse korral saama korduvat profülaktikat enne iga järgnevat infusiooni.

Profülaktika ja premedikatsioon infusiooniga seotud reaktsioonide (infusion related reactions, IRR) vältimiseks

Premedikatsioon infusiooniga seotud reaktsioonide riski vähendamiseks on toodud tabelites 1 (vt ka lõik 4.4). Premedikatsioon kortikosteroidiga on soovitatav follikulaarse lümfoomiga (FL) patsientidele ja kohustuslik kroonilise lümfoidse leukeemiaga (KLL) patsientidele esimese tsükli ajal (vt tabel 1). Premedikatsiooni järgnevate infusioonide puhul ja muud premedikatsiooni tuleb manustada vastavalt allpool kirjeldatule.

Gazyvaro intravenoosse infusiooni ajal võib infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomina tekkida hüpotensioon. Seetõttu tuleks kaaluda antihüpertensiivse ravi peatamist 12 tundi enne igat Gazyvaro infusiooni, kogu infusiooni vältel ja esimese manustamisjärgse tunni jooksul (vt lõik 4.4).

Tabel 1 Enne Gazyvaro infusiooni manustatav premedikatsioon, et vähendada IRR riski KLL-iga ja FL-iga patsientidel (vt lõik 4.4)

Ravitsükli päev	Premedikatsiooni vajavad patsiendid	Premedikatsioon	Manustamine
1. tsükkel: 1. päev KLL-i ja FL-i puhul	Kõik patsiendid	Intravenoosne kortikosteroid ^{1,4} (kohustuslik KLL-i, soovituslik FL-i puhul)	Lõppenud vähemalt 1 tund enne Gazyvaro infusiooni
		Suukaudne analgeetikum/antipüreetikum ²	Vähemalt 30 minutit enne Gazyvaro infusiooni
		Antihistamiin ³	
1. tsükkel: 2. päev ainult KLL-i puhul	Kõik patsiendid	Intravenoosne kortikosteroid ¹ (kohustuslik)	Lõppenud vähemalt 1 tund enne Gazyvaro infusiooni
		Suukaudne analgeetikum/antipüreetikum ²	Vähemalt 30 minutit enne Gazyvaro infusiooni
		Antihistamiin ³	
Kõik järgnevad infusioonid KLL-i ja FL-i puhul	Patsiendid, kellel ei tekkinud eelmise infusiooni ajal IRR-i	Suukaudne analgeetikum/antipüreetikum ²	Vähemalt 30 minutit enne Gazyvaro infusiooni
	Patsiendid, kellel tekkis eelmise infusiooni puhul (1. või 2. raskusastme) IRR	Suukaudne analgeetikum/antipüreetikum ² Antihistamiin ³	
	Patsiendid, kellel tekkis eelmise infusiooni puhul 3. raskusastme IRR	Intravenoosne kortikosteroid ^{1,4}	Lõppenud vähemalt 1 tund enne Gazyvaro infusiooni
	VÕI patsiendid lümfotsüütide arvuga > 25 x 10 ⁹ /l enne järgmist ravi	Suukaudne analgeetikum/antipüreetikum ² Antihistamiin ³	Vähemalt 30 minutit enne Gazyvaro infusiooni

¹ 100 mg prednisooni/prednisolooni või 20 mg deksametasooni või 80 mg metüülprednisolooni. Hüdrokortisooni ei tohi kasutada, sest see ei ole olnud efektiivne infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissageduse vähendamisel.

² nt 1000 mg atsetaminofeeni/paratsetamooli

³ nt 50 mg difenhüdramiini

⁴ Kui kortikosteroidi sisaldavat kemoteraapia skeemi manustatakse Gazyvaro'ga samal päeval, võib kortikosteroidi suukaudse ravimina manustada juhul, kui see leiab aset vähemalt 60 minutit enne Gazyvaro manustamist; sellisel juhul ei ole vaja premedikatsiooniks kasutada täiendavat intravenoosset kortikosteroidi

Annus

Krooniline lümfoidne leukeemia (KLL, kombinatsioonis kloorambutsiiliga¹)

Gazyvaro soovitatav annus KLL-iga patsientidele kombinatsioonis kloorambutsiiliga on toodud tabelis 2.

1. tsükkel

Gazyvaro soovitatav annus kombinatsioonis kloorambutsiiliga on 1000 mg, manustatuna esimese 28-päevase ravitsükli 1. ja 2. päeva jooksul (või jätkub 1. päeval) ning 8. ja 15. päeval.

1. ja 2. päeva infusiooniks tuleb ette valmistada kaks infusioonikotti (100 mg esimeseks päevaks ja 900 mg teiseks päevaks). Kui esimene kott on manustatud ilma infusiooni kiirust muutmata või infusiooni katkestamata, võib teise koti manustada samal päeval (annuse edasilükkamine ei ole vajalik, premedikatsiooni ei korrata) eeldusel, et on olemas infusiooniks vajalik aeg, tingimused ja

meditsiiniline järelevalve. Kui esimese 100 mg manustamise ajal muudetakse infusioonikiirust või katkestatakse infusioon, tuleb teine kott manustada järgmisel päeval.

2.-6. tsükkel

Gazyvaro soovitatav annus kombinatsioonis kloorambutsiiliga on 1000 mg, manustatuna iga tsükli 1. päeval.

Tabel 2 Kuue 28-päevase ravitsükli jooksul KLL-iga patsientidele manustatav Gazyvaro annus

Tsükkel	Ravipäev	Gazyvaro annus
1. tsükkel	1. päev	100 mg
	2. päev (või jätkub 1. päeval)	900 mg
	8. päev	1000 mg
	15. päev	1000 mg
2.-6. tsükkel	1. päev	1000 mg

¹Teave kloorambutsiili annuse kohta vt lõik 5.1

Ravi kestus

Kuus 28-päevase kestusega ravitsükli.

Hilinenud või vahelejäänud annused

Kui Gazyvaro kavandatud annus jääb manustamata, tuleb see manustada niipea kui võimalik; ärge oodake järgmise plaanilise annuseni. Kinni tuleb pidada Gazyvaro annuste vahelisest ettenähtud intervallist.

Follikulaarne lümfoom

Gazyvaro soovitatav annus FL-iga patsientidele kombinatsioonis kemoterapiaga on toodud tabelis 3.

Eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomiga patsiendid

Induktsioonravi (kombinatsioonis kemoterapiaga²)

Gazyvaro't manustatakse koos kemoterapiaga järgmiselt:

- kuus 28-päevast tsükli kombinatsioonis bendamustiiniga² või
- kuus 21-päevast tsükli kombinatsioonis tsüklofosfamiidi, doksorubiini, vinkristiini, prednisolooniga (CHOP), millele järgneb 2 täiendavat ravitsükli ainult Gazyvaro'ga, või
- kaheksa 21-päevast tsükli kombinatsioonis tsüklofosfamiidi, vinkristiini ja prednisooni/prednisolooni/metüülprednisolooniga (CVP).

Säilitusravi

Patsiendid, kes saavutavad täieliku või osalise ravivastuse induktsioonravi toimele Gazyvaro ja kemoterapia kombinatsiooniga (CHOP, CVP või bendamustiin), jätkavad säilitusravi ainult Gazyvaro'ga annuses 1000 mg üks kord iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub enne).

Follikulaarse lümfoomiga patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust või kellel tekkis haiguse progresseerumine rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda

Induktsioonravi (kombinatsioonis bendamustiiniga²)

Gazyvaro't manustatakse kuue 28-päevase tsüklina kombinatsioonis bendamustiiniga².

Säilitusravi

Patsiendid, kes saavutasid täieliku või osalise ravivastuse induktsioonravi (st esimese 6 ravitsükli) toimetel Gazyvaro ja bendamustiini kombinatsiooniga või kellel on stabiilne haigus, peavad jätkama säilitusravi ainult Gazyvaro'ga annuses 1000 mg üks kord iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub enne).

Tabel 3 Follikulaarne lümfoom: Gazyvaro annus induktsioonravi jooksul, millele järgneb säilitusravi

Tsükkel	Ravipäev	Gazyvaro annus
1. tsükkel	1. päev	1000 mg
	8. päev	1000 mg
	15. päev	1000 mg
2.–6. või 2.-8. tsükkel	1. päev	1000 mg
Säilitusravi	Iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub enne)	1000 mg

² Teave bendamustiini annuse kohta vt lõik 5.1

Ravi kestus

Induktsioonravi kestus on ligikaudu kuus kuud (kuus 28-päevase kestusega Gazyvaro ravitsükli, kui seda kasutatakse kombinatsioonis bendamustiiniga, või kaheksa 21-päevase kestusega Gazyvaro ravitsükli, kui seda kasutatakse kombinatsioonis CHOP või CVP-ga), millele järgneb säilitusravi üks kord iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub enne).

Hilinenud või vahelejäänud annused

Kui Gazyvaro kavandatud annus jääb manustamata, tuleb see manustada niipea kui võimalik; ärge jätke annust vahele ega oodake järgmise plaanilise annuseni.

Kui enne 1. tsükli 8. päeva või 1. tsükli 15. päeva ilmneb toksilisus, mille tõttu on vaja ravi edasi lükata, tuleb need annused manustada pärast toksilisuse taandumist. Sellistel juhtudel lükatakse edasi kõik järgnevad visiidid ja 2. tsükli algus, võttes arvesse 1. tsükli jooksul aset leidnud viivitust. Säilitusravi ajal jätkata järgnevate annuste puhul esialgset annustamisskeemi.

Annuse kohandamine ravi ajal (kõik näidustused)

Gazyvaro annuse vähendamine ei ole soovitatav.

Sümptomaatiliste kõrvaltoimete (sealhulgas IRR-ide) ohjamiseks vt lõik „Tegevusjuhised IRR-ide tekkimisel“ allpool või lõik 4.4.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni keskmise neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens [CrCl] 30...89 ml/min) ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel (CrCl < 30 ml/min) ei ole Gazyvaro ohutus ja efektiivsus tõestatud (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole Gazyvaro ohutus ja efektiivsus tõestatud. Erisoovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Lapsed

Gazyvaro ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Gazyvaro on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks. Seda tuleb manustada veeniinfusiooni teel selleks ettenähtud veenitee kaudu pärast lahjendamist (vt lõik 6.6). Gazyvaro't ei tohi manustada kiire veenisüsti ehk boolusena.

Gazyvaro manustamiseelse lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Juhised infusioonikiiruse valimiseks on toodud tabelites 4 ja 5.

Tabel 4 Krooniline lümfoidne leukeemia: tavapärase infusioonikiirus IRR/ülitundlikkuse puudumisel ja soovitusel juhul, kui IRR on tekkinud eelmise infusiooni ajal

Tsükkel	Ravipäev	Infusiooni kiirus Infusioonikiirust võib järk-järgult suurendada eeldusel, et patsient seda talub. Infusiooni ajal tekkiva IRR-i korral vt „Tegevusjuhised IRR-ide tekkimisel“.
1. tsükkel	1. päev (100 mg)	Manustada kiirusega 25 mg/tunnis 4 tunni jooksul. Mitte suurendada infusioonikiirust.
	2. päev (või jätkub 1. päeval) (900 mg)	Kui eelmise infusiooni ajal ei tekkinud IRR-i, manustada kiirusega 50 mg/tunnis. Infusioonikiirust võib suurendada 50 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis. Kui patsiendil tekkis IRR eelmise infusiooni ajal, alustada manustamist kiirusega 25 mg/tunnis. Infusioonikiirust võib suurendada kuni 50 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis.
	8. päev (1000 mg)	Kui eelmise infusiooni ajal ei tekkinud IRR-i, kui lõplik infusioonikiirus oli 100 mg/tunnis või kiirem, võib infusioone alustada kiirusega 100 mg/tunnis ja suurendada kiirust 100 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis.
	15. päev (1000 mg)	
2.-6. tsükkel	1. päev (1000 mg)	Kui patsiendil tekkis IRR eelmise infusiooni ajal, manustada kiirusega 50 mg/tunnis. Infusioonikiirust võib suurendada 50 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis.

Tabel 5 Follikulaarne lümfoom: tavapärase infusioonikiirus IRR/ülitundlikkuse puudumisel ja soovitusel juhul, kui IRR on tekkinud eelmise infusiooni ajal

Tsükkel	Ravipäev	Infusioonikiirus
		Infusioonikiirust võib järk-järgult suurendada eeldusel, et patsient seda talub. Infusiooni ajal tekkiva IRR-i korral vt „Tegevusjuhised IRR-ide tekkimisel“.
1. tsükkel	1. päev (1000 mg)	Manustada kiirusega 50 mg/tunnis. Infusioonikiirust võib suurendada 50 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis.
	8. päev (1000 mg)	Kui eelmise infusiooni ajal ei tekkinud IRR-i või tekkis 1. raskusastme IRR, kui lõplik infusioonikiirus oli 100 mg/tunnis või kiirem, võib infusioone alustada kiirusega 100 mg/tunnis ja suurendada kiirust 100 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis.
	15. päev (1000 mg)	
2.–6. või 2.-8. tsükkel	1. päev (1000 mg)	Kui patsiendil tekkis eelmise infusiooni ajal 2. või suurema raskusastme IRR, manustada kiirusega 50 mg/tunnis. Infusioonikiirust võib suurendada 50 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis.
Säilitusravi	Iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub enne)	Kui patsiendil tekkis eelmise infusiooni ajal 2. või suurema raskusastme IRR, manustada kiirusega 50 mg/tunnis. Infusioonikiirust võib suurendada 50 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis.

Tegevusjuhised IRR-ide tekkimisel (kõik näidustused)

Infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimisel võib olla vaja ravi ajutiselt katkestada, infusioonikiirust vähendada või ravi Gazyvaro'ga lõpetada nagu allpool kirjeldatud (vt ka lõik 4.4).

- 4. raskusaste (eluohulik): infusioon tuleb peatada ja ravi püsivalt lõpetada.
- 3. raskusaste (raske): infusioon tuleb ajutiselt lõpetada ja ravida sümptomeid. Pärast sümptomite taandumist võib infusiooni alustada uuesti eelnevalt kasutatud kiirusest (kiirusest, mida kasutati IRR-i tekkimise ajal) vähemalt poole väiksema kiirusega ning kui patsiendil ei teki ühtegi IRR-i sümptomit, võib infusioonikiirust suurendada raviannuse puhul soovitatavate osade kaupa ja intervallide järel (vt tabelid 4 ja 5). KLL-iga patsientidel, kes saavad 1. päeva (1. tsükkel) annuse kahe päeva peale jaotatuna, võib 1. päeva infusioonikiirust suurendada kuni 25 mg/tunnis 1 tunni möödudes, kuid mitte rohkem. Kui patsiendil tekib teist korda 3. raskusastme IRR, tuleb infusioon peatada ja ravi püsivalt lõpetada.
- 1.-2. raskusaste (kerge kuni keskmine): infusioonikiirust tuleb vähendada ja ravida sümptomeid. Sümptomite taandumisel võib infusiooni jätkata ning kui patsiendil ei teki ühtegi IRR-i sümptomit, võib infusioonikiirust uuesti suurendada raviannuse puhul soovitatavate osade kaupa ja intervallide järel (vt tabelid 4 ja 5). KLL-iga patsientidel, kes saavad 1. päeva (1. tsükkel) annuse kahe päeva peale jaotatuna, võib 1. päeva infusioonikiirust suurendada kuni 25 mg/tunnis 1 tunni möödudes, kuid mitte rohkem.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide kasutamise jälgitavust, tuleb manustatud preparaadi kaubanduslik nimetus ja partii number registreerida (või märkida) selgelt patsiendi kaarti.

Varasemalt ravimata follikulaarse lümfoomi patsientide alarühma analüüsi põhjal ei ole FLIPI madala riskiga (0...1) patsientide puhul efektiivsus praegu tõestatud (vt lõik 5.1). Nende patsientide ravivõimaluse jaoks peab hoolikalt kaaluma Gazyvaro + kemoteraapia üldist ohutusprofiili ja patsiendi individuaalset seisundit.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Gazyvaro't saanud patsientidel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioonid, mis tekkisid peamiselt esimese 1000 mg infusiooni ajal. IRR-id võivad olla seotud tsütokiini vabanemise sündroomiga, mida on kirjeldatud ka Gazyvaro'ga ravitud patsientidel. KLL-iga patsientidel, kellel kasutati lõigus 4.2 kirjeldatud kombineeritud meetmeid infusiooniga seotud reaktsioonide vältimiseks (kortikosteroid piisavas annuses, suukaudne valuvaigisti/antihistamiin, antihüpertensiivse ravimi vahelejätmine esimese infusiooni päeva hommikul ning 1. tsükli 1. päeva annuse manustamine 2 päeva jooksul), täheldati kõigi raskusastme IRR-ide esinemissageduse vähenemist. 3.-4. raskusastme IRR-ide esinemissagedus (saadud andmed põhinesid suhteliselt väikesel patsientide arvul) oli sarnane enne ja pärast meetmete rakendamist. Järgida tuleb IRR-ide tekkeriski vähendavaid meetmeid (vt lõik 4.2). Infusiooniga seotud sümptomite esinemissagedus ja raskus vähenesid oluliselt pärast esimese 1000 mg infusiooni ning enamikel patsientidel ei esinenud Gazyvaro järgnevate manustamiste puhul infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4.8).

Enamikel patsientidel (hoolimata näidustusest) olid infusiooniga seotud reaktsioonid kerged kuni keskmise raskusega ning need taandusid esimese infusiooni aeglustamise või ajutise peatamise järgselt, kuid kirjeldatud on ka raskeid ja eluohtlikke infusiooniga seotud reaktsioone, mis vajasisid sümptomaatilist ravi. IRR-id ei pruugi olla kliiniliselt eristatavad immunoglobuliin E (IgE) vahendatud allergilistest reaktsioonidest (nt anafülaksia). Suure kasvajakoomuse ja/või KLL-i korral suure tsirkuleerivate lümfotsüütide arvuga [$> 25 \times 10^9/l$] patsientidel võib olla suurem risk raskete IRR-ide tekkeks. IRR-ide (sh raskete reaktsioonide) tekkerisk on suurem ka neerukahjustusega patsientidel ($CrCl < 50$ ml/min) ning patsientidel, kellel on samaaegselt kumulatiivse haiguste hindamiskaala (*Cumulative Illness Rating Scale*, CIRIS) skoor > 6 ja $CrCl < 70$ ml/min (vt lõik 4.8). Tegevusjuhised IRR-ide tekkimisel vt lõik 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“.

