

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gazyvaro 1 000 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 40 ml концентрат съдържа 1 000 mg обинутузумаб (obinutuzumab), което съответства на концентрация 25 mg/ml преди разтваряне.

Обинутузумаб е тип II хуманизирано анти-CD20 моноклонално антитяло от подклас IgG1, получено чрез хуманизиране на изходното B-Ly1 мише антитяло и произведено в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистра, безцветна до светлокафеникава течност

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)

Gazyvaro в комбинация с хлорамбуцил е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекувана ХЛЛ и със съпътстващи заболявания, при които не е подходяща терапия, основаваща се на пълна доза флударабин (вж. точка 5.1).

Фоликуларен лимфом (ФЛ)

Gazyvaro в комбинация с химиотерапия, последван от поддържащо лечение с Gazyvaro при пациенти, постигнали отговор, е показан за лечение на пациенти с нелекуван авансирал ФЛ (вж. точка 5.1).

Gazyvaro в комбинация с бендамустин, последван от поддържащо лечение с Gazyvaro, е показан за лечение на пациенти с ФЛ, които не са се повлияли, или при които е настъпила прогресия по време на или до 6 месеца след лечение с ритуксимаб или схема, съдържаща ритуксимаб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Gazyvaro трябва да се прилага под внимателното наблюдение на опитен лекар и в обстановка с пълна готовност за незабавна ресусцитация.

Дозировка

Профилактика и премедикация за предотвратяване на синдром на туморен разпад (Tumor lysis syndrome, СТР)

Пациенти с висок туморен товар и/или с висок брой циркулиращи лимфоцити ($> 25 \times 10^9/l$), и/или с бъбречно увреждане ($CrCl < 70 \text{ ml/min}$) се считат за изложени на риск от СТР и трябва да получават профилактика. Профилактиката трябва да се състои от адекватна хидратация и приложение на урикостатици (напр. *алопуринол*), или подходящо алтернативно лечение, като уратоксидаза (напр. *расбуриказа*) започваща 12-24 часа преди началото на инфузията с Gazyvago, съгласно стандартната практика (вж. точка 4.4). Пациентите трябва да продължат да получават повторна профилактика преди всяка следваща инфузия, ако се счита за подходящо.

Профилактика и премедикация за реакции, свързани с инфузията (Infusion related reactions, РСИ)

Премедикацията за намаляване на риска от РСИ, е посочена в Таблица 1 (вж. също точка 4.4). Премедикация с кортикостероиди се препоръчва при пациенти с ФЛ и е задължителна при пациенти с ХЛЛ в първия цикъл (вж. Таблица 1). Премедикацията при последващи инфузии и друга премедикация трябва да се прилага както е описано по-долу.

По време на интравенозни инфузии с Gazyvago може да възникне хипотония като симптом на РСИ. Поради това, трябва да се има предвид спиране на антихипертензивното лечение за период от 12 часа преди и по време на всяка инфузия с Gazyvago и през първия час след приложението (вж. точка 4.4).

Таблица 1 Премедикация, която трябва да се прилага преди инфузия с Gazyvaro за намаляване на риска от РСИ при пациенти с ХЛЛ и ФЛ (вж. точка 4.4)

Ден на лечение Цикъл	Пациенти, нуждаещи се от премедикация	Премедикация	Приложение
Цикъл 1: Ден 1 за ХЛЛ и ФЛ	Всички пациенти	Интравенозен кортикостероид ^{1,4} (задължително за ХЛЛ, препоръчително за ФЛ)	Завършена най-малко 1 час преди инфузията с Gazyvaro
		Перорален аналгетик/антипиретик ²	Най-малко 30 минути преди инфузия с Gazyvaro
		Антихистамин ³	
Цикъл 1: Ден 2 само за ХЛЛ	Всички пациенти	Интравенозен кортикостероид ¹ (задължително)	Завършена най-малко 1 час преди инфузията с Gazyvaro
		Перорален аналгетик/антипиретик ²	Най-малко 30 минути преди инфузията с Gazyvaro
		Антихистамин ³	
Всички следващи инфузии за ХЛЛ и ФЛ	Пациенти без РСИ по време на предшестващата инфузия	Перорален аналгетик/антипиретик ²	Най-малко 30 минути преди инфузията с Gazyvaro
	Пациенти с РСИ (степен 1 или 2) при предшестващата инфузия	Перорален аналгетик/антипиретик ² Антихистамин ³	
	Пациенти с РСИ степен 3 при предшестващата инфузия ИЛИ пациенти с брой на лимфоцитите > 25 x 10 ⁹ /l преди следващото лечение	Интравенозен кортикостероид ^{1,4}	Завършена най-малко 1 час преди инфузията с Gazyvaro
		Перорален аналгетик/антипиретик ² Антихистамин ³	Най-малко 30 минути преди инфузията с Gazyvaro

¹100 mg преднизон/преднизолон или 20 mg дексаметазон или 80 mg метилпреднизолон. Хидрокортизон не трябва да се използва, тъй като не е бил ефективен за намаляване честотата на РСИ.

² напр. 1 000 mg ацетаминофен/парацетамол

³ напр. 50 mg дифенхидрамин

⁴ Ако в един ден с Gazyvaro се приложи химиотерапевтична схема, съдържаща кортикостероид, кортикостероидът може да се приложи като перорален лекарствен продукт, ако се даде най-малко 60 минути преди Gazyvaro, при което не е необходима допълнителна i.v. премедикация с кортикостероид.

Доза

Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ, в комбинация с хлорамбуцил¹)

При пациенти с ХЛЛ, препоръчителната доза на Gazyvaro в комбинация с хлорамбуцил е показана в Таблица 2.

Цикъл 1

Препоръчителната доза на Gazyvaro в комбинация с хлорамбуцил е 1 000 mg, приложена на Ден 1 и Ден 2, (или продължение на Ден 1), както и на Ден 8 и Ден 15 от първия 28-дневен цикъл на лечение.

Трябва да се приготвят два инфузионни сака за инфузията на Ден 1 и Ден 2 (100 mg за Ден 1 и 900 mg за Ден 2). Ако първият сак се влее без да се променя скоростта на инфузия или без да се прави прекъсване, вторият сак може да се приложи още в същия ден (не е необходимо забавяне на дозата, нито повтаряне на премедикацията), ако се осигури достатъчно време, условия и медицинско наблюдение през цялото време на инфузията. Ако по време на вливането на първите 100 mg има някакви промени в скоростта на инфузията или прекъсвания, вторият сак трябва да се приложи на следващия ден.

Цикли 2 – 6

Препоръчителната доза на Gazyvaro в комбинация с хлорамбуцил е 1 000 mg, приложена на Ден 1 от всеки цикъл.

Таблица 2 Доза на Gazyvaro, която трябва да се прилага по време на 6 цикъла на лечение всеки с продължителност от 28 дни при пациенти с ХЛЛ

Цикъл	Ден на лечение	Доза на Gazyvaro
Цикъл 1	Ден 1	100 mg
	Ден 2 (или продължение на Ден 1)	900 mg
	Ден 8	1 000 mg
	Ден 15	1 000 mg
Цикли 2 – 6	Ден 1	1 000 mg

¹Вж. точка 5.1 за информацията относно дозата хлорамбуцил

Продължителност на лечение

Шест цикъла на лечение, всеки с продължителност от 28 дни.

Забавени или пропуснати дози

Ако се пропусне планирана доза на Gazyvaro, тя трябва да се приложи възможно най-скоро; не изчакайте до следващата планирана доза. Трябва да се поддържа планирания интервал между дозите при лечението с Gazyvaro.

Фоликуларен лимфом

При пациенти с ФЛ, препоръчителната доза Gazyvaro в комбинация с химиотерапия е показана в Таблица 3.

Пациенти с нелекуван фоликуларен лимфом

Индукционно лечение (в комбинация с химиотерапия²)

Gazyvaro трябва да се приложи с химиотерапия както следва:

- Шест 28-дневни цикъла в комбинация с бендамустин² или
- Шест 21-дневни цикъла в комбинация с циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон (CHOP), последвани от 2 допълнителни цикъла само с Gazyvaro, или

- Осем 21-дневни цикъла в комбинация с циклофосфамид, винкristин и преднизон/преднизолон/метилпреднизолон (CVP).

Поддържащо лечение

Пациенти, които постигнат пълен или частичен отговор към индукционно лечение с Gazyvaro в комбинация с химиотерапия (CHOP или CVP, или бендамустин), трябва да продължат да получават Gazyvaro 1 000 mg като поддържаща монотерапия веднъж на всеки 2 месеца в продължение на 2 години или до прогресия на заболяването (което настъпи първо).

Пациенти с фоликуларен лимфом, които не се повлияват или с прогресия на заболяването по време на или до 6 месеца след лечение с ритуксимаб или със схема, съдържаща ритуксимаб

Индукционно лечение (в комбинация с бендамустин²)

Gazyvaro трябва да се приложи в шест 28-дневни цикъла в комбинация с бендамустин².

Поддържащо лечение

Пациентите, които постигнат пълен или частичен отговор към индукционното лечение (т.е. първоначалните 6 цикъла на лечение) с Gazyvaro в комбинация с бендамустин или имат стабилно заболяване, трябва да продължат да получават Gazyvaro 1 000 mg като поддържаща монотерапия веднъж на всеки 2 месеца в продължение на 2 години или до прогресия на заболяването (което настъпи първо).

Таблица 3 Фоликуларен лимфом: Доза Gazyvaro, която трябва да се прилага по време на индукционно лечение, последвано от поддържащо лечение

Цикъл	Ден на лечение	Доза на Gazyvaro
Цикъл 1	Ден 1	1 000 mg
	Ден 8	1 000 mg
	Ден 15	1 000 mg
Цикли 2–6 или 2-8	Ден 1	1 000 mg
Поддържащо лечение	На всеки 2 месеца в продължение на 2 години или до прогресия на заболяването (което настъпи първо)	1 000 mg

² Вж. точка 5.1 за информацията относно дозата бендамустин

Продължителност на лечението

Индукционно лечение от приблизително шест месеца (шест цикъла на лечение с Gazyvaro, всеки с продължителност 28 дни, когато се комбинира с бендамустин или осем цикъла на лечение с Gazyvaro, всеки с продължителност 21 дни, когато се комбинира с CHOP или CVP), последвани от поддържащо лечение веднъж на всеки 2 месеца в продължение на 2 години или до прогресия на заболяването (което настъпи първо).

Отложени или пропуснати дози

Ако се пропусне планирана доза Gazyvaro, тя трябва да се приложи възможно най-скоро, да не се пропуска или чака до следващата планирана доза.

При поява на токсичност преди Цикъл 1 Ден 8 или Цикъл 1 Ден 15, налагаща забавяне на лечението, тези дози трябва да се дадат след отзвучаване на токсичността. В такива случаи всички последващи посещения и началото на Цикъл 2 ще се преместят във времето, за да се съобразят със забавянето на Цикъл 1.

По време на поддържащото лечение трябва да се спазва първоначалната схема на прилагане за следващите дози.

Промени в дозата по време на лечение (за всички показания)

Не се препоръчва намаляване на дозата Gazyvaro.

За овладяване на симптоматичните нежелани реакции (включително РСИ), вижте точката по-долу (Лечение на РСИ, или точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCl] 30 – 89 ml/min) (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността на Gazyvaro при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min) не са установени (вж. точки 4.8 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на Gazyvaro при пациенти с увредена чернодробна функция не са установени. Не могат да се направят специфични препоръки за дозировката.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Gazyvaro при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Gazyvaro е за интравенозно приложение. Трябва да се прилага като интравенозна инфузия след разреждане, през отделна система (вж. точка 6.6). Инфузиите с Gazyvaro не трябва да се прилагат като интравенозни струйни или болус инжекции.

За указания относно разреждането на Gazyvaro преди приложение вижте точка 6.6.

Указания относно скоростта на инфузия са показани в Таблицы 4-6.

Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)

Таблица 4 Хронична лимфоцитна левкемия: Стандартна скорост на инфузия при липса на РСИ/свръхчувствителност и препоръки в случай на РСИ, настъпила при предишна инфузия

Цикъл	Ден на лечение	Скорост на инфузия Скоростта на инфузия може да се повиши, ако пациентът може да го понесе. За лечение на РСИ, настъпили по време на инфузията, вижте „Лечение на РСИ“
Цикъл 1	Ден 1 (100 mg)	Прилага се с 25 mg/час за 4 часа. Не увеличавайте скоростта на инфузия.
	Ден 2 (или продължение на Ден 1) (900 mg)	Ако не е настъпила РСИ по време на предишната инфузия, се прилага с 50 mg/час. Скоростта на инфузията може да се увеличи с повишения 50 mg/час през 30 минути до максимална скорост 400 mg/час. Ако пациентът е получил РСИ по време на предишната инфузия, започнете с приложение на 25 mg/час. Скоростта на инфузията може да се увеличи с повишения до 50 mg/час през 30 минути до максимална скорост 400 mg/час.
	Ден 8 (1 000 mg)	Ако не е настъпила РСИ по време на предишната инфузия, при която крайната скорост на инфузия е 100 mg/час или по-висока, инфузията може да се започне със скорост 100 mg/час и да се увеличи с повишения 100 mg/час през 30 минути до максимална скорост 400 mg/час.
	Ден 15 (1 000 mg)	
Цикли 2 – 6	Ден 1 (1 000 mg)	Ако пациентът е получил РСИ по време на предишната инфузия, започнете с приложение на 50 mg/час. Скоростта на инфузията може да се увеличи с повишения 50 mg/час през 30 минути до максимална скорост 400 mg/час.

Фоликуларен лимфом (ФЛ)

Gazyvaro трябва да се прилага със стандартната скорост на инфузия в Цикъл 1 (вж. Таблица 5). При пациенти, които не са получили реакции, свързани с инфузията (РСИ), степен ≥ 3 по време на Цикъл 1, Gazyvaro може да се прилага като инфузия с кратка (приблизително 90 минути) продължителност (ИКП) от Цикъл 2 нататък (вж. Таблица 6).

Таблица 5 Фоликуларен лимфом: Стандартна скорост на инфузия и препоръки в случай на РСИ, настъпила при предишна инфузия

Цикъл	Ден на лечение	Скорост на инфузия Скоростта на инфузия може да се повиши, ако пациентът може да го понесе. За лечение на РСИ, настъпили по време на инфузията, вижте „Лечение на РСИ“.
Цикъл 1	Ден 1 (1 000 mg)	Прилага се с 50 mg/час. Скоростта на инфузията може да се увеличи с повишения 50 mg/час през 30 минути до максимална скорост 400 mg/час.
	Ден 8 (1 000 mg)	Ако не е настъпила РСИ или настъпи РСИ степен 1 по време на предишната инфузия, при която крайната скорост на инфузия е 100 mg/час или по-висока, инфузията може да се започне със скорост 100 mg/час и да се увеличи с повишения 100 mg/час през 30 минути до максимална скорост 400 mg/час.
	Ден 15 (1 000 mg)	
Цикли 2–6 или 2-8	Ден 1 (1 000 mg)	
Поддържащо лечение	На всеки 2 месеца в продължение на 2 години или до прогресия на заболяването (което настъпи първо)	Ако пациентът е получил РСИ степен 2 или по-висока по време на предишната инфузия, използвайте скорост 50 mg/час. Скоростта на инфузията може да се увеличи с повишения 50 mg/час през 30 минути до максимална скорост 400 mg/час.

Таблица 6 Фоликуларен лимфом: Скорост на инфузия с кратка продължителност и препоръки в случай на РСИ, настъпила при предишна инфузия

Цикъл	Ден на лечение	Скорост на инфузия За лечение на РСИ, настъпили по време на инфузията, вижте „Лечение на РСИ“.
Цикли 2–6 или 2-8	Ден 1 (1 000 mg)	Ако по време на Цикъл 1 не е настъпила РСИ степен ≥ 3 : 100 mg/час за 30 минути и след това 900 mg/час за приблизително 60 минути.
Поддържащо лечение	На всеки 2 месеца в продължение на 2 години или до прогресия на заболяването (което настъпи първо)	Ако по време на предходната ИКП е настъпила РСИ степен 1-2 със съпътстващи симптоми или РСИ степен 3, приложете следващата инфузия обинутумаб със стандартна скорост (вж. Таблица 5).

Лечение на РСИ (всички показания)

Лечението на РСИ може да наложи временно прекъсване, намаление на скоростта на инфузия или преустановяване на лечението с Gazyvago, както е обяснено по-долу (вж. също точка 4.4).

- Степен 4 (животозастрашаващи): Инфузията трябва да се спре и терапията трябва да се преустанови окончателно.
- Степен 3 (тежки): Инфузията трябва временно да се спре и симптомите да се лекуват. След отзвучаване на симптомите инфузията може да се започне отново. Новата скорост на инфузията трябва да бъде не повече от половината на предшестващата скорост (скоростта, която е използвана по времето на възникването на РСИ). Ако пациентът не получи никакви симптоми на РСИ, увеличението на скоростта на инфузията може да се поднови с постепенни повишения и на интервали, подходящи за дозата на лечение (вж. Таблицы 4-6). При пациенти с ХЛЛ, получаващи дозата на Ден 1 (Цикъл 1) разделена в два дни, скоростта на инфузията в Ден 1 може отново да се увеличи до 25 mg/час след 1 час, но не трябва да се увеличава повече.
Ако пациентът получи втора РСИ степен 3, инфузията трябва да се спре и терапията да се преустанови окончателно.
- Степен 1-2 (леки до умерени): Скоростта на инфузията трябва да се намали и симптомите да се лекуват. Инфузията може да се поднови след отзвучаване на симптомите. Ако пациентът не получи никакви симптоми на РСИ, увеличението на скоростта на инфузията може да се поднови с постепенни повишения и на интервали, подходящи за дозата на лечение (вж. Таблицы 4-6). При пациенти с ХЛЛ, получаващи дозата на Ден 1 (Цикъл 1) разделена в двата дни, скоростта на инфузията в Ден 1 може отново да се увеличи до 25 mg/час след 1 час, но не трябва да се увеличава повече.

Лечение на РСИ, настъпващи по време на ИКП

- Степен 4 (животозастрашаващи): Инфузията трябва да се спре и терапията трябва да се преустанови окончателно.
- Степен 3 (тежки): Инфузията трябва временно да се спре и симптомите да се лекуват. След отзвучаване на симптомите инфузията може да се започне отново. Новата скорост на инфузията трябва да бъде не повече от половината на предшестващата скорост (скоростта, която е използвана по времето на възникването на РСИ) и не повече от 400 mg/час. Ако пациентът получи втора РСИ степен 3 след подновяване на инфузията, инфузията трябва да се спре и терапията да се преустанови окончателно. Ако пациентът може да завърши инфузията без по-нататъшни РСИ степен 3, следващата инфузия трябва да се приложи със скорост не по-висока от стандартната скорост.
- Степен 1-2 (леки до умерени): Скоростта на инфузията трябва да се намали и симптомите да се лекуват. Инфузията може да се поднови след отзвучаване на симптомите. Ако пациентът не получи никакви симптоми на РСИ, увеличението на скоростта на инфузията може да се поднови с постепенни повишения и на интервали, подходящи за дозата на лечение (вж. Таблицы 5-6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследяемостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват (или посочват) в картоната на пациента.

