

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gazyvaro 1000 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 40 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 1000 mg obinututsumabia, mikä vastaa ennen laimentamista pitoisuutta 25 mg/ml.

Obinututsumabi on tyypin II humanisoitu monoklonaalinen IgG1-alaryhmän anti-CD20-vasta-aine, joka valmistetaan humanisoimalla parentaalinen hiiren B-Ly1-vasta-aine ja tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasolulinjassa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai hieman ruskehtava liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL)

Gazyvaro on tarkoitettu yhdistelmänä klorambusiilin kanssa aikuisille aiemmin hoitamattoman kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon, kun potilaalla on muita samanaikaisia sairauksia, minkä vuoksi fludarabiinipohjainen hoito täysinä annoksina ei sovi potilaalle (ks. kohta 5.1).

Folikulaarinen lymfooma (FL)

Gazyvaro on tarkoitettu aiemmin hoitamattoman edenneen follikulaarisen lymfooman hoitoon yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa ja sen jälkeen vasteen saaneille potilaille annettavana ylläpitohoitona (ks. kohta 5.1).

Gazyvaro yhdistelmänä bendamustiinin kanssa ja sen jälkeen annettava Gazyvaro-ylläpitohoito on tarkoitettu follikulaarisen lymfooman hoitoon, kun potilas ei ole saanut vastetta rituksimabihoitoon tai rituksimabia sisältäneeseen yhdistelmähoitoon tai jos potilaan tauti on edennyt tällaisen hoidon aikana tai 6 kuukauden aikana tällaisen hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Gazyvaro pitää antaa kokeneen lääkärin tarkassa valvonnassa hoitopaikassa, jossa kaikki elvytysvälineet ovat heti saatavissa.

Annostus

Tuumorilyysioireyhtymän estohoito ja esilääkitys

Potilaalla katsotaan olevan tuumorilyysioireyhtymän riski, jos kasvaintaakka on suuri ja/tai verenkierrassa oleva lymfosyyttimäärä on suuri ($> 25 \times 10^9/l$) ja/tai jos potilaalla on munuaisten

vajaatoimintaa ($\text{CrCl} < 70 \text{ ml/min}$). Potilaalle pitää tällöin antaa estohoitoa. Hoitokäytännön mukaisesti 12–24 tuntia ennen Gazyvaro-hoidon alkua annettavaan estohoitoon pitää kuulua riittävä nesteytys sekä virtsahapon muodostusta estävä lääkehoito (esim. *allopurinoli*) tai muu sopiva hoitovaihtoehto, kuten uraattiksidaasi (esim. *rasburikaasi*) (ks. kohta 4.4). Potilaalle pitää antaa estohoitoa aina ennen jokaista infuusiota, jos se katsotaan tarkoituksenmukaiseksi.

Infuusioon liittyvien reaktioiden estohoito ja esilääkitys

Infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi annettava esilääkitys on kuvattu taulukossa 1 (ks. myös kohta 4.4). Ensimmäisessä hoitosykliässä follikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille suositellaan esilääkityksenä kortikosteroideja ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille esilääkitys kortikosteroidilla on pakollinen (ks. taulukko 1). Seuraavien infuusioiden yhteydessä annettava esilääkitys sekä muut annettavat esilääkitykset esitetään alla.

Gazyvaro-infusion laskimoon annon aikana saattaa esiintyä infuusioon liittyvien reaktioiden oireena hypotensiota. Verenpainelääkityksen keskeyttämistä tulisi harkita 12 tunniksi ennen jokaista Gazyvaro-infusiota sekä infusion annon ajaksi jaannon jälkeisen tunnin ajaksi (ks. kohta 4.4).