Patsiendid ei tohi saada edasisi Gazyvaro infusioone, kui neil tekivad:

- ägedad eluohtlikud respiratoorsed sümptomid,
- 4. raskusastme (st eluohtlik) IRR või
- teist korda 3. raskusastme (pikaajaline/korduv) IRR (pärast esimese infusiooni jätkamist või järgneva infusiooni ajal).

Infusiooni ajal ja infusioonijärgsel perioodil tuleb hoolikalt jälgida patsiente, kellel on olemasolev südame- või kopsuhaigus. Gazyvaro veeniinfusiooni ajal võib tekkida hüpotensioon. Seetõttu tuleb kaaluda antihüpertensiivse ravi peatamist 12 tundi enne igat Gazyvaro infusiooni, infusiooni ajal ja esimese tunni jooksul pärast manustamist. Patsientide puhul, kellel on suur risk hüpertensiivse kriisi tekkeks, tuleb hinnata antihüpertensiivse ravimi manustamata jätmisega seotud kasu ja riske.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Gazyvaro'ga ravitud patsientidel on teatatud kohesest (nt anafülaksia) ja hilinenud (nt seerumtõbi) ülitundlikkusreaktsioonidest. Kliiniliselt võib olla raske eristada infusiooniga seotud reaktsioone ülitundlikkusest. Ülitundlikkusnähud võivad tekkida pärast eelmist kokkupuudet ja väga harva esimese infusiooniga. Kui infusiooni ajal või järgselt kahtlustatakse ülitundlikkusreaktsiooni, tuleb infusioon peatada ja ravi püsivalt lõpetada. Ravida ei tohi patsiente, kellel esineb teadaolev ülitundlikkus obinutuzumabi suhtes (vt lõik 4.3).

Tuumorilahustussündroom (TLS)

Gazyvaro kasutamisel on kirjeldatud tuumorilahustussündroomi (TLS). Patsiendid, kellel on oht TLS-i tekkeks (nt suure kasvajakoomuse ja/või suure tsirkuleerivate lümfotsüütide arvu [$> 25 \times 10^9/l$] ja/või neerukahjustusega [kreatiniini kliirens < 70 ml/min] patsiendid), peavad saama profülaktikat. Profülaktika peab sisaldama piisavat hüdratsiooni ja urikostaatikumide (nt allopurinooli) või muu sobiva ravi nagu uraatsüdaasi (nt rasburikaasi) manustamist, alustades 12...24 tundi enne Gazyvaro infusiooni vastavalt tavapraktikale (vt lõik 4.2). Esimestel ravipäevadel tuleb kõiki ohustatud patsiente hoolega jälgida, pöörates erilist tähelepanu neerufunktsioonile ning kaaliumi- ja kusi happesaldusele. Järgida tuleb igasuguseid täiendavaid juhiseid vastavalt tavapraktikale. TLS-i raviks on näidustatud elektrolüütide tasakaalu häirete korrigeerimine, neerufunktsiooni ja vedelikusakaalu jälgimine ning toetav ravi, sh dialüüs.

Neutropeenia

Gazyvaro-ravi ajal on kirjeldatud rasket ja eluohtlikku neutropeeniat, kaasa arvatud febrilset neutropeeniat. Neutropeeniaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida regulaarsete laborianalüüside abil kuni kõrvaltoime taandumiseni. Kui vajalik on ravi, tuleb seda manustada vastavalt kohalikele juhistele ning kaaluda ravi granulotsüütide kolooniat stimuleerivate faktoritega (G-CSF). Samaaegse infektsiooni nähtusid tuleb ravida vastavalt vajadusele. Raske või eluohtliku neutropeenia korral tuleks kaaluda annuse edasilükkamist. Üle 1 nädala kestnud raske neutropeeniaga patsientidel on tungivalt soovitatav antibakteriaalse profülaktika kasutamine kogu raviperioodi vältel, kuni neutropeenia on taandunud 1. või 2. raskusastmeni. Kaaluda tuleks ka viiruse- ja seenevastast profülaktikat (vt lõik 4.2). Tekkida võib hilist tüüpi neutropeenia (mis tekib 28 päeva pärast ravi lõppu) või pikaajaline neutropeenia (mis püsib üle 28 päeva pärast ravi lõppu). Neutropeenia tekkerisk on suurem neerukahjustusega patsientidel ($CrCl < 50$ ml/min) (vt lõik 4.8).

Trombotsütopeenia

Gazyvaro-ravi ajal on täheldatud rasket ja eluohtlikku trombotsütopeeniat, kaasa arvatud ägedat trombotsütopeeniat (mis tekib 24 tunni jooksul pärast infusiooni). Neerukahjustusega patsientidel ($CrCl < 50$ ml/min) on suurem risk trombotsütopeenia tekkeks (vt lõik 4.8). Gazyvaro'ga ravitud patsientidel on 1. tsükli ajal kirjeldatud ka surmaga lõppenud hemorraagilisi seisundeid. Selge seos trombotsütopeenia ja hemorraagiliste seisundite vahel ei ole tõestatud.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida trombotsütopeenia suhtes, eriti esimese tsükli ajal; kuni selle taandumiseni tuleb regulaarselt teha laboratoorseid analüüse ning raske või eluohtliku trombotsütopeenia korral tuleks kaaluda annuse edasilükkamist. Raviarst otsustab verepreparaatide ülekande (st trombotsüütide ülekande) vajaduse üle vastavalt raviasutuses kehtivale korrale. Arvesse tuleb võtta ka igasuguseid samaaegselt kasutatavaid ravimeid, mis võivad põhjustada trombotsütopeeniaga seotud seisundite halvenemist (näiteks trombotsüütide inhibiitorid ja antikoagulandid), eriti esimese tsükli ajal.

Olemasolevate südamehaiguste süvenemine

Olemasoleva südamehaigusega patsientidel on Gazyvaro-ravi ajal tekkinud südame rütmihäired (nt kodade virvendusarütmia ja tahhüarütmia), stenokardia, äge koronaarsündroom, müokardiinfarkt ja südamepuudulikkus (vt lõik 4.8). Need võivad tekkida infusiooniga seotud reaktsiooni osana ning lõppeda surmaga. Seetõttu tuleb südamehaiguse anamneesiga patsiente hoolikalt jälgida. Lisaks tuleb nendele patsientidele vedelikku manustada ettevaatlikult, et vältida võimalikku vedeliku ülekoormust.

Infektsioonid

Gazyvaro't ei tohi manustada ägeda infektsiooni olemasolu korral ning ettevaatlik peab olema kaaludes Gazyvaro kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis korduvad või kroonilised infektsioonid. Gazyvaro-ravi ajal ja pärast ravi lõppu võivad tekkida tõsised bakteriaalsed ja

seeninfektsioonid ning uued viirusinfektsioonid või nende reaktiveerumine. Teatatud on ka surmaga lõppenud infektsioonidest.

Infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide tekkerisk on suurem patsientidel (KLL), kellel on nii CIRS > 6 kui CrCl < 70 ml/min (vt lõik 4.8). Follikulaarse lümfoomi uuringutes täheldati infektsioonide suurt esinemissagedust kõigi uuringufaaside, kaasa arvatud järelkontrolli käigus; suurimat esinemissagedust täheldati säilitusravi faasis. Järelkontrolli faasis täheldatakse 3.-5. raskusastme infektsioone sagedamini patsientidel, kes said induktsiooniravi faasis Gazyvaro't pluss bendamustiini.

B-hepatiidi reaktiveerumine

CD20-vastaste antikehade, kaasa arvatud Gazyvaro manustamisel võib tekkida B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumine, mis mõningatel juhtudel viib fulminantse hepatiidi, maksapuudulikkuse ja surma tekkeni (vt lõik 4.8). Enne Gazyvaro-ravi alustamist tuleb kõikidele patsientidele teha skriining B-hepatiidi viiruse suhtes. See peab sisaldama vähemalt HBV viiruse pinnaantigeeni (HBsAg) ja B-hepatiidi viiruse tuuma antigeeni vastaste antikehade (HBcAb) määramist. Täiendavalt võib määrata teisi spetsiifilisi markereid vastavalt kohalikele juhistele. Ägeda B-hepatiidiga patsiente ei tohi Gazyvaro'ga ravida. Patsiendid, kellel on positiivne B-hepatiidi seroloogia, peavad enne ravi alustamist nõu pidama maksahaiguste ravi spetsialistidega ning neid tuleb jälgida ja ravida vastavalt kohalikele ravijuhistele, et vältida hepatiidi reaktiveerumist.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Gazyvaro'ga ravitud patsientidel on kirjeldatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) teket (vt lõik 4.8). PML-i diagnoosi võimalusega tuleb arvestada iga patsiendi puhul, kellel tekivad esmakordselt neuroloogilised ilmingud või kellel olemasolevad ilmingud muutuvad. PML-i sümptomid on mittespetsiifilised ja võivad varieeruda sõltuvalt kahjustatud ajupiirkonnast. Sageli tekivad motoorsed sümptomid koos kortikospinaaltrakti leidudega (nt lihasnõrkus, paralüüs ja sensoorsed häired), tundehäired, tserebellaarsed sümptomid ja nägemisvälja defektid. Tekkida võivad mõned nähud/sümptomid, mis loetakse „kortikaalseteks“ (nt afaasia või visuaal-ruumiline desorientatsioon). PML-i hindamine sisaldab (kuid mitte ainult) neuroloogi konsultatsiooni, aju magnetresonantstomograafia (MRI) uuringut ja lumbaalpunktsiooni (tserebrospinaalvedeliku testimist John Cunninghami viiruse DNA suhtes). Võimaliku PML-i uurimise ajaks tuleb ravi Gazyvaro'ga katkestada ja kui PML-i diagnoos leiab kinnitust, tuleb ravi püsivalt lõpetada. Kaaluda tuleks ka samaaegselt kasutatava kemoterapia või immunosupressiivse ravi katkestamist või annuse vähendamist. PML-i hindamiseks ja raviks tuleb patsient suunata neuroloogi konsultatsioonile.

Immuniseerimine

Gazyvaro-ravi järgse elus- või nõrgestatud viirusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust ei ole uuritud ning vaktsineerimine elusviirusvaktsiinidega ei ole soovitatav ravi ajal ja kuni B-rakkude arvu taastumiseni.

Üsasisene kokkupuude obinutuzumabiga ja imikute vaktsineerimine elusviirusvaktsiinidega

Kuna raseduse ajal Gazyvaro'ga kokku puutunud emade lastel võib tekkida B-rakkude arvu langus, tuleb imikuid jälgida B-rakkude arvu vähenemise suhtes ning vaktsineerimine elusviirusvaktsiinidega tuleb edasi lükata kuni lapse B-rakkude arvu taastumiseni. Vaktsineerimise ohutust ja ajastust tuleb arutada lapse arstiga (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nõuetekohaseid ravimite koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud, kuigi piiratud hulgal koostoimete alluuringuid on läbi viidud Gazyvaro ja bendamustiini, CHOP, fludarabiini ja tsüklofosfamiidi (FC) ning kloorambutsiiliga. Koostoimete riski teiste samaaegselt kasutatavate ravimitega ei saa välistada.

Farmakokineetilised koostoimed

Obinutuzumab ei ole tsütokroom P450 (CYP450) ja uridiindifosfaatglükuronüültransferaasi (UGT) ensüümide ning transporterite (nagu P-glükoproteiin) substraat, inhibiitor ega indutseerija. Seetõttu ei ole oodata farmakokineetilisi koostoimeid ravimitega, mis teadaolevalt metaboliseeruvad nende ensüümsüsteemide vahendusel.

Gazyvaro samaaegne manustamine ei mõjutanud bendamustiini, FC, kloorambutsiili või CHOP üksikkomponentide farmakokineetikat. Lisaks puudus bendamustiini, FC, kloorambutsiili või CHOP ilmne mõju Gazyvaro farmakokineetikale.

Farmakodünaamilised koostoimed

Vaktsineerimine elusviirusvaktsiinidega ei ole soovitatav ravi ajal ja kuni B-rakkude arvu taastumiseni obinutuzumabi immunosupressiivse toime tõttu (vt lõik 4.4).

Obinutuzumabi kombineerimisel kloorambutsiili, bendamustiini, CHOP või CVP-ga võib suurened neutropeenia tekkeoht (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Rasestuda võivad naised peavad Gazyvaro-ravi ajal ja 18 kuud pärast ravi lõppu kasutama efektiivset kontratseptsiooni.

Rasedus

Reproduktsooniuringus *cynomolgus* ahvidega ei ilmnunud embrüo/loote toksilisust ega teratogeenseid toimeid, kuid järglastel tekkis B-lümfotsüütide täielik puudumine. Järglastel B-rakkude arv normaliseerus ja immunoloogiline funktsioon taastus 6 kuu jooksul pärast sündi.

28. sünnitusjärgsel päeval oli järglastel obinutuzumabi kontsentratsioon seerumis sarnane emasloomadel täheldatuga, samal ajal kui kontsentratsioonid piimas olid samal päeval väga madalad, mis näitab, et obinutuzumab läbib platsentat (vt lõik 5.3). Obinutuzumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Gazyvaro't tohib rasedale manustada ainult juhul, kui võimalik kasu kaalub üles potentsiaalse riski.

Kui ravimiga kokkupuude leiab aset raseduse ajal, võib ravimi farmakoloogiliste omaduste tõttu oodata B-rakkude arvu vähenemist imikutel. Imikutel, kelle emad on raseduse ajal kokku puutunud Gazyvaro'ga, tuleb kaaluda elusvaktsiinidega vaktsineerimise edasilükkamist kuni lapse B-rakkude arvu normaliseerumiseni (vt lõik 4.4).

Imetamine

Loomkatsetes on ilmnunud obinutuzumabi eritumine rinnapiima (vt lõik 5.3).

Kuna inimese immunoglobuliin G (IgG) eritub rinnapiima ning ravimi võimalik imendumine ja kahjulik mõju lapsele on teadmata, ei soovitata naistel rinnaga toita Gazyvaro-ravi ajal ja 18 kuud pärast Gazyvaro viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Obinutuzumabi toime hindamiseks fertiilsusele ei ole spetsiifilisi loomkatseid läbi viidud. Korduvtoksilisuse uuringutes makaakidega ei täheldatud ebasoodsaid toimeid isaste või emaste loomade reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Gazyvaro ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Gazyvaro esimese infusiooni ajal tekivad väga sageli infusiooniga seotud reaktsioonid ning infusiooniga seotud sümptomite esinemisel ei tohi patsient juhtida autot ega töötada masinatega kuni sümptomite taandumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed tuvastati indolentse mitte-Hodgkini lümfoomi (iNHL, *indolent Non-Hodgkin lymphoma*), kaasa arvatud FL-i induktsioonravi, säilitusravi ja järelkontrolli ning KLL-i ravi ja järelkontrolli ajal kolmes olulises kliinilises uuringus:

- BO21004/CLL11 (N=781): eelnevalt ravimata KLL-iga patsiendid;
- BO21223/GALLIUM (N=1390): eelnevalt ravimata iNHL-iga patsiendid (86%-l patsientidest oli FL);
- GAO4753g/GADOLIN (N=392): iNHL-iga patsiendid (81%-l patsientidest oli FL), kellel puudus ravivastus või kelle haigus progresseerus rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda.

Nendes uuringutes hinnati Gazyvaro kasutamist kombinatsioonis kloorambutsiiliga KLL-i puhul ja koos bendamustiini, CHOP või CVP-ga, millele järgnes Gazyvaro säilitusravi iNHL-i puhul. Uuringutesse BO21223/GALLIUM ja GAO4753g/GADOLIN kaasati iNHL-iga (sealhulgas FL-iga) patsiendid. Seetõttu, et esitada kõige ülevaatlikumad ohutusandmed, on järgnevalt toodud kõrvaltoimete analüüs teostatud kogu uuringupopulatsiooni (st iNHL-i) kohta.

Tabelis 6 on toodud kokkuvõtte olulistest uuringutes (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM ja GAO4753g/GADOLIN) täheldatud kõrvaltoimetest, mida esines suurema esinemissagedusega (erinevus $\geq 2\%$) kui vastavas võrdlusravi rühmas vähemalt ühes olulises uuringus:

- Gazyvaro't pluss kloorambutsiili saanud KLL-iga patsientidel võrreldes ainult kloorambutsiili või rituksimabi pluss kloorambutsiiliga (uuring BO21004/CLL11);
- eelnevalt ravimata iNHL-iga patsientidel, kes said Gazyvaro't pluss kemoterapiat (bendamustiin, CHOP, CVP), millele järgnes säilitusravi Gazyvaro'ga ravivastuse saavutanud patsientidel, võrreldes rituksimabi pluss kemoterapiaga, millele järgnes säilitusravi rituksimabiga ravivastuse saavutanud patsientidel (uuring BO21223/GALLIUM);
- iNHL-iga patsientidel, kellel puudus ravivastus või kelle haigus progresseerus rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda, kes said Gazyvaro't pluss bendamustiini ning kellest osadel järgnes säilitusravi Gazyvaro'ga, võrreldes ainult bendamustiiniga (uuring GAO4753g/GADOLIN).

Tabelis 6 toodud esinemissagedused (kõik raskusastmed ja raskusastmed 3...5) on vastavate kõrvaltoimete suurimad esinemissagedused, mida kirjeldati ükskõik millises kolmest uuringust.

Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabel 6 Kokkuvõte kõrvaltoimetest, mida esines suurema esinemissagedusega (erinevus $\geq 2\%$ võrdlusravi rühmaga võrreldes) Gazyvaro't + kemoterapiat* saanud patsientidel[#]

Sagedus	Kõik raskusastmed Gazyvaro + kemoterapia* (KLL, iNHL), millele järgnes Gazyvaro säilitusravi (iNHL)	Raskusastmed 3-5 [†] Gazyvaro + kemoterapia* (KLL, iNHL), millele järgnes Gazyvaro säilitusravi (iNHL)
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon, sinusiit [§] , kuseteede infektsioon, pneumoonia [§] , vöötohatis [§]	
Sage	Suu herpes, riniit, farüüngiit, kopsuinfektsioon, gripp, nasofarüüngiit	Kuseteede infektsioon, pneumoonia, kopsuinfektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, sinusiit, vöötohatis
Aeg-ajalt		Nasofarüüngiit, riniit, gripp, suu herpes
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		
Sage	Naha lamerakk-kartsinoom	Naha lamerakk-kartsinoom
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage	Neutropeenia [§] , trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia	Neutropeenia, trombotsütopeenia
Sage	Lümfisõlme valu	Aneemia, leukopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Sage	Tuumorilahustussündroom, hüperurikeemia, hüpokaleemia	Tuumorilahustussündroom, hüpokaleemia
Aeg-ajalt		Hüperurikeemia
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	Peavalu	
Aeg-ajalt		Peavalu
Psühhiaatrilised häired		
Väga sage	Unetus	
Sage	Depressioon, ärevus	
Aeg-ajalt		Unetus, depressioon, ärevus
Silma kahjustused		
Sage	Silmade hüperemia	
Südame häired		
Sage	Kodade virvendusarütmia, südamepuudulikkus	Kodade virvendusarütmia, südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired		
Sage	Hüpertensioon	Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Väga sage	Köha [§]	
Sage	Ninakinnisus, rinorröa, orofarüingealne valu	
Aeg-ajalt		Köha, orofarüingealne valu
Seedetrakti häired		
Väga sage	Kõhulahtisus, kõhukinnisus [§]	
Sage	Düspepsia, koliit, hemorroidid	Kõhulahtisus, koliit
Aeg-ajalt		Kõhukinnisus, hemorroidid
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	Alopeetsia, sügelus	
Sage	Õine higistamine, ekseem	
Aeg-ajalt		Sügelus, õine higistamine

Sagedus	Kõik raskusastmed Gazyvaro + kemoterapia* (KLL, iNHL), millele järgnes Gazyvaro säilitusravi (iNHL)	Raskusastmed 3-5[†] Gazyvaro + kemoterapia* (KLL, iNHL), millele järgnes Gazyvaro säilitusravi (iNHL)
Lihaskoelekti ja sidekoe kahjustused		
Väga sage	Liigesvalu [§] , seljavalu	
Sage	Lihaskoelekti rindkerevalu, jäsemevalu, luuvalu	Jäsemevalu
Aeg-ajalt		Liigesvalu, seljavalu, lihaskoelekti rindkerevalu, luuvalu
Neerude ja kuseteede häired		
Sage	Düsuuria, kusepidamatus	
Aeg-ajalt		Düsuuria, kusepidamatus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	Palavik, asteenia	
Sage	Rindkerevalu	Palavik, asteenia
Aeg-ajalt		Rindkerevalu
Uuringud		
Sage	Valgete vereliblede arvu langus, neutrofiilide arvu vähenemine, kehakaalu suurenemine	Valgete vereliblede arvu langus, neutrofiilide arvu vähenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		
Väga sage	IRR	IRR

[#] suurema esinemissagedusega (ravirühmade vaheline erinevus $\geq 2\%$). Esitatud on ainult uuringutes täheldatud suurim esinemissagedus (põhineb uuringutel BO21004/eelnevalt ravimata KLL, BO21223/eelnevalt ravimata kaugelearenenud NHL ja GAO4753g/rituksimabile rekraktaarne iNHL)

[†] Ei ole täheldatud 5. raskusastme kõrvaltoimede erinevusega $\geq 2\%$ ravirühmade vahel

* Kemoterapia: kloorambutsiil KLL-i puhul; bendamustiin, CHOP, CVP iNHL-i, kaasa arvatud FL-i puhul

[§] täheldati ka säilitusravi ajal vähemalt 2% suurema esinemissagedusega Gazyvaro rühmas (BO21223)

Uuringus GAO4753g/GADOLIN said bendamustiini rühma patsiendid ainult 6 kuud induktsioonravi, samal ajal kui Gazyvaro pluss bendamustiini rühma patsiendid jätkasid pärast induktsioonravi perioodi Gazyvaro säilitusraviga.

Uuringu GAO4753g/GADOLIN säilitusravi perioodi jooksul olid kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed köha (15%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (12%), neutropeenia (11%), sinusiit (10%), kõhulahtisus (8%), IRR (8%), iiveldus (8%), väsimus (8%), bronhiit (7%), liigesvalu (7%), palavik (6%), nasofarüngiit (6%) ja kuseteede infektsioonid (6%). Kõige sagedasemad 3.-5. raskusastme kõrvaltoimed olid neutropeenia (10%) ning aneemia, febrilne neutropeenia, trombotsütopeenia, sepsis, ülemiste hingamisteede infektsioon ja kuseteede infektsioon (kõik 1%).

FL-iga patsientidel oli kõrvaltoimete profiil kooskõlas mõlema uuringu üldises iNHL-iga patsientide populatsioonis täheldatuga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevates lõikudes iNHL-i all toodud esinemissagedused on vastavate kõrvaltoimete ükskõik kummas olulises uuringus (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) kirjeldatud suurimad esinemissagedused.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kõige sagedamini kirjeldatud ($\geq 5\%$) IRR-iga seotud sümptomid olid iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, peavalu, pearinglus, väsimus, külmavärinad, palavik, hüpotensioon, õhetus, hüpertensioon, tahhükardia, hingeldus ja ebamugavustunne rindkeres. Teatatud on ka respiratoorsetest sümptomitest nagu bronhospasm, kõri ja kurgu ärritus, vilistav hingamine, kõriturse ja kardiaalsetest sümptomitest nagu kodade virvendusarütmia (vt lõik 4.4).

Krooniline lümfoidne leukeemia

Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus oli suurem Gazyvaro pluss kloorambutsiili rühmas võrreldes rituksimabi pluss kloorambutsiili rühmaga. Gazyvaro esimese 1000 mg infusiooni puhul oli IRR-ide esinemissagedus 65% (20%-l patsientidest tekkis 3.-4. raskusastme IRR). Kokku 7%-l patsientidest tekkis Gazyvaro-ravi lõpetamiseni viinud IRR. IRR-ide esinemissagedus järgnevate infusioonide puhul oli 3% teise 1000 mg annuse manustamisel ja seejärel 1%. Pärast 1. tsükli esimese 1000 mg infusiooni ei kirjeldatud 3.-5. raskusastme infusiooniga seotud reaktsioone.

Patsientidel, kellel kasutati lõigus 4.2 kirjeldatud soovitatavaid meetmeid IRR-ide vältimiseks, täheldati iga raskusastme IRR-ide esinemissageduse vähenemist. 3.-4. raskusastme IRR-ide (mis esinesid suhteliselt väikesel arvul patsientidel) esinemissagedus oli sarnane enne ja pärast meetmete rakendamist.

Indolentne mitte-Hodgkini lümfoom, sh follikulaarne lümfoom

3.-4. raskusastme IRR-ide tekkisid 12%-l patsientidest. 1. tsükli ajal oli IRR-ide üldine esinemissagedus suurem Gazyvaro't pluss kemoterapiat saanud patsientidel võrdlusrühma patsientidega võrreldes. Gazyvaro't pluss kemoterapiat saanud patsientidel oli IRR-ide esinemissagedus suurim 1. päeval ja see vähenes järk-järgult järgnevate infusioonide puhul. Vähenemistendents jätkus ainult Gazyvaro säilitusravi ajal. Peale 1. tsükli oli IRR-ide esinemissagedus järgnevate infusioonide puhul sarnane Gazyvaro ja võrdlusrühma vahel. Gazyvaro-ravi lõpetamiseni viinud infusiooniga seotud reaktsioon tekkis kokku 3%-l patsientidest.

Neutropeenia ja infektsioonid

Krooniline lümfoidne leukeemia

Neutropeenia esinemissagedus oli suurem Gazyvaro pluss kloorambutsiili rühmas (41%) võrreldes rituksimabi pluss kloorambutsiili rühmaga, kusjuures neutropeenia taandus spontaanselt või granulotsüütide kolooniati stimuleerivate faktorite kasutamisel. Infektsioonide esinemissagedus oli 38% Gazyvaro pluss kloorambutsiili rühmas ja 37% rituksimabi pluss kloorambutsiili rühmas (3.-5. raskusastme juhtumeid kirjeldati vastavalt 12%-l ja 14%-l ning surmaga lõppenud juhtumeid vähem kui 1%-l kummaski ravirühmas). Kirjeldatud on ka pikaajalise neutropeenia (2% Gazyvaro pluss kloorambutsiili rühmas ning 4% rituksimabi pluss kloorambutsiili rühmas) ja hilist tüüpi neutropeenia juhtumeid (16% Gazyvaro pluss kloorambutsiili rühmas ning 12% rituksimabi pluss kloorambutsiili rühmas) (vt lõik 4.4).

Indolentne mitte-Hodgkini lümfoom, sh follikulaarne lümfoom

1.-4. raskusastme neutropeenia esinemissagedus (50%) oli suurem kui võrdlusrühmas ja neutropeenia tekkerisk oli suurem induktsioonravi perioodil. Pikaajalise neutropeenia ja hilist tüüpi neutropeenia esinemissagedus oli vastavalt 3% ja 7%. Infektsioonide esinemissagedus Gazyvaro pluss kemoterapia rühmas oli 81% (3.-5. raskusastme juhtumeid kirjeldati 22%-l ja surmaga lõppenud juhtumeid 3%-l patsientidest). G-CSF profülaktikat saanud patsientidel oli 3.-5. raskusastme infektsioonide esinemissagedus väiksem (vt lõik 4.4).

Trombotsütopeenia ja hemorraagilised kõrvaltoimed

Krooniline lümfoidne leukeemia

Trombotsütopeenia esinemissagedus oli suurem Gazyvaro pluss kloorambutsiili rühmas (15%) võrreldes rituksimabi pluss kloorambutsiili rühmaga, eriti esimese tsükli ajal. Neljal protsendil Gazyvaro pluss kloorambutsiiliga ravitud patsientidest tekkis äge trombotsütopeenia (24 tunni jooksul pärast Gazyvaro infusiooni) (vt lõik 4.4). Hemorraagiliste kõrvaltoimete üldine esinemissagedus oli sarnane Gazyvaro ja rituksimabi ravi rühmades. Surmaga lõppenud hemorraagiliste kõrvaltoimete arv oli tasakaalus ravirühmade vahel; kõiki Gazyvaro-ravi saanud patsientidel täheldatud juhtumeid kirjeldati 1. tsükli ajal. Selget seost trombotsütopeenia ja hemorraagiliste kõrvaltoimete vahel ei ole kindlaks tehtud.

Indolentne mitte-Hodgkini lümfoom, sh follikulaarne lümfoom

Trombotsütopeenia esinemissagedus oli 14%. Trombotsütopeeniat esines 1. tsükli ajal sagedamini Gazyvaro pluss kemoteraapia rühmas. Infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu tekkinud trombotsütopeeniat (äge trombotsütopeenia) täheldati sagedamini Gazyvaro ja kemoteraapia rühma kui võrdlusrühma patsientidel. Hemorraagiliste kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane kõigis ravirühmades. Hemorraagilised kõrvaltoimed ja 3.-5. raskusastme hemorraagilised kõrvaltoimed tekkisid vastavalt 12%-l ja 5%-l patsientidest. Surmaga lõppenud hemorraagilised kõrvaltoimed tekkisid vähem kui 1%-l patsientidest; ühtegi surmaga lõppenud juhtumit ei esinenud 1. tsükli ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Krooniline lümfoidne leukeemia

Olulises uuringus BO21004/CLL11 olid 46% (156/336) Gazyvaro't pluss kloorambutsiili saanud KLL-iga patsientidest 75-aastased või vanemad (vanuse mediaan oli 74 aastat). Nendel patsientidel esines rohkem tõsiseid kõrvaltoimeid ja surmaga lõppenud kõrvaltoimeid kui alla 75-aastastel patsientidel.

Indolentne mitte-Hodgkini lümfoom, sh follikulaarne lümfoom

iNHL-i olulistest uuringutes (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) esines 65-aastastel või vanematel patsientidel rohkem tõsiseid kõrvaltoimeid ning ravi katkestamiseni viinud või surmaga lõppenud kõrvaltoimeid kui alla 65-aastastel.

Neerukahjustus

Krooniline lümfoidne leukeemia

Olulises uuringus BO21004/CLL11 oli 27%-l (90/336) Gazyvaro't pluss kloorambutsiili saanud patsientidest keskmise raskusega neerukahjustus ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). Nendel patsientidel esines rohkem tõsiseid kõrvaltoimeid ja surmaga lõppenud kõrvaltoimeid kui patsientidel kreatiini kliirensiga $\geq 50 \text{ ml/min}$ (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2). Patsiendid kreatiini kliirensiga $< 30 \text{ ml/min}$ lülitati uuringust välja (vt lõik 5.1).

Indolentne mitte-Hodgkini lümfoom, sh follikulaarne lümfoom

iNHL-i olulistest uuringutes (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) oli vastavalt 5%-l (35/698) ja 8%-l (15/194) Gazyvaro't saanud patsientidest keskmise raskusega neerukahjustus ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). Nendel patsientidel esines rohkem tõsiseid kõrvaltoimeid, surmaga lõppenud kõrvaltoimeid ja ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimeid kui patsientidel kreatiini kliirensiga $\geq 50 \text{ ml/min}$ (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Patsiendid kreatiini kliirensiga $< 40 \text{ ml/min}$ lülitati uuringutest välja (vt lõik 5.1).

Kliinilistest uuringutest saadud täiendav ohutusala teave

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Gazyvaro-ravi saanud patsientidel on kirjeldatud PML-i teket (vt lõik 4.4).

B-hepatiidi reaktiveerumine

Gazyvaro'ga ravitud patsientidel on kirjeldatud B-hepatiidi reaktiveerumise juhtusid (vt lõik 4.4).

Seedetrakti perforatsioon

Gazyvaro't peamiselt iNHL-i raviks saanud patsientidel on kirjeldatud seedetrakti perforatsiooni juhtusid. iNHL-i olulistest uuringutes tekkis seedetrakti perforatsioon kuni 1%-l patsientidest.

Olemasolevate südamehaiguste süvenemine

Gazyvaro-ravi ajal on esinenud südame rütmihäireid (nagu kodade virvendusarütmia ja tahhüarütmia), stenokardiat, ägedat koronaarsündroomi, müokardiinfarkti ja südamepuudulikkust (vt lõik 4.4). Need võivad tekkida infusiooniga seotud reaktsiooni osana ja lõppeda surmaga.

Laboratoorsed kõrvalekalded

Vahetult pärast Gazyvaro esimest infusiooni on täheldatud maksaensüümide (aspartaaminotransferaasi [ASAT],alaniinaminotransferaasi [ALAT], alkaalse fosfataasi) aktiivsuse suurenemist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Inimeste osalusega kliinilistes uuringutes ei ole üleannustamise juhtusid esinenud. Gazyvaro kliinilistes uuringutes on manustatud annuseid vahemikus 50 mg-st kuni 2000 mg-ni (viimane kaasa arvatud) infusiooni kohta. Nendes uuringutes kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedus ja intensiivsus ei tundunud olevat annusest sõltuvad.

Üleannustamise korral tuleb infusioon otsekohe katkestada või infusioonikiirust vähendada ning patsienti hoolikalt jälgida. Arvestada tuleb vererakkude arvu regulaarse kontrollimise vajaduse ja suurenenud infektsiooniohuga ajal, mil B-rakkude arv on madal.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC15

Toimemehhanism

Obinutuzumab on rekombinantne monoklonaalne humaniseeritud ja glükotehnoloogia abil töödeldud IgG1 alamklassi kuuluv II tüüpi CD20-vastane antikeha. Selle toime on suunatud spetsiifiliselt CD20 transmembraanse antigeeni ekstratsellulaarsele lingule mittemaliigsetel ja maliigsetel pre-B-lümfotsüütidel ja küpsel B-lümfotsüütidel, kuid mitte vereloome tüvirakkudel, pro-B-lümfotsüütidel, normaalsetel plasmarakkudel või teistel normaalsete kudede rakkudel. Obinutuzumabi Fc osa glükotehnoloogia abil töötlemine tagab suurema afiinsuse FcγRIII retseptorite suhtes immuunsüsteemi efektorrakkudel, nagu NK (*natural killer*) rakkudel, makrofaagidel ja monotsüütidel võrreldes glükotehnoloogia abil mittetöödeldud antikehadega.

Mittekliinilistes uuringutes kutsus obinutuzumab esile otsese rakusurma ning vahendas antikehast sõltuvat tsellulaarset tsütotoksilisust (ADCC) ja antikehast sõltuvat tsellulaarset fagotsütoosi (ADCP) FcγRIII-positiivsete immuunsüsteemi efektorrakkude värbamise teel. Lisaks tagas obinutuzumab *in vivo* komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse (CDC) madala taseme. Võrreldes I tüüpi antikehadega iseloomustab obinutuzumabi kui II tüüpi antikeha tõhusam otsese rakusurma indutseerimine koos CDC samaaegse vähenemisega samaväärse annuse kasutamisel. Glükotehnoloogia abil töödeldud antikeha obinutuzumabi iseloomustab suurem ADCC ja ADCP võrreldes glükotehnoloogia abil mittetöödeldud antikehadega samaväärse annuse kasutamisel. Loomudelitel vahendas obinutuzumab tõhusat B-rakkude arvu vähenemist ja kasvajakavastat toimet.