Въз основа на субпопулационен анализ при пациенти с нелекуван преди това фоликуларен лимфом и с FLIP1 с нисък риск (0-1), ефикасността към момента е нееднозначна (вж. точка 5.1). При избор на терапия за тези пациенти трябва внимателно да се оцени общия профил на безопасност на Gazyvaro плюс химиотерапия и състоянието на конкретния пациент.

Реакции, свързани с инфузията

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при пациенти, получаващи Gazyvaro, са РСИ, които възникват предимно по време на инфузията на първите 1 000 mg. РСИ могат да бъдат свързани със синдром на освобождаване на цитокини. Наблюдавана е намалена честота на РСИ от всички степени, при пациенти с ХЛЛ, които са получили комбинираните мерки за предотвратяване на РСИ (подходящ кортикостероид, перорален аналгетик/антихистамин, пропускане на антихипертензивното лекарство сутринта на първата инфузия, и дозата на Цикъл 1 в Ден 1 е приложена за 2 дни), както е описано в точка 4.2. Честотата на РСИ степен 3-4 (която се основава на относително малък брой пациенти) е подобна преди и след прилагането на мерки за облекчаване. Трябва да се спазват мерките за облекчаване, за да се намалят РСИ (вж. точка 4.2). Честотата и тежестта на симптомите, свързани с инфузията, намалява значително след вливането на първите 1 000 mg, като повечето пациенти не получават РСИ по време на следващите приложения на Gazyvaro (вж. точка 4.8).

При повечето пациенти, независимо от показанието, РСИ са леки до умерени и може да се лекуват със забавяне или временно спиране на първата инфузия. Съобщават се също и тежки и животозастрашаващи РСИ, налагащи симптоматично лечение. РСИ могат да бъдат клинично неразличими от имуноглобулин Е (IgE) медирани алергични реакции (напр. анафилаксия). Пациенти с високо туморно натоварване и/или голям брой лимфоцити в кръвта при ХЛЛ [$> 25 \times 10^9/l$] може да са изложени на повишен риск от тежки РСИ. Пациенти с бъбречно увреждане ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) и пациенти с оценка > 6 по кумулативната скала за оценка на заболяването (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) и $CrCl < 70 \text{ ml/min}$ са с по-висок риск за РСИ, включително и тежки РСИ (вж. точка 4.8). За лечение на РСИ вижте точка 4.2 Дозировка и начин на приложение.

Пациентите не трябва да получават повече инфузии с Gazyvaro при появата на:

- остри животозастрашаващи респираторни симптоми,
- РСИ степен 4 (т.е. животозастрашаваща) или,
- втора поява на РСИ степен 3 (удължени/рецидивиращи) (след подновяване на първата инфузия или по време на последваща инфузия).

Пациенти с предшестващи сърдечни или белодробни заболявания трябва да се проследяват внимателно през цялото време на инфузията и в постинфузионния период. По време на интравенозни инфузии с Gazyvaro може да възникне хипотония. Поради това, трябва да се има предвид задържане на антихипертензивното лечение за 12 часа преди и по време на всяка инфузия с Gazyvaro и през първия час след приложението. При пациентите с много висок риск от хипертонична криза трябва да се преценят ползите и рисковете от задържането на лечението с антихипертензивното им лекарство.

Реакции на свръхчувствителност

При пациенти лекувани с Gazyvaro се съобщава за реакции на свръхчувствителност с бързо (напр. анафилаксия) и отложено начало (напр. серумна болест). Свръхчувствителността може да бъде трудно клинично отличима от РСИ. Симптоми на свръхчувствителност може да настъпят след предхождащо приложение и много рядко при първа инфузия. Ако се подозира реакция на свръхчувствителност по време на или след инфузия, инфузията трябва да бъде спряна и лечението да бъде окончателно преустановено. Пациентите с известна свръхчувствителност към обинутумаб не трябва да се лекуват (вж. точка 4.3).

Синдром на туморен разпад (СТР)

Има съобщения за СТР при приложение на Gazyvago. Пациентите, които се считат изложени на риск от СТР (напр. пациенти с висок туморен товар и/или голям брой лимфоцити в кръвообръщението [$> 25 \times 10^9/l$]) и/или бъбречно увреждане [$CrCl < 70 \text{ ml/min}$]) трябва да получават профилактика. Профилактиката трябва да се състои от адекватна хидратация и приложение на урикостатици (напр. *алопуринол*), или подходящо алтернативно лечение, като уратоксидаза (напр. *расбуриказа*) започваща 12-24 часа преди инфузията с Gazyvago, съгласно стандартната практика (вж. точка 4.2). Всички рискови пациенти трябва да се наблюдават внимателно по време на първите дни от лечението, със специално внимание към бъбречната функция, стойностите на калия и пикочната киселина. Трябва да се спазват всички допълнителни указания съгласно стандартната практика. За лечение на СТР трябва да се коригират електролитните отклонения, да се проследява бъбречната функция и водния баланс и да се прилагат поддържащи грижи, включително и диализа, както е показано.

Неутропения

По време на лечение с Gazyvago се съобщава за тежка и животозастрашаваща неутропения, включително фебрилна неутропения. Пациентите, които получат неутропения, трябва да се наблюдават внимателно с редовни лабораторни тестове до отзвучаването ѝ. Ако е необходимо лечение, то трябва да се прилага в съответствие с местните ръководства и трябва да се има предвид приложението на гранулоцит-колониостимулиращи фактори (G-CSF). Всички признаци на съпътстваща инфекция трябва да бъдат лекувани по подходящ начин. В случаи на тежка или животозастрашаваща неутропения, трябва да се забави приложението на дозата. Строго се препоръчва пациентите с тежка неутропения, продължаваща повече от 1 седмица, да получават антимикробна профилактика през целия период на лечение до отзвучаване до степен 1 или 2. Трябва да се има предвид също и антивирусна и антимикотична профилактика (вж. точка 4.2). Може да възникне неутропения с късно начало (възникваща 28 или повече дни след края на лечението) или продължителна неутропения (продължаваща повече от 28 дни след завършване/спиране на лечението). Пациенти с бъбречно увреждане ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) са по-застрашени от неутропения (вж. точка 4.8).

Тромбоцитопения

Наблюдавана е тежка и животозастрашаваща тромбоцитопения, включително остра тромбоцитопения (възникваща до 24 часа след инфузията) по време на лечение с Gazyvago. Пациентите с бъбречно увреждане ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) са по-застрашени от развитие на тромбоцитопения (вж. точка 4.8). При пациенти, лекувани с Gazyvago, в Цикъл 1 се съобщават също и хеморагични събития с летален изход. Не е установена ясна връзка между тромбоцитопенията и хеморагичните събития.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за тромбоцитопения, особено по време на първия цикъл; трябва да се извършват редовни лабораторни тестове до отзвучаване на събитието и трябва да се има предвид забавяне на прилагането в случай на тежка или животозастрашаваща тромбоцитопения. Преливането на кръвни продукти (т.е. трансфузия на тромбоцити) според практиката на лечебното заведение е по преценка на лекуващия лекар. Употребата на каквито и да е едновременно прилагани лекарства, които биха могли евентуално да влошат събитията, свързани с тромбоцитопенията, като тромбоцитни инхибитори и антикоагуланти, трябва също да се има предвид, особено по време на първия цикъл.

Нарушения на кръвосъсирването, включително дисеминирано вътресъдово съсирване (ДИК)

В клинични проучвания и при постмаркетинговото наблюдение при пациенти, получаващи Gazyvago, се съобщава за събития на ДИК, включително с летален изход. По-голямата част от случаите с неизявен ДИК имат субклинични (асимптоматични) промени в тромбоцитите и лабораторните параметри на кръвосъсирването, които настъпват в рамките на 1 – 2 дни след

първата инфузия и обикновено спонтанно отшумяват в рамките на една до две седмици, без да се налага прекъсване на приложението на лекарството или специална интервенция. В някои случаи събитията се асоциират с реакции, свързани с инфузията и/или със синдром на туморен лизис (TLS). Не са установени специфични рискови фактори на изходното ниво за развитие на ДИК. Пациентите, за които има съмнение, че имат неизявен ДИК, трябва внимателно да се наблюдават, като се следят параметрите на кръвосъсирването, включително тромбоцитите, и да се извършва клинично наблюдение за признаци или симптоми на изявен ДИК. При първата поява на съмнение за изявен ДИК употребата на Gazyvaro трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Влошаване на съществуващи сърдечни заболявания

При пациенти със съпътстващо сърдечно заболяване са възниквали аритмии (като предсърдно мъждене и тахиаритмия), стенокардия, остър коронарен синдром, миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност, когато са лекувани с Gazyvaro (вж. точка 4.8). Тези събития може да възникват като част от РСИ и може да бъдат летални. Поради това пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване трябва да се проследяват внимателно. Освен това, тези пациенти трябва да се хидратират предпазливо, за да се предотврати потенциално претоварване с течности.

Инфекции

Gazyvaro не трябва да се прилага при наличие на активна инфекция. Трябва да се внимава, когато се обмисля употребата на Gazyvaro при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции. Сериозни бактериални, микотични и нови или реактивирани вирусни инфекции може да възникнат по време на и след завършване на терапията с Gazyvaro. Има съобщения за инфекции с летален изход.

Пациенти (ХЛЛ), които са с $\text{CIRS} > 6$ и $\text{CrCl} < 70 \text{ ml/min}$ са с по-висок риск от инфекции, включително и тежки инфекции (вж. точка 4.8). Във всички фази на проучванията с фоликуларен лимфом, включително при проследяването, е наблюдавана висока честота на инфекции, като най-висока честота се установява във фазата на поддържане. По време на фазата на проследяване инфекции степен 3-5 са наблюдавани повече при пациенти, получавали Gazyvaro плюс бендамустин в индукционната фаза.

Реактивиране на хепатит В

Реактивирането на вируса на хепатит В (HBV), водещо в някои случаи до фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт, може да възникне при пациенти, лекувани с анти-CD20 антители, включително Gazyvaro (вж. точка 4.8). Преди започване на лечение с Gazyvaro, при всички пациенти трябва да се направи скрининг за HBV. Като минимум, това трябва да включва статус на хепатит В повърхностен антиген (HBsAg) и хепатит В ядрено антияло (HBcAb). Те може да се допълнят с други подходящи маркери според местните ръководства. Пациентите с активно заболяване на хепатит В не трябва да се лекуват с Gazyvaro. Пациентите с положителна серология за хепатит В трябва да се консултират със специалисти по чернодробни заболявания преди началото на лечението и трябва да се проследяват и лекуват според местните медицински стандарти за предотвратяване на реактивиране на хепатита.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Съобщава се за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) при пациенти, лекувани с Gazyvaro (вж. точка 4.8). Диагнозата ПМЛ трябва да се има предвид при всеки пациент с новопоявили се или с промени в съществуващите неврологични прояви. Симптомите на ПМЛ са неспецифични и може да варират в зависимост от засегнатата област на мозъка. Двигателните симптоми с находки от кортико-спиналния тракт (напр. мускулна слабост, парализа и сензорни нарушения), сензорни отклонения, малкомозъчни симптоми и дефекти на зрителното поле са чести. Може да възникнат някои признаци/симптоми, считани за “кортикални” (напр. афазия или зрително-пространствена дезориентация). Оценката на ПМЛ

включва (но не се ограничава до) консултация с невролог, изследване на мозъка с магнитен резонанс (ЯМР) и лумбална пункция (изследване на гръбначно-мозъчна течност за ДНК на вируса на John Cunningham). Терапията с Gazyvaro трябва да се забави по време на изследването за потенциална ПМЛ и да се преустанови окончателно в случай на потвърждение на ПМЛ. Трябва също да се има предвид преустановяване или намаление на едновременно прилагана химиотерапия или имunosупресорна терапия. Пациентът трябва да бъде изпратен за консултация с невролог, за оценка и лечение на ПМЛ.

Имунизация

Безопасността на имунизацията с живи или атенюирани вирусни ваксини след терапия с Gazyvaro не е изследвана. Не се препоръчва имунизация с живи вирусни ваксини по време на лечение с Gazyvaro и до възстановяване на В-клетките.

Експозиция in utero на обинутузимаб и имунизации с живи вирусни ваксини при кърмачета

Поради потенциалното изчерпване на В-клетките при кърмачета, родени от майки с експозиция на Gazyvaro по време на бременността, кърмачетата трябва да се проследяват за изчерпване на В-клетките, а имунизациите с живи вирусни ваксини трябва да се отложат, докато броят на В-клетките се възстанови. Безопасността и времето на имунизацията трябва да се обсъдят с лекуващия лекар на детето (вж. точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани конкретни проучвания за лекарствени взаимодействия, въпреки че са проведени ограничени подпроучвания за лекарствени взаимодействия на Gazyvaro с бендамустин, СНОР, флударабин и циклофосфамид (FC), и хлорамбуцил.

Не може да се изключи риск за взаимодействия с други едновременно прилагани лекарствени продукти.

Фармакокинетични взаимодействия

Обинутузимаб не е нито субстрат, нито инхибитор или индуктор на цитохром Р450 (CYP450), нито на ензимите на уридин дифосфат глюкуронилтрансферазата (UGT) и транспортерите като Р-гликопротеин. Не се очакват фармакокинетични взаимодействия с лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез тези ензимни системи.

Едновременното приложение с Gazyvaro не оказва влияние върху фармакокинетиката на бендамустин, FC, хлорамбуцил или отделните компоненти на СНОР схемата. Освен това няма очевидно въздействие на бендамустин, FC, хлорамбуцил или СНОР върху фармакокинетиката на Gazyvaro.

Фармакодинамични взаимодействия

Поради имunosупресивния ефект на обинутузимаб не се препоръчват ваксинациите с живи вирусни ваксини по време на лечение както и до В-клетъчното възстановяване (вж. точка 4.4).

Комбинацията от обинутузимаб с хлорамбуцил, бендамустин, СНОР или CVP може да увеличи риска от неутропения (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и в продължение на 18 месеца след лечение с Gazyvaro.

Бременност

Репродуктивно проучване при дългоопашати макаци не показва данни за ембрио-фетална токсичност или тератогенни ефекти, но се стига до пълно изчерпване на В-лимфоцитите в потомството. Броят на В-клетките в потомството се връща към нормалните нива и имунологичната функция се възстановява до 6 месеца след раждането. Серумните концентрации на обинутузумаб в потомството са подобни на тези в майките на ден 28 след раждането, докато концентрациите в млякото на същия ден са много ниски, което показва, че обинутузумаб преминава през плацентата (вж. точка 5.3). Няма данни от употребата на обинутузумаб при бременни жени. Gazyvaro не трябва да се прилага на бременни жени, освен ако възможната полза не надхвърля потенциалния риск.

При експозиция по време на бременност, може да се очаква изчерпване на В-клетките при кърмачета, поради фармакологичните свойства на продукта. Трябва да се обмисли отлагане на имунизацията с живи ваксини при кърмачета, родени от майки с експозиция на Gazyvaro по време на бременността, докато броят на В-клетките на кърмачето влезе в рамките на нормата (вж. точка 4.4).

Кърмене

Проучванията при животни показват секреция на обинутузумаб в млякото (вж. точка 5.3).

Жените трябва да се посъветват да преустановят кърменето по време на терапия с Gazyvaro и в продължение на 18 месеца след последната доза Gazyvaro, тъй като човешкият имуноглобулин G (IgG) се секретира в кърмата и потенциалът за абсорбция и увреждане на кърмачето е неизвестен.

Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания при животни за оценка на ефекта на обинутузумаб върху фертилитета. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи при проучванията за токсичност при многократно приложение при дългоопашати макаци (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Gazyvaro не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. РСИ са много чести по време на първата инфузия на Gazyvaro. Пациентите, които получават симптоми свързани с инфузията, трябва да се посъветват да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) от клиничните изпитвания, са идентифицирани по време на индукционно лечение, поддържащо лечение и проследяване на индолентен неходжкинов лимфом (иНХЛ), включително ФЛ; лечение и проследяване на ХЛЛ в трите основни клинични проучвания:

- BO21004/CLL11 (N=781): Пациенти с нелекувана ХЛЛ
- BO21223/GALLIUM (N=1 390): Пациенти с нелекуван иНХЛ (86% от пациентите са били с ФЛ)
- GAO4753g/GADOLIN (N=409): Пациенти с иНХЛ (81% от пациентите са били с ФЛ), които не са се повлияли, или при които е настъпила прогресия по време на или до 6 месеца след лечение с ритуксимаб или схема, съдържаща ритуксимаб.

Тези изпитвания изследват Gazyvaro в комбинация с хлорамбуцил за ХЛЛ и с бендамустин, СНОР или CVP, последвани от поддържаща терапия с Gazyvaro за иНХЛ. Проучванията BO21223/GALLIUM и GAO4753g/GADOLIN включват пациенти с иНХЛ включително ФЛ. Поради това с цел да се осигури най-изчерпателна информация за безопасността, анализът на НЛР, представен по-долу, е извършен върху цялата популация на проучването (т.е. иНХЛ).

Таблица 7 обобщава всички НЛР, включително тези от основните проучвания (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM GAO4753g/GADOLIN), които са възникнали с по-висока честота (разлика от $\geq 2\%$) спрямо съответното рамо със сравнителен лекарствен продукт в най-малко едно основно проучване при:

- Пациенти с ХЛЛ, получаващи Gazyvaro плюс хлорамбуцил, в сравнение с хлорамбуцил самостоятелно или ритуксимаб плюс хлорамбуцил (проучване BO21004/CLL11)
- Пациенти с нелекуван иНХЛ, получаващи Gazyvaro плюс химиотерапия (бендамустин, СНОР, CVP), последвано от поддържащо лечение с Gazyvaro, при пациенти, постигнали отговор, в сравнение с ритуксимаб плюс химиотерапия, последвано от поддържащо лечение с ритуксимаб, при пациенти, постигнали отговор (проучване BO21223/GALLIUM)
- Пациенти с иНХЛ, които не са се повлияли или са с прогресия на заболяването по време на или до 6 месеца след лечение с ритуксимаб или със схема на лечение, съдържаща ритуксимаб, получаващи Gazyvaro плюс бендамустин, последвано от поддържащо лечение с Gazyvaro при някои пациенти, в сравнение с бендамустин самостоятелно (проучване GAO4753g).