Taulukko 1 Esilääkitys kroonista lymfaattista leukemiaa tai follikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille ennen Gazyvaro-infuusiota vähentämään infuusion liittyvien reaktioiden riskiä (ks. kohta 4.4)

Hoitosyklin päivä	Esilääkitystä tarvitsevat potilaat	Esilääkitys	Antoajankohta
Krooninen lymfaattinen leukemia ja follikulaarinen lymfooma: Hoitosykli 1: Päivä 1	Kaikki potilaat	Kortikosteroidi laskimoon ^{1,4} (kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa pakollinen, follikulaarisessa lymfoomassa suositus)	Annon päätyttävä vähintään 1 tunti ennen Gazyvaro-infuusiota
		Suun kautta otettavat analgeetit/antipyreetit ²	Vähintään 30 minuuttia ennen Gazyvaro-infuusiota
		Antihistamiini ³	
Vain krooninen lymfaattinen leukemia: Hoitosykli 1: Päivä 2	Kaikki potilaat	Kortikosteroidi laskimoon ¹ (pakollinen)	Annon päätyttävä vähintään 1 tunti ennen Gazyvaro-infuusiota
		Suun kautta otettavat analgeetit/antipyreetit ²	Vähintään 30 minuuttia ennen Gazyvaro-infuusiota
		Antihistamiini ³	
Krooninen lymfaattinen leukemia ja follikulaarinen lymfooma: Kaikki seuraavat infuusiot	Potilaat, joilla ei ole esiintynyt infuusioon liittyntä reaktiota aiemman infuusion yhteydessä	Suun kautta otettavat analgeetit/antipyreetit ²	Vähintään 30 minuuttia ennen Gazyvaro-infuusiota
	Potilaat, joilla on ollut (gradus 1 tai 2) infuusioon liittynyt reaktio aiemman infuusion yhteydessä	Suun kautta otettavat analgeetit/antipyreetit ² Antihistamiini ³	
	Potilaat, joilla on ollut gradus 3 infuusioon liittynyt reaktio aiemman infuusion yhteydessä TAI Potilaat, joiden lymfosyttimäärä on > 25 x 10 ⁹ /l ennen seuraavaa hoitoa	Kortikosteroidi laskimoon ^{1,4}	Annon päätyttävä vähintään 1 tunti ennen Gazyvaro-infuusiota
		Suun kautta otettavat analgeetit/antipyreetit ² Antihistamiini ³	Vähintään 30 minuuttia ennen Gazyvaro-infuusiota

¹100 mg prednisonia/prednisolonia tai 20 mg deksametasonia tai 80 mg metyyliiprednisolonia. Hydrokortisonia ei pidä käyttää, koska se ei ole tehonnut infuusioon liittyvien reaktioiden vähentämiseen.

² esim. 1000 mg asetaminofeenia/parasetamolia

³ esim. 50 mg difenhydramiinia

⁴ Jos kortikosteroidia sisältävää solunsalpaajahoidoa annetaan Gazyvaron kanssa samana päivänä, kortikosteroidi voidaan antaa suun kautta, jos se annetaan vähintään 60 minuuttia ennen Gazyvaroa. Tässä tapauksessa laskimoon annosteltavaa kortikosteroidiesilääkitystä ei tarvita.

Annos

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL, yhdistelmähoito klorambusiilin kanssa¹)

Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille suositeltu Gazyvaro-annos yhdistelmänä klorambusiilin kanssa esitetään taulukossa 2.

Hoitosykli 1

Gazyvaron suositeltu annos yhdistelmähoidossa klorambusiilin kanssa on 1000 mg, joka annetaan ensimmäisen 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 ja 2 (tai antoa jatketaan päivänä 1) sekä päivinä 8 ja 15.

Päivinä 1 ja 2 annettavaa infuusiota varten pitää saattaa käyttökuntoon kaksi infuusiopussia (100 mg päiväksi 1 ja 900 mg päiväksi 2). Jos ensimmäinen pussi annetaan ilman antonopeuden muutoksia tai infuusion keskeytyksiä, toinen pussi voidaan antaa samana päivänä (antoa ei tarvitse siirtää myöhempään ajankohtaan, ei uutta esilääkitystä), jos infuusiota varten on käytettävissä tarkoituksenmukainen aika, olosuhteet ja lääkärin valvonta. Jos antonopeutta muutetaan tai infuusio keskeytetään ensimmäisen 100 mg:n annon aikana, toinen pussi on annettava seuraavana päivänä.

Hoitosykli 2–6

Gazyvaron suositeltu annos yhdistelmähoidossa klorambusiilin kanssa on 1000 mg, joka annetaan jokaisen hoitosyklin päivänä 1.