Olulises kliinilises uuringus BO21004/CLL11 esines 91%-l (40/44) Gazyvaro'ga ravitud uuritavatest patsientidest raviperioodi lõpus B-rakkude arvu langus (määratleti kui CD19+ B-rakkude arv

$< 0,07 \times 10^9/l$), mis püsis järelkontrolli esimese 6 kuu jooksul. B-rakkude arvu taastumist täheldati 12...18 kuu jooksul kuni 35%-l (14/40) haiguse progresseerumiseta patsientidest ja 13%-l (5/40) progresseeruva haigusega patsientidest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Krooniline lümfoidne leukeemia

Eelnevalt ravimata kroonilise lümfoidse leukeemia ja kaasuvate haigustega patsientidel viidi läbi III faasi rahvusvaheline, mitmekeskuseline, avatud, randomiseeritud, kahe uuringufaasi ja kolme uuringurühmaga kliiniline uuring (BO21004/CLL11), et hinnata Gazyvaro pluss kloorambutsiili (GClb) efektiivsust ja ohutust võrreldes rituksimabi pluss kloorambutsiili (RC1b) või ainult kloorambutsiiliga (Clb).

Enne uuringusse kaasamist pidi patsientidel olema dokumenteeritud CD20+ KLL ning üks või mõlemad järgmistest kaasuvate haiguste näitajatest: kaasuvate haiguste skoor (CIRS) üle 6 või neerufunktsiooni langus (kreatiniini kliirens < 70 ml/min). Ebapiisava maksafunktsiooni (Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide järgi 3. raskusastme kõrvalekalded maksafunktsiooni testides [ASAT, ALAT väärtused > 5 x üle normivahemiku ülempiiri (ULN) > 2 nädala vältel; bilirubiin > 3 x ULN]) või neerufunktsiooniga (CrCl < 30 ml/min) patsiente uuringusse ei kaasatud. Uuringusse ei kaasatud ka patsiente, kellel oli ühe või mitme üksiku organi/organsüsteemi kahjustuse skoor 4, hinnatuna CIRS määratluse alusel, välja arvatud silmad, kõrvad, nina, kurk ja kõri.

Kokku 781 patsienti randomiseeriti vahekorras 2:2:1 saama Gazyvaro't pluss kloorambutsiili, rituksimabi pluss kloorambutsiili või ainult kloorambutsiili. Uuringu faasis 1a võrreldi Gazyvaro't pluss kloorambutsiili ainult kloorambutsiiliga 356 patsiendil ning faasis 2 võrreldi Gazyvaro't pluss kloorambutsiili rituksimabi pluss kloorambutsiiliga 663 patsiendil. Efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 7 ja joonistel 1...3.

Enamikele patsientidele manustati Gazyvaro't intravenoosselt 1000 mg esialgse annusena, mida manustati esimese ravitsükli 1. päeval, 8. päeval ja 15. päeval. Vähendamaks infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedust patsientidel, viidi sisse muudatus ja 140 patsiendile manustati Gazyvaro esimene annus 2 päeva jooksul (1. päeval [100 mg] ja 2. päeval [900 mg]) (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kõigi järgnevate ravitsüklite puhul (tsüklid 2...6) said patsiendid Gazyvaro't annuses 1000 mg ainult 1. päeval. Kloorambutsiili manustati suu kaudu annuses 0,5 mg/kg kehakaalu kohta kõigi ravitsüklite (1...6) 1. päeval ja 15. päeval.

Demograafilised andmed ja uuringueelsed tunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalus. Enamik patsiente olid valge rassi esindajad (95%) ja mehed (61%). Keskmine vanus oli 73 aastat, kusjuures 44% olid 75-aastased või vanemad. Uuringueelselt oli 22%-l patsientidest Binet' staadium A, 42%-l Binet' staadium B ja 36%-l Binet' staadium C.

Keskmine kaasuvate haiguste skoor oli 8 ja 76%-l uuringusse kaasatud patsientidest oli see üle 6. Keskmine hinnanguline CrCl oli 62 ml/min ja 66%-l kõikidest patsientidest oli CrCl < 70 ml/min. Neljakümne kahel protsendil uuringusse kaasatud patsientidest oli nii CrCl < 70 ml/min kui kaasuvate haiguste skoor > 6 . Kolmkümmend neli protsenti patsientidest kaasati uuringusse ainult kaasuvate haiguste skoori alusel ja 23% ainult neerufunktsiooni langusega.

Kõige sagedamini kirjeldatud kaasuvad haigused (kasutades läviväärtust 30% või üle selle) olid seotud järgmiste MedDRA organsüsteemi klassidega: vaskulaarsed häired (73%), südame häired (46%), seedetrakti häired (38%), ainevahetus- ja toitumishäired (40%), neerude ja kuseteede häired (38%), lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused (33%).

Tabel 7 Uuringu BO21004/CLL11 efektiivsuse tulemuste kokkuvõte

	Uuringufaas 1a		Uuringufaas 2	
	Kloorambutsiil N=118	Gazyvaro + kloorambutsiil N= 238	Rituksimab + kloorambutsiil N= 330	Gazyvaro + kloorambutsiil N= 333
	Keskmine jälgimisaeg 22,8 kuud		Keskmine jälgimisaeg 18,7 kuud	
Esmane tulemusnäitaja				
Uurija hinnatud PFS (PFS-INV)^a				
Juhtumiga patsientide arv (%)	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Mediaanaeg juhtumi tekkeni (kuud)	11,1	26,7	15,2	26,7
Riski suhtarv (95% CI)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Põhilised teised tulemusnäitajad				
Sõltumatu hindamiskogu (IRC) hinnatud PFS (PFS-IRC)^a				
Juhtumiga patsientide arv (%)	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Mediaanaeg juhtumi tekkeni (kuud)	11,2	27,2	14,9	26,7
Riski suhtarv (95% CI)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Ravi lõpu ravivastuse määr				
Analüüsi kaasatud patsientide arv	118	238	329	333
Ravile reageerinuid (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Ravile mittereageerinuid (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Ravivastuse määra erinevus (95% CI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p-väärtus (hii-ruut test)	< 0,0001		0,0001	
Täieliku ravivastuse saavutanute arv ^c (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
Molekulaarne remissioon ravi lõpus^d				
Analüüsi kaasatud patsientide arv	90	168	244	239
MRD negatiivseid ^e (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
MRD positiivseid ^f (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
MRD määra erinevus, (95% CI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Haigusvaba elulemus				
Juhtumiga patsientide arv (%)	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Mediaanaeg juhtumi tekkeni (kuud)	10,8	26,1	14,3	26,1
Riski suhtarv (95% CI)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud ^b)	< 0,0001		< 0,0001	

	Uuringufaas 1a		Uuringufaas 2	
	Kloorambutsiil N=118	Gazyvaro + kloorambutsiil N= 238	Rituksimab + kloorambutsiil N= 330	Gazyvaro + kloorambutsiil N= 333
	Keskmise jälgimisaeg 22,8 kuud		Keskmise jälgimisaeg 18,7 kuud	
Aeg uue leukeemiavastase ravini				
Juhtumiga patsientide arv (%)	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Mediaanaeg juhtumi tekkeni (kuud)	14,8	-	30,8	-
Riski suhtarv (95% CI)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud ^b)	< 0,0001		< 0,0018	
Üldine elulemus				
Juhtumiga patsientide arv (%)	24 (20,3%)	22 (9,2%)	41 (12,4%)	28 (8,4%)
Aja mediaan juhtumi tekkeni (kuud)	NR	NR	NR**	NR**
Riski suhtarv (95% CI)	0,41 [0,23; 0,74]		0,66 [0,41; 1,06] **	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud ^b)	0,0022		0,0849**	

IRC: sõltumatu hindamiskogu; PFS: progressioonivaba elulemus; HR: riski suhtarv; CI: usaldusvahemikud, MRD: minimaalne jääkhaigus

^a Määratletakse kui aega randomiseerimisest esimese progresseerumise, retsidiivi või mis tahes põhjusel surma tekkeni, hinnatuna uurija poolt

^b stratifitseeritud Binet' staadiumi järgi uuringu alguses

^c Hõlmab 11 patsienti GClb rühmas, kes saavutasid täieliku ravivastuse koos luuüdi mittetäieliku taastumisega

^d Veri ja luuüdi kombineeritult

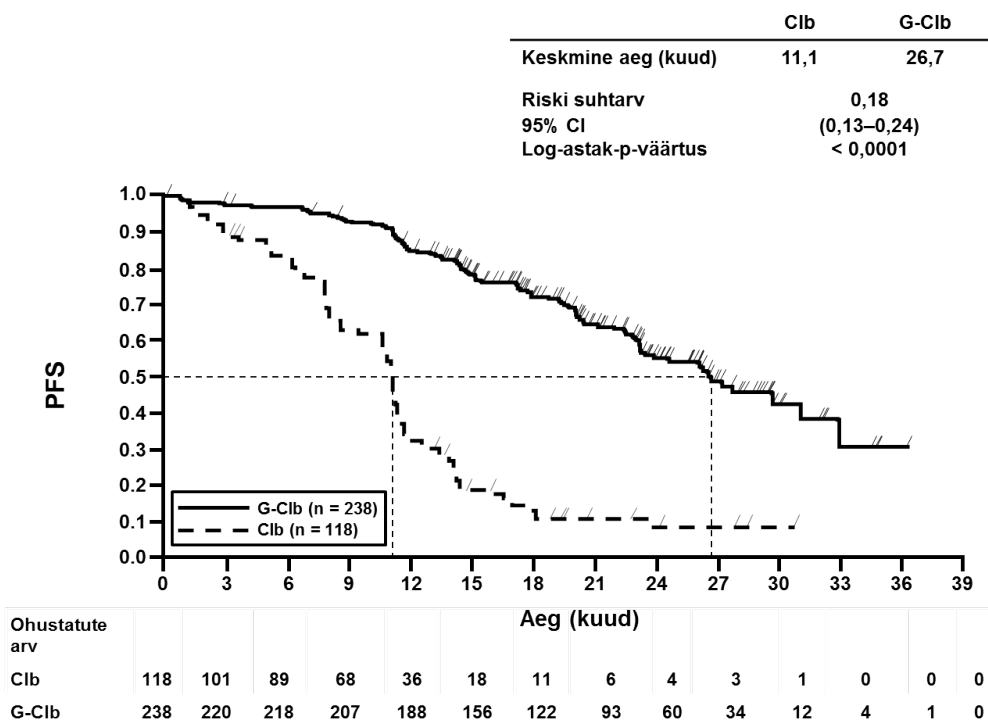
^e MRD negatiivsust määratletakse kui tulemust alla 0,0001

^f Hõlmab MRD positiivseid patsiente ja patsiente, kellel tekkis progresseerumine või kes surid enne ravi lõppu
NR = saavutamata

** Andmed ei ole veel valmis

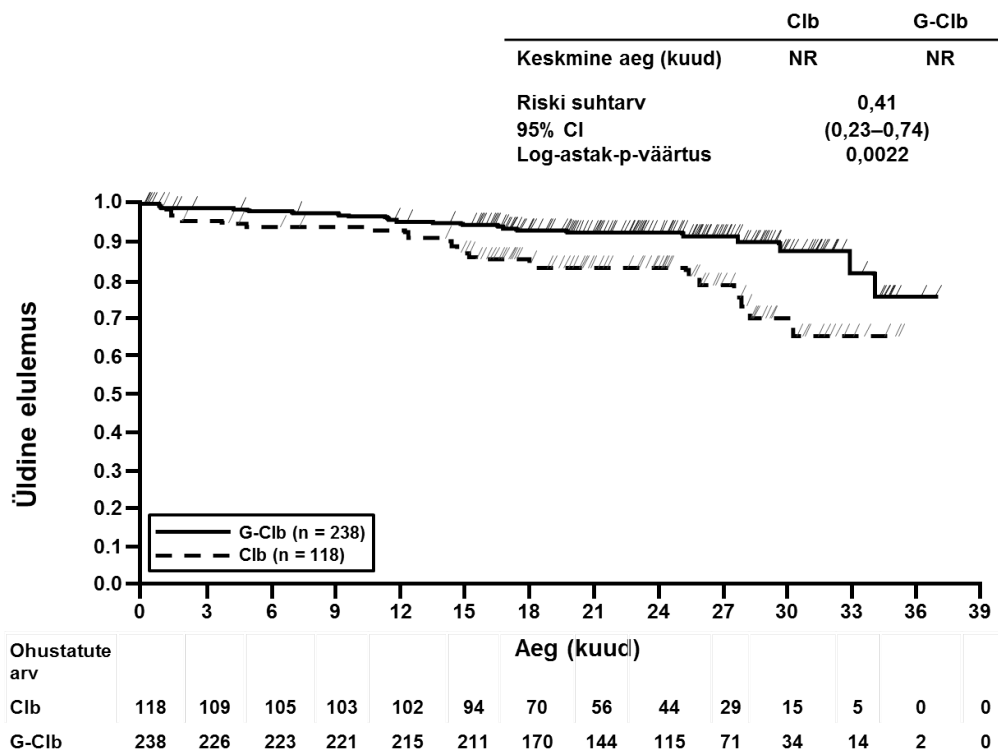
Uuringufaasi 1a üldise elulemuse tulemused on esitatud joonisel 2. Uuringufaasi 2 üldise elulemuse jälgimine jätkub ja need andmed ei ole veel valmis. Progressioonivaba elulemuse alarühma analüüside (st sugu, vanus, Binet' staadiumid, CrCl, CIRS skoor, beeta2-mikroglobuliin, IGVH staatus, kromosomaalsed häired, lümfotsüütide arv uuringu alguses) tulemused olid kooskõlas üldises ravikavatsuslikus (*Intent-to-Treat*, ITT) populatsioonis täheldatud tulemustega. Haiguse progresseerumise või surma risk vähenes GClb rühmas võrreldes RClb ja Clb rühmaga kõikides alarühmades, välja arvatud 17p-deletsiooniga patsientide alarühmas. Väikeses 17p-deletsiooniga patsientide alarühmas täheldati vaid positiivset trendi võrreldes Clb-ga (HR=0,42, p=0,0892); võrreldes RClb-ga kasu ei ilmnenud. Alarühmades jäi haiguse progresseerumise või surma riski vähenemine vahemikku 92...58% GClb vs. Clb puhul ning 72...29% GClb vs. RClb puhul.

Joonis 1 Uuriija hinnatud progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver (uuringufaas 1a) KLL-iga patsientidel (uuring BO21004/CLL11)



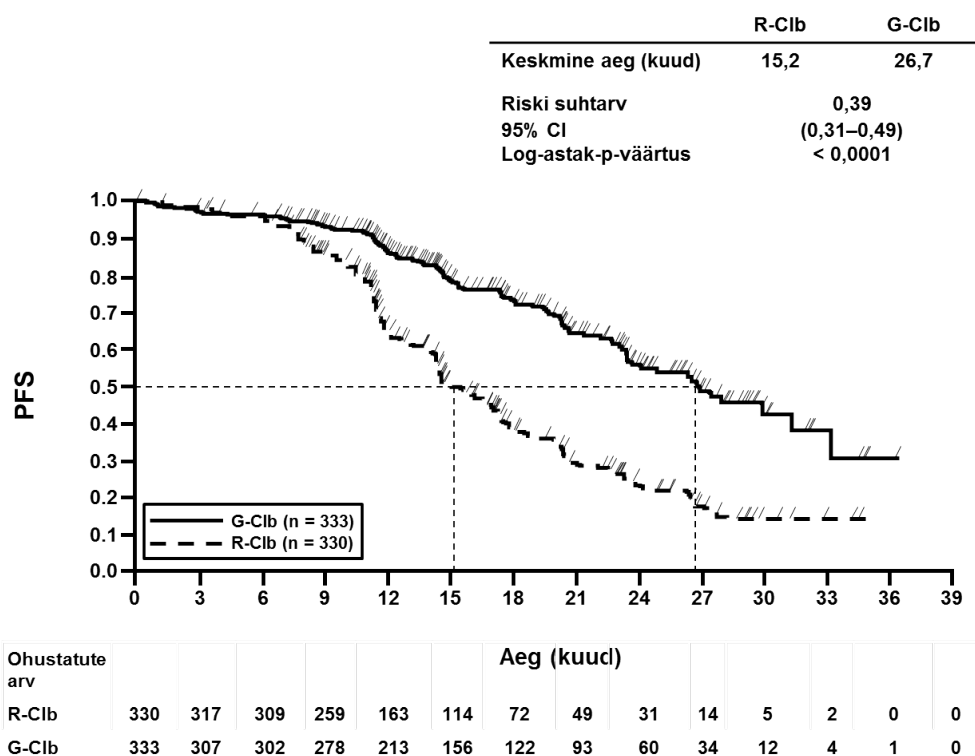
CI, usaldusvahemik; PFS, progressioonivaba elulemus

Joonis 2 Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver (uuringufaas 1a) KLL-iga patsientidel (uuring BO21004/CLL11)



CI, usaldusvahemik; NR, saavutamata

Joonis 3 Uurija hinnatud progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver (uuringufaas 2) KLL-iga patsientidel (uuring BO21004/CLL11)



CI, usaldusvahemik; PFS, progressioonivaba elulemus

Elukvaliteet

Raviperioodi jooksul täidetud QLQC30 ja QLQ-CLL-16 küsimustike põhjal ei täheldatud olulist erinevust ühegi alamskaala osas. Järelkontrolli kohta (eriti ainult kloorambutsiili rühmas) on andmeid piiratud hulgal. Siiski ei ole seni tuvastatud märkimisväärsed elukvaliteedi erinevusi järelkontrolli jooksul.

Terviseiga seotud elukvaliteedi (eriti raviperioodi jooksul esineva väsimuse) hindamised ei näita statistiliselt olulist erinevust, mis viitab sellele, et Gazyvaro lisamine kloorambutsiilravile ei suurenda väsimuse esinemist patsientidel.

Follikulaarne lümfoom

Eelnevalt ravimata follikulaarne lümfoom (uuring BO21223/GALLIUM)

III faasi avatud mitmekeskuselises randomiseeritud kliinilises uuringus (BO21223/GALLIUM) hinnati 1202 eelnevalt ravimata kaugelearenenud 1...3a astme FL-iga patsienti (II staadiumi massiivne haigus, III/IV staadium). Patsientidel, kellel oli FL astmega 3b, jäeti uuringust välja. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas Gazyvaro't (n=601 patsienti) või rituksimabi (n=601 patsienti) kombinatsioonis kemoterapiaga (bendamustiin, CHOP või CVP), millele täieliku või osalise ravivastuse saavutanud patsientidel järgnes säilitusravi Gazyvaro või rituksimabiga.