Честотите, представени в Таблица 7 (всички степени и Степени 3-5), са най-високите честоти на тази НЛР, съобщени в някое от трите проучвания.

Честотите са определени като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред, по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 7 Резюме на НЛР, съобщени при пациенти[#], получаващи Gazyvaro + химиотерапия*

Системо-органен клас Честота	Всички степени Gazyvaro + химиотерапия* (ХЛЛ, иНХЛ), последвано от поддържащо лечение с Gazyvaro (иНХЛ)	Степени 3-5† Gazyvaro + химиотерапия* (ХЛЛ, иНХЛ), последвано от поддържащо лечение с Gazyvaro (иНХЛ)
Инфекции и инфестации		
Много чести	Инфекция на горните дихателни пътища, синусит [§] , инфекция на пикочните пътища, пневмония [§] , херпес зостер [§] , назофарингит	
Чести	Орален херпес, ринит, фарингит, белодробна инфекция, грип	Инфекция на пикочните пътища, пневмония, белодробна инфекция, инфекция на горните дихателни пътища, синусит, херпес зостер
Нечести	Реактивиране на хепатит В	Назофарингит, ринит, грип, орален херпес
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		
Чести	Плоскоклетъчен карцином на кожата, базалноклетъчен карцином	Плоскоклетъчен карцином на кожата, базалноклетъчен карцином
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Много чести	Неутропения [§] , тромбоцитопения, анемия, левкопения	Неутропения, тромбоцитопения
Чести	Фебрилна неутропения	Анемия, левкопения, фебрилна неутропения
Нечести	Дисеминирано вътресъдово съсирване ^{##}	
Нарушения на метаболизма и храненето		
Чести	Синдром на туморен разпад, хиперурикемия, хипокалиемия	Синдром на туморен разпад, хипокалиемия
Нечести		Хиперурикемия
Психични нарушения		
Много чести	Безсъние	
Чести	Депресия, безпокойство	
Нечести		Безсъние, депресия, безпокойство
Нарушения на нервната система		
Много чести	Главоболие	
Нечести		Главоболие
С неизвестна честота	Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия	
Сърдечни нарушения		
Чести	Предсърдно мъждене	Предсърдно мъждене
Съдови нарушения		
Чести	Хипертония	Хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Много чести	Кашлица [§]	
Чести	Назална конгестия, хрема, орофарингеална болка	
Нечести		Кашлица, орофарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести	Диария, запек [§]	
Чести	Диспепсия, хемороиди, стомашно-чревна перфорация	Диария

Системо-органен клас Честота	Всички степени Gazyvaro + химиотерапия* (ХЛЛ, иНХЛ), последвано от поддържащо лечение с Gazyvaro (иНХЛ)	Степени 3-5† Gazyvaro + химиотерапия* (ХЛЛ, иНХЛ), последвано от поддържащо лечение с Gazyvaro (иНХЛ)
Нечести		Запек, хемороиди
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Много чести	Алопеция, пруритус	
Чести	Екзема	
Нечести		Пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Много чести	Артралгия [§] , болка в гърба, болка в крайниците	
Чести	Мускулно-скелетна болка в гърдите, болка в костите	Болка в крайниците
Нечести		Артралгия, болка в гърба, мускулно-скелетна болка в гърдите, болка в костите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Чести	Дизурия, инконтиненция на урина	
Нечести		Дизурия, инконтиненция на урината
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Много чести	Пирексия, астения, умора	
Чести	Болка в гърдите	Пирексия, астения, умора
Нечести		Болка в гърдите
Нарушения на имунната система		
Редки	Синдром на освобождаване на цитокини**	
Изследвания		
Чести	Намален брой бели кръвни клетки, намален брой неутрофили, повишено тегло	Намален брой бели кръвни клетки, намален брой неутрофили
Нечести	Хипогамаглобулинемия	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		
Много чести	РСИ	РСИ

[#] Съобщена е само най-високата честота, наблюдавана в клиничните проучвания (въз основа на проучвания BO21004/нелекувана ХЛЛ, BO21223/нелекуван авансирал иНХЛ и GAO4753g/рефрактерен на ритуксимаб иНХЛ)

^{##} В клинични проучвания и при постмаркетинговото наблюдение при пациенти, получаващи Gazyvaro, се съобщава за събития на дисеминирано вътресъдово съсирване (ДИК), включително с летален изход (вж. точка 4.4).

[†] Не са наблюдавани нежелани реакции степен 5 с разлика от $\geq 2\%$ между групите на лечение

* Химиотерапия: Хлорамбуцил при ХЛЛ; бендамустин, СНОР, СVP при иНХЛ, включително ФЛ

[§] наблюдавана също и по време на поддържащото лечение с най-малко 2% по-висока честота в рамото с Gazyvaro (BO21223)

**Въз основа на експозиции от клинични проучвания при ФЛ и ХЛЛ

Профилът на нежеланите реакции при пациенти с ФЛ е в съответствие с общата популация на иНХЛ и в двете проучвания.

Описание на избрани нежелани реакции

Честотите, представени в следващите раздели, ако се отнасят до иНХЛ, са най-високите честоти на тази НЛР, съобщени във всяко основно проучване (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Проучване MO40597 е проведено с цел да се охарактеризира профилът на безопасност на инфузиите с кратка продължителност (приблизително 90 минути) от Цикъл 2 при пациенти с нелекуван преди това ФЛ (вж. точка 5.1 Фармакодинамични свойства).

Реакции, свързани с инфузията

Най-често съобщаваните ($\geq 5\%$) симптоми, свързани с РСИ, са гадене, повръщане, диария, главоболие, замаяване, отпадналост, втрисане, пирексия, хипотония, зачервяване, хипертония, тахикардия, диспнея и дискомфорт в гърдите. Съобщени са също респираторни симптоми, като бронхоспазм, дразнене на ларинкса и гърлото, хрипове, оток на ларинкса и сърдечни симптоми като предсърдно мъждене (вж. точка 4.4).

Хронична лимфоцитна левкемия

Честотата на РСИ е по-висока в групата на Gazyvaro плюс хлорамбуцил в сравнение с групата на ритуксимаб плюс хлорамбуцил. Честотата на РСИ е 66% при инфузия на първите 1 000 mg Gazyvaro (като 20% от пациентите, получават РСИ степен 3-4). Като цяло, 7% от пациентите са получили РСИ, водещи до преустановяване на Gazyvaro. Честотата на РСИ при последващите инфузии е 3% при втората доза 1 000 mg и 1% след това. Не се съобщават РСИ степен 3-5 след първата инфузия с 1 000 mg от Цикъл 1.

При пациенти, при които са приложени препоръчителните мерки за предотвратяване на РСИ, както е описано в точка 4.2, се наблюдава намалена честота на РСИ от всички степени. Честотата на РСИ степен 3-4 (които са настъпили при сравнително малко на брой пациенти), е била сходна преди и след прилагане на мерките за намаляване на риска.

Индолентен неходжкинов лимфом, включително фоликуларен лимфом

РСИ степен 3-4 възникват при 12% от пациентите. По времето на Цикъл 1, общата честота на РСИ е по-висока при пациенти получаващи Gazyvaro плюс химиотерапия спрямо пациентите в рамото със сравнителен лекарствен продукт. При пациентите, получаващи Gazyvaro плюс химиотерапия, честотата на РСИ е най-висока на Ден 1 и постепенно намалява при последващи инфузии. Тази тенденция на намаление продължава по време на поддържащата терапия с Gazyvaro самостоятелно. След Цикъл 1 честотата на РСИ при следващите инфузии е сравнима между рамото с Gazyvaro и съответното рамо със сравнителен лекарствен продукт. Общо 4% от пациентите са получили реакция, свързана с инфузията, която е довела до прекъсване на лечението с Gazyvaro.

Инфузия с кратка продължителност при пациенти с фоликуларен лимфом

В проучване MO40597, оценяващо безопасността на ИКП, по-голям процент от пациентите получават РСИ от всички степени в Цикъл 2 в сравнение с тези, които получават РСИ след стандартната инфузия в Цикъл 2 в проучване BO21223 (съответно 10/99 [10,1%] спрямо 23/529 [4,3%]; РСИ са определени от изследователя като свързани с който и да е компонент от проучваната терапия). Нито един пациент не е получил РСИ степен ≥ 3 след ИКП в Цикъл 2 в MO40597; 3/529 (0,6%) са получили РСИ степен ≥ 3 в проучване BO21223. Признаците и симптомите на РСИ са подобни в двете проучвания.

Реакциите, свързани с инфузията, наблюдавани в Проучване MO40597/GAZELLE, са обобщени в Таблица 8.

Таблица 8 Проучване MO40597/GAZELLE с инфузия с кратка продължителност: реакции, свързани с инфузията^a по цикъл (популация за оценка на безопасността)

Степен по СТСАЕ	C1 общо (стандартна инфузия)	C1 ^b по ден				C2 ^a	C3	C4	C5	C6	C7	Общо индукционни цикли
		Ден 1	Ден 2 ^c	Ден 8	Ден 15							
Всички степени	65/113 (57,5%)	57/113 (50,4%)	4/51 (7,8%)	6/112 (5,4%)	5/111 (4,5%)	13/110 (11,8%)	9/108 (8,3%)	7/108 (6,5%)	6/107 (5,6%)	5/105 (4,8%)	2/55 (3,6%)	71/113 (62,8%)
Степен ≥3	6/113 (5,3%)	5/113 (4,4%)	1/51 (2,0%)	0	0	0	0	0	1/107 (0,9%)	0	0	7/113 (6,2%)

C=цикъл; СТСАЕ=Common Terminology Criteria for Adverse Events; РСИ=реакция, свързана с инфузията

^a Реакция, свързана с инфузията се определя като всяко събитие, възникнало по време или в рамките на 24 часа от завършване на инфузията по проучваното лечение, което е определено от изследователя като свързано, с който и да е компонент от терапията.

^b C1 се състои от три инфузии със стандартна скорост, приложени през седмични интервали

^b Пациентите получават инфузия с кратка продължителност от C2 нататък. Знаменателят в C2 и последващите цикли отразява броя пациенти, които са получили инфузия с кратка продължителност в съответния цикъл.

^c Пациенти, лекувани с бендамустин в Ден 2 от Цикъл 1.

Неутропения и инфекции

Хронична лимфоцитна левкемия

Честотата на неутропения е по-висока в групата на Gazyvaro плюс хлорамбуцил (41%) в сравнение с групата на ритуксимаб плюс хлорамбуцил, като неутропенията отзвучава спонтанно или след употреба на гранулоцит-колониостимулиращи фактори. Честотата на инфекция в групата на Gazyvaro плюс хлорамбуцил е 38%, а в групата на ритуксимаб плюс хлорамбуцил е 37% (като събития степен 3-5 се съобщават съответно при 12% и 14%; летални събития се съобщават при < 1% в двете групи на лечение). Съобщават се също случаи на продължителна неутропения (2% в групата на Gazyvaro плюс хлорамбуцил и 4% в групата на ритуксимаб плюс хлорамбуцил) и неутропения с късно начало (16% в групата на Gazyvaro плюс хлорамбуцил и 12% в групата на ритуксимаб плюс хлорамбуцил) (вж. точка 4.4).

Индолентен неходжкинов лимфом, включително фоликуларен лимфом

В рамото с Gazyvaro плюс химиотерапия честотата на неутропения степен 1-4 (50%) е по-висока спрямо рамото със сравнителен лекарствен продукт, с повишен риск по време на периода на индукция. Честотата на продължителна неутропения и неутропения с късно начало е съответно 3% и 8%. Честотата на инфекция е 81% в рамото с Gazyvaro плюс химиотерапия (събития степен 3-5 се съобщават съответно при 22% от пациентите и летални събития се съобщават при 3% от пациентите). Пациентите, получавали профилактика с G-CSF, имат по-ниска честота на инфекции степен 3-5 (вж. точка 4.4).

Инфузия с кратка продължителност при пациенти с фоликуларен лимфом

В проучване MO40597, оценяващо безопасността на ИКП, неутропения се съобщава като нежелано събитие при по-голям процент пациенти в сравнение с проучване BO21223, в което пациентите получават инфузия със стандартна скорост (съответно 69/113 [61,1%] спрямо 247/595 [41,5%] по време на индукцията). Медианата и границите на броя на неутрофили са подобни в двете проучвания при всички времеви точки. Фебрилна неутропения се съобщава в

подобен процент пациенти в MO40597 и BO21223 (съответно 6/113 [5,3%] спрямо 31/595 [5,2%]). Инфекция се съобщава по-рядко в MO40596 отколкото в BO21223 (съответно 45/113 [39,8%] спрямо 284/595 [47,7%]).

Тромбоцитопения и хеморагични събития

Хронична лимфоцитна левкемия

Честотата на тромбоцитопения е по-висока в рамото на Gazyvaro плюс хлорамбуцил в сравнение с рамото на ритуксимаб плюс хлорамбуцил (16% спрямо 7%), особено по време на първия цикъл. Четири процента от пациентите, лекувани с Gazyvaro плюс хлорамбуцил, са получили остра тромбоцитопения (възникваща до 24 часа след инфузията на Gazyvaro) (вж. точка 4.4). Общата честота на хеморагични събития е подобна в групата, лекувана с Gazyvaro, и в групата, лекувана с ритуксимаб. Броят на хеморагичните събития с летален изход е балансиран между групите на лечение; всички събития при пациентите, лекувани с Gazyvaro, обаче са съобщени в Цикъл 1. Не са съобщени събития на тромбоцитопения степен 5. Не е установена категорична връзка между тромбоцитопенията и хеморагичните събития.

Индолентен неходжкинов лимфом, включително фоликуларен лимфом

Честотата на тромбоцитопения е 15%. Тромбоцитопения настъпва по-често в Цикъл 1 в рамото с Gazyvaro плюс химиотерапия. Тромбоцитопения, възникваща по време на или 24 часа след края на инфузията (остра тромбоцитопения), е наблюдавана по-често при пациентите в рамото с Gazyvaro плюс химиотерапия, отколкото в рамото със сравнителен лекарствен продукт. Честотата на хеморагични събития е подобна във всички рамена на лечение. Хеморагични събития и хеморагични събития степен 3-5 възникват съответно при 12% и 4% от пациентите. Въпреки че летални хеморагични събития настъпват при по-малко от 1% от пациентите, нито едно летално нежелано събитие не е настъпило в Цикъл 1.

Инфузия с кратка продължителност при пациенти с фоликуларен лимфом

В проучване MO40597, оценяващо безопасността на ИКП, тромбоцитопения се съобщава като нежелано събитие при по-голям процент пациенти в сравнение с проучване BO21223, в което пациентите получават инфузия със стандартна скорост (съответно 21/113 [28,6%] спрямо 63/595 [10,6%] по време на индукцията). Медианата и границите на броя тромбоцити са подобни в двете проучвания във всички времеви точки. Нито едно събитие на тромбоцитопения, съобщено в MO40597, не е свързано с кървене.

Специални популации

Старческа възраст

Хронична лимфоцитна левкемия

В основното клинично проучване BO21004/CLL11 46% (156 от 336) от пациентите с ХЛЛ, лекувани с Gazyvaro плюс хлорамбуцил, са на 75 години или по-възрастни (медианата на възрастта е 74 години). Тези пациенти са получили повече сериозни нежелани събития и нежелани събития, водещи до смърт, от пациентите на възраст < 75 години.

Индолентен неходжкинов лимфом, включително фоликуларен лимфом

В основни клинични проучвания (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) при иНХЛ, пациентите с иНХЛ на възраст 65 години или повече получават по-сериозни нежелани събития и нежелани събития, водещи до прекъсване на лечението или смърт, в сравнение с пациентите < 65-годишна възраст.

Бъбречно увреждане

Хронична лимфоцитна левкемия

В основно проучване BO21004/CLL11, 27% (90 от 336) от пациентите, лекувани с Gazyvaro плюс хлорамбуцил, имат бъбречно увреждане в умерена степен ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). Тези пациенти са получили повече сериозни нежелани събития и нежелани събития, водещи до смърт, в сравнение с пациентите с креатининов клирънс $\geq 50 \text{ ml/min}$ (вж. точка 4.2, 4.4 и 5.2). Пациентите с $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ са изключени от проучването (вж. точка 5.1).

Индолентен неходжкинов лимфом, включително фоликуларен лимфом

В основни клинични проучвания (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) при иНХЛ, 5% (35 от 698) и съответно 7% (14 от 204) от пациентите, лекувани с Gazyvaro, имат умерено бъбречно увреждане ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). Тези пациенти са получили повече сериозни нежелани събития, нежелани събития степен 3-5 и нежелани събития водещи до прекъсване на лечението (само при пациенти в проучване BO21223) в сравнение с пациентите с $\text{CrCl} \geq 50 \text{ ml/min}$ (вж. точка 4.2 и 5.2). Пациентите с $\text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$ са изключени от проучванията (вж. точка 5.1).

Допълнителна информация относно безопасността от опита в клиничните проучвания

Влошаване на съществуващи сърдечни заболявания

Случаи на аритмия (като предсърдно мъждене и тахиаритмия), стенокардия, остър коронарен синдром, миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност са възниквали при лечение с Gazyvaro (вж. точка 4.4). Тези събития може да възникнат като част от РСИ и могат да бъдат с летален изход.

Лабораторни отклонения

Преходно повишение на чернодробните ензими (аспартат аминотрансфераза [АСАТ], аланин аминотрансфераза [АЛАТ], алкална фосфатаза) е наблюдавано малко след първата инфузия на Gazyvaro.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране при проучванията при хора. В клиничните проучвания с Gazyvaro са прилагани дози, вариращи от 50 mg до 2000 mg на инфузия включително. Изглежда че честотата и интензитетът на нежеланите реакции, съобщени при тези проучвания, не зависят от дозата.

Инфузията трябва незабавно да се прекъсне или намали при пациентите, които получат предозиране, и те трябва внимателно да се наблюдават. Трябва да се обсъди необходимостта от редовно проследяване на кръвната картина и да се има предвид повишения риск от инфекции, докато В-клетките на пациентите са изчерпани.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01FA03

Механизъм на действие

Обинутузумаб е рекомбинантно моноклонално хуманизирано и гликоинженерно анти-CD20 антитяло тип II от изотип IgG1. Той се прицелва специфично в екстрацелуларната бримка на трансмембранный CD20 антиген върху повърхността на немалигнените и малигнените пре-В и зрели В-лимфоцити, но не и върху хемопоеичните стволови клетки, про-В клетките, нормалните плазмени клетки или другите нормални тъкани. Гликоинженерингът на Fc фрагмента на обинутузумаб води до по-висок афинитет към FcγRIII рецепторите върху имунните ефекторни клетки като клетките естествени убийци (NK-клетките), макрофагите и моноцитите в сравнение с негликоинженерните антитела.