Taulukko 2 Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille kuuden 28 päivän pituisen hoitosyklin aikana annettava Gazyvaro-annos

Hoitosykli	Hoitopäivä	Gazyvaro-annos
Hoitosykli 1	Päivä 1	100 mg
	Päivä 2 (tai jatketaan päivänä 1)	900 mg
	Päivä 8	1000 mg
	Päivä 15	1000 mg
Hoitosykli 2–6	Päivä 1	1000 mg

¹Ks. tiedot klorambusiiliannoksesta kohdasta 5.1

Hoidon kesto

Kuusi 28 päivän pituista hoitosykliä.

Annosten viivästyminen tai antamatta jääminen

Jos suunniteltu Gazyvaro-annos jää antamatta, se on annettava mahdollisimman pian. Älä odota seuraavaa suunniteltua antoajankohtaa. Gazyvaro-annosten välillä on pidettävä suunniteltu hoitotauko.

Folikulaarinen lymfooma

Folikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille suositeltu Gazyvaro-annos yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa esitetään taulukossa 3.

Aiemmin hoitamaton follikulaarista lymfoomaa sairastavat potilaat

Induktiohoito (yhdistelmähoito solunsalpaajahoidon kanssa²)

Gazyvaro pitää antaa solunsalpaajahoidon kanssa seuraavasti:

- kuusi 28 päivän pituista hoitosykliä yhdistelmänä bendamustiinin² kanssa tai
- kuusi 21 päivän pituista hoitosykliä yhdistelmänä syklofosamidin, doksorubisiinin, vinkristiinin ja prednisolonin (CHOP-hoidon) kanssa, minkä jälkeen kahdessa lisähoitosykliässä annetaan pelkästään Gazyvaroa tai
- kahdeksan 21 päivän pituista hoitosykliä yhdistelmänä syklofosamidin, vinkristiinin ja prednisonin/prednisolonin/metyyliprednisolonin (CVP-hoidon) kanssa.

Ylläpitohoito

Jos potilas saa täydellisen tai osittaisen vasteen induktiohoitoon Gazyvaron ja solunsalpaajahoidon (CHOP- tai CVP-hoito tai bendamustiini) yhdistelmällä, hoitoa jatketaan ylläpitohoitona antamalla pelkästään Gazyvaroa 1000 mg:n annoksella kerran 2 kuukaudessa 2 vuoden ajan tai kunnes tauti etenee (sen mukaan kumpi ehdoista täyttyy ensin).

Folikulaarista lymfoomaa sairastavat potilaat, jotka eivät saaneet vastetta rituksimabihoitoon tai rituksimabia sisältäneeseen hoito-ohjelmaan tai joiden tauti eteni tällaisen hoidon aikana tai viimeistään 6 kuukauden kuluttua tällaisen hoidon jälkeen.

Induktiohoito (yhdistelmähoito bendamustiinin² kanssa)

Gazyvaroa pitää antaa kuusi 28 päivän pituista hoitosykliä yhdistelmänä bendamustiinin² kanssa.

Ylläpitohoito

Jos potilas saa täydellisen tai osittaisen vasteen induktiohoitoon (eli kuuden ensimmäisen hoitosyklin aikana) Gazyvaron ja bendamustiinin yhdistelmällä tai jos hänen tautinsa on stabiili, ylläpitohoitoa jatketaan antamalla pelkästään Gazyvaroa 1000 mg:n annoksella kerran 2 kuukaudessa 2 vuoden ajan tai kunnes tauti etenee (sen mukaan kumpi ehdoista täyttyy ensin).

Taulukko 3 Follikulaarinen lymfooma: Gazyvaro-annos induktiohoidossa ja sen jälkeen ylläpitohoidossa

Hoitosykli	Hoitopäivä	Gazyvaro-annos
Hoitosykli 1	Päivä 1	1000 mg
	Päivä 8	1000 mg
	Päivä 15	1000 mg
Hoitosykli 2–6 tai 2–8	Päivä 1	1000 mg
Ylläpitohoito	Kerran 2 kuukaudessa 2 vuoden ajan tai kunnes tauti etenee (sen mukaan kumpi ehdoista täyttyy ensin)	1000 mg

²Ks. tiedot bendamustiiniannoksesta kohdasta 5.1

Hoidon kesto

Induktiohoito kestää noin kuusi kuukautta (kuusi 28 päivän pituista Gazyvaro-hoitosykliä yhdistelmänä bendamustiinin kanssa tai kahdeksan 21 päivän pituista Gazyvaro-hoitosykliä yhdistelmänä CHOP- tai CVP-hoidon kanssa), jonka jälkeen ylläpitohoito kerran 2 kuukaudessa 2 vuoden ajan tai kunnes tauti etenee (sen mukaan kumpi ehdoista täyttyy ensin).