Gazyvaro't manustati intravenoosse infusiooni teel annuses 1000 mg 1. tsükli 1., 8. ja 15. päeval ning järgnevate tsüklite 1. päeval. Kokku manustati kuus tsüklit Gazyvaro't (iga 28 päeva järel) kombinatsioonis kuue tsükli bendamustiiniga ning kaheksa tsüklit Gazyvaro't (iga 21 päeva järel) kombinatsioonis kuue tsükli CHOP või kaheksa tsükli CVP-ga. Gazyvaro't manustati enne kemoterapiat. Bendamustiini manustati intravenoosselt kõigi ravitsüklite (1.-6. tsükkel) 1. ja 2. päeval annuses 90 mg/m² ööpäevas, kui seda kasutati kombinatsioonis Gazyvaro'ga. CHOP ja CVP kemoterapiat manustati tavaskeemi järgi. Pärast 6...8 kemoterapiaga kombineeritud ravitsüklit

jätkasid ravivastuse saavutanud patsiendid säilitusravi Gazyvaro'ga iga 2 kuu järel kuni haiguse progresseerumiseni või kuni 2 aastat.

Patsientide demograafilised andmed ja uuringueelsed tunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalus; vanuse mediaan oli 59 aastat, 81% olid valge rassi esindajad, 53% naised, 79%-l oli FLIPI skoor ≥ 2 ning 7%-l oli II staadiumi (massiivne), 35%-l III staadiumi ja 57%-l IV staadiumi haigus, 44%-l oli massiivne haigus (> 7 cm), 34%-l esines uuringueelselt vähemalt üks süsteemne sümptom ja 97%-l oli ravieelne ECOG sooritusvõime skoor 0...1. Viiskümmend seitse protsenti said bendamustiini, 33% CHOP ja 10% CVP kemoteraapiat.

Tabelis 8 on esitatud kokkuvõtte eelnevalt ravimata FL-iga patsientidelt saadud efektiivsuse tulemustest. Progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplan-Meieri kõverad on toodud joonisel 4.

Tabel 8 Efektiivsuse kokkuvõtte uuringus BO21223/GALLIUM osalenud eelnevalt ravimata FL-iga patsientidel

	Rituksimab + kemoteraapia, millele järgnes säilitusravi rituksimabiga N=601	Gazyvaro + kemoteraapia, millele järgnes säilitusravi Gazyvaro'ga N=601
	Jälgimisaja mediaan 34 kuud	Jälgimisaja mediaan 35 kuud
<i>Esmane tulemusnäitaja</i>		
Uuriija hinnatud PFS[§] (PFS-INV)		
Juhtumiga patsientide arv (%)	144 (24,0%)	101 (16,8%)
HR [95% CI]	0,66 [0,51; 0,85]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud*)	0,0012	
3 aasta PFS näitaja [95% CI]	73,3 [68,8; 77,2]	80,0 [75,9; 83,6]
<i>Põhilised tulemusnäitajad</i>		
IRC hinnatud PFS (PFS-IRC)		
Juhtumiga patsientide arv (%)	125 (20,8%)	93 (15,5%)
HR [95% CI]	0,71 [0,54; 0,93]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud*)	0,0138	
Aeg järgmise lümfoomivastase ravini[#]		
Juhtumiga patsientide arv (%)	111 (18,5%)	80 (13,3%)
HR [95% CI]	0,68 [0,51; 0,91]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud*)	0,0094	
Üldine elulemus[#]		
Juhtumiga patsientide arv (%)	46 (7,7%)	35 (5,8%)
HR [95% CI]	0,75 [0,49; 1,17] [¶]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud*)	0,21 [¶]	

	Rituksimab + kemoterapia, millele järgnes säilitusravi rituksimabiga N=601	Gazyvaro + kemoterapia, millele järgnes säilitusravi Gazyvaro'ga N=601
	Jälgimisaja mediaan 34 kuud	Jälgimisaja mediaan 35 kuud
Üldine ravivastuse määr** induktsioonravi lõpus[‡] (uurija hinnatud, KT)[#]		
Ravile reageerinuid (%) (CR, PR)	522 (86,9%)	532 (88,5%)
Ravivastuse määra erinevus (95% CI)	1,7% [-2,1%; 5,5%]	
p-väärtus (Cochran-Mantel-Haenszeli test)	0,33	
Täielik ravivastus (CR)	143 (23,8%)	117 (19,5%)
Osaline ravivastus (PR)	379 (63,1%)	415 (69,1%)

IRC: sõltumatu hindamiskogu; PFS: progressioonivaba elulemus; HR: riski suhtarv; CI: usaldusvahemik

* Stratifitseerimisteguriteks oli kemoterapia skeem, follikulaarse lümfoomi FLIPI riskirühm, geograafiline piirkond

§ Olulisuse nivoo antud efektiivsuse vaheanalüüsi puhul: 0,012

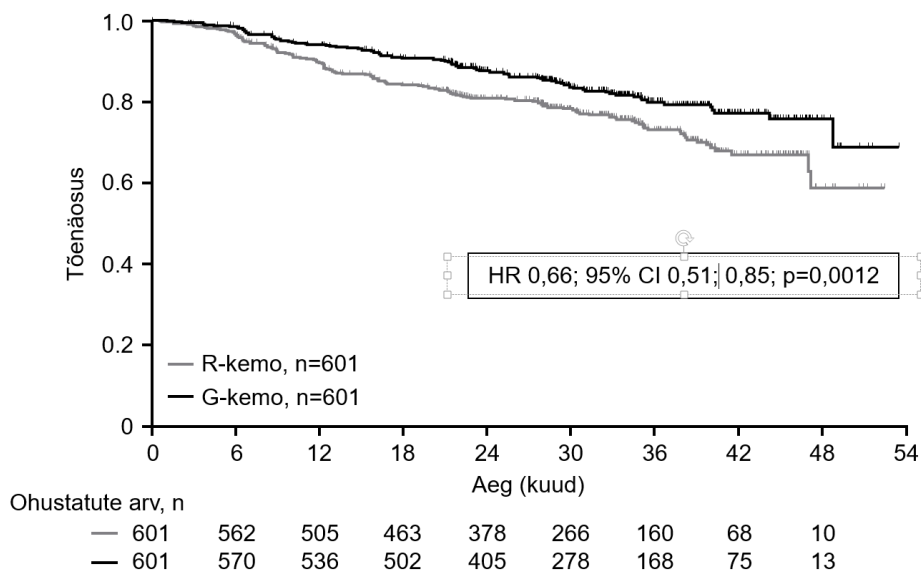
¶ Andmed ei ole veel valmis. Analüüsi ajal ei olnud mediaani saavutatud

kohandamata mitmesuse järgi

**Hinnatud modifitseeritud Cheson 2007 kriteeriumide põhjal

‡ Induktsioonravi lõpp = induktsioonravi faasi lõpp, ei hõlma säilitusravina saadud monoterapiat

Joonis 4 Uurija hinnatud progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver eelnevalt ravimata FL-iga patsientidel (uuring BO21223/GALLIUM)



R-kemo: rituksimab pluss kemoterapia, G-kemo: Gazyvaro pluss kemoterapia, HR: riski suhtarv, CI: usaldusvahemik

Alarühma analüüside tulemused

Alarühma analüüside tulemused (kohandamata mitmesuse järgi) olid üldiselt kooskõlas FL populatsioonis täheldatud tulemustega, mis toetab üldtulemuse stabiilsust. Hinnatud alarühmadeks olid IPI, FLIPI, massiivne haigus, ravieelsed süsteemsed sümptomid, ravieelsed Ann Arbor staadium ja ECOG. FLIPI skooriga 0-1 (madala riskiga) patsientidel ei täheldatud erinevust Gazyvaro pluss kemoterapia ja rituksimabi ja kemoterapia vahel (INV-i hinnatud PFS HR 1,17 (95% CI 0,63; 2,19 40 PFS sündmust), kuid see alagrupp hõlmas 21% (253/1202) FL ITT populatsioonist (n = 1202) ning

16,3% (40/245) PFS sündmustest. Lisaks olid PFS-i uurivad alarühma analüüsid erinevate kemoteraapia skeemide (bendamustiin, CHOP ja CVP) puhul kooskõlas Gazyvaro pluss kemoteraapia populatsioonis täheldatud tulemustega. Täheldatud riski suhtarvud kemoteraapia alarühmade järgi olid järgmised: CHOP (n=398): HR 0,77 (95% CI: 0,50; 1,20), CVP (n=118): HR 0,63 (95% CI: 0,32; 1,21) ja bendamustiin (n=686): HR 0,61 (95% CI: 0,43; 0,86).

Patsiendi kirjeldatud tulemused

Ravi ja järelkontrolli ajal kasutatud FACT-Lym küsimustiku põhjal saavutasid mõlema ravirühma patsiendid lümfoomiga seotud sümptomite kliiniliselt märkimisväärse paranemise, mida määratleti kui ≥ 3 -punktilist tõusu lümfoomi alamskaalal võrreldes ravieelsega, FACT Lym TOI ≥ 6 -punktilist tõusu võrreldes ravieelsega ja FACT Lym üldskoori ≥ 7 -punktilist tõusu võrreldes ravieelsega. EQ-5D mõõdikute skoorid olid sarnased enne ravi ning ravi ja järelkontrolli jooksul. Terviseiga seotud elukvaliteedi või tervise seisundi mõõdikute põhjal rühmade vahel märkimisväärseid erinevusi ei olnud. Avatud ülesehituse tõttu tuleb patsientide raporteeritud ravitulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Follikulaarse lümfoomiga patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust või kellel tekkis haiguse progresseerumine rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda (uuring GAO4753g/GADOLIN).

III faasi avatud mitmekeskuselises randomiseeritud kliinilises uuringus (GAO4753g/GADOLIN) hinnati 396 iNHL-iga patsienti, kellel puudus ravivastus või kelle haigus progresseerus rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi (sealhulgas rituksimabi monoterapia osana induktsioon- või säilitusravist) kasutamise ajal või 6 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas ainult bendamustiini (n = 202) või Gazyvaro't kombinatsioonis bendamustiiniga (G+B) (n = 194) kuue 28-päevase kestusega tsükli vältel. G+B rühma patsiendid, kelle haigus ei olnud induktsioonravi lõppedes progresseerunud (st täieliku ravivastuse (*complete response*, CR), osalise ravivastuse (*partial response*, PR) või stabiilse haigusega (*stable disease*, SD) patsiendid), jätkasid säilitusravi Gazyvaro'ga üks kord iga kahe kuu järel kahe aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabus varem). Patsiendid stratifitseeriti piirkonna, iNHL-i alatüübi (follikulaarne *versus* mittefollikulaarne), rituksimabile refraktaarsuse tüübi (kas refraktaarne eelnevale rituksimabi monoterapiale või rituksimabi ja kemoteraapia kombinatsioonile) ja eelnevalt saadud ravide arvu (≤ 2 *versus* > 2) järgi.

Demograafilised andmed ja uuringueelsed tunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalus (vanuse mediaan 63 aastat, enamik olid valge rassi esindajad [88%] ja mehed [58%]). Enamikel patsientidel oli follikulaarne lümfoom (81%). Mediaanaeg esmase diagnoosini oli 3 aastat ja eelnevalt saadud ravide mediaanarv oli 2 (vahemik 1...10); 44% patsientidest oli saanud 1 eelnevat ravi ja 34% patsientidest 2 eelnevat ravi.

Gazyvaro't manustati intravenoosse infusiooni teel annuses 1000 mg 1. tsükli 1., 8. ja 15. päeval, 2.-6. tsükli 1. päeval ning patsientidel, kelle haigus ei progresseerunud, üks kord iga kahe kuu järel kahe aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabus varem). Bendamustiini manustati intravenoosselt kõigi ravitsüklite (tsüklid 1...6) 1. ja 2. päeval annuses 90 mg/m² ööpäevas, kui seda manustati kombinatsioonis Gazyvaro'ga, või annuses 120 mg/m² ööpäevas, kui seda manustati üksinda. G+B rühma patsientidest 79,4% sai kõik kuus ravitsükli võrreldes 66,7%-ga B rühmas.

Esmane analüüs, mis põhines sõltumatu hindamiskogu (IRC) hinnangul, näitas haiguse progresseerumise või surma riski statistiliselt olulist 45% vähenemist iNHL-iga patsientidel, kes said G+B ravi, millele järgnes Gazyvaro säilitusravi, võrreldes ainult bendamustiini saanud patsientidega. iNHL populatsioonis täheldatud haiguse progresseerumise või surma riski vähenemine põhineb FL-iga patsientide alarühmast saadud tulemustel.

Enamikel uuringus GAO4753g osalenud patsientidel oli FL (81,1%). Tabelis 9 on toodud FL populatsioonist saadud efektiivsuse tulemused. 11,6%-l patsientidest oli marginaaltsooni lümfoom

(*marginal zone lymphoma*, MZL) ja 7,1%-l oli väikeserakuline lümfotsütaarne lümfoom (*small lymphocytic lymphoma*, SLL).

Tabel 9 Efektiivsuse kokkuvõtte uuringus GAO4753g/GADOLIN osalenud FL-iga patsientidel[#]

	Bendamustiin N=166	Gazyvaro + bendamustiin, millele järgnes Gazyvaro säilitusravi N=155
	Jälgimisaja mediaan: 20 kuud	Jälgimisaja mediaan: 22 kuud
<i>Esmane tulemusnäitaja FL populatsioonis</i>		
IRC hinnatud PFS (PFS-IRC)		
Juhtumiga patsientide arv (%)	90 (54,2%)	54 (34,8%)
Mediaanaeg juhtumi tekkeni (kuud, 95% CI)	13,8 (11,4, 16,2)	NR (22,5, -)
HR (95% CI)	0,48 (0,34, 0,68)	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud*)	< 0,0001	
<i>Teised tulemusnäitajad</i>		
Uurija hinnatud PFS (PFS-INV)		
Juhtumiga patsientide arv (%)	102 (61,4%)	62 (40,0%)
Mediaanaeg juhtumi tekkeni (kuud, 95% CI)	13,7 (11,0, 15,5)	29,2 (17,5, -)
HR (95% CI)	0,48 (0,35, 0,67)	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud*)	< 0,0001	
Parim üldine ravivastus (BOR) (IRC hinnatud)[§]		
Analüüsi kaasatud patsientide arv	161	153
Ravile reageerinuid (%) (CR/PR)	124 (77,0%)	122 (79,7%)
Ravivastuse määra erinevus (95% CI)	2,72 (-6,74, 12,18)	
p-väärtus (Cochran-Mantel-Haenszeli test)	0,6142	
Täieliku ravivastuse saavutanuid (%)	31 (19,3%)	24 (15,7%)
Osalise ravivastuse saavutanuid (%)	93 (57,8%)	98 (64,1%)
Stabiilne haigus (%)	18 (11,2%)	13 (8,5%)
Ravivastuse kestus (DOR) (IRC hinnatud)		
Analüüsi kaasatud patsientide arv	127	122
Juhtumiga patsientide arv (%)	74 (58,3%)	36 (29,5%)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuud) (95% CI)	11,9 (8,8, 13,6)	NR (25,4, -)
HR (95% CI)	0,36 (0,24, 0,54)	

	Bendamustiin N=166	Gazyvaro + bendamustiin, millele järgnes Gazyvaro säilitusravi N=155
	Jälgimisaja mediaan: 20 kuud	Jälgimisaja mediaan: 22 kuud
Üldine elulemus (ei ole veel lõplik)		
Juhtumiga patsientide arv (%)	36 (21,7%)	25 (16,1%)
Mediaanaeg juhtumi tekkeni (kuud)	NR	NR
HR (95% CI)	0,71 (0,43, 1,19)	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud*)	0,1976	

IRC: sõltumatu hindamiskogu; PFS: progressioonivaba elulemus; HR: riski suhtarv;
CI: usaldusvahemikud,

NR = saavutamata

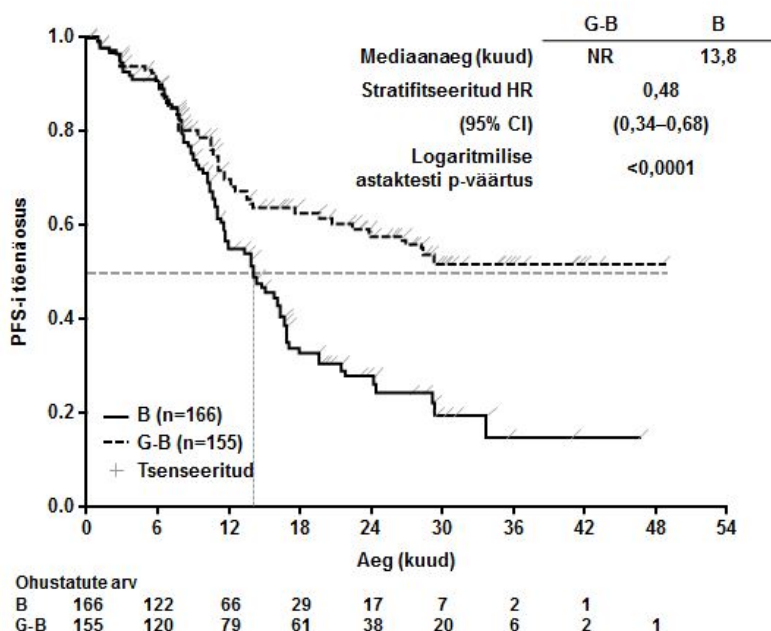
FL-iga patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust või kellel tekkis haiguse progresseerumine rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda

*Analüüsi stratifitseerimistegurid olid refraktaarsuse tüüp (rituksimabi monoteeraapia vs. rituksimab + kemoteeraapia) ning eelnevalt saadud ravide arv (≤ 2 vs. > 2). Follikulaarne *versus* mittefollikulaarne oli samuti uuringu stratifitseerimistegur, kuid ei ole kohaldatav FL patsientide alarühma analüüsi puhul.