При неклиничните проучвания, обинутузумаб предизвиква директна клетъчна смърт и медира антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (Antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) и антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза (Antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP), посредством свързване с FcγRIII положителни имунни ефекторни клетки. Освен това, *in vivo*, обинутузумаб медира ниска степен на комплемент-зависима цитотоксичност (Complement dependent cytotoxicity, CDC). В сравнение с антителата тип I, обинутузумаб, антитяло тип II, се характеризира със засилена индукция на директна клетъчна смърт с едновременно намаление на комплемент-зависима цитотоксичност (CDC) в еквивалентна доза. Обинутузумаб, като гликоинженерно антитяло, се характеризира със засилена ADCC и ADCP, в сравнение с негликоинженерните антитела в еквивалентна доза. В животински модели обинутузумаб медира мощно В-клетъчното изчерпване и антитуморната ефикасност.

В основното клинично проучване при пациенти с ХЛЛ (BO21004/CLL11), при 91% от пациентите (40 от 44), годни за оценяване, лекувани с Gazyvaro, е налице изчерпване на В-клетките (определено като брой на CD19+ В-клетки $< 0,07 \times 10^9/l$) в края на периода на лечение, като то се запазва по време на първите 6 месеца от проследяването. Възстановяване на В-клетките е наблюдавано до 12-18 месеца от проследяването при 35% (14 от 40) от пациентите без прогресиращо заболяване и 13% (5 от 40) при болните с прогресиращо заболяване.

В основното клинично проучване при пациенти с иНХЛ (GAO4753/GADOLIN), при 97% от пациентите (171 от 176), годни за оценяване, лекувани с Gazyvaro, е налице изчерпване на В-клетките в края на периода на лечение, а при 97% (61 от 63) изчерпването се запазва за повече от 6 месеца след последната доза. Възстановяване на В-клетките е наблюдавано до 12-18 месеца от проследяването при 11% (5 от 46) от пациентите, годни за оценяване.

Клинична ефикасност и безопасност

Хронична лимфоцитна левкемия

Проведено е едно фаза III международно, многоцентрово, открито, рандомизирано, двуетапно клинично проучване с три групи (BO21004/CLL11), изследващо ефикасността и безопасността на Gazyvaro плюс хлорамбуцил (GClb) в сравнение с ритуксимаб плюс хлорамбуцил (RClb) или хлорамбуцил (Clb) самостоятелно при пациенти с нелекувана преди това ХЛЛ със съпътстващи заболявания.

Преди включването, пациентите трябва да имат документирана CD20+ ХЛЛ и едно или двете от следните измервания на съпътстващи медицински състояния: скор за съпътстваща заболяемост (CIRS) по-голям от 6 или намалена бъбречна функция, измерена чрез

CrCl < 70 ml/min. Пациентите с увредена чернодробна функция (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade 3 liver function tests (ACAT, АЛАТ > 5 x ГГН (Горна граница на нормата) за > 2 седмици; билирубин > 3 x ГГН) и бъбречна функция (CrCl < 30 ml/min) са изключени. Пациентите със скор от 4 за увреждане на една или повече отделни органи/системи, оценени според определението на CIRS, с изключение на органната система, обхващаща очите, ушите, носа, гърлото и ларинкса, са изключени.

Общо 781 пациенти са рандомизирани 2:2:1 за получаване на Gazyvaro плюс хлорамбуцил, ритуксимаб плюс хлорамбуцил или хлорамбуцил самостоятелно. В етап 1a е сравняван Gazyvaro плюс хлорамбуцил със самостоятелно приложение на хлорамбуцил при 356 пациенти, а в етап 2 е сравняван Gazyvaro плюс хлорамбуцил с ритуксимаб плюс хлорамбуцил при 663 пациенти.

При повечето пациенти, Gazyvaro е прилаган интравенозно с 1 000 mg начална доза, приложена на Ден 1, Ден 8 и Ден 15 от първия цикъл на лечение. За да се намали честотата на реакциите, свързани с инфузията, при пациентите, е прилагано изменение и при 140 пациенти първата доза Gazyvaro е приложена за 2 дни (Ден 1 [100 mg] и Ден 2 [900 mg]) (вж. точка 4.2 и 4.4). Във всеки последващ цикъл на лечение (Цикли 2 до 6), пациентите са получавали Gazyvaro 1 000 mg само на Ден 1. Хлорамбуцил е прилаган перорално в доза 0,5 mg/kg телесно тегло в Ден 1 и Ден 15 от всички цикли на лечение (1 до 6).

Демографските данни и изходните характеристики са добре балансирани между рамената на лечение. Повечето пациенти са от бялата раса (95%) и мъже (61%). Медианата на възрастта е 73 години, като 44% са на 75 години или по-възрастни. На изходно ниво 22% от пациентите са били в стадий А по Binet, 42% в стадий В по Binet и 36% в стадий С по Binet.

Медианата на скор за съпътстваща заболяемост е 8, а 76% от участващите пациенти са имали скор за съпътстваща заболяемост над 6. Изчислената медиана на CrCl е 62 ml/min и 66% от всички пациенти са имали CrCl < 70 ml/min. Четиридесет и два процента от участващите пациенти са имали едновременно CrCl < 70 ml/min и скор за съпътстваща заболяемост > 6. Тридесет и четири процента от пациентите са включени само със скор за съпътстваща заболяемост, а 23% от пациентите са включени само с увредена бъбречна функция.

Най-често съобщаваните съпътстващи заболявания (при използване на граница от 30% или по-висока) по органни системи по MedDRA са: Съдови нарушения (73%), Сърдечни нарушения (46%), Стомашно-чревни нарушения (38%), Нарушения на метаболизма и храненето (40%), Нарушения на бъбреците и пикочните пътища (38%), Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан (33%).

Резултатите за ефикасност при пациенти с нелекувана преди това ХЛЛ са обобщени в Таблица 9. Криви по Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (PFS) и обща преживяемост (OS) са показани на Фигури 1-4.

**Таблица 9 Обобщение на данните за ефикасност от клиничното проучване
BO21004/CLL11**

	Етап 1a		Етап 2	
	Хлорамбуцил N= 118	Gazyvaro + хлорамбуцил N= 238	Ритуксимаб + хлорамбуцил N= 330	Gazyvaro + хлорамбуцил N= 333
	22,8 месеца средно време на наблюдение ^ж		18,7 месеца средно време на наблюдение ^ж	
Първична крайна точка				
Оценена от изследователя PFS (PFS-INV) ^a				
Брой (%) пациенти със събитие	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Медиана на времето до събитие (месеци)	11,1	26,7	15,2	26,7
Коефициент на риска (95% CI)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
р-стойност (Log-Rank тест, стратифициран ^б)	< 0,0001		< 0,0001	
Ключови вторични крайни точки				
Оценена от IRC PFS (PFS-IRC) ^a				
Брой (%) пациенти със събитие	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Медиана на времето до събитие (месеци)	11,2	27,2	14,9	26,7
Коефициент на риска (95% CI)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
р-стойност (Log-Rank тест, стратифициран ^б)	< 0,0001		< 0,0001	
Честота на отговор в края на лечението				
Брой пациенти, включени в анализа	118	238	329	333
Респондери (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Нереспондери (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Разлика в честотата на отговор (95% CI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
р-стойност (Chi-квадрат тест)	< 0,0001		0,0001	
Брой пълни респондери ^в (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)

	Етап 1а		Етап 2	
	Хлорамбуцил N= 118	Gazyvaro + хлорамбуцил N= 238	Ритуксимаб + хлорамбуцил N= 330	Gazyvaro + хлорамбуцил N= 333
	22,8 месеца средно време на наблюдение ^ж		18,7 месеца средно време на наблюдение ^ж	
Молекулярна ремисия в края на лечението²				
Брой пациенти, включени в анализа	90	168	244	239
Отрицателни за MRD ^д (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
Положителни за MRD ^е (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
Разлика в честотата на MRD (95% CI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Преживяемост без събитие				
Брой (%) пациенти със събитие	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0%)	118 (35,4%)
Медиана на времето до събитие (месеци)	10,8	26,1	14,3	26,1
Коефициент на риска (95% CI)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
р-стойност (Log-Rank тест, стратифициран ^б)	< 0,0001		< 0,0001	
Време до нова антилевкемична терапия				
Брой (%) пациенти със събитие	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Медиана на времето до събитие (месеци)	14,8	NR	30,8	NR
Коефициент на риска (95% CI)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
р-стойност (Log-Rank тест, стратифициран ^б)	< 0,0001		< 0,0018	
Обща преживяемост				
Брой (%) пациенти със събитие	57 (48,3%)	93 (39,1%)	147 (44,5%)	121 (36,3%)
Медиана на времето до събитие (месеци)	66,7	NR	73,1	NR
Коефициент на риска (95% CI)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
р-стойност (Log-Rank тест, стратифициран ^б)	0,0196		0,0245	

IRC: Независима комисия за преглед; PFS: преживяемост без прогресия; HR: Коефициент на риск; CI: Доверителни интервали, MRD: Минимално остатъчно заболяване; NR = Не е достигната

^а Определена като времето от рандомизация до първата прогресия, рецидив или смърт по всякаква причина, оценена от изследователя

^б стратифициран по стадий на Binet на изходно ниво

^в Включва 11 пациенти в групата GCLb с пълен отговор с непълно възстановяване на костния мозък

^г Комбинирани кръв и костен мозък

^д Отрицателността за MRD е определена като резултат под 0,0001

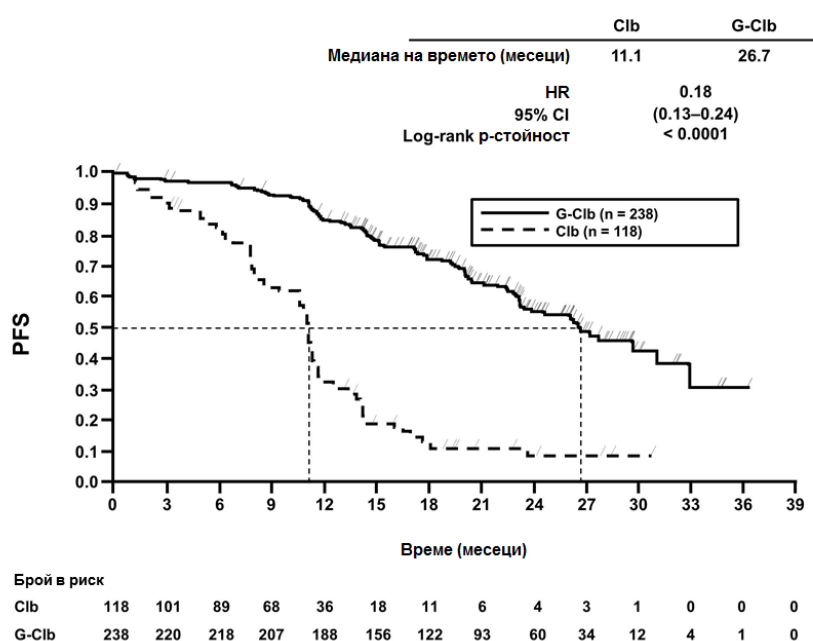
^е Включва пациенти, положителни за МОЗ и пациенти, които прогресират или умират преди края на лечението

^ж Медианата на времето на наблюдение за данните за общата преживяемост (OS) съответства на 62,5 месеца медиана на времето на наблюдение в Стадий 1а и на 59,4 месеца медиана на времето на наблюдение в Стадий 2.

Резултати от анализите по подгрупи

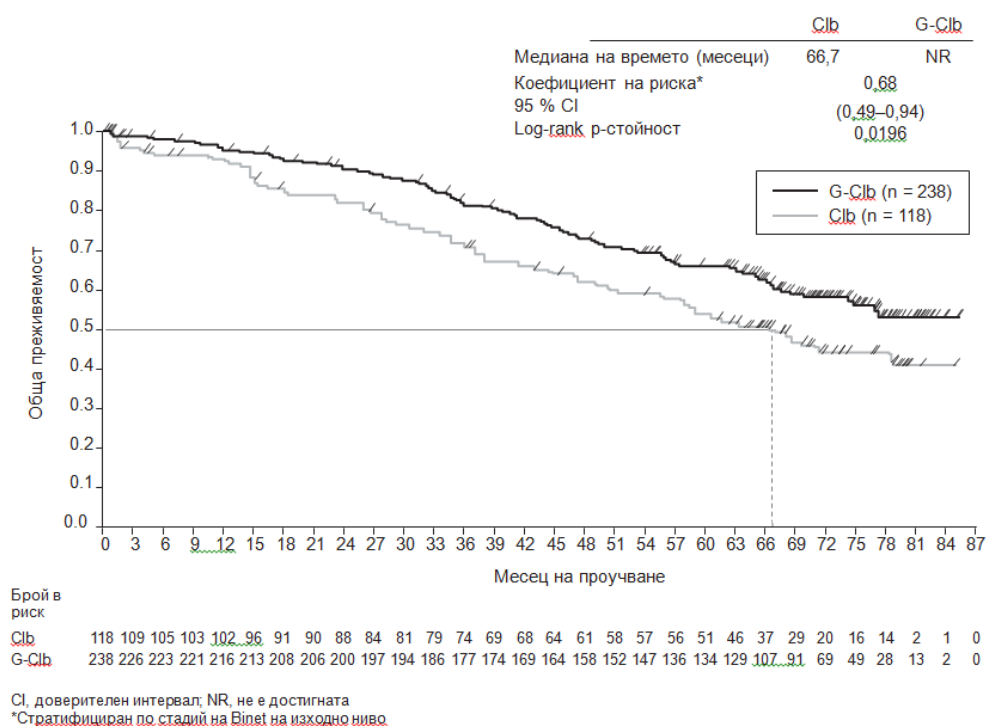
Анализът на резултатите от преживяемост без прогресия (PFS) по подгрупи (т.е. пол, възраст, стадии по Binet, CrCl, CIRS скор, бета2-микроглобулин, IGVH статус, хромозомни аберации, брой лимфоцити на изходно ниво) съответства на резултатите, наблюдавани в общата (Intent-to-Treat) популация „с намерение за лечение”. Във всички подгрупи рискът от прогресия на заболяването или смърт е намален в групата с GClb в сравнение с групата RClb и групата Clb с изключение на малката група с делеция 17p. В малката подгрупа пациенти с делеция 17p е наблюдавана само положителна тенденция в сравнение с Clb (HR=0.42, p=0,892); не е наблюдавана полза в сравнение с RClb. В подгрупите намалението на риска от прогресия на заболяването или смърт варира от 92% до 58% за GClb срещу Clb и 72% до 29% за GClb срещу RClb.

Фигура 1 Крива по Kaplan-Meier на оценената от изследователя PFS от етап 1а при пациенти с ХЛЛ (Проучване BO21004/CLL11)

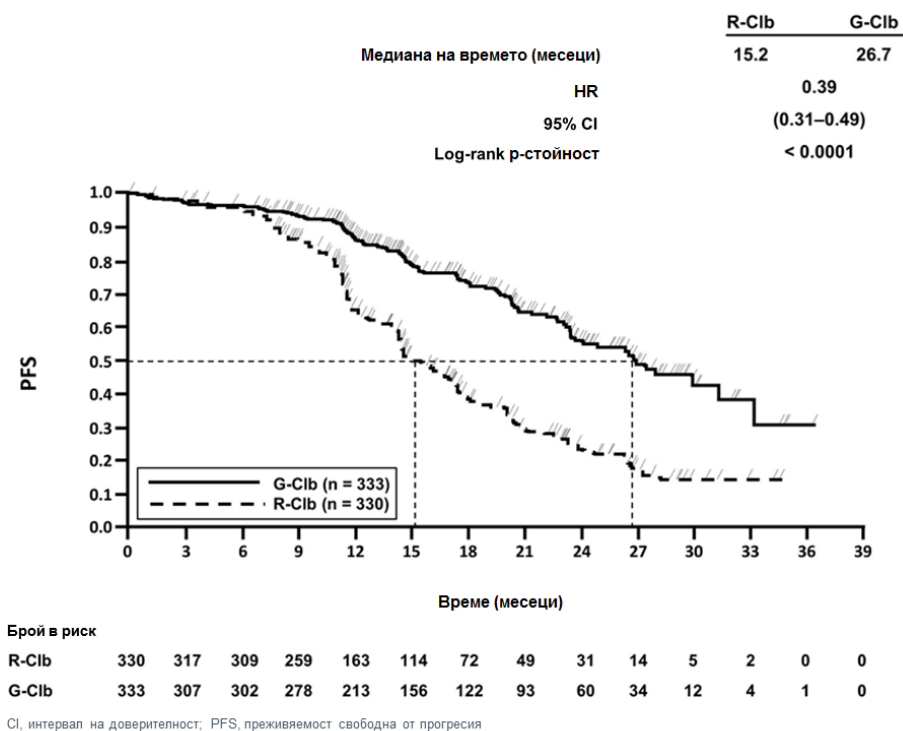


CI, интервал на доверителност; PFS, преживяемост свободна от прогресия

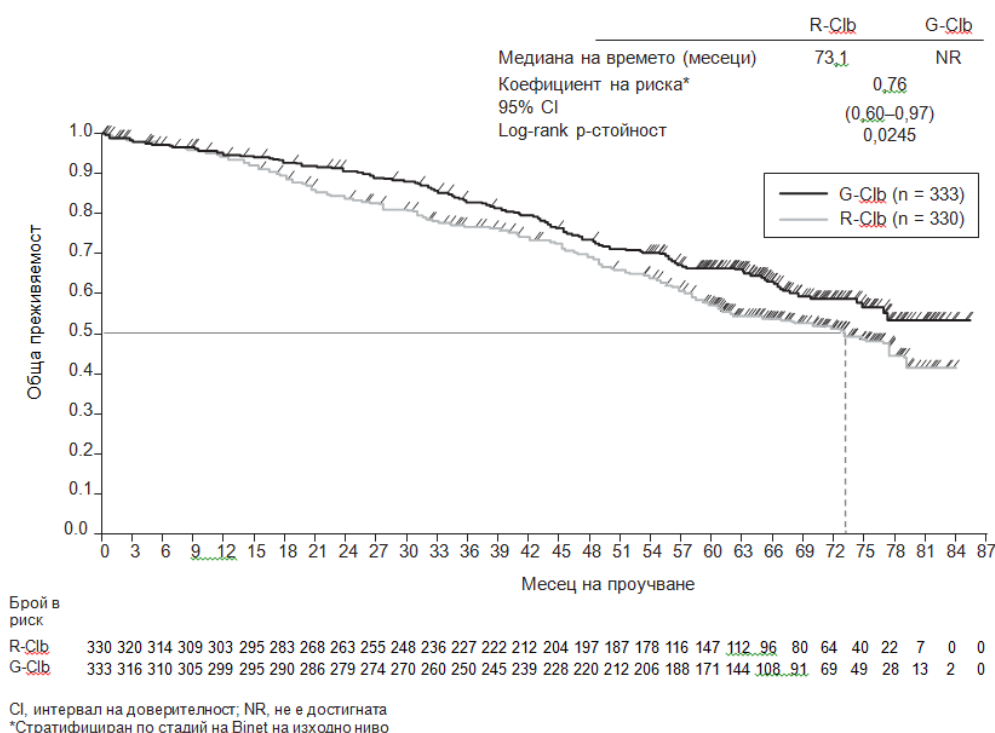
Фигура 2 Крива по Kaplan-Meier на OS от етап 1a при пациенти с ХЛЛ (Проучване BO21004/CLL11)



Фигура 3 Крива по Kaplan-Meier на оценената от изследователя PFS от етап 2 при пациенти с ХЛЛ (Проучване BO21004/CLL11)



Фигура 4 Крива по Kaplan-Meier на OS от Стадий 2 при пациенти с ХЛЛ (Проучване BO21004/CLL11)



Качество на живот

Във въпросниците QLQC30 и QLQ-CLL-16, попълвани по време на периода на лечение, не се наблюдава съществена разлика в някои от подskalите. Данните по време на проследяването са ограничени, особено за групата със самостоятелно приложение на хлорамбуцил. До днес обаче не са идентифицирани съществени разлики в качеството на живот по време на проследяването.