Annosten viivästyminen tai antamatta jääminen

Jos suunniteltu Gazyvaro-annos jää antamatta, se on annettava mahdollisimman pian. Sitä ei jätetä antamatta eikä seuraavaa suunniteltua antoajankohtaa odoteta.

Jos ennen ensimmäisen hoitosyklin päivää 8 tai 15 esiintyy toksisuutta, jonka vuoksi antoajankohtaa on siirrettävä myöhemmäksi, annokset pitää antaa, kun toksisuus on hävinnyt. Seuraavia hoitokäyntejä ja hoitosyklin 2 aloittamista pitää tällöin siirtää hoitosyklin 1 pitkittymisen mukaisesti.

Ylläpitohoidossa seuraavat annokset pitää antaa alkuperäisen hoitoaikataulun mukaisesti.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana (kaikki käyttöaiheet)

Gazyvaro-annoksen pienentämistä ei suositella.

Oireisten haittavaikutusten (infuusioon liittyvät reaktiot mukaan lukien) hoito, ks. jäljempänä (Infuusioon liittyvien reaktioiden hoito tai kohta 4.4).

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] 30–89 ml/min) (ks. kohta 5.2). Gazyvaron turvallisuutta ja tehoa potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min), ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Gazyvaron turvallisuutta ja tehoa potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa, ei ole varmistettu. Erytisiä annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Gazyvaro-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Gazyvaro annetaan laskimoon. Valmiste annetaan laimentamisen jälkeen infuusiona laskimoon tähän tarkoitettuun antolaitteen kautta (ks. kohta 6.6). Gazyvaro-infuusiota ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Gazyvaron laimentamisesta ennen antoa.

Ohjeet infuusion antonopeudesta ovat taulukoissa 4 ja 5.

Taulukko 4 Krooninen lymfaattinen leukemia: Infuusion tavanomaiset antonopeudet, kun infuusion liittyviä reaktioita/yliherkkyyttä ei havaita, sekä suositukset, jos aiemman infuusion yhteydessä on esiintynyt infuusion liittyvä reaktio

Hoitosykli	Hoitopäivä	Infuusionopeus
Hoitosykli 1	Päivä 1 (100 mg)	Anna nopeudella 25 mg/h 4 tunnin kestoisena infuusiona. Älä lisää infuusionopeutta.
	Päivä 2 (tai jatketaan päivänä 1) (900 mg)	Jos aiemman infuusion yhteydessä ei esiintynyt infuusion liittyntä reaktiota, anna nopeudella 50 mg/h. Infuusionopeutta voidaan lisätä 50 mg/h lisäyksin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka. Jos aiemman infuusion yhteydessä esiintyi infuusion liittyntä reaktio, aloita anto nopeudella 25 mg/h. Infuusionopeutta voidaan lisätä enintään 50 mg/h -lisäyksin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka.
	Päivä 8 (1000 mg)	Jos aiemman lopullisella nopeudella vähintään 100 mg/h annetun infuusion yhteydessä ei esiintynyt infuusion liittyntä reaktiota, infuusiota voidaan aloittaa nopeudella 100 mg/h, jota voidaan lisätä 100 mg/h lisäyksin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka.
	Päivä 15 (1000 mg)	
Hoitosyklit 2–6	Päivä 1 (1000 mg)	Jos aiemman infuusion yhteydessä esiintyi infuusion liittyntä reaktio, anna nopeudella 50 mg/h. Infuusionopeutta voidaan lisätä 50 mg/h -lisäyksin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka.