§ Parim ravivastus 12 kuu jooksul pärast ravi algust.

Mitte-FL populatsioonis oli IRC hinnatud progressioonivaba elulemuse HR 0,94 [95% CI: 0,49; 1,90]. Efektiivsuse kohta MZL ja SLL alampopulatsioonides ei saanud lõplikke järeldusi teha.

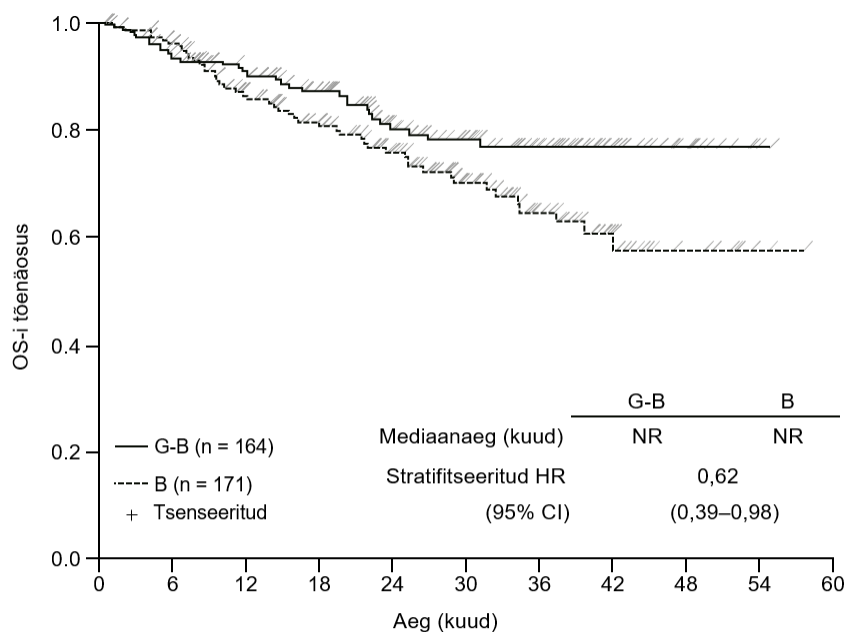
Joonis 5 IRC hinnatud progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver FL patsientidel[#] (uuring GAO4753g/GADOLIN)



B, bendamustiin; CI, usaldusvahemik; G-B, obinutuzumab plus bendamustiin; HR, riski suhtarv; NR, saavutamata; PFS, progressioonivaba elulemus

FL-iga patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust või kellel tekkis haiguse progresseerumine rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda

Joonis 6 Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver FL patsientidel[#] (uuring GAO4753g/GADOLIN)



Ohustatute arv

B	171	156	125	107	86	60	39	20	9	2
G-B	164	143	130	113	83	67	44	25	14	3

B, bendamustiin; CI, usaldusvahemik; G-B, obinutuzumab pluss bendamustiin; HR, riski suhtarv; NR, saavutamata; OS, üldine elulemus

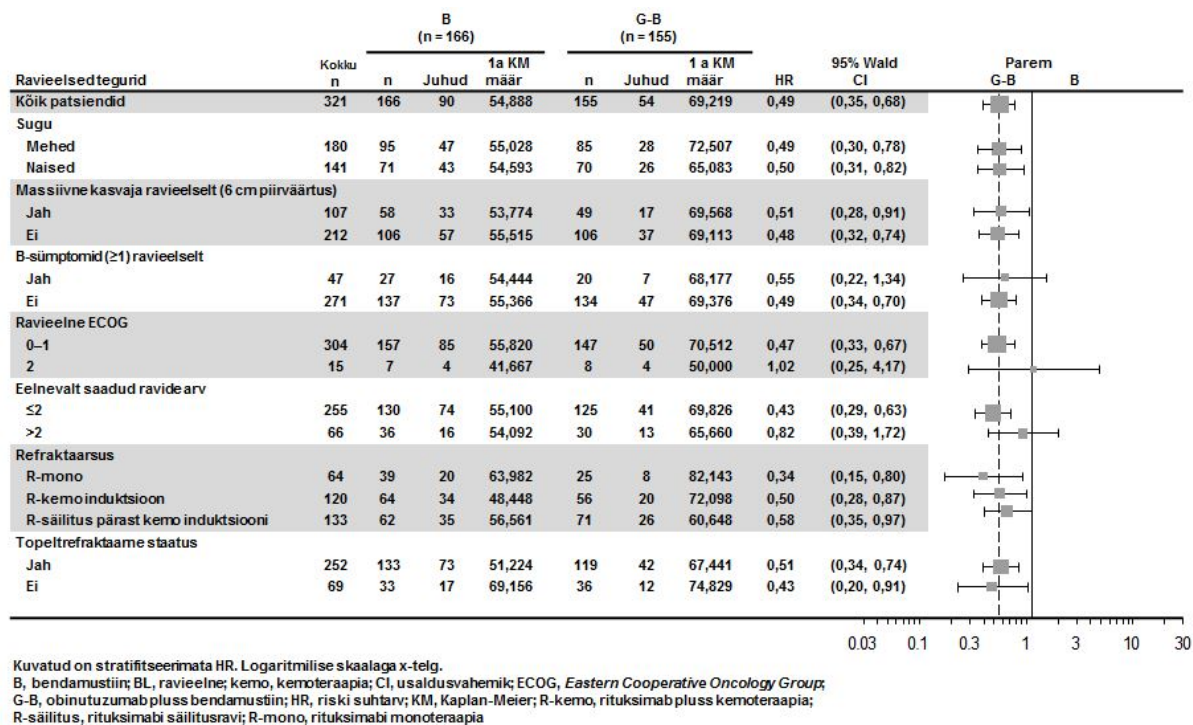
[#] FL-iga patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust või kellel tekkis haiguse progresseerumine rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda

Post hoc analüüs viidi läbi 8 kuud pärast esmase analüüsi andmete vahekuupäeva. FL patsientidel oli vaatlusaja mediaan 24,1 kuud ning selle aja jooksul suri 48 patsienti (28,1%) B rühmas ja 30 patsienti (18,3%) G+B rühmas. G+B rühmas täheldatud üldise elulemuse pikenedust toetas selles *post hoc* analüüsis OS-i stratifitseeritud HR 0,62 (95% CI: 0,39; 0,98). Üldise elulemuse mediaan ei olnud veel kummaski rühmas saavutatud. *Post hoc* analüüsi PFS-i tulemused on kooskõlas esmase analüüsiga ja selle olulisus ei ole muutunud ning ohutusprofiil on kooskõlas esmase analüüsiga.

Alarühma analüüside tulemused

Alarühma analüüside tulemused olid üldiselt kooskõlas FL populatsioonis täheldatud tulemustega, mis toetab üldtulemuse stabiilsust.

Joonis 7 IRC hinnatud PFS patsiendi alarühmade kaupa FL korral*[#] (uuring GAO4753g/GADOLIN)



*ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis teostatud eelnevalt kindlaksmääratud analüüsi korrati ka FL populatsioonis; topeltrefraktaarse (st ravivastuse puudumine või haiguse progresseerumine alküleeerivat ühendit sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või 6 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist) staatus analüüs oli uurimisjärgus.

[#] FL-iga patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust või kellel tekkis haiguse progresseerumine rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda

Patsiendi kirjeldatud tulemused

Avatud ülesehituse tõttu tuleb patsientide raporteeritud ravitulemusi tõlgendada ettevaatusega. Ravi ajal ja jälgimisperiodide jooksul kogutud FACT-Lym küsimustiku ja EQ-5D näitaja skaala põhjal püsis keskses uuringus üldjuhul tervisega seotud elukvaliteet ilma märkimisväärse erinevuse rühmade vahel. Kuid FL-iga patsientidel pikendas Gazyvaro lisamine bendamustiinile tervisega seotud elukvaliteedi halvenemiseni kulunud aega 2,2 kuu võrra (mediaan 5,6 versus 7,8 kuud vastavalt B ja G+B puhul; HR = 0,83; 95% CI: 0,60, 1,13), mida mõõdeti FACT-Lym TOI skoori põhjal.

Immunogeensus

Immunogeensus analüüsi tulemused sõltuvad suurel määral erinevatest teguritest, kaasa arvatud analüüsi sensitiivsusest ja spetsiifilisusest, analüüsi meetodikast, analüüsi stabiilsusest Gazyvaro/antikeha sisalduse suhtes vereringes, proovi käsitlemisest, proovi võtmise ajast, samaaegselt kasutatavatest ravimitest ja põhihaigusest. Nimetatud põhjustel võib Gazyvaro vastaste antikehade esinemissageduse võrdlemine teiste ravimite vastaste antikehade esinemissagedusega olla eksitav.

KLL-i olulises uuringus BO21004/CLL11 testiti patsiente mitmel ajahetkel Gazyvaro vastaste antikehade suhtes. 12. järelkontrolli kuul oli antikehade leid positiivne Gazyvaro'ga ravitud 140 patsiendist kaheksal randomiseeritud faasis ja 6 patsiendist kahel sissejuhatavas faasis. Nendest patsientidest ühelgi ei tekkinud anafülaktilisi või ülitundlikkusreaktsioone, mis oleksid olnud seotud ravimivastaste antikehadega, samuti ei mõjutanud see kliinilist ravivastust.

Uuringus GAO4753g/GADOLIN osalenud iNHL-i patsientidel ei täheldatud HABA-sid (*Human Anti-Human Antibody*, inimese antikehade vastased antikehad). Uuringus BO21223/ GALLIUM

avaldus 1/565 patsiendist (0,2% -l patsientidest, kellele puhul teostati algväärtuste hindamine) induktsiooni tulemusel HAHA. Kuigi HAHA kliiniline tähtsus ei ole teada, ei saa välistada võimaliku korrelatsiooni HAHA ja kliinilise tegevuse vahel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Gazyvaro'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta KLL ja FL korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Töötati välja populatsiooni farmakokineetiline (PK) mudel, et analüüsida 469 iNHL-i, 342 KLL-i ja 130 difuusse B-suurerakulise lümfoomiga (DLBCL) patsiendi kohta, kes said obinutuzumabi üksinda või kombinatsioonis kemoterapiaga, I, II ja III faasi uuringutest saadud PK andmeid.

Imendumine

Obinutuzumabi manustatakse intravenoosselt, seetõttu ei ole imendumine asjakohane. Teiste manustamisviiside puhul ei ole uuringuid läbi viidud. Populatsiooni PK mudeli põhjal oli pärast 6. tsükli 1. päeva KLL-iga patsientidel hinnanguline keskmine C_{max} väärtus 465,7 µg/ml ja $AUC(\tau)$ väärtus 8961 µg•p/ml ning iNHL-iga patsientidel oli hinnanguline keskmine C_{max} väärtus 539,3 µg/ml ja $AUC(\tau)$ väärtus 10956 µg•p/ml.

Jaotumine

Pärast intravenoosset manustamist on tsentraalne jaotusruumala (2,98 l KLL-iga patsientidel ja 2,97 l iNHL-iga patsientidel) ligikaudu võrdne ravimi sisaldusega seerumis, mis näitab, et jaotumine piirdub suurel määral plasma ja interstitsiaalvedelikuga.

Biotransformatsioon

Obinutuzumabi metabolismi ei ole otseselt uuritud. Antikehad lagundatakse peamiselt katabolismi teel.

Eritumine

Obinutuzumabi kliirens oli KLL-iga patsientidel ligikaudu 0,11 l/päevas ja iNHL-iga patsientidel 0,08 l/päevas keskmise eliminatsiooni poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) 26,4 päeva KLL-iga patsientidel ja 36,8 päeva iNHL-iga patsientidel. Obinutuzumabi eritumine toimub kahe paralleelse raja kaudu, milleks on lineaarse kliirensi rada ja mittelineaarse kliirensi rada, mis muutub aja jooksul. Ravi alguses on ülekaalu aja jooksul muutuva mittelineaarse kliirensi rada. Ravi jätkudes selle raja tähtsus väheneb ja ülekaalu saavutab lineaarse kliirensi rada. See näitab sihtmärgi vahendatud ravimi dispositsiooni (TMDD), kus esialgne CD20 rakkude rohkus põhjustab obinutuzumabi kiiret eemaldamist vereringest. Ent kui enamuse CD20 rakke on seondunud obinutuzumabiga, väheneb miinimumini TMDD mõju farmakokineetikale.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal leiti, et sugu on kaasmuutuja, mis seletab teatud patsientide vahelist varieeruvust – 22% suuremat püsiseisundi kliirensit (CL_{ss}) ja 19% suuremat jaotusruumala (V) meestel. Kuid populatsiooni analüüsi tulemused on näidanud, et ekspositsiooni erinevused ei ole märkimisväärsed (KLL-iga patsientidel hinnangulised keskmised AUC ja C_{max} väärtused vastavalt 11282 µg•p/ml ja 578,9 µg/ml naistel ning 8451 µg•p/ml ja 432,5 µg/ml meestel 6. tsükli ajal ning iNHL-iga patsientidel AUC ja C_{max} väärtused vastavalt 13172 µg•p/ml ja 635,7 µg/ml naistel ning 9769 µg•p/ml ja 481,3 µg/ml meestel), mis näitab, et soost lähtuvalt ei ole vaja annust kohandada.

Eakad

Obinutuzumabi populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et vanus ei mõjutanud obinutuzumabi farmakokineetikat. Obinutuzumabi farmakokineetika ei olnud olulisel määral erinev alla 65-aastatel (n=375), 65...75-aastatel (n=265) ja üle 75-aastatel patsientidel (n=171).

Lapsed

Obinutuzumabi farmakokineetika hindamiseks lastel ei ole uuringuid läbi viidud.

Neerukahjustus

Obinutuzumabi farmakokineetiline analüüs näitas, et kreatiniini kliirens ei mõjuta obinutuzumabi farmakokineetikat. Kerge (CrCl 50...89 ml/min, n=464) või keskmise raskusega neerukahjustuse (CrCl 30...49 ml/min, n=106) korral oli obinutuzumabi farmakokineetika sarnane normaalse neerufunktsiooniga (CrCl \geq 90 ml/min, n=383) patsientidel täheldatuga. Raske neerukahjustusega (CrCl 15...29 ml/min) patsientidelt (n=8) saadud farmakokineetilisi andmeid on piiratud hulgal, seetõttu ei ole soovitusi annustamise kohta võimalik anda.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole nõuetekohast farmakokineetika uuringut läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Obinutuzumabi kartsinogeense toime hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

Obinutuzumabi toime hindamiseks fertiilsusele ei ole spetsiifilisi loomkatseid läbi viidud. Korduvtoksilisuse uuringutes *cynomolgus* ahvidega ei olnud obinutuzumabil ebasoodsat toimet isaste või emaste loomade reproduktiivorganitele.

Täiendatud pre- ja postnataalse arengutoksilisuse uuringus tiinete *cynomolgus* ahvidega ei ilmnenud teratogeenseid toimeid. Kuid obinutuzumabi iganädalane manustamine 20. viljastumisjärgsest päevast kuni poegimiseni viis B-rakkude täieliku puudumiseni järglastel, kes said kord nädalas obinutuzumabi annuseid 25 ja 50 mg/kg (2...5 korda suurem C_{max} ja AUC väärtustel põhinevast kliiniliselt saavutatavast ekspositsioonist). 28 päeva pärast sündi järglastel esinenud ekspositsioon näitab, et obinutuzumab võib läbida platsentaarbarjääri. Ravimi kontsentratsioon järglase seerumis 28. päeval pärast sündi jäi samasse vahemikku ravimi kontsentratsiooniga ema seerumis, samal ajal kui samal päeval mõõdetud kontsentratsioon piimas oli väga madal (alla 0,5% sisaldusest ema seerumis), mis viitab sellele, et järglaste kokkupuude ravimiga pidi toimuma üsasiseselt. B-rakkude arv normaliseerus ja immunoloogiline funktsioon taastus 6 kuu jooksul pärast sündi.

26-nädalases *cynomolgus* ahvide uuringus täheldati ülitundlikkusreaktsioone, mida seostati võõra humaniseeritud antikeha äratundmisega *cynomolgus* ahvidel (ravimi sisaldus oli 0,7...6 korda suurem C_{max} ja AUC väärtustel põhinevast kliiniliselt saavutatavast ekspositsioonist püsiseisundis pärast 5, 25 ja 50 mg/kg annuste iganädalast manustamist). Leidudeks olid ägedad anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid ning suurem süsteemse põletiku ja infiltraatide esinemissagedus kooskõlas immuunkompleksi vahendatud ülitundlikkusreaktsioonidega, nagu arteriit/periarteriit, glomerulonefriit ja seroosne/adventitsiaalne põletik. Need reaktsioonid viisid ravi mitte kavandatud lõpetamiseni 6-l obinutuzumabiga ravitud loomal 36-st ravi- ja taastumisfaasi ajal; need muutused olid osaliselt pöörduvad. Inimestel ei ole täheldatud renaalset toksilisust, millel oleks põhjuslik seos obinutuzumabiga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

L-histidiin
L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Trehaloosdihüdraat
Poloksameer 188
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses kontsentratsioonide 0,4...20 mg/ml puhul 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, millele järgneb 48 tundi (kaasa arvatud infusiooniks kuluv aeg) temperatuuril ≤ 30°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud infusioonilahus ära kasutada kohe. Kui seda ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ning need ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

40 ml kontsentraati (butüülkummist) korgiga 50 ml viaalis (läbipaistev I tüüpi klaas). Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahjendamise juhised

Gazyvaro peab ette valmistama tervishoiutöötaja aseptilist tehnikat kasutades. Viaali ei tohi loksutada.

KLL tsüklid 2...6 ja kõik FL tsüklid

Eemaldada viaalist 40 ml kontsentraati ja lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust sisaldavates polüvinüülkloriidist (PVC) või mitte-PVC polüolefiinist infusioonikottides.