Оценките на качеството на живот, свързано със здравето, отнасящи се до умората през периода на лечение, не показват статистически значима разлика, което подсказва, че добавянето на Gazyvaro към схемата на лечение с хлорамбуцил не повишава чувството на умора при пациентите.

Фоликуларен лимфом

Нелекуван преди това фоликуларен лимфом (проучване BO21223/GALLIUM)

В едно открито, многоцентрово, рандомизирано клинично проучване фаза III (BO21223/GALLIUM) са оценени 1 202 пациенти с нелекуван преди това степен 1-3a авансирал ФЛ (заболяване с конгломерати от лимфни възли [bulky disease] стадий II, стадий III/IV). Пациенти с ФЛ степен 3b са изключени от проучването. Пациентите са рандомизирани 1:1 за получаване на Gazyvaro (n=601 пациенти) или ритуксимаб (n=601 пациенти) в комбинация с химиотерапия (бендамустин, CHOP или CVP), последвано от поддържащо лечение с Gazyvaro или с ритуксимаб при пациентите, постигнали пълен или частичен отговор.

Gazyvaro е прилаган чрез интравенозна инфузия в доза 1 000 mg в Дни 1, 8 и 15 от Цикъл 1, в Ден 1 от последващите цикли. Приложени са общо шест цикъла с Gazyvaro (през 28 дни) в комбинация с шест цикъла с бендамустин и общо осем цикъла с Gazyvaro (през 21 дни) в комбинация с шест цикъла с CHOP или осем цикъла с CVP. Gazyvaro е прилаган преди химиотерапията. Бендамустин е прилаган интравенозно в Дни 1 и 2 от всички цикли на лечение

(Цикли 1-6) в доза 90 mg/m²/ден, когато се прилага в комбинация с Gazyvaro. Прилагано е стандартното дозиране на CHOP и CVP. След Цикли 6-8 в комбинация с химиотерапия повлиялите се пациенти са получили поддържащо лечение с Gazyvaro през 2 месеца до прогресия на заболяването или до 2 години.

Демографските данни и изходните характеристики на пациентската популация са добре балансирани между раменете на лечение. Медианата на възрастта е 59 години, 81% са от бялата раса, 53% са жени, 79% имат FLIPI скор от ≥ 2 и при 7% заболяването е в стадий II (bulky), при 35% в стадий III, а при 57% е в стадий IV, 44% имат заболяване с конгломерати от лимфни възли (bulky disease) (> 7 cm), 34% имат най-малко един В-симптом на изходно ниво и 97% имат ECOG функционален статус от 0-1 на изходно ниво. Петдесет и седем процента получават бендамустин, 33% получават CHOP, а 10% получават CVP химиотерапия.

Резултатите по отношение на ефикасността при пациенти с нелекуван ФЛ са обобщени в Таблица 10. Кривите по Kaplan-Meier на преживяемостта без прогресия (PFS) са показани на Фигура 5.

Таблица 10 Обобщение на данните за ефикасност при пациенти с нелекуван ФЛ от проучване BO21223/ GALLIUM

	Ритуксимаб + химиотерапия, последвано от поддържащо лечение с ритуксимаб N=601	Gazyvaro + химиотерапия, последвано от поддържащо лечение с Gazyvaro N=601
Първична крайна точка		
Оценена от изследователя PFS[§] (PFS-INV) при първичен анализ		
Брой (%) пациенти със събитие	144 (24,0%)	101 (16,8%)
HR [95% CI]	0,66 [0,51, 0,85]	
p-стойност (Log-Rank тест, стратифициран*)	0,0012	
Изчисление на 3-годишната PFS [%] [95% CI]	73,3 [68,8, 77,2]	80,0 [75,9, 83,6]
PFS-INV при окончателен анализ^{§§}		
Брой (%) пациенти със събитие	244 (40,6%)	206 (34,3%)
HR [95% CI]	0,77 [0,64, 0,93]	
p-стойност (Log-Rank тест, стратифициран*)	0,0055	
Изчисление на 3-годишната PFS [%] [95% CI]	75,5 [71,8, 78,9]	82,4 [79,0, 85,3]
Изчисление на 7-годишната PFS [%] [95% CI]	55,7 [51,3, 59,9]	63,4 [59,0, 67,4]
Ключови крайни точки		
PFS, оценена от IRC (PFS-IRC) при първичен анализ		
Брой (%) пациенти със събитие	125 (20,8%)	93 (15,5%)
HR [95% CI]	0,71 [0,54, 0,93]	

	Ритуксимаб + химиотерапия, последвано от поддържащо лечение с ритуксимаб N=601	Gazyvaro + химиотерапия, последвано от поддържащо лечение с Gazyvaro N=601
р-стойност (Log-Rank тест, стратифициран*)	0,0138	
Време до следваща антилимфомна терапия[#] при първичен анализ		
Брой (%) пациенти със събитие	111 (18,5%)	80 (13,3%)
HR [95% CI]	0,68 [0,51, 0,91]	
р-стойност (Log-Rank тест, стратифициран*)	0,0094	
Обща преживяемост[#] при първичен анализ		
Брой (%) пациенти със събитие	46 (7,7%)	35 (5,8%)
HR [95% CI]	0,75 [0,49, 1,17] [¶]	
р-стойност (Log-Rank тест, стратифициран*)	0,21 [¶]	
Обща преживяемост при окончателен анализ^{§§}		
Брой (%) пациенти със събитие	86 (14,3%)	76 (12,6%)
HR [95% CI]	0,86 [0,63, 1,18]	
р-стойност (Log-Rank тест, стратифициран*)	0,36	
Обща степен на повлияване^{**} в края на индукцията[‡] (оценена от INV, CT)[#] при първичен анализ		
Респондери (%) (CR, PR)	522 (86,9%)	532 (88,5%)
Разлика в степента на повлияване (%) [95% CI]	1.7% [-2,1%, 5,5%]	
р-стойност (Cochran-Mantel-Haenszel тест)	0,33	
Пълен отговор (CR)	143 (23,8%)	117 (19,5%)
Частичен отговор (PR)	379 (63,1%)	415 (69,1%)

IRC: Independent Review Committee (Независима комисия за преглед на данните); PFS: преживяемост без прогресия; HR: Коефициент на риска; CI: Доверителен интервал

* Статификационните фактори са химиотерапевтична схема, FLIPI рискова група за фоликуларен лимфом, географски регион

[§] Ниво на значимост при този междинен анализ/първичен анализ на ефикасността: 0,012, дата на заключване на данните 31 януари 2016 г., медиана на времето на наблюдение 34/35 месеца

^{§§} Окончателен анализ, дата на заключване на данните 30 юли 2021 г., медиана на времето на наблюдение 94 месеца

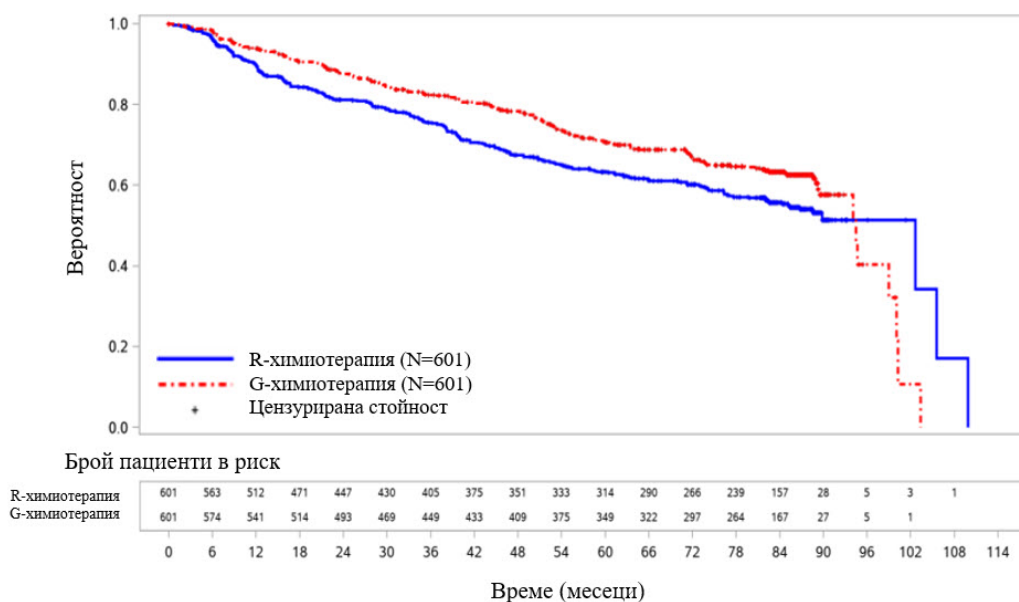
[¶] Данните още не са достигнали планираното време на проследяване. Медианата не е достигната по време на анализа

[#] не е коригирано за множественост

^{**} Оценено чрез модифицирани критерии на Cheson 2007

[‡] Край на индукцията = край на индукционната фаза, не включва поддържащо лечение чрез монотерапия

Фигура 5 Крива по Kaplan-Meier на преживяемостта без прогресия, оценена от изследователя (INV), при пациенти с нелекуван ФЛ (Проучване BO21223/GALLIUM), окончателен анализ*



R-химиотерапия: Ритуксимаб плюс химиотерапия, G-химиотерапия: Gazyvaro плюс химиотерапия, HR: Коефициент на риска; CI: Доверителен интервал

* Окончателен анализ, дата на заключване на данните 30 юли 2021 г., медиана на времето на наблюдение 94 месеца

Резултати от подгруповите анализи

Резултатите от подгруповите анализи (не е коригирано за множественост) като цяло са в съответствие с резултатите, наблюдавани в популацията с ФЛ, което подкрепя достоверността на общия резултат (първичен анализ, дата на заключване на данните 31 януари 2016 г.). Оценените подгрупи включват IPI, FLIPI, Bulky Disease, B симптоми на изходно ниво, стадий по Ann Arbor и ECOG на изходно ниво. При пациенти с FLIPI скор 0-1 (нисък риск) не се наблюдава разлика между Gazyvaro плюс химиотерапия и ритуксимаб плюс химиотерапия (оценен от изследователя PFS HR 1,17 (95%CI 0,63; 2,19, 40 PFS събития)). Тази подгрупа включва 21% от ФЛ ИТТ популацията (253/1 202) и е получила 16,3% (40/245) от PFS събитията. Освен това, експлораторните подгруповите анализи на PFS в отделните химиотерапевтични схеми (бендамустин, CHOP и CVP) съответстват на резултатите, наблюдавани при популацията Gazyvaro плюс химиотерапия. Наблюдаваните HR по химиотерапевтични подгрупи са както следва; CHOP (n=398): HR 0,77 (95% CI: 0,50, 1,20), CVP (n=118): HR 0,63 (95% CI: 0,32, 1,21), и бендамустин (n=686): HR 0,61 (95% CI: 0,43, 0,86).

Съобщени от пациента резултати

Въз основа на данните от въпросника FACT-Lym, събрани по време на фазите на лечение и проследяване, пациентите в двете рамена на лечение са получили клинично значимо подобрене на симптомите, свързани с лимфома, определено като ≥ 3 точки увеличение от изходно ниво в подskalата Lymphoma, увеличение от ≥ 6 точки от изходно ниво на FACT Lym TOI и увеличение от ≥ 7 точки от изходно ниво на FACT Lym Total score. Резултатите от EQ-5D теста са подобни на изходно ниво, по време на лечението и проследяването. Не се наблюдават значими разлики между рамената при измерване на Качество на живот, свързано със здравето (HRQOL) или здравния статус.

Поради открития дизайн, съобщените от пациента резултати следва да се тълкуват внимателно.

Пациенти с фоликуларен лимфом, които не се повлияват или са с прогресия на заболяването по време на или до 6 месеца след лечението с ритуксимаб или със схеми на лечение, съдържащи ритуксимаб (проучване GAO4753g/GADOLIN)

В едно открито, многоцентрово, рандомизирано клинично проучване фаза III (GAO4753g/GADOLIN) са оценени 396 пациенти с иНХЛ, които не са имали отговор по време на лечението, или са имали прогресия в рамките на 6 месеца след последната доза ритуксимаб или схема, съдържаща ритуксимаб (включително ритуксимаб като монотерапия, като част от индукционно или поддържащо лечение). Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават бендамустин (B) самостоятелно ($n = 202$) или Gazyvaro в комбинация с бендамустин (G+B) ($n = 194$) в продължение на 6 цикъла, всеки с продължителност от 28 дни. Пациентите в групата G+B, които не са имали прогресия на заболяването (т.е. пациенти с пълен отговор (CR), частичен отговор (PR) или стабилно заболяване (SD)) в края на индукционното лечение, продължават да получават поддържащо лечение с Gazyvaro веднъж на всеки два месеца в продължение на две години или до прогресия на заболяването (което настъпи първо). Пациентите са стратифицирани по регион, подтип на иНХЛ (фоликуларен спрямо нефоликуларен), рефрактерен на ритуксимаб тип (дали е рефрактерен на предшестваща монотерапия с ритуксимаб или ритуксимаб в комбинация с химиотерапия) и брой на предшестващи терапии (≤ 2 спрямо > 2).

Демографските данни и изходните характеристики са добре балансирани между рамената на лечение (медиана на възрастта 63 години, по-голямата част са от бялата раса [88%] и от мъжки пол [58%]). По-голямата част от пациентите са имали фоликуларен лимфом (81%). Медианата на времето от първоначалното поставяне на диагнозата е 3 години, а медианата на броя предшестващи терапии е 2 (граница от 1 до 10); 44% от пациентите са получили 1 предшестваща терапия, а 34% от пациентите са получили 2 предшестващи терапии.

Gazyvaro се прилага чрез интравенозна инфузия като доза 1 000 mg на ден 1, 8 и 15 от цикъл 1, на ден 1 от цикли 2-6 и при пациенти, които не са имали прогресия на заболяването, веднъж на всеки два месеца в продължение на две години или до прогресия на заболяването (което настъпи първо). Бендамустин се прилага интравенозно на ден 1 и 2 за всички цикли на лечение (цикли 1-6) с доза 90 mg/m²/дневно, когато се прилага в комбинация с Gazyvaro или 120 mg/m²/дневно, когато се прилага самостоятелно. От пациентите, лекувани с G+B, 79,4% са получили всичките шест цикъла на лечение, в сравнение с 66,7% от пациентите в групата на B.

Първичният анализ въз основа на оценката от Независима комисия за преглед (Independent Review Committee, IRC) показва статистически значимо намаление с 45% на риска от прогресия на заболяването или смърт, при пациенти с иНХЛ, получаващи G+B, последвано от поддържащо лечение с Gazyvaro, в сравнение с пациентите, получаващи бендамустин самостоятелно. Намалението на риска от прогресия на заболяването или смърт, наблюдавано при популацията с иНХЛ, се дължи на подгрупата пациенти с ФЛ.

По-голямата част от пациентите в проучването GAO4753g са имали ФЛ (81,1%). Резултатите за ефикасност от първичния анализ при популацията с ФЛ са показани в Таблица 11 и на Фигури 6 и 8. 11,6% от пациентите са имали маргиналнозонов лимфом (МЗЛ), а 7,1% са имали

дребноклетъчен лимфоцитен лимфом (ДЛЛ). В популацията без ФЛ, HR за PFS, оценена от IRC, е 0,94 [95% CI: 0,49, 1,90]. Не могат да се направят окончателни заключения относно ефикасността при субпопулациите МЗЛ и ДЛЛ.

При окончателния анализ медианата на времето на проследяване е 45,9 месеца (граница: 0-100,9 месеца) за пациентите с ФЛ в рамо В и 57,3 месеца (граница: 0,4-97,6 месеца) за пациентите в рамо G+B. Това представлява допълнителни 25,6 месеца и 35,2 месеца на медиана на проследяване съответно в рамо В и рамо G+B от времето на първичния анализ. При окончателния анализ са съобщени само крайни точки, оценени от изследователя, поради приключване на оценяването от IRC. Като цяло, резултатите за ефикасност, оценени от изследователя, съответстват на тези, наблюдавани в първичния анализ. Общата преживяемост (OS) при пациенти с ФЛ остава стабилна при по-дълго проследяване (вж. Фигура 7); HR за риска от смърт е 0,71 (95% CI: 0,51, 0,98).