Taulukko 5 Follikulaarinen lymfooma: Infuusion tavanomaiset antonopeudet, kun infuusion liittyviä reaktioita/yliherkkyyttä ei havaita, sekä suositukset, jos aiemman infuusion yhteydessä on esiintynyt infuusion liittyvä reaktio

Hoitosykli	Hoitopäivä	Infuusionopeus Infuusionopeutta voidaan lisätä, jos potilas sietää sen. Infuusion aikana esiintyvien infuusion liittyvien reaktioiden hoito, ks. kohta Infuusion liittyvien reaktioiden hoito.
Hoitosykli 1	Päivä 1 (1000 mg)	Anna nopeudella 50 mg/h. Infuusionopeutta voidaan lisätä 50 mg/h lisäyksiin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka.
	Päivä 8 (1000 mg)	Jos aiemman lopullisella nopeudella vähintään 100 mg/h annetun infuusion yhteydessä ei esiintynyt infuusion liittyntä reaktiota tai on esiintynyt gradus 1 infuusion liittynyt reaktio, infuusiot voidaan aloittaa nopeudella 100 mg/h, jota voidaan lisätä 100 mg/h lisäyksiin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka.
	Päivä 15 (1000 mg)	
Hoitosykli 2–6 tai 2–8	Päivä 1 (1000 mg)	Jos aiemman infuusion yhteydessä esiintyi infuusion liittynyt gradus 2 tai vaikeampiasteinen reaktio, anna nopeudella 50 mg/h. Infuusionopeutta voidaan lisätä 50 mg/h -lisäyksiin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka.
Ylläpitohoito	Kerran 2 kuukaudessa 2 vuoden ajan tai kunnes tauti etenee (sen mukaan kumpi ehdoista täyttyy ensin)	Jos aiemman infuusion yhteydessä esiintyi infuusion liittynyt gradus 2 tai vaikeampiasteinen reaktio, anna nopeudella 50 mg/h. Infuusionopeutta voidaan lisätä 50 mg/h -lisäyksiin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka.

Infuusion liittyvien reaktioiden hoito (kaikki käyttöaiheet)

Infuusion liittyvien reaktioiden hoitamiseksi saattaa olla tarpeen keskeyttää infuusio tilapäisesti, hidastaa infuusion antonopeutta tai lopettaa Gazyvaro-hoito seuraavassa annettujen ohjeiden mukaisesti (ks. myös kohta 4.4):

- gradus 4 (hengenvaarallinen): Infuusion anto on lopetettava ja hoito on lopetettava pysyvästi.
- gradus 3 (vaikea-asteinen): Infuusion anto on lopetettava tilapäisesti ja oireet hoidettava. Kun oireet ovat hävinneet, infuusion antoa voidaan jatkaa enintään puolella aiemmasta antonopeudesta (eli antonopeudesta, joka oli käytössä infuusion liittyvien reaktioiden ilmaantuessa) ja jos potilaalla ei esiinny infuusion liittyviä reaktioita, infuusionopeutta voidaan jälleen lisätä hoitoannokseen nähden tarkoituksenmukaisin lisäyksiin ja väliajoin (ks. taulukot 4 ja 5). Jos kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavan potilaan päivän 1 (hoitosykli 1) annos jaetaan kahdelle päivälle, päivän 1 infuusionopeus voidaan 1 tunnin kuluttua nostaa takaisin nopeuteen 25 mg/h saakka, mutta ei tätä nopeammaksi. Infuusion anto on lopetettava ja hoito lopetettava pysyvästi, jos potilaalle ilmaantuu toisen kerran vaikeusasteen 3 infuusion liittyvä reaktio.

- gradus 1–2 (lievä tai keskivaikea): Infuusionopeutta pitää hidastaa ja oireet hoitaa. Infuusiota voidaan jatkaa, kun oireet ovat hävinneet, ja jos potilaalle ei enää ilmaannu infuusion liittyvän reaktion oireita, infuusionopeutta voidaan lisätä hoitoannokseen nähden tarkoituksenmukaisin lisäyksin ja väliajoin (ks. taulukot 4 ja 5). Jos kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavan potilaan päivän 1 (hoitosyklissä 1) annos jaetaan kahdelle päivälle, päivän 1 infuusionopeus voidaan 1 tunnin kuluttua nostaa takaisin nopeuteen 25 mg/h saakka, mutta ei tätä nopeammaksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteiden kaupp nimi ja eränumero on tallennettava (tai kirjattava) selkeästi potilastietoihin.