Ainult KLL – 1. tsükkel

Et teha vahet esimese 1000 mg annuse manustamiseks mõeldud kahel infusioonikotil, on soovitatav kasutada erineva suurusega kotte, et eristada 1. tsükli 1. päeva 100 mg annust 1. tsükli 1. päeva

(infusiooni jätkamine) või 2. päeva 900 mg annusest. Kahe infusioonikoti ettevalmistamiseks eemaldada viaalist 40 ml kontsentrati ja lahjendada 4 ml 100 ml PVC või mitte-PVC polüolefiinist infusioonikotis ning ülejäänud 36 ml 250 ml PVC või mitte-PVC polüolefiinist infusioonikotis, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Märgistada selgelt mõlemad infusioonikotid. Infusioonikottide säilitamistingimused vt lõik 6.3.

Gazyvaro manustatav annus	Vajalik Gazyvaro kontsentradi kogus	PVC või mitte-PVC polüolefiinist infusioonikoti suurus
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Mitte kasutada muid lahusteid, näiteks glükoosilahust (5%) (vt lõik 6.2).

Lahuse segamiseks tuleb kotti ettevaatlikult pöörata, et vältida liigse vahu teket. Lahjendatud lahust ei tohi loksutada ega külmutada.

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes.

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ei ole täheldatud sobimatust Gazyvaro (kontsentratsioonivahemik 0,4...20,0 mg/ml) ja järgmiste materjalide vahel:

- PVC, polüetüleenist (PE), polüpropüleenist või polüolefiinist kotid
- PVC, polüuretaanist (PUR) või PE infusioonisüsteemid
- täiendavad süsteemisised filtrid polüetersulfoonist (PES) kontaktpindadega, polükarbonaadist (PC) 3-suunaline vahelüli ja polüeteeruretaanist (PEU) kateetrid.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/937/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

23.juuli 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
SAKSAMAA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gazyvaro 1000 mg infusioonilahuse kontsentraat
Obinutuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial 40 ml kontsentradiiga sisaldab 1000 mg obinutuzumabi, mis vastab lahjendamiseelsele kontsentratsioonile 25 mg/ml.

3. ABIAINED

L-histidiin
L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Trehaloosdihüdraat
Poloksameer 188
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1000 mg/40 ml
1 vial

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist
Viaali ei tohi loksutada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda
Hoida vial välispakendis valguse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/937/01

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Gazyvaro 1000 mg infusioonilahuse kontsentraat
Obinutuzumab
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1000 mg/40 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Gazyvaro 1000 mg infusioonilahuse kontsentraat Obinutuzumab

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Gazyvaro ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Gazyvaro manustamist
3. Kuidas Gazyvaro't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Gazyvaro't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Gazyvaro ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Gazyvaro

Gazyvaro sisaldab toimeainena obinutuzumabi, mis kuulub monoklonaalseteks antikehadeks nimetatud ravimite rühma. Antikehad kinnituvad toime avaldamiseks kindlatele sihtmärkidele organismis.

Milleks Gazyvaro't kasutatakse

Gazyvaro't võib kasutada täiskasvanutel kahte erinevat tüüpi vähi raviks.

- **Krooniline lümfoidne leukeemia** (nimetatakse ka „KLL“)
 - Gazyvaro't kasutatakse patsientidel, kes ei ole varem mingit KLL-i ravi saanud ning kellel esinevad muud kaasuvad haigused, mille tõttu ei ole tõenäoline, et nad on võimelised taluma teise KLL-i ravimi fludarabiini täisannust.
 - Gazyvaro't kasutatakse koos ühe teise vähiravimi kloorambutsiiliga.
- **Follikulaarne lümfoom** (nimetatakse ka „FL“)
 - Gazyvaro't kasutatakse patsientidel, kes ei ole varem FL-i ravi saanud.
 - Gazyvaro't kasutatakse patsientidel, kes on varem saanud vähemalt ühe ravikuuri rituksimabiks nimetatud ravimiga ja kelle haigus on selle ravi ajal või järgselt taastekkinud või süvenenud.
 - FL-i ravi alguses kasutatakse Gazyvaro't koos teiste vähiravimitega.
 - Seejärel võib Gazyvaro't kasutada üksinda säilitusravina kuni 2 aasta jooksul.

Kuidas Gazyvaro toimib

- KLL ja FL on vähivormid, mille puhul on haigusest haaratud valgeverelibleid, mida nimetatakse B-lümfotsüütideks. Haigusest haaratud B-lümfotsüüdid paljunevad liiga kiiresti ja elavad liiga kaua. Gazyvaro kinnitub sihtmärkidele haigusest haaratud B-lümfotsüütide pinnal ja põhjustab nende surma.
- Kui Gazyvaro't kasutatakse KLL-i või FL-iga patsientidel koos teiste vähiravimitega, pikendab see nende haiguse süvenemiseni kuluvat aega.

2. Mida on vaja teada enne Gazyvaro manustamist

Teile ei tohi Gazyvaro't manustada:

- kui olete obinutuzumabi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, pidage enne Gazyvaro manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Gazyvaro manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- teil esineb infektsioon või on varem esinenud kauakestvaid või korduvaid infektsioone
- te olete kunagi kasutanud või saanud immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid (nt keemiaravi või immunosuppressante)
- te võtate kõrgvererõhu tõve ravimeid või verd vedeldavaid ravimeid – teie arst võib muuta nende kasutamist
- teil on kunagi olnud probleeme südamega
- teil on kunagi olnud ajuhäireid (näiteks mäluprobleemid, raskendatud liikumine või tundehäired, nägemisprobleemid)
- teil on kunagi esinenud hingamis- või kopsuprobleeme
- te olete kunagi põdenud B-hepatiiti, mis on teatud tüüpi maksahaigus
- teid on aeg vaksineerida või te teate, et võite vajada seda lähiajal.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Gazyvaro manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Pöörake tähelepanu järgmistele kõrvaltoimetele

Gazyvaro võib põhjustada teatud tõsiseid kõrvaltoimeid, millest on vaja otsekohe rääkida oma arstile või meditsiiniõele. Nendeks on:

Infusiooniga seotud reaktsioonid

- Teavitage otsekohe oma arsti või meditsiiniõde, kui teil tekib mõni infusiooniga seotud reaktsioonidest, mis on loetletud lõigu 4 alguses. Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad avalduda infusiooni ajal või kuni 24 tundi pärast infusiooni.
- Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel võite vajada lisaravi või osutub vajalikuks infusiooniiruse aeglustamine või infusiooni lõpetamine. Kui need sümptomid kaovad või paranevad, võib infusiooni jätkata. Need reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega esimese infusiooni puhul. Kui teil tekib tõsine infusiooniga seotud reaktsioon, võib arst otsustada, et lõpetab ravi Gazyvaro'ga.
- Enne igat Gazyvaro infusiooni manustatakse teile ravimeid, mis aitavad vähendada võimalikke infusiooniga seotud reaktsioone või tuumorilahustussündroomi. Tuumorilahustussündroom on potentsiaalselt eluohtlik komplikatsioon, mida põhjustavad surnud vähirakkude lagunemisest tingitud keemilised muutused veres (vt lõik 3).

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (nimetatakse ka „PML“)

- PML on väga harvaesinev ja eluohtlik ajuhaigus, mida on kirjeldatud väga üksikutel Gazyvaro-ravi saavatel patsientidel.
- Teavitage otsekohe oma arsti või meditsiiniõde, kui teil tekivad mälukaotus, rääkimisraskused, kõndimisraskused või nägemisprobleemid.
- Kui teil esines mõni neist sümptomitest enne Gazyvaro-ravi, teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui märkate nende muutusi. Te võite vajada ravi.

Infektsioonid

- Teavitage oma arsti või meditsiiniõde otsekohe sellest, kui teil tekivad Gazyvaro-ravi järgselt infektsiooninähud (vt „Infektsioonid“ lõigus 4).

Lapsed ja noorukid

Ärge manustage Gazyvaro't lastele või alla 18-aastastele noortele inimestele, sest ravimi kasutamise kohta nendes vanuserühmades andmed puuduvad.

Muud ravimid ja Gazyvaro

Teatage oma arstile või meditsiiniõdele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite ja taimsete ravimite kohta.

Rasedus

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest oma arsti või meditsiiniõde. Nad aitavad teil hinnata Gazyvaro-ravi jätkamisest saadavat kasu ja võimalikke ohte lapsele.
- Kui te rasestute Gazyvaro-ravi ajal, teavitage oma arsti või meditsiiniõde niipea kui võimalik, sest ravi Gazyvaro'ga võib kahjustada teie või teie lapse tervist.

Imetamine

- Gazyvaro-ravi ajal ja 18 kuud pärast Gazyvaro-ravi lõppu ei tohi last rinnaga toita, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

Rasestumisvastane kaitse

- Kasutage Gazyvaro-ravi ajal tõhusat rasestumisvastast meetodit.
- Jätkake tõhusa rasestumisvastase kaitse kasutamist 18 kuud pärast Gazyvaro-ravi lõppu.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Gazyvaro ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise, jalgrattasõidu või masinate ja mehhanismidega töötamise võimet. Siiski, kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon (vt lõik 4), ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega töötage masinate ja mehhanismidega kuni reaktsiooni taandumiseni.

3. Kuidas Gazyvaro't manustatakse

Kuidas Gazyvaro't manustatakse

Gazyvaro't manustatakse vastava ravikogemusega arsti järelevalve all. Ravimit manustatakse mitu tundi kestva veeniinfusiooni (veeni tilgutamise) teel.

Ravi Gazyvaro'ga

Krooniline lümfoidne leukeemia

- Te saate 6 tsükli Gazyvaro-ravi koos teise vähiravimiga, mida nimetatakse kloorambutsiiliks. Iga tsükkel kestab 28 päeva.
- Esimese tsükli 1. päeval manustatakse teile väga aeglaselt osa (100 milligrammi [mg]) Gazyvaro esimesest annusest. Arst/meditsiiniõde jälgib teid hoolikalt infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes.
- Kui teil ei teki infusiooniga seotud reaktsiooni pärast seda, kui väike osa esimesest annusest on manustatud, võib ülejäänud osa esimesest annusest (900 mg) manustada samal päeval.
- Kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon pärast seda, kui väike osa esimesest annusest on manustatud, manustatakse ülejäänud osa esimesest annusest 2. päeval.

Tüüpiline raviskeem on toodud allpool.

1. tsükkel – see sisaldab Gazyvaro kolme annust 28 päeva jooksul:

- 1. päev – osa esimesest annusest (100 mg)
- 2. päev või 1. päev (infusioon jätkub) – ülejäänud osa esimesest annusest (900 mg)
- 8. päev – täisannus (1000 mg)
- 15. päev – täisannus (1000 mg)

Tsükliid 2, 3, 4, 5 ja 6 – nende puhul manustatakse vaid üks Gazyvaro annus 28 päeva jooksul:

- 1. päev – täisannus (1000 mg).

Folikulaarne lümfoom

- Te saate 6 või 8 tsükliid Gazyvaro-ravi koos teiste vähiravimitega – iga tsükkel kestab 28 või 21 päeva sõltuvalt sellest, milliseid teisi vähiravimeid koos Gazyvaro'ga manustatakse.
- Sellele induktsioonravi faasile järgneb säilitusravi faas – selle jooksul manustatakse Gazyvaro't iga 2 kuu järel kuni 2 aasta jooksul senikaua, kui teie haigus ei süvene. Arst otsustab teie haiguse seisundi põhjal pärast esialgseid ravitsükleid, kas te saate ravi säilitusravi faasis.
- Tüüpiline raviskeem on toodud allpool.

Induktsioonravi faas

1. tsükkel – see sisaldab Gazyvaro kolme annust 28 või 21 päeva jooksul sõltuvalt sellest, milliseid teisi vähiravimeid koos Gazyvaro'ga manustatakse:

- 1. päev – täisannus (1000 mg)
- 8. päev – täisannus (1000 mg)
- 15. päev – täisannus (1000 mg)

Tsükliid 2-6 või 2...8 – nende puhul manustatakse vaid üks Gazyvaro annus 28 või 21 päeva jooksul sõltuvalt sellest, milliseid teisi vähiravimeid koos Gazyvaro'ga manustatakse:

- 1. päev – täisannus (1000 mg).

Säilitusravi faas

- Täisannus (1000 mg) üks kord iga 2 kuu järel kuni 2 aasta jooksul senikaua, kui teie haigus ei süvene.

Enne igat infusiooni manustatavad ravimid

Enne igat Gazyvaro infusiooni manustatakse teile ravimeid, et vähendada infusiooniga seotud reaktsioonide või tuumorilahustussündroomi tekkevõimalust. Nendeks võivad olla:

- vedelikud
- palavikku alandavad ravimid
- valuvaigistid (analgeetikumid)
- põletikuvastased ravimid (kortikosteroidid)
- allergilise reaktsiooni vastased ravimid (antihistamiinid)
- tuumorilahustussündroomi vältimiseks kasutatav ravim (nt allopurinool).

Kui teil jääb Gazyvaro-ravi vahele

Kui teil jääb ravi vahele, leppige niipea kui võimalik kokku uue ravi aeg. See on vajalik sellepärast, et tagada ravimi võimalikult tõhus toime. Tähtis on järgida ettenähtud raviskeemi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Tõsised kõrvaltoimed

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kui teil tekib mõni järgnevalt loetletud sümptomitest infusiooni ajal või kuni 24 tunni jooksul pärast infusiooni saamist, teavitage sellest otsekohe oma arsti või meditsiiniõde:

Sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed:

- iiveldus
- väsimus
- pearinglus
- peavalu
- kõhulahtisus
- palavik, õhetus või külmavärinad
- oksendamine
- õhupuudus
- madal või kõrge vererõhk
- väga kiire südametegevus
- ebamugavustunne rindkeres

Harvem kirjeldatud kõrvaltoimed:

- ebakorrapärane südametegevus
- kõri või hingamisteede turse
- vilistav hingamine, hingamisraskus, survetunne rindkeres või kurguärritus

Kui teil tekib mõni ülalloetletud kõrvaltoimetest, teavitage sellest otsekohe oma arsti või meditsiiniõde.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

PML on väga harvaesinev ja eluohtlik ajuhaigus, mida on kirjeldatud Gazyvaro kasutamisel.

Teavitage otsekohe oma arsti või meditsiiniõde, kui teil tekivad

- mälukaotus
- rääkimisraskused
- kõndimisraskused
- nägemisprobleemid

Kui teil esines mõni neist sümptomitest enne Gazyvaro-ravi, teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui märkate nende muutusi. Te võite vajada ravi.

Infektsioonid

Gazyvaro-ravi ajal ja järgselt võib teil suurema tõenäosusega tekkida infektsioon. Sageli on tegemist külmetushaigusega, kuid esinenud on ka tõsisemaid nakkusi. Patsientidel, kes on kunagi põdenud teatud tüüpi maksahaigust, mida nimetatakse B-hepatiidiks, on kirjeldatud ka selle haiguse kordumist.

Kui teil tekivad Gazyvaro-ravi ajal ja pärast seda ükskõik millised infektsiooninähud, teavitage sellest otsekohe oma arsti või meditsiiniõde. Nendeks on:

- palavik
- köha
- valu rindkeres
- väsimus
- valulik lööve
- kurguvalu
- põletav tunne urineerimisel
- nõrkustunne või üldine halb enesetunne

Kui teil esines enne Gazyvaro-ravi alustamist korduvaid või kroonilisi infektsioone, rääkige sellest oma arstile.

Muud kõrvaltoimed

Kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, teavitage sellest oma arsti või meditsiiniõde:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- palavik
- kopsupõletik
- peavalu
- liigesvalu, seljavalu
- nõrkustunne
- kõhulahtisus, kõhukinnisus
- unetus
- juuste väljalangemine, sügelustunne
- kuseteede infektsioon, ninaneelupõletik, võõtohatis

- muutused vereanalüüsides:
 - aneemia (madal punavereliblede arv)
 - kõikide valgevereliblede arvu langus (kombineeritud)
 - madal neutrofiilide (teatud tüüpi valgeverelibled) arv
 - madal vereliistakute (teatud tüüpi vererakud, mis aitavad verel hüübida) arv

- ülemiste hingamisteede infektsioon (nina-, neelu-, kõri- ja ninakõrvalkoobaste põletik), köha

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- silmade punetus
- külmavillid
- depressioon, ärevus
- öine higistamine

- gripp
- kehakaalu tõus
- lümfisõlme valu
- nohu või ninakinnisus
- ekseem
- nina- või neelupõletik
- valu suus või kurgus
- lihas- ja luuvalu rindkere piirkonnas
- nahavähk (lamerakk-kartsinoom)
- luuvalu, valu kätes ja jalgades
- südame rütmihäire (kodade virvendus), südamelihase infarkt
- urineerimisprobleemid, uriinipidamatus

- seedehäired (nt kõrvetised), soolepõletik, hemorroidid
- muutused vereanalüüsides:
 - madal lümfotsüütide (teatud tüüpi valgeverelibled) arv
 - kaaliumi-, fosfaadi- või kusi happesisalduse suurenemine – mis võib põhjustada neeruprobleeme (osana tuumorilahustussündroomist)
 - kaaliumisisalduse vähenemine

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni ühel inimesel 100st)

- mulgustus maos või sooltes (seedetrakti perforatsioon, eriti juhtudel, mil vähk on kahjustanud seedetrakti)

Kui märkate mõnda ülal loetletud kõrvaltoimetest, teavitage sellest oma arsti või apteekrit.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada [riikliku teavitussüsteemi](#), mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Gazyvaro't säilitada

Gazyvaro't säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus. Säilitamistingimused on järgmised:

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega (EXP), mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Ravimeid ei tohi visata kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Tervishoiutöötaja viskab ära ravimid, mida enam ei kasutata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Gazyvaro sisaldab

- Toimeaine on obinutuzumab: 1000 mg/40 ml viaali kohta, mis vastab lahjendamiseelsele kontsentratsioonile 25 mg/ml.
- Teised koostisosad on L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, trehaloosdihüdraat, poloksameer 188 ja süstevesi.

Kuidas Gazyvaro välja näeb ja pakendi sisu

Gazyvaro on infusioonilahuse kontsentraat – värvitu kuni kergelt pruunikas vedelik.