Таблица 11 Обобщение на данните от първичен анализ на ефикасност при пациенти с ФЛ[#] от проучване GAO4753g/GADOLIN

	Бендамустин N=166	Gazyvaro + Бендамустин, последвано от поддържащо лечение с Gazyvaro N=155
	Медиана на времето на наблюдение: 20 месеца	Медиана на времето на наблюдение: 22 месеца
Първична крайна точка при популацията с ФЛ		
Оценена от IRC PFS (PFS-IRC)		
Брой (%) пациенти със събитие	90 (54,2%)	54 (34,8%)
Медиана на времето до събитие (месеци) (95% CI)	13,8 (11,4, 16,2)	NR (22,5,-)
HR (95% CI)	0,48 (0,34, 0,68)	
р-стойност (Log-Rank тест, стратифициран*)	< 0,0001	
Вторични крайни точки		
Оценена от изследователя PFS (PFS-INV)		
Брой (%) пациенти със събитие	102 (61,4%)	62 (40,0%)
Медиана на времето до събитие (месеци) (95% CI)	13,7 (11,0, 15,5)	29,2 (17,5,-)
HR (95% CI)	0,48 (0,35, 0,67)	
р-стойност (Log-Rank тест, стратифициран*)	< 0.0001	
Най-добър общ отговор (BOR) (оценен от IRC)[§]		
Брой пациенти, включени в анализа	161	153
Респондери (%) (CR/PR)	124 (77,0%)	122 (79,7%)
Разлика в честотата на отговор (95% CI)	2,72 (-6,74, 12,18)	
р-стойност (тест на Cochran-Mantel-Haenszel)	0,6142	

	Бендамустин N=166	Gazyvaro + Бендамустин, последвано от поддържащо лечение с Gazyvaro N=155
	Медиана на времето на наблюдение: 20 месеца	Медиана на времето на наблюдение: 22 месеца
Респондери с пълен отговор (%)	31 (19,3%)	24 (15,7%)
Респондери с частичен отговор (%)	93 (57,8%)	98 (64,1%)
Стабилно заболяване (%)	18 (11,2%)	13 (8,5%)
Продължителност на отговора (DOR) (оценен от IRC)		
Брой пациенти, включени в анализа	127	122
Брой (%) пациенти със събитие	74 (58,3%)	36 (29,5%)
Медиана на продължителността (месеци) на DOR (95% CI)	11,9 (8,8, 13.6)	NR (25,4,-)
HR (95% CI)	0,36 (0,24, 0,54)	
Обща преживяемост (данните все още не са достатъчни)		
Брой (%) пациенти със събитие	36 (21,7%)	25 (16,1%)
Медиана на времето до събитие (месеци)	NR	NR
HR (95% CI)	0,71 (0,43, 1,19)	
p-стойност (Log-Rank тест, стратифициран*)	0,1976	

IRC: Независима комисия за преглед; PFS: преживяемост без прогресия; HR: Коефициент на риск;

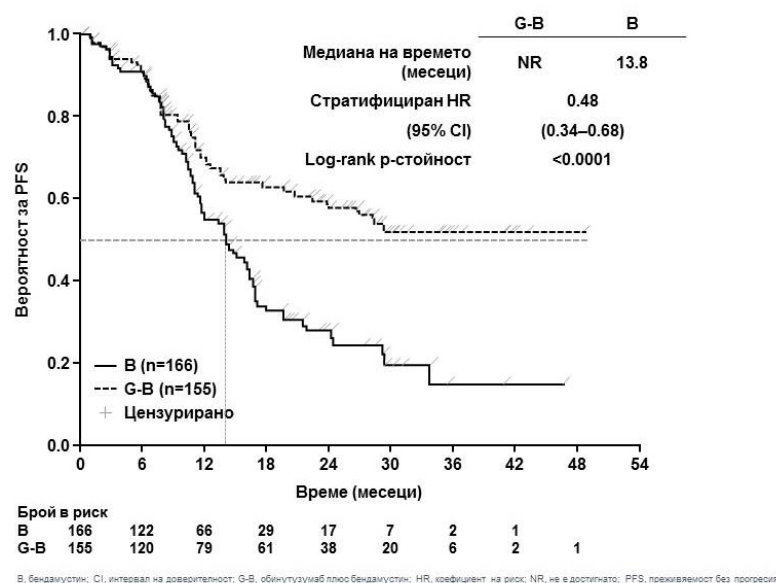
CI: Доверителни интервали, NR = Не е достигнато.

Пациенти с ФЛ, които не са се повлияли или са с прогресия на заболяването по време на или до 6 месеца след лечението с ритуксимаб или със схеми на лечение, съдържащи ритуксимаб

*Стратификационните фактори при анализа са тип на рефрактерност (монотерапия с ритуксимаб спрямо ритуксимаб + химиотерапия) и предшестващи терапии (≤ 2 спрямо > 2). Фоликуларен спрямо нефоликуларен също е фактор за стратификация за проучването, но не е приложен при подгруповия анализ на пациенти с ФЛ.

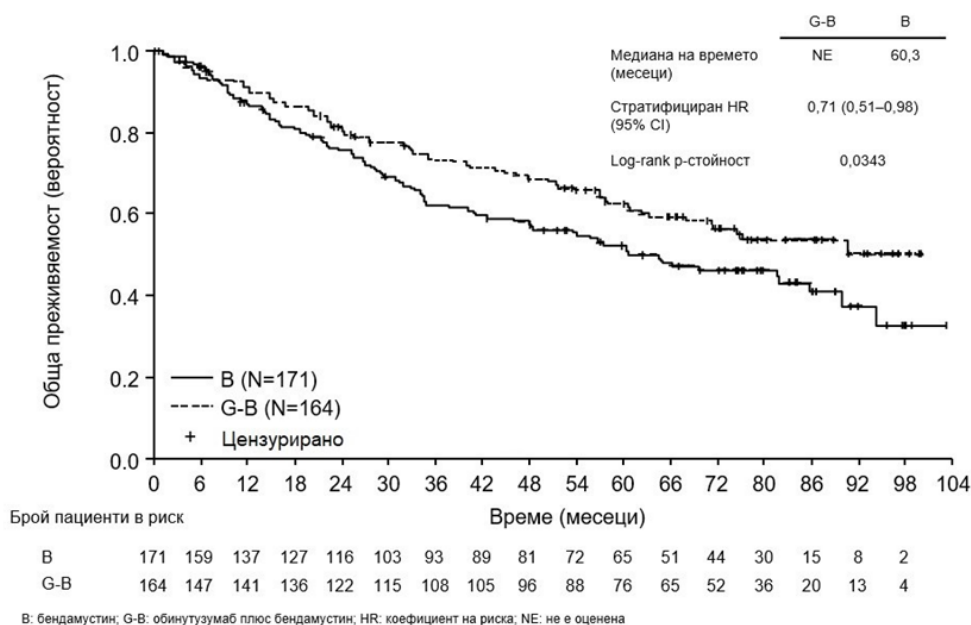
§ Най-добър отговор в рамките на 12 месеца от началото на лечението

Фигура 6 Крива по Kaplan-Meier на PFS, оценена от IRC, при пациенти с ФЛ[#] (Проучване GAO4753g/GADOLIN)



[#] Пациенти с ФЛ, които не са се повлияли или са с прогресия на заболяването по време на или до 6 месеца след лечението с ритуксимаб или със схеми на лечение, съдържащи ритуксимаб

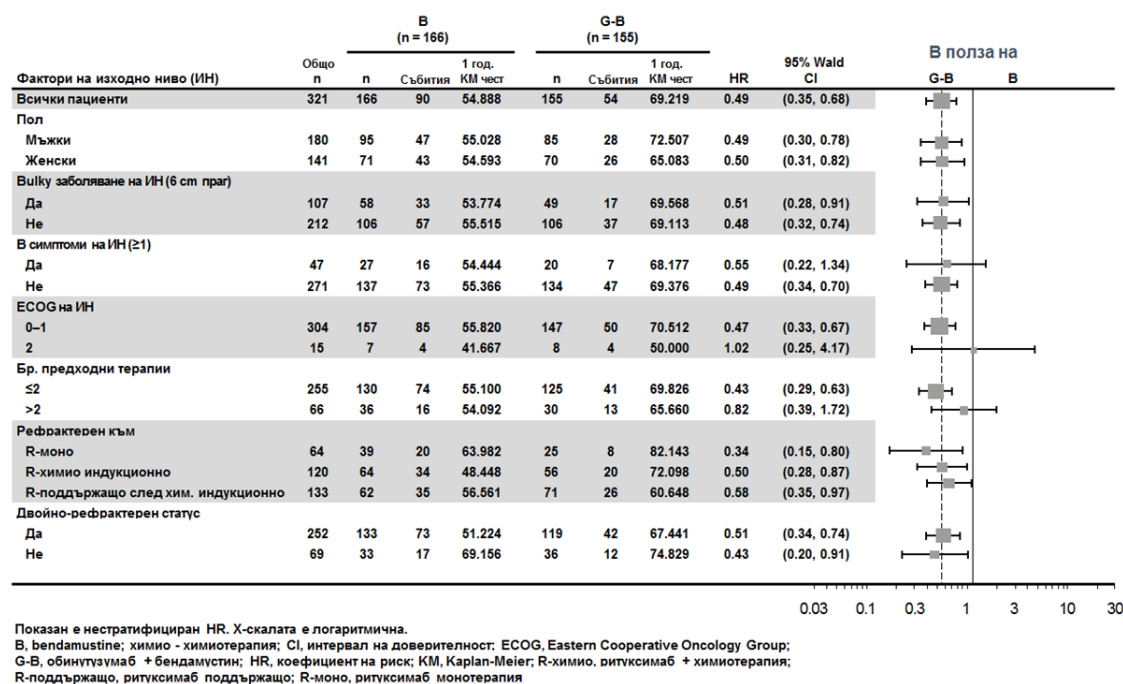
Фигура 7 Крива по Kaplan-Meier на OS при пациенти с ФЛ при окончателния анализ (проучване GAO4753g/GADOLIN)



Резултати от подгруповите анализи

Резултатите от подгруповите анализи като цяло са в съответствие с резултатите, наблюдавани в популацията с ФЛ, което подкрепя достоверността на общия резултат.

Фигура 8 PFS, оценена от IRC, при подгрупата пациенти с ФЛ*# (Проучване GAO4753g/GADOLIN)



*предварително определените анализи, извършени при “intent to treat” (ITT) популацията, са повторени при популацията с ФЛ; анализът на двойния рефрактерен (т.е. неповлияващи се или прогресия на заболяването по време на или в рамките на 6 месеца от последната доза от схема, базирана на алкилиращо средство) статус е експлораторен.
 # Пациенти с ФЛ, които не са се повлияли или са с прогресия на заболяването по време на или до 6 месеца след лечението с ритуксимаб или със схеми на лечение, съдържащи ритуксимаб

Проучване MO40597 за инфузия с кратка продължителност (GAZELLE)

Безопасността на инфузия с кратка (приблизително 90 минути) продължителност (ИКП) на обинутузаб, приложен в комбинация с химиотерапия CHOP, CVR или бендамустин, е оценена в многоцентрово открито проучване с едно рамо при 113 пациенти с нелекуван преди това авансирал фоликуларен лимфом (Проучване MO40597/GAZELLE).

Пациентите получават първия цикъл обинутузаб със стандартна скорост на инфузия на Ден 1, 8 и 15 от Цикъл 1. Пациентите, които не са получили РСИ степен ≥ 3 по време на първия цикъл, получават ИКП от Цикъл 2 нататък.

Първичната крайна точка на проучването е процентът пациенти, които са получили РСИ степен ≥ 3 , свързана с ИКП, по време на Цикъл 2, от тези, които преди това са получили 3 приложения на обинутузаб със стандартна скорост на инфузия по време на Цикъл 1 без РСИ степен ≥ 3 . Не са наблюдавани РСИ степен ≥ 3 от пациентите, получаващи ИКП в Цикъл 2. След Цикъл 2 само един пациент е получил РСИ степен 3 (хипертония в Цикъл 5). Вижте точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции.

Съобщени от пациента резултати

Поради открития дизайн, съобщените от пациента резултати следва да се тълкуват внимателно. Въз основа на въпросник FACT-Lym и скала за индекс EQ-5D, събрани по време на лечението и периодите на проследяване, качеството на живот, свързано със здравето, като цяло се запазва в основното проучване без значима разлика между групите. При пациенти с ФЛ обаче, добавянето на Gazyvaro към бендамустин забавя времето до влошаване на качеството на живот, свързано със здравето, измерено чрез FACT-Lym TOI скор с 2,2 месеца (медиана 5,6 спрямо 7,8 месеца съответно за В и G+B; HR = 0,83; 95% CI: 0,60, 1,13).

Имуногенност

Резултатите от тестовете за имуногенност силно зависят от няколко фактора, включително чувствителността, специфичността, методологията и надеждността на теста спрямо количествата Gazyvaro/антитяло в кръвообращението, боравенето с пробата, времето на вземане на пробите, едновременно прилаганите лекарства и основното заболяване. Поради тези причини, сравнението на честотата на антитела към Gazyvaro с честотата на антитела към други продукти може да бъде подвеждащо.

Пациентите в основното ХЛЛ клинично проучване BO21004/CLL11 са тествани в множество времеви точки за антилекарствени антитела (АТА) към Gazyvaro. При пациентите, лекувани с Gazyvaro, 8 от 140 пациенти в рандомизирания период и 2 от 6 във въвеждащия период са били положителни за АТА след 12 месеца на проследяване. Никой от тези пациенти не е получил анафилактична реакция или реакция на свръхчувствителност, които да се считат свързани с АТА, нито пък е бил засегнат клиничният отговор.

При пациенти с иНХЛ лекувани в проучване GAO4753g/GADOLIN не са наблюдавани човешки анти-човешки антитела (Human Anti-Human Antibody, НАНА) след изходно ниво. В проучване BO21223/GALLIUM 1/565 пациент (0,2% от пациентите с оценка след изходно ниво) е развил НАНА при завършване на индукцията. Въпреки, че клиничното значение на НАНА не е известно, не може да бъде изключена потенциална корелация между НАНА и клиничното протичане.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Gazyvaro във всички подгрупи на педиатричната популация при ХЛЛ и ФЛ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разработен е популационен фармакокинетичен модел за анализиране на фармакокинетичните (ФК) данни при 469 пациенти с иНХЛ, 342 пациенти с ХЛЛ и 130 пациенти с дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL) от клиничните проучвания фаза I, фаза II и фаза III, които са получавали обинутузумаб самостоятелно или в комбинация с химиотерапия.

Абсорбция

Обинутузумаб се прилага интравенозно, поради това абсорбцията не е приложима. Не са провеждани клинични проучвания с други пътища на приложение. При популационния ФК модел след Цикъл 6 Ден 1 на инфузия при пациенти с ХЛЛ, изчислената стойност на медианата на C_{max} е 465,7 µg/ml, а стойността на $AUC(\tau)$ е 8961 µg•d/ml, а при пациенти с иНХЛ, изчислената стойност на медианата на C_{max} е 539,3 µg/ml, а стойността на $AUC(\tau)$ е 10956 µg•d/ml.

Разпределение

След интравенозно приложение обемът на разпределение в централния компартимент (2,98 l при пациенти с ХЛЛ и 2,97 при пациенти с иНХЛ) е близък до серумния обем, което показва, че разпределението в голяма степен е ограничено до плазмата и интерстициалната течност.

Биотрансформация

Метаболизмът на обинутузумаб не е изследван директно. Антителата се отделят предимно чрез катаболизъм.

Елиминиране

Клирънсът на обинутузумаб е приблизително 0,11 l/ден при пациенти с ХЛЛ и 0,08 l/ден при пациенти с иНХЛ, с медиана на елиминационния $t_{1/2}$ 26,4 дни при пациенти с ХЛЛ и 36,8 дни при пациенти с иНХЛ. Елиминирането на обинутузумаб обхваща два успоредни пътя, които описват клирънс - линеен път и нелинеен път на клирънс, които се променят като функция от времето. По време на началното лечение, нелинейният път на клирънс, вариращ с времето, доминира и следователно е главният път на клирънс. При продължаване на лечението, влиянието на този път намалява и преобладава линейният път на клирънс. Това е показателно за таргет-медирано отделяне на лекарството (TMDD), при което началното изобилие на CD20 клетки предизвиква бързо отстраняване на обинутузумаб от кръвообращението. След като обаче повечето CD20 клетки са свързани с обинутузумаб, влиянието на TMDD върху ФК се свежда до минимум.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

В популационния фармакокинетичен анализ се установява, че полът е ковариант, което обяснява някои от вариационностите между пациентите, като 22% по-висок клирънс в стационарно състояние (CL_{ss}) и 19% по-голям обем на разпределение (V) при мъжете. Резултатите от популационния анализ обаче показват, че разликите в експозицията не са значими (изчислена медиана на AUC и C_{max} при пациенти с ХЛЛ съответно 11282 µg•d/ml и 578,9 µg/ml при жените и 8451 µg•d/ml и 432,5 µg/ml при мъжете в Цикъл 6, и AUC и C_{max} при пациенти с иНХЛ съответно 13172 µg•d/ml и 635,7 µg/ml при жените и 9769 µg•d/ml и 481,3 µg/ml при мъжете), което показва, че не е необходима корекция на дозата въз основа на пола.

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ на обинутузумаб показва, че възрастта не повлиява фармакокинетиката на обинутузумаб. Не е наблюдавана значима разлика във фармакокинетиката на обинутузумаб при пациенти < 65 години (n=375), пациенти между 65-75 години (n=265) и пациенти > 75 години (n=171).

Педиатрична популация

Не са провеждани клинични проучвания за изследване на фармакокинетиката на обинутузумаб при педиатрични пациенти.

Бъбречно увреждане

Популационният фармакокинетичен анализ на обинутузумаб показва, че креатининовият клирънс не повлиява фармакокинетиката на обинутузумаб. Фармакокинетиката на обинутузумаб при пациенти с намаление на креатининовия клирънс в лека степен (CrCl 50-89 ml/min, n=464) или бъбречно увреждане в умерена степен (CrCl 30 до 49 ml/min, n=106) е подобна на тази при пациенти с нормална бъбречна функция (CrCl ≥ 90 ml/min, n=383). Фармакокинетичните данни при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен (CrCl 15-29 ml/min) са ограничени (n=8), поради това не може да се направят препоръки за дозировката.

Чернодробно увреждане

Не е провеждано формално фармакокинетично проучване при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са извършвани проучвания за установяване на канцерогенния потенциал на обинутузумаб.

Не са извършвани специфични проучвания при животни за оценка на ефекта на обинутузумаб върху фертилитета. При проучванията за токсичност при многократно приложение при дългоопашати макаци, обинутузумаб няма нежелани ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи.

Разширено проучване за токсичност върху пре- и постнаталното развитие (ePPND) при бременни дългоопашати макаци не показва данни за тератогенни ефекти. Обаче ежеседмичното приложение на обинутузумаб от ден 20 след коитуса до раждането води до пълно изчерпване на В клетките при малките маймуни, при седмични интравенозни дози на обинутузумаб от 25 и 50 mg/kg (2-5 пъти над клиничната експозиция, основаваща се на C_{max} и AUC). Експозицията на малките на Ден 28 след раждането предполага, че обинутузумаб може да преминава кръвно-плацентарната бариера. Концентрациите в серума на малките на Ден 28 след раждането са в границите на концентрациите в серума на майката, докато концентрациите в кърмата на същия ден са много ниски (по-малко от 0,5% от съответните серумни нива на майката), което показва, че експозицията на малките трябва да е възникнала *in utero*. Броят на В-клетките се връща до нормални нива и имунологичната функция се възстановява до 6 месеца след раждането.