Aiemmin hoitamaton follikulaarista lymfoomaa sairastavista tehdyn osajoukkoanalyysin perusteella teho pienen riskin FLIPI-ryhmässä (0–1) ei ole tällä hetkellä vakuuttava (ks. kohta 5.1). Valittaessa hoitoa tämän potilasryhmän potilaille on huomioitava tarkoin Gazyvaro-valmisteiden ja solunsalpaajahoidon yhdistelmän turvallisuusprofiili sekä potilaan yksilöllinen tilanne.

Infuusion liittyvät reaktiot

Gazyvaro-hoitoa saavilla potilailla yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat infuusion liittyvät reaktiot, joita esiintyi pääasiassa ensimmäisen 1000 mg:n infuusion aikana. Infuusion liittyvät reaktiot saattavat olla yhteydessä sytokiinioireyhtymään, jota on raportoitu myös Gazyvaro-hoitoa saaneilla potilailla. Jos kroonista lymfaattista leukemiaa sairastava potilas sai infuusion liittyvien reaktioiden estoon kohdassa 4.2 kuvattua yhdistelmähoitoa (riittävästi kortikosteroideja, suun kautta otettavia analgeetteja/antihistamiinia, verenpainelääke jätettiin ottamatta ensimmäisen infuusion sekä kahdelle päivälle jaettujen hoitosyklin 1 päivän 1 infuusioiden antopäivän aamuna), infuusion liittyvien reaktioiden kaikkien vaikeusasteiden ilmaantuvuuden havaittiin vähenevän. Gradus 3–4 infuusion liittyvät reaktiot (jotka perustuivat suhteelliseen pieneen potilasjoukkoon) olivat samankaltaisia ennen niiden vähentämiseen tähtäviä toimenpiteitä ja tällaisten toimenpiteiden jälkeen. Infuusion liittyvien reaktioiden vähentämiseen tähtäviä toimenpiteitä pitää noudattaa (ks. kohta 4.2). Infuusion liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus ja vaikeusaste vähenivät huomattavasti ensimmäisen 1000 mg:n infuusion antamisen jälkeen eikä suurimmalla osalla potilaista esiinny infuusion liittyviä reaktioita tämän jälkeen annettavien Gazyvaro-antokertojen aikana (ks. kohta 4.8).

Riippumatta siitä, mihin käyttöaiheeseen hoitoa annettiin, infuusion liittyvät reaktiot olivat useimmilla potilailla lieviä tai keskivaikeita ja ne saatiin hallintaan hidastamalla ensimmäisen infuusion antonopeutta tai keskeyttämällä sen anto tilapäisesti, mutta vaikea-asteisia ja hengenvaarallisia oireenmukaista hoitoa vaatineita infuusion liittyneitä reaktioita on myös raportoitu. Infuusion liittyvät reaktiot eivät välttämättä ole kliinisesti erotettavissa immunoglobuliini E (IgE) -välitteisistä allergisista reaktioista (esim. anafylaksiasta). Jos potilaan kasvaintaakka on suuri ja/tai kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavan potilaan verenkierrossa oleva lymfosyyttimäärä on suuri ($> 25 \times 10^9/l$), vaikea-asteisten infuusion liittyvien reaktioiden riski saattaa olla suurempi. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) tai potilaan CIRS-indeksi (Cumulative Illness Rating Scale) on > 6 ja $CrCl$ on $< 70 \text{ ml/min}$, infuusion liittyvien reaktioiden, mukaan lukien vaikea-asteisten infuusion liittyvien reaktioiden, riski saattaa olla suurempi (ks. kohta 4.8). Infuusion liittyvien reaktioiden hoito, ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa.

Potilaalle ei enää saa antaa Gazyvaro-infusioita, jos hänellä esiintyy

- akuutteja hengenvaarallisia hengitysoireita
- graduksen 4 (eli hengenvaarallinen) infuusion liittyvä reaktio tai

- graduksen 3 (pitkittyvä/uusiutuva) infuusioon liittyvä reaktio toisen kerran (sen jälkeen, kun ensimmäistä infuusiota jatketaan tai ensimmäisen infuusion jälkeen annettavan infuusion yhteydessä).