Gazyvaro pakendis on 1 klaasviaal.

Müügiloa hoidja

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ühendkuningriik

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

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

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Annustamine

Gazyvaro't tuleb manustada kogenud arsti hoolika järelevalve all tingimustes, kus on koheseks kasutamiseks käepärast kõik vajalikud elustamisvahendid.

Tuumorilahustussündroomi (TLS) profülaktika ja premedikatsioon

Tuumorilahustussündroom võib tekkida patsientidel, kellel on suur kasvajakoomus ja/või suur tsirkuleerivate lümfotsüütide arv ($> 25 \times 10^9/l$) ja/või neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 70 ml/min) ning need patsiendid peavad saama profülaktikat. Profülaktika peab sisaldama piisavat hüdratsiooni ja urikostaatikumide (nt *allopurinooli*) või muu sobiva ravi nagu uraatsüdaasi (nt *rasburikaasi*) manustamist, alustades 12...24 tundi enne Gazyvaro infusiooni algust vastavalt tavapraktikale. Esimestel ravipäevadel tuleb kõiki ohustatud patsiente hooliga jälgida, pöörates erilist tähelepanu neerufunktsioonile ning kaaliumi- ja kusi happesisaldusele. Järgida tuleb igasuguseid täiendavaid juhiseid vastavalt tavapraktikale.

Profülaktika ja premedikatsioon infusiooniga seotud reaktsioonide (IRR) vältimiseks

Premedikatsioon IRR riski vähendamiseks on toodud tabelites 1. Premedikatsioon kortikosteroidiga on soovitatav follikulaarse lümfoomiga (FL) patsientidele ja kohustuslik kroonilise lümfoidse leukeemiaga (KLL) patsientidele esimese tsükli ajal (vt tabel 1). Premedikatsiooni järgnevate infusioonide puhul ja muud premedikatsiooni tuleb manustada vastavalt allpool kirjeldatule.

Gazyvaro intravenoosse infusiooni ajal võib infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomina tekkida hüpotensioon. Seetõttu tuleks kaaluda antihüpertensiivse ravi peatamist 12 tundi enne igat Gazyvaro infusiooni, kogu infusiooni vältel ja esimese manustamisjärgse tunni jooksul.

Tabel 1 Enne Gazyvaro infusiooni manustatav premedikatsioon, et vähendada IRR riski KLL-iga ja FL-iga patsientidel

Ravitsükli päev	Premedikatsiooni vajavad patsiendid	Premedikatsioon	Manustamine
1. tsükkel: 1. päev KLL-i ja FL-i puhul	Kõik patsiendid	Intravenoosne kortikosteroid ^{1,4} (kohustuslik KLL-i, soovituslik FL-i puhul)	Lõppenud vähemalt 1 tund enne Gazyvaro infusiooni
		Suukaudne analgeetikum/antipüreetikum ²	Vähemalt 30 minutit enne Gazyvaro infusiooni
		Antihistamiin ³	
1. tsükkel: 2. päev vaid KLL-i puhul	Kõik patsiendid	Intravenoosne kortikosteroid ¹ (kohustuslik)	Lõppenud vähemalt 1 tund enne Gazyvaro infusiooni
		Suukaudne analgeetikum/antipüreetikum ²	Vähemalt 30 minutit enne Gazyvaro infusiooni
		Antihistamiin ³	
Kõik järgnevad infusioonid KLL-i ja FL-i puhul	Patsiendid, kellel ei tekkinud eelmise infusiooni ajal IRR-i	Suukaudne analgeetikum/antipüreetikum ²	Vähemalt 30 minutit enne Gazyvaro infusiooni
	Patsiendid, kellel tekkis eelmise infusiooni puhul (1. või 2. raskusastme) IRR	Suukaudne analgeetikum/antipüreetikum ² Antihistamiin ³	
	Patsiendid, kellel tekkis eelmise infusiooni puhul 3. raskusastme IRR	Intravenoosne kortikosteroid ^{1,4}	Lõppenud vähemalt 1 tund enne Gazyvaro infusiooni
	VÕI patsiendid lümfotsüütide arvuga > 25 x 10 ⁹ /l enne järgmist ravi	Suukaudne analgeetikum/antipüreetikum ² Antihistamiin ³	Vähemalt 30 minutit enne Gazyvaro infusiooni

¹ 100 mg prednisooni/prednisolooni või 20 mg deksametasooni või 80 mg metüülprednisolooni. Hüdrokortisooni ei tohi kasutada, sest see ei ole olnud efektiivne infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissageduse vähendamisel.

² nt 1000 mg atsetaminofeeni/paratsetamooli

³ nt 50 mg difenhüdramiini

⁴ Kui kortikosteroidi sisaldavat kemoteraapia skeemi manustatakse Gazyvaro'ga samal päeval, võib kortikosteroidi suukaudse ravimina manustada juhul, kui see leiab aset vähemalt 60 minutit enne Gazyvaro manustamist; sellisel juhul ei ole vaja premedikatsiooniks kasutada täiendavat intravenoosset kortikosteroidi

Annus

Krooniline lümfoidne leukeemia (kombinatsioonis kloorambutsiiliga¹)

Gazyvaro soovitatav annus KLL-iga patsientidele kombinatsioonis kloorambutsiiliga on toodud tabelis 2.

1. tsükkel

Gazyvaro soovitatav annus kombinatsioonis kloorambutsiiliga on 1000 mg, manustatuna esimese 28-päevase ravitsükli 1. ja 2. päeva jooksul (või jätkub 1. päeval) ning 8. ja 15. päeval. 1. ja 2. päeva infusiooniks tuleb ette valmistada kaks infusioonikotti (100 mg esimeseks päevaks ja 900 mg teiseks päevaks). Kui esimene kott on manustatud ilma infusiooniirust muutmata või infusiooni katkestamata, võib teise koti manustada samal päeval (annuse edasilükkamine ei ole vajalik, premedikatsiooni ei korrata) eeldusel, et on olemas infusiooniks vajalik aeg, tingimused ja

meditsiiniline järelevalve. Kui esimese 100 mg manustamise ajal muudetakse infusioonikiirust või katkestatakse infusioon, tuleb teine kott manustada järgmisel päeval.

2.-6. tsükkel

Gazyvaro soovitatav annus kombinatsioonis kloorambutsiiliga on 1000 mg, manustatuna iga tsükli 1. päeval.

Tabel 2 Kuue 28-päevase ravitsükli jooksul KLL-iga patsientidele manustatav Gazyvaro annus

Tsükkel	Ravipäev	Gazyvaro annus
1. tsükkel	1. päev	100 mg
	2. päev (või jätkub 1. päeval)	900 mg
	8. päev	1000 mg
	15. päev	1000 mg
2.-6. Tsükkel	1. päev	1000 mg

¹ Kloorambutsiili manustatakse suu kaudu annuses 0,5 mg/kg kehakaalu kohta kõigi ravitsüklike 1. ja 15. päeval

Ravi kestus

Kuus 28-päevase kestusega ravitsükli.

Follikulaarne lümfoom

Gazyvaro soovitatav annus FL-iga patsientidele kombinatsioonis kemoteeraapiaga on toodud tabelis 3.

Eelnevalt ravimata follikulaarse lümfoomiga patsiendid

Induktsioonravi (kombinatsioonis kemoteeraapiaga²)

Gazyvaro't manustatakse koos kemoteeraapiaga järgmiselt:

- kuus 28-päevast tsükli kombinatsioonis bendamustiiniga² või
- kuus 21-päevast tsükli kombinatsioonis tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini, prednisolooniga (CHOP), millele järgneb 2 täiendavat ravitsükli ainult Gazyvaro'ga, või
- kaheksa 21-päevast tsükli kombinatsioonis tsüklofosfamiidi, vinkristiini ja prednisooni/prednisolooni/metüülprednisolooniga (CVP).

Säilitusravi

Patsiendid, kes saavutavad täieliku või osalise ravivastuse induktsioonravi toimele Gazyvaro ja kemoteeraapia kombinatsiooniga, jätkavad säilitusravi ainult Gazyvaro'ga annuses 1000 mg üks kord iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub enne).

Follikulaarse lümfoomiga patsiendid, kes ei saavutanud ravivastust või kellel tekkis haiguse progresseerumine rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda

Induktsioonravi (kombinatsioonis bendamustiiniga²)

Gazyvaro't manustatakse kuue 28-päevase tsükli kombinatsioonis bendamustiiniga².

Säilitusravi

Patsiendid, kes saavutasid täieliku või osalise ravivastuse induktsioonravi (st esimese 6 ravitsükli) toimele Gazyvaro ja bendamustiini kombinatsiooniga või kellel on stabiilne haigus, peavad jätkama

säilitusravi ainult Gazyvaro'ga annuses 1000 mg üks kord iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub enne).

Tabel 3 Follikulaarne lümfoom: Gazyvaro annus induktsioonravi jooksul, millele järgneb säilitusravi

Tsükkel	Ravipäev	Gazyvaro annus
1. tsükkel	1. päev	1000 mg
	8. päev	1000 mg
	15. päev	1000 mg
2.–6. või 2.-8. tsükkel	1. päev	1000 mg
Säilitusravi	Iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub enne)	1000 mg

² Bendamustiini manustatakse veenisiseselt kõikide ravitsüklike (tsüklid 1...6) 1. ja 2. päeval annuses 90 mg/m² ööpäevas; CHOP ja CVP tava skeemi järgi

Ravi kestus

Induktsioonravi kestus on ligikaudu kuus kuud (kuus 28-päevase kestusega Gazyvaro ravitsükli, kui seda kasutatakse kombinatsioonis bendamustiiniga, või kaheksa 21-päevase kestusega Gazyvaro ravitsükli, kui seda kasutatakse kombinatsioonis CHOP või CVP-ga), millele järgneb säilitusravi üks kord iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub enne).

Manustamisviis

Gazyvaro on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks. Seda tuleb manustada veeniinfusiooni teel selleks ettenähtud veenitee kaudu pärast lahjendamist. Gazyvaro't ei tohi manustada kiire veenisüsti ehk boolusena.

Gazyvaro manustamiseelse lahjendamise juhised vt allpool.
Juhised infusioonikiiruse valimiseks on toodud tabelites 4 ja 5.

Krooniline lümfoidne leukeemia

Tabel 4 Krooniline lümfoidne leukeemia: tavapärane infusioonikiirus IRR/ülitundlikkuse puudumisel ja soovitusel juhul, kui IRR on tekkinud eelmise infusiooni ajal

Tsükkel	Ravipäev	Infusiooni kiirus Infusioonikiirust võib järk-järgult suurendada eeldusel, et patsient seda talub. Infusiooni ajal tekkiva IRR-i korral vt „Tegevusjuhised IRR-ide tekkimisel“.
1. tsükkel	1. päev (100 mg)	Manustada kiirusega 25 mg/tunnis 4 tunni jooksul. Mitte suurendada infusioonikiirust.
	2. päev (või jätkub 1. päeval) (900 mg)	Kui eelmise infusiooni ajal ei tekkinud IRR-i, manustada kiirusega 50 mg/tunnis. Infusioonikiirust võib suurendada 50 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis. Kui patsiendil tekkis IRR eelmise infusiooni ajal, alustada manustamist kiirusega 25 mg/tunnis. Infusioonikiirust võib suurendada kuni 50 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis.
	8. päev (1000 mg)	Kui eelmise infusiooni ajal ei tekkinud IRR-i, kui lõplik infusioonikiirus oli 100 mg/tunnis või kiirem, võib infusioone alustada kiirusega 100 mg/tunnis ja suurendada kiirust 100 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis.
	15. päev (1000 mg)	
2.-6. Tsükkel	1. päev (1000 mg)	Kui patsiendil tekkis IRR eelmise infusiooni ajal, manustada kiirusega 50 mg/tunnis. Infusioonikiirust võib suurendada 50 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis.

Follikulaarne lümfoom (FL)

Tabel 5 Follikulaarne lümfoom: tavapärase infusioonikiirus IRR/ülitundlikkuse puudumisel ja soovitusel juhul, kui IRR on tekkinud eelmise infusiooni ajal

Tsükkel	Ravipäev	Infusioonikiirus
		Infusioonikiirust võib järk-järgult suurendada eeldusel, et patsient seda talub. Infusiooni ajal tekkiva IRR-i korral vt „Tegevusjuhised IRR-ide tekkimisel“.
1. tsükkel	1. päev (1000 mg)	Manustada kiirusega 50 mg/tunnis. Infusioonikiirust võib suurendada 50 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis.
	8. päev (1000 mg)	Kui eelmise infusiooni ajal ei tekkinud IRR-i või tekkis 1. raskusastme IRR, kui lõplik infusioonikiirus oli 100 mg/tunnis või kiirem, võib infusioone alustada kiirusega 100 mg/tunnis ja suurendada kiirust 100 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis.
	15. päev (1000 mg)	
2.–6. või 2.–8. tsükkel	1. päev (1000 mg)	Kui patsiendil tekkis eelmise infusiooni ajal 2. või suurema raskusastme IRR, manustada kiirusega 50 mg/tunnis. Infusioonikiirust võib suurendada 50 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis.
Säilitusravi	Iga 2 kuu järel 2 aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub enne)	Kui patsiendil tekkis eelmise infusiooni ajal 2. või suurema raskusastme IRR, manustada kiirusega 50 mg/tunnis. Infusioonikiirust võib suurendada 50 mg/tunnis kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/tunnis.

Tegevusjuhised IRR-ide tekkimisel (kõik näidustused)

Infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimisel võib olla vaja ravi ajutiselt katkestada, infusioonikiirust vähendada või ravi Gazyvaro'ga lõpetada nagu allpool kirjeldatud.

- 4. raskusaste (eluohulik): infusioon tuleb peatada ja ravi püsivalt lõpetada.
- 3. raskusaste (raske): infusioon tuleb ajutiselt lõpetada ja ravida sümptomeid. Pärast sümptomite taandumist võib infusiooni alustada uuesti eelnevalt kasutatud kiirusest (kiirusest, mida kasutati IRR-i tekkimise ajal) vähemalt poole väiksema kiirusega ning kui patsiendil ei teki ühtegi IRR-i sümptomit, võib infusioonikiirust suurendada raviannuse puhul soovitatavate osade kaupa ja intervallide järel (vt tabelid 4 ja 5). KLL-iga patsientidel, kes saavad 1. päeva (1. tsükkel) annuse kahe päeva peale jaotatuna, võib 1. päeva infusioonikiirust suurendada kuni 25 mg/tunnis 1 tunni möödudes, kuid mitte rohkem. Kui patsiendil tekib teist korda 3. raskusastme IRR, tuleb infusioon peatada ja ravi püsivalt lõpetada.
- 1.-2. raskusaste (kerge kuni keskmine): infusioonikiirust tuleb vähendada ja ravida sümptomeid. Sümptomite taandumisel võib infusiooni jätkata ning kui patsiendil ei teki ühtegi IRR-i sümptomit, võib infusioonikiirust uuesti suurendada raviannuse puhul soovitatavate osade kaupa ja intervallide järel (vt tabelid 4 ja 5). KLL-iga patsientidel, kes saavad 1. päeva (1. tsükkel) annuse kahe päeva peale jaotatuna, võib 1. päeva infusioonikiirust suurendada kuni 25 mg/tunnis 1 tunni möödudes, kuid mitte rohkem.

Lahjendamise juhised

Gazyvaro peab ette valmistama tervishoiutöötaja asepsilist tehnikat kasutades. Viaali ei tohi loksutada.

KLL tsüklid 2...6 ja kõik FL tsüklid

Eemaldada viaalist 40 ml kontsentrati ja lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust sisaldavates polüvinüülkloriidist (PVC) või mitte-PVC polüolefiinist infusioonikottides.

Ainult KLL – 1. tsükel

Et teha vahet esimese 1000 mg annuse manustamiseks mõeldud kahel infusioonikotil, on soovitatav kasutada erineva suurusega kotte, et eristada 1. tsükli 1. päeva 100 mg annust 1. tsükli 1. päeva (infusiooni jätkamine) või 2. päeva 900 mg annusest. Kahe infusioonikoti ettevalmistamiseks eemaldada viaalist 40 ml kontsentrati ja lahjendada 4 ml 100 ml PVC või mitte-PVC polüolefiinist infusioonikotis ning ülejäänud 36 ml 250 ml PVC või mitte-PVC polüolefiinist infusioonikotis, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Märgistada selgelt mõlemad infusioonikotid.

Gazyvaro manustatav annus	Vajalik Gazyvaro kontsentrati kogus	PVC või mitte-PVC polüolefiinist infusioonikoti suurus
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ei ole täheldatud sobimatust Gazyvaro (kontsentratsioonivahemik 0,4...20,0 mg/ml) ja järgmiste materjalide vahel:

- PVC, polüetüleenist (PE), polüpropüleenist või polüolefiinist kotid
- PVC, polüuretaanist (PUR) või PE infusioonisüsteemid
- täiendavad süsteemisisesed filtrid polüetersulfoonist (PES) kontaktpindadega, polükarbonaadist (PC) 3-suunaline vahelüli ja polüeeteruretaanist (PEU) kateetrid.

Mitte kasutada muid lahuseid, näiteks glükoosilahust (5%).

Lahuse segamiseks tuleb kotti ettevaatlikult pöörata, et vältida liigse vahu teket. Lahjendatud lahust ei tohi loksutada ega külmutada.

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses kontsentratsioonide 0,4...20 mg/ml puhul 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, millele järgneb 48 tundi (kaasa arvatud infusiooniks kuluv aeg) temperatuuril ≤ 30°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud infusioonilahus ära kasutada kohe. Kui seda ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ning need ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud asepsilistes tingimustes.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

IV LISA

EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA ANDMISE JA ÜHE AASTA PIKKUSE MÜÜGIKAITSE KOHTA

Euroopa Raviameti järeldused:

- **Ühe aasta pikkune müügikaitse**

Inimravimite komitee vaatas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14 lõike 11 sätteid arvesse võttes läbi müügiloa hoidja esitatud andmed ning leiab, et uus näidustus lisab olulist kliinilist kasulikkust võrreldes olemasoleva raviga, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.