В едно 26-седмично проучване при дългоопашати макаци се отбелязват реакции на свръхчувствителност, като те се дължат на разпознаването на хуманизираното антитяло като чуждо в дългоопашати макаци (0,7-6 пъти над клиничната експозиция, основаваща се на C_{max} и AUC в стационарно състояние след приложение всяка седмица на 5, 25 и 50 mg/kg). Находките включват остри анафилактични или анафлактоидни реакции и повишена честота на системно възпаление и инфилтрати, съответстващи на реакции на свръхчувствителност, медиирани от имунния комплекс, като артериит/периартериит, гломерулонефрит и възпаление на серозите/адвентициите. Тези реакции водят до непланирано прекратяване при 6/36 животни, третиран с обинутузумаб по време на фазите на дозиране и възстановяване; тези промени са частично обратими. Не е наблюдавана бъбречна токсичност в причинно-следствена връзка с обинутузумаб при човека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидин хидрохлорид монохидрат
Трехалоза дихидрат
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

След разреждане

След разреждане е доказана химична и физична стабилност в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) в концентрации от 0,4 mg/ml до 20 mg/ml за 72 часа при 2°C до 8°C, последвано от 48 часа (включително времето на инфузия) при $\leq 30^\circ\text{C}$.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да се надхвърлят 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

40 ml концентрат във флакон от 50 ml (прозрачно стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума). Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за разреждане

Gazyvaro трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника. Не разклащайте флакона. Използвайте стерилна игла и спринцовка, за да пригответе Gazyvaro.

За цикли 2 – 6 при ХЛЛ и всички цикли при ФЛ

Изтеглете 40 ml Gazyvaro течен концентрат от флакона и разредете в поливинил хлорид (PVC) или не-PVC полиолефинови инфузионни сакове, съдържащи инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Само при ХЛЛ – Цикъл 1

За да е сигурно, че ще се направи разлика между двата инфузионни сака за началната доза 1 000 mg, препоръчва се да се използват сакове с различен размер, за да се различи дозата от 100 mg за Цикъл 1 Ден 1 от дозата от 900 mg за Цикъл 1 Ден 1 (продължение) или Ден 2. За да пригответе двата инфузионни сака, изтеглете 40 ml от Gazyvaro течен концентрат от флакона и разредете 4 ml в 100 ml PVC или не-PVC полиолефинов инфузионен сак, а останалите 36 ml в PVC или несъдържащ PVC полиолефинов инфузионен сак от 250 ml, съдържащ стерилен, непирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Надпишете ясно всеки инфузионен сак. За условията на съхранение на инфузионните сакове вижте точка 6.3.

Доза Gazyvaro, която трябва да се приложи	Необходимо количество от Gazyvaro течен концентрат	Размер на PVC или не-PVC полиолефинов инфузионен сак
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1 000 mg	40 ml	250 ml

Не използвайте други разредители като разтвор на глюкоза (5%) (вж. точка 6.2).

Сакът трябва да се обърне внимателно, за да се смеси разтворът, така че да се избегне образуване на прекомерно количество пяна. Разредената течност не трябва да се разклаща или замразява.

Преди прилагане, лекарствените продукти за парентерално приложение трябва визуално да се проверяват за наличие на твърди частици и промяна на цвета.

Не са наблюдавани несъвместимости между Gazyvaro в диапазона на концентрации от 0,4 mg/ml до 20,0 mg/ml след разреждане на Gazyvaro с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) и:

- PVC , полиетилен (PE), полипропилен или полиолефинови сакове
- PVC, полиуретанови (PUR) или PE инфузионни набори
- опционални филтри с контактни полиестерсулфоновы повърхности (PES), трипътно кранче към инфузионната система, направено от поликарбонат (PC), както и катетри от полиестеруретан (PEU).

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/937/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 юли 2014 г.

Дата на последно подновяване: 2 април 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Германия

Fujifilm Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Дания

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gazyvaro 1000 mg концентрат за инфузионен разтвор
обинутузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон от 40 ml концентрат съдържа 1000 mg обинутузумаб, съответстващ на концентрация преди разреждането от 25 mg/ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Хистидин
Хистидин хидрохлорид монохидрат
Трехалоза дихидрат
Полоксамер 188
Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1000 mg/40 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
За интравенозно приложение след разреждане
Да не се разклаща флакона

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/937/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Gazyvaro 1000 mg концентрат за инфузионен разтвор
обинутузумаб
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1000 mg/40 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Gazyvaro 1 000 mg концентрат за инфузионен разтвор обинутузимаб (obinutuzumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Gazyvaro и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Gazyvaro
3. Как се прилага Gazyvaro
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Gazyvaro
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Gazyvaro и за какво се използва

Какво представлява Gazyvaro

Gazyvaro съдържа активното вещество обинутузимаб, което принадлежи към група лекарства, наречени „моноклонални антитела”. Антителата действат като се прикрепят към специфични мишени в организма.

За какво се използва Gazyvaro

Gazyvaro може да се използва при възрастни за лечение на два различни вида рак.

- **Хронична лимфоцитна левкемия** (наричана още „ХЛЛ”)
 - Gazyvaro се използва при пациенти, които преди това не са получавали никакво лечение за ХЛЛ и които имат други заболявания, които правят малко вероятна способността им да понесат пълна доза от друго лекарство за лечение на ХЛЛ, наречено флударабин.
 - Gazyvaro се използва в комбинация с друго лекарство за лечение на рак, наречено хлорамбуцил.
- **Фоликуларен лимфом** (наричан още „ФЛ”)
 - Gazyvaro се използва при пациенти, които не са получавали никакво лечение за ФЛ.
 - Gazyvaro се използва при пациенти, които преди това са имали най-малко едно лечение с лекарство, наречено ритуксимаб, и чийто ФЛ е рецидивирал или се е влошил по време на или след това лечение.
 - В началото на лечението за ФЛ, Gazyvaro се използва едновременно с други лекарства за рак.
 - След това, Gazyvaro може да се използва самостоятелно в продължение на 2 години като поддържащо лечение.

Как действа Gazyvaro

- ХЛЛ и ФЛ са видове рак, който засяга белите кръвни клетки, наречени „В-лимфоцити”. Засегнатите В-лимфоцити се размножават много бързо и живеят твърде дълго. Gazyvaro се свързва с мишени върху повърхността на засегнатите В-лимфоцитни клетки и причинява смъртта им.
- Когато Gazyvaro се прилага при пациенти с ХЛЛ или ФЛ заедно с други лекарства за лечение на рак, това удължава времето, необходимо за влошаване на заболяването им.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Gazyvaro

Не трябва да Ви се прилага Gazyvaro, ако:

- сте алергични към обинутузимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Gazyvaro.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Gazyvaro, ако:

- имате инфекция или сте имали инфекция в миналото, която е продължила дълго време или се появява отново
- някога сте приемали или са Ви прилагани лекарства, които засягат имунната система (като химиотерапия или средства, потискащи имунната система)
- приемате лекарства за високо кръвно налягане или лекарства, използвани за разреждане на кръвта – може да се наложи Вашият лекар да промени начина, по който ги приемате
- някога сте имали проблеми със сърцето
- някога сте имали проблеми с мозъка (като например, проблеми с паметта, затруднено движение или нарушена сетивност, проблеми със зрението)
- някога сте имали проблеми с дишането или проблеми с белите дробове
- някога сте имали хепатит В – вид чернодробно заболяване
- трябва да Ви се постави ваксина или знаете, че може да ви се наложи ваксиниране в близко бъдеще.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Gazyvaro.

Обърнете внимание на следните нежелани реакции

Gazyvaro може да предизвика сериозни нежелани реакции, за които трябва незабавно да съобщите на Вашия лекар или медицинска сестра. Те включват:

Реакции, свързани с инфузията

- Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от реакциите, свързани с инфузията, изброени в началото на точка 4. Реакциите, свързани с инфузията, може да се появят по време на инфузията или до 24 часа след инфузията.
- Ако получите реакция, свързана с инфузията, може да се нуждаете от допълнително лечение или може да се наложи инфузията да се забави или да се спре. Когато тези симптоми преминат или се подобрят, инфузията може да продължи. По-вероятно е тези реакции да възникнат при първата инфузия. Вашият лекар може да реши да спре лечението с Gazyvaro, ако получите силна реакция, свързана с инфузията.

- Преди всяка инфузия на Gazyvaro ще Ви се прилагат лекарства, които помагат да се намалят евентуалните реакции, свързани с инфузията, или синдром на туморен разпад. Синдромът на туморен разпад е потенциално животозастрашаващо усложнение, което се предизвиква от химични промени в кръвта поради разграждането на загиващи ракови клетки (вижте точка 3).

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (наричана още „ПМЛ”)

- ПМЛ е много рядка и животозастрашаваща инфекция на мозъка, която се съобщава при много малко пациенти, лекувани с Gazyvaro.
- Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате загуба на паметта, проблеми с говора, затруднение при ходене или проблеми със зрението.
- Ако сте имали някои от тези симптоми преди лечението с Gazyvaro, кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някакви промени в тях. Може да се нуждаете от лечение.

Инфекции

- Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра незабавно, ако получите някакви признаци на инфекция след лечението с Gazyvaro (вижте „Инфекции” в точка 4).

Деца и юноши

Не прилагайте Gazyvaro на деца или юноши под 18-годишна възраст. Това е така, защото няма информация относно употребата в тези възрастови групи.

Други лекарства и Gazyvaro

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта, както и билкови лекарства.

Бременност

- Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Те ще Ви помогнат да се прецени ползата от продължаване на Gazyvaro спрямо риска за Вашето бебе.
- Ако забременеете по време на лечението с Gazyvaro, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро. Това се налага, защото лечението с Gazyvaro може да окаже влияние на Вашето здраве, или на здравето на Вашето бебе.

Кърмене

- Не кърмете по време на лечението с Gazyvaro, както и в рамките на 18 месеца след спиране на лечението с Gazyvaro. Това се налага, защото малки количества от лекарството може да преминат в кърмата Ви.

Контрацепция

- Използвайте ефективен метод на контрацепция, докато се лекувате с Gazyvaro.
- Продължавайте да използвате ефективен метод за контрацепция в продължение на 18 месеца след спиране на лечението с Gazyvaro.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Gazyvaro да повлияе способността Ви да шофирате, да карате велосипед или да работите с инструменти или машини. Въпреки това, ако получите реакция, свързана с

инфузията (вижте точка 4), не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с инструменти или машини до отзвучаване на реакцията.

3. Как се прилага Gazyvaro

Как се прилага Gazyvaro

Gazyvaro се прилага под наблюдението на лекар с опит при подобно лечение. Той се прилага във вена, капково (интравенозна инфузия), в продължение на няколко часа.

Лечението с Gazyvaro

Хронична лимфоцитна левкемия

- Ще Ви се приложат 6 цикъла на лечение с Gazyvaro в комбинация с друго лекарство за рак, наречено хлорамбуцил. Всеки цикъл продължава 28 дни.
- На Ден 1 от първия Ви цикъл ще се приложи част от първата Ви доза Gazyvaro 100 милиграма (mg) много бавно. Вашият лекар/медицинска сестра ще Ви наблюдава внимателно за реакции, свързани с инфузията.
- Ако не получите реакция, свързана с инфузията, след малка част от първата доза, остатъкът от първата Ви доза (900 mg) може да се приложи в същия ден.
- Ако получите реакция, свързана с инфузията, след малка част от първата доза, остатъкът от първата Ви доза ще се приложи на Ден 2.

Обичайната схема на приложение е показана по-долу.

Цикъл 1 – това ще включва три дози на Gazyvaro за 28 дни:

- Ден 1 – част от Вашата първа доза (100 mg)
- Ден 2 или Ден 1 (продължение) – останалата част от първата доза (900 mg)
- Ден 8 – пълна доза (1 000 mg)
- Ден 15 – пълна доза (1 000 mg)

Цикли 2, 3, 4, 5 и 6: това ще бъде само една доза Gazyvaro за 28 дни:

- Ден 1 – пълна доза (1 000 mg).

Фоликуларен лимфом

- Ще Ви се приложат 6 или 8 цикъла на лечение с Gazyvaro в комбинация с други лекарства за рак – всеки цикъл продължава 28 или 21 дни в зависимост от това какви други лекарства за рак са дадени заедно с Gazyvaro.
- Тази фаза на въвеждане (индукционна фаза) ще бъде последвано от поддържаща фаза – през това време Gazyvaro ще Ви се прилага на всеки 2 месеца, до 2 години, докато Вашето заболяване не прогресира. В зависимост от състоянието на Вашето заболяване след началото на лечението, Вашият лекар ще реши дали да получавате лечение по време на фазата на поддържане.
- Обичайната схема е посочена по-долу.

Индукционна фаза

Цикъл 1 – той ще включва три дози Gazyvaro за 28 или 21 дни в зависимост от това какви други лекарства за рак са дадени заедно с Gazyvaro:

- Ден 1 – пълна доза (1 000 mg)
- Ден 8 – пълна доза (1 000 mg)
- Ден 15 – пълна доза (1 000 mg).

Цикли 2- 6 или 2-8 – това ще бъде само една доза Gazyvaro за 28 или 21 дни в зависимост от това какви други лекарства за рак са дадени заедно с Gazyvaro:

- Ден 1 – пълна доза (1 000 mg).

Поддържаща фаза

- Пълна доза (1 000 mg) веднъж на всеки 2 месеца, до 2 години, докато Вашето заболяване не прогресира.

Лекарства, прилагани преди всяка инфузия

Преди всяка инфузия на Gazyvaro, ще Ви се прилагат лекарства за намаляване на вероятността от получаване на реакции, свързани с инфузията, или синдром на туморен разпад. Те може да включват:

- течности
- лекарства за понижаване на температурата
- лекарства за намаляване на болката (аналгетици)
- лекарства за намаляване на възпалението (кортикостероиди)
- лекарства за потискане на алергична реакция (антихистамини)
- лекарства за предотвратяване на синдрома на туморен разпад (като алопуринол).

Ако сте пропуснали доза Gazyvaro

Ако сте пропуснали уговорения час при лекаря, определете си друг възможно най-скоро. Това се налага, защото за да бъде това лекарство колкото е възможно по-ефективно, е важно да се спазва схемата на прилагане.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Съобщават се следните нежелани реакции при употребата на това лекарство:

Сериозни нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

Уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някои от следните симптоми по време на инфузията или до 24 часа след като Ви е приложена инфузията:

Най-често съобщавани:

- гадене
- отпадналост
- замаяност
- главоболие
- диария
- повишена температура, почервяване или втрисане
- повръщане
- задух
- ниско или високо кръвно налягане
- ускорен пулс
- дискомфорт в гърдите

По-рядко съобщавани:

- неритмична сърдечна дейност
- подуване на гърлото или дихателните пътища
- хрипове, затруднено дишане, стягане в гърдите или дразнене в гърлото

Ако получите някоя от горните реакции, кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

ПМЛ е много рядка и животозастрашаваща инфекция на мозъка, която се съобщава при употреба на Gazyvaro.

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате

- загуба на паметта
- проблеми с говора
- затруднено ходене
- проблеми със зрението

Ако сте имали някои от тези симптоми преди лечението с Gazyvaro, кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някакви промени в тях. Може да се нуждаете от лечение.

Инфекции

По време на и след лечение с Gazyvaro може да сте по-склонни да получавате инфекции. Често те са простуди, но има случаи на по-тежки инфекции. Съобщава се за повторна поява на чернодробно заболяване, наречено „хепатит В” при пациенти, които са имали хепатит В в миналото.

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра незабавно, ако получите признаци на инфекция по време на и след лечение с Gazyvaro. Те включват:

- повишена температура
- кашлица
- болка в гърдите
- умора
- болезнен обрив
- възпалено гърло
- пареща болка при уриниране
- чувство на слабост или общо неразположение.

Ако сте имали появяващи се отново или хронични инфекции преди да започнете лечението с Gazyvaro, информирайте за това Вашия лекар.

Други нежелани реакции

Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена температура
- белодробна инфекция
- главоболие
- болки в ставите, болка в гърба
- отпадналост

- усещане за умора
- болки в ръцете и краката
- диария, запек
- безсъние
- косопад, сърбеж
- инфекция на пикочните пътища, възпаление на носа и гърлото, херпес зостер
- промени в изследванията на кръвта:
 - анемия (ниски нива на червените кръвни клетки)
 - ниски нива на всички видове бели кръвни клетки (комбинирано)
 - ниски нива на неутрофили (вид бели кръвни клетки)
 - ниско ниво на тромбоцити (вид кръвни клетки, които помагат за съсирването на кръвта)
- инфекция на горните дихателни пътища (инфекция на носа, фаринкса, ларинкса и синусите), кашлица.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- херпес на устните
- депресия, безпокойство
- грип
- увеличено тегло
- хрема или запушен нос
- екзема
- болка в устата или гърлото
- мускулна и костна болка в гърдите
- рак на кожата (сквамозноклетъчен карцином, базалноклетъчен карцином)
- болки в костите
- неритмична сърдечна дейност (предсърдно мъждене)
- проблеми с уринирането, незадържане на урина
- високо кръвно налягане
- проблеми с храносмилането (напр. киселини), хемороиди
- промени в изследванията на кръвта:
 - ниски нива на лимфоцити (вид бели кръвни клетки), повишена температура поради ниски нива на неутрофили (вид бели кръвни клетки)
 - повишение на калия, фосфатите или пикочната киселина, което може да предизвика проблеми с бъбреците (част от синдрома на туморен разпад)
 - понижение на калия
- пробив на стомаха или червата (стомашно-чревна перфорация, особено в случаите, когато ракът засяга стомашно-чревния тракт)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- нарушения на кръвосъсирването, включително сериозно състояние, при което в целия организъм се образуват съсиреци (дисеминирано вътресъдово съсирване)
- промени в изследванията на кръвта: ниски нива на имуноглобулини (антитела, които помагат в борбата с инфекциите)

Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от нежеланите реакции, изброени по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Gazyvaro

Gazyvaro ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката.

Съхранението става както следва:

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте във външната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият медицински специалист ще изхвърли лекарствата, които вече не се използват. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Gazyvaro

- Активното вещество е обинутузумаб 1 000 mg/40 ml във флакон, съответстващи на концентрация преди разреждането 25 mg/ml.
- Другите съставки са хистидин, хистидин хидрохлорид монохидрат, трехалоза дихидрат, полоксамер 188 и вода за инжекции.

Как изглежда Gazyvaro и какво съдържа опаковката

Gazyvaro е концентрат за инфузионен разтвор и е безцветна до светлокафява течност. Gazyvaro се предлага в опаковка, съдържаща 1 стъклен флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 -1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

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

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

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Дозировка

Gazyvaro трябва да се прилага под внимателното наблюдение на опитен лекар и в обстановка с пълна готовност за незабавна ресусцитация.