Jos potilaalla on ennestään sydän- tai keuhkosairaus, potilasta on seurattava tarkoin infuusion koko antoajan sekä infuusion annon päättymisen jälkeen. Gazyvaro-infuusiota laskimoon annettaessa saattaa esiintyä hypotensiota. Siksi on harkittava verenpainelääkityksen keskeyttämistä 12 tunniksi ennen kutakin Gazyvaro-infuusiota sekä infuusion annon ajaksi ja annon jälkeisen tunnin ajaksi. Jos potilaalla on hypertensiivisen kriisin akuutti riski, verenpainelääkehoidon keskeyttämisen hyödyt ja riskit on arvioitava.

Yliherkkyysoireyhtymät

Gazyvaro-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu välittömiä yliherkkyysoireyhtymiä (esim. anafylaksiaa) ja viivästyneesti ilmaantuneita yliherkkyysoireyhtymiä (esim. seerumitautia). Yliherkkyysoireyhtymiä saattaa olla vaikea erottaa kliinisesti infuusioon liittyvistä reaktioista. Yliherkkyysoireyhtymiä voi ilmaantua aiemman altistumisen jälkeen, ja niitä ilmaantuu hyvin harvoin ensimmäisen infuusion yhteydessä. Jos infuusion aikana tai sen jälkeen epäillään yliherkkyysoireyhtymää, infuusion anto on keskeytettävä ja hoito lopetettava pysyvästi. Potilasta ei saa hoitaa obinututsumabilla, jos hänen tiedetään olevan sille yliherkkä (ks. kohta 4.3).

Tuumorilyysioireyhtymä

Gazyvaro-hoidon yhteydessä on raportoitu tuumorilyysioireyhtymää. Jos potilaalla katsotaan olevan tuumorilyysioireyhtymän riski (esim. potilaan kasvaintaakka on suuri tai verenkierrossa oleva lymfosyyttimäärä on suuri [$> 25 \times 10^9/l$] ja/tai potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa [$CrCl < 70 \text{ ml/min}$]), potilaalle pitää antaa estohoitoa. Hoitokäytännön mukaisesti estohoito on aloitettava 12–24 tuntia ennen Gazyvaro-infuusiota ja siihen pitää kuulua riittävä nesteytys sekä virtsahapon muodostusta estävä lääkehoito (esim. allopurinoli) tai muu sopiva hoitovaihtoehto, kuten uraattiosiidaasi (esim. rasburikaasi) (ks. kohta 4.2). Kaikkia riskiryhmään kuuluviksi katsottuja potilaita pitää seurata tarkoin hoidon alkuvaiheessa, ja tällöin on kiinnitettävä erityistä huomiota munuaisten toimintaan, kaliumpitoisuuteen ja virtsahappopitoisuuteen. Lisäksi on noudatettava mahdollisia muita hoitokäytännön mukaisia ohjeistoja. Tuumorilyysioireyhtymän hoitona on aiheellista korjata elektrolyyttien poikkeavuudet, seurata munuaisten toimintaa ja nestetasapainoa ja antaa elintoimintoja tukevaa hoitoa, kuten dialyysihoitoa.

Neutropenia

Gazyvaro-hoidon aikana on raportoitu vaikea-asteista ja hengenvaarallista neutropeniaa, mukaan lukien kuumeista neutropeniaa. Potilaita, joille neutropeniaa kehittyy, pitää seurata tarkoin säännöllisin laboratoriotarkastuksilla, kunnes tila korjaantuu. Jos hoito on tarpeen, sen pitää olla paikallisten ohjeistojen mukaista, ja granulosityyriä stimuloivien kasvutekijöiden (G-CSF) antoa pitää harkita. Samanaikaisen infektion oireet pitää hoitaa tarkoituksenmukaisesti. Vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen neutropenian yhteydessä pitää harkita antoajankohdan siirtämistä myöhemmäksi. Jos potilaalla on vaikea-asteinen ja yli 1 viikon kestävä neutropenia, on erittäin suositeltavaa antaa potilaalle estohoitoa mikrobilääkkeillä koko hoitajakson ajan, kunnes oireet lievenevät gradukseseen 1 tai 2. Estohoitoa virus- ja sienilääkkeillä pitää myös harkita (ks. kohta 4.2). Viivästyneesti ilmaantuvaa neutropeniaa (ilmaantuu 28 päivää hoidon päättymisen jälkeen) tai pitkittyvää