Профилактика и премедикация за предотвратяване на синдром на туморен разпад (Tumor lysis syndrome, СТР)

Пациенти с висок туморен товар и/или с висок брой циркулиращи лимфоцити ($> 25 \times 10^9/l$), и/или с бъбречно увреждане ($CrCl < 70 \text{ ml/min}$) се считат за изложени на риск от СТР и трябва да получават профилактика. Профилактиката трябва да се състои от адекватна хидратация и приложение на урикостатици (напр. *алопуринол*), или подходящо алтернативно лечение, като урат оксидаза (напр. *расбуриказа*) започваща 12-24 часа преди началото на инфузията с Gazyvaro, съгласно стандартната практика. Всички рискови пациенти трябва да се наблюдават внимателно по време на първите дни от лечението със специално внимание към бъбречната функция, стойностите на калия и пикочната киселина. Трябва да се спазват всички допълнителни указания съгласно стандартната практика.

Профилактика и премедикация за реакции, свързани с инфузията (Infusion related reactions, РСИ)

Премедикацията за намаляване на риска от РСИ, е посочена в Таблица 1. Премедикация с кортикостероиди се препоръчва при пациенти с ФЛ и е задължителна при пациенти с ХЛЛ в първия цикъл (вж. Таблица 1). Премедикацията при последващи инфузии и друга премедикация трябва да се прилага както е описано по-долу.

По време на интравенозни инфузии с Gazyvaro може да възникне хипотония като симптом на РСИ. Поради това, трябва да се има предвид спиране на антихипертензивното лечение за период от 12 часа преди и по време на всяка инфузия с Gazyvaro през първия час след приложението.

Таблица 1 Премедикация, която трябва да се прилага преди инфузия с Gazyvaro за намаляване на риска от РСИ при пациенти с ХЛЛ и ФЛ

Ден на лечение Цикъл	Пациенти, нуждаещи се от премедикация	Премедикация	Приложение
Цикъл 1: Ден 1 за ХЛЛ и ФЛ	Всички пациенти	Интравенозен кортикостероид ^{1,4} (задължително за ХЛЛ, препоръчително за ФЛ)	Завършена най-малко 1 час преди инфузията с Gazyvaro
		Перорален аналгетик/антипиретик ²	Най-малко 30 минути преди инфузия с Gazyvaro
		Антихистамин ³	
Цикъл 1: Ден 2 само за ХЛЛ	Всички пациенти	Интравенозен кортикостероид ¹ (задължително)	Завършена най-малко 1 час преди инфузията с Gazyvaro
		Перорален аналгетик/антипиретик ²	Най-малко 30 минути преди инфузията с Gazyvaro
		Антихистамин ³	
Всички следващи инфузии за ХЛЛ и ФЛ	Пациенти без РСИ по време на предшестващата инфузия	Перорален аналгетик/антипиретик ²	Най-малко 30 минути преди инфузията с Gazyvaro
	Пациенти с РСИ (степен 1 или 2) при предшестващата инфузия	Перорален аналгетик/антипиретик ² Антихистамин ³	
	Пациенти с РСИ степен 3 при предшестващата инфузия ИЛИ пациенти с брой на лимфоцитите > 25 x 10 ⁹ /l преди следващото лечение	Интравенозен кортикостероид ^{1,4}	Завършена най-малко 1 час преди инфузията с Gazyvaro
		Перорален аналгетик/антипиретик ² Антихистамин ³	Най-малко 30 минути преди инфузията с Gazyvaro

¹100 mg преднизон/преднизолон или 20 mg дексаметазон или 80 mg метилпреднизолон. Хидрокортизон не трябва да се използва, тъй като не е бил ефективен за намаляване честотата на РСИ.

² напр. 1 000 mg ацетаминофен/парацетамол

³ напр. 50 mg дифенхидрамин

⁴ Ако в един ден с Gazyvaro се приложи химиотерапевтична схема, съдържаща кортикостероид, кортикостероидът може да се приложи като перорален лекарствен продукт, ако се даде най-малко 60 минути преди Gazyvaro, при което не е необходима допълнителна i.v. премедикация с кортикостероид.

Доза

Хронична лимфоцитна левкемия (в комбинация с хлорамбуцил¹)

При пациенти с ХЛЛ, препоръчителната доза Gazyvaro в комбинация с хлорамбуцил е показана в Таблица 2.

Цикъл 1

Препоръчителната доза Gazyvaro в комбинация с хлорамбуцил е 1 000 mg, приложена на Ден 1 и Ден 2, (или продължение на Ден 1), както и на Ден 8 и Ден 15 от първия 28-дневен цикъл на лечение. Трябва да се приготвят два инфузионни сака за инфузията на Ден 1 и Ден 2 (100 mg за Ден 1 и 900 mg за Ден 2). Ако първият сак се влее без да се променя скоростта на инфузия или без да се прави прекъсване, вторият сак може да се приложи още в същия ден (не е необходимо

забавяне на дозата, нито повтаряне на премедикацията), ако се осигури достатъчно време, условия и медицинско наблюдение през цялото време на инфузията. Ако по време на вливането на първите 100 mg има някакви промени в скоростта на инфузията или прекъсвания, вторият сак трябва да се приложи на следващия ден.

Цикли 2 – 6

Препоръчителната доза Gazyvaro в комбинация с хлорамбуцил е 1 000 mg, приложена на Ден 1 от всеки цикъл.

Таблица 2 Доза Gazyvaro, която трябва да се прилага по време на 6 цикли на лечение всеки с продължителност от 28 дни при пациенти с ХЛЛ

Цикъл	Ден на лечение	Доза Gazyvaro
Цикъл 1	Ден 1	100 mg
	Ден 2 (или продължение на Ден 1)	900 mg
	Ден 8	1 000 mg
	Ден 15	1 000 mg
Цикли 2 – 6	Ден 1	1 000 mg

¹ Хлорамбуцил се прилага перорално в доза 0,5 mg/kg телесно тегло на Ден 1 и Ден 15 от всички цикли на лечение

Продължителност на лечение

Шест цикъла на лечение, всеки с продължителност от 28 дни.

Фоликуларен лимфом

При пациенти с ФЛ, препоръчителната доза Gazyvaro в комбинация с химиотерапия е показана в Таблица 3.

Пациенти с нелекуван фоликуларен лимфом

Индукционно лечение (в комбинация с химиотерапия²)

Gazyvaro трябва да се приложи с химиотерапия както следва:

- Шест 28-дневни цикъла в комбинация с бендамустин² или
- Шест 21-дневни цикъла в комбинация с циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон (СНОР), последвани от 2 допълнителни цикъла само с Gazyvaro, или
- Осем 21-дневни цикъла в комбинация с циклофосфамид, винкристин и преднизон/преднизолон/метилпреднизолон (СVP).

Поддържащо лечение

Пациенти, които постигнат пълен или частичен отговор към индукционно лечение с Gazyvaro в комбинация с химиотерапия, трябва да продължат да получават Gazyvaro 1 000 mg като поддържаща монотерапия веднъж на всеки 2 месеца в продължение на 2 години или до прогресия на заболяването (което настъпи първо).

Пациенти с фоликуларен лимфом, които не се повлияват или с прогресия на заболяването по време на или до 6 месеца след лечение с ритуксимаб или със схема, съдържаща ритуксимаб

Индукционно лечение (в комбинация с бендамустин²)

Gazyvaro трябва да се приложи в шест 28-дневни цикъла в комбинация с бендамустин².

Поддържащо лечение

Пациентите, които постигнат пълен или частичен отговор към индукционното лечение (т.е. първоначалните 6 цикъла на лечение) с Gazyvaro в комбинация с бендамустин или имат стабилно заболяване, трябва да продължат да получават Gazyvaro 1 000 mg като поддържащо монотерапия веднъж на всеки 2 месеца в продължение на 2 години или до прогресия на заболяването (което настъпи първо).

Таблица 3 Фоликуларен лимфом: Доза Gazyvaro, която трябва да се прилага по време на индукционно лечение, последвано от поддържащо лечение

Цикъл	Ден на лечение	Доза Gazyvaro
Цикъл 1	Ден 1	1 000 mg
	Ден 8	1 000 mg
	Ден 15	1 000 mg
Цикли 2–6 или 2-8	Ден 1	1 000 mg
Поддържащо лечение	На всеки 2 месеца в продължение на 2 години или до прогресия на заболяването (което настъпи първо).	1 000 mg

² Бендамустин се прилага интравенозно на Ден 1 и 2 от всички цикли на лечение (Цикли 1-6) в доза 90 mg/m²/дневно; CHOP и CVP според стандартните схеми на лечение.

Продължителност на лечението

Индукционно лечение от приблизително шест месеца (шест цикъла на лечение с Gazyvaro, всеки с продължителност 28 дни, когато се комбинира с бендамустин или осем цикъла на лечение с Gazyvaro, всеки с продължителност 21 дни, когато се комбинира с CHOP или CVP), последвани от поддържащо лечение веднъж на всеки 2 месеца в продължение на 2 години или до прогресия на заболяването (което настъпи първо).

Начин на приложение

Gazyvaro е за интравенозно приложение. Трябва да се прилага като интравенозна инфузия, след разреждане, през отделна система. Инфузиите с Gazyvaro не трябва да се прилагат като интравенозни струйни или болус инжекции.

За указания относно разреждането на Gazyvaro преди приложение вижте по-долу.

Указания относно скоростта на инфузията са показани в Таблицы 4-6.

Хронична лимфоцитна левкемия

Таблица 4 Хронична лимфоцитна левкемия: Стандартна скорост на инфузия при липса на РСИ/свръхчувствителност и препоръки в случай на РСИ, настъпила при предишна инфузия

Цикъл	Ден на лечение	Скорост на инфузия Скоростта на инфузия може да се повиши, ако пациентът може да го понесе. За лечение на РСИ, настъпили по време на инфузията, вижте „Лечение на РСИ“
Цикъл 1	Ден 1 (100 mg)	Прилага се с 25 mg/час за 4 часа. Не увеличавайте скоростта на инфузия.
	Ден 2 (или продължение на Ден 1) (900 mg)	Ако не е настъпила РСИ по време на предишната инфузия, се прилага с 50 mg/час. Скоростта на инфузията може да се увеличи с повишения 50 mg/час през 30 минути до максимална скорост 400 mg/час. Ако пациентът е получил РСИ по време на предишната инфузия, започнете с приложение на 25 mg/час. Скоростта на инфузията може да се увеличи с повишения до 50 mg/час през 30 минути до максимална скорост 400 mg/час.
	Ден 8 (1 000 mg)	Ако не е настъпила РСИ по време на предишната инфузия, при която крайната скорост на инфузия е 100 mg/час или по-висока, инфузията може да се започне със скорост 100 mg/час и да се увеличи с повишения 100 mg/час през 30 минути до максимална скорост 400 mg/час.
	Ден 15 (1 000 mg)	
Цикли 2 – 6	Ден 1 (1 000 mg)	Ако пациентът е получил РСИ по време на предишната инфузия, започнете с приложение на 50 mg/час. Скоростта на инфузията може да се увеличи с повишения 50 mg/час през 30 минути до максимална скорост 400 mg/час.

Фоликуларен лимфом (ФЛ)

Gazyvaro трябва да се прилага със стандартната скорост на инфузия в Цикъл 1 (вж. Таблица 5). При пациенти, които не са получили реакции, свързани с инфузията (РСИ) степен ≥ 3 по време на Цикъл 1, Gazyvaro може да се прилага като инфузия с кратка (приблизително 90 минути) продължителност (ИКП) от Цикъл 2 нататък (вж. Таблица 6).

Таблица 5 Фоликуларен лимфом: Стандартна скорост на инфузия и препоръки в случай на РСИ, настъпила при предишна инфузия

Цикъл	Ден на лечение	Скорост на инфузия Скоростта на инфузия може да се повиши, ако пациентът може да го понесе. За лечение на РСИ, настъпили по време на инфузията, вижте „Лечение на РСИ“.
Цикъл 1	Ден 1 (1 000 mg)	Прилага се с 50 mg/час. Скоростта на инфузията може да се увеличи с повишения 50 mg/час през 30 минути до максимална скорост 400 mg/час.
	Ден 8 (1 000 mg)	Ако не е настъпила РСИ или настъпи РСИ степен 1 по време на предишната инфузия, при която крайната скорост на инфузия е 100 mg/час или по-висока, инфузията може да се започне със скорост 100 mg/час и да се увеличи с повишения 100 mg/час през 30 минути до максимална скорост 400 mg/час.
	Ден 15 (1 000 mg)	
Цикли 2–6 или 2-8	Ден 1 (1 000 mg)	
Поддържащо лечение	На всеки 2 месеца в продължение на 2 години или до прогресия на заболяването (което настъпи първо)	Ако пациентът е получил РСИ степен 2 или по-висока по време на предишната инфузия, използвайте скорост 50 mg/час. Скоростта на инфузията може да се увеличи с повишения 50 mg/час през 30 минути до максимална скорост 400 mg/час.

Таблица 6 Фоликуларен лимфом: Скорост на инфузия с кратка продължителност и препоръки в случай на РСИ, настъпила при предишна инфузия

Цикъл	Ден на лечение	Скорост на инфузия За лечение на РСИ, настъпили по време на инфузията, вижте „Лечение на РСИ“.
Цикли 2–6 или 2-8	Ден 1 (1 000 mg)	Ако по време на Цикъл 1 не е настъпила РСИ степен ≥ 3 : 100 mg/час за 30 минути и след това 900 mg/час за приблизително 60 минути.
Поддържащо лечение	На всеки 2 месеца в продължение на 2 години или до прогресия на заболяването (което настъпи първо)	Ако по време на предходната ИКП е настъпила РСИ степен 1-2 със съпътстващи симптоми или РСИ степен 3, приложете следващата инфузия обинутумаб със стандартна скорост (вж. Таблица 5).

Лечение на РСИ (всички показания)

Лечението на РСИ може да наложи временно прекъсване, намаление на скоростта на инфузия или преустановяване на лечението с Gazyvaro, както е посочено по-долу.

- Степен 4 (животозастрашаващи): Инфузията трябва да се спре и терапията трябва да се преустанови окончателно.
- Степен 3 (тежки): Инфузията трябва временно да се спре и симптомите да се лекуват. След отзвучаване на симптомите инфузията може да се започне отново. Новата скорост на инфузията трябва да бъде не повече от половината на предшестващата скорост (скоростта, която е използвана по времето на възникването на РСИ). Ако пациентът не получи никакви симптоми на РСИ, увеличението на скоростта на инфузията може да се поднови с постепенни повишения и на интервали, подходящи за дозата на лечение (вж. Таблицы 4-6). При пациенти с ХЛЛ, получаващи дозата на Ден 1 (Цикъл 1) разделена в два дни, скоростта на инфузията в Ден 1 може отново да се увеличи до 25 mg/час след 1 час, но не трябва да се увеличава повече. Ако пациентът получи втора РСИ степен 3, инфузията трябва да се спре и терапията да се преустанови окончателно.
- Степен 1-2 (леки до умерени): Скоростта на инфузията трябва да се намали и симптомите да се лекуват. Инфузията може да се поднови след отзвучаване на симптомите. Ако пациентът не получи никакви симптоми на РСИ, увеличението на скоростта на инфузията може да се поднови с постепенни повишения и на интервали, подходящи за дозата на лечение (вж. Таблицы 4-6). При пациенти с ХЛЛ, получаващи дозата на Ден 1 (Цикъл 1) разделена в двата дни, скоростта на инфузията в Ден 1 може отново да се увеличи до 25 mg/час след 1 час, но не трябва да се увеличава повече.

Лечение на РСИ, настъпващи по време на ИКП

- Степен 4 (животозастрашаващи): Инфузията трябва да се спре и терапията трябва да се преустанови окончателно.
- Степен 3 (тежки): Инфузията трябва временно да се спре и симптомите да се лекуват. След отзвучаване на симптомите инфузията може да се започне отново. Новата скорост на инфузията трябва да бъде не повече от половината на предшестващата скорост (скоростта, която е използвана по времето на възникването на РСИ) и не повече от 400 mg/час. Ако пациентът получи втора РСИ степен 3 след подновяване на инфузията, инфузията трябва да се спре и терапията да се преустанови окончателно. Ако пациентът може да завърши инфузията без по-нататъшни РСИ степен 3, следващата инфузия трябва да се приложи със скорост не по-висока от стандартната скорост.
- Степен 1-2 (леки до умерени): Скоростта на инфузията трябва да се намали и симптомите да се лекуват. Инфузията може да се поднови след отзвучаване на симптомите. Ако пациентът не получи никакви симптоми на РСИ, увеличението на скоростта на инфузията може да се поднови с постепенни повишения и на интервали, подходящи за дозата на лечение (вж. Таблицы 5-6).

Указания за разреждане

Gazyvaro трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника. Не разклащайте флакона. Използвайте стерилна игла и спринцовка, за да пригответе Gazyvaro.

За цикли 2 – 6 при ХЛЛ и всички цикли при ФЛ

Изтеглете 40 ml Gazyvaro течен концентрат от флакона и разредете в поливинил хлорид (PVC) или не-PVC полиолефинови инфузионни сакове, съдържащи инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Само при ХЛЛ – Цикъл 1

За да е сигурно, че ще се направи разлика между двата инфузионни сака за началната доза 1 000 mg, препоръчва се да се използват сакове с различен размер, за да се различи дозата от 100 mg за Цикъл 1 Ден 1 от дозата от 900 mg за Цикъл 1 Ден 1 (продължение) или Ден 2. За да пригответе двата инфузионни сака, изтеглете 40 ml от Gazyvaro течен концентрат от флакона и разрежете 4 ml в 100 ml PVC или не-PVC полиолефинов инфузионен сак, а останалите 36 ml в PVC или несъдържащ PVC полиолефинов инфузионен сак от 250 ml, съдържащ стерил, непирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Надпишете ясно всеки инфузионен сак.

Доза Gazyvaro, която трябва да се приложи	Необходимо количество от Gazyvaro течен концентрат	Размер на PVC или не-PVC полиолефинов инфузионен сак
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1 000 mg	40 ml	250 ml

Не са наблюдавани несъвместимости между Gazyvaro в диапазона на концентрации от 0,4 mg/ml до 20,0 mg/ml след разреждане на Gazyvaro с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) и:

- PVC, полиетиленови (PE), полипропиленови или полиолефинови сакове
- PVC, полиуретанови (PUR) или PE инфузионни сакове
- опционални филтри с контактни полиетерсулфонови повърхности (PES), трипътен кранче към инфузионната система, направено от поликарбонат (PC), както и катетри от полиетеруретан (PEU).

Не използвайте други разредители, като разтвор на глюкоза (5%).

Сакът трябва да се обърне внимателно, за да се смеси разтворът, така че да се избегне образуване на прекомерно количество пяна. Разредената течност не трябва да се разклаща или замразява.

Преди прилагане, лекарствените продукти за парентерално приложение трябва визуално да се проверяват за частици и промяна на цвета.

След разреждане е доказана химична и физична стабилност в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) в концентрации от 0,4 mg/ml до 20 mg/ml за 72 часа при 2°C до 8°C, последвано от 48 часа (включително времето на инфузия) при $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да се надхвърлят 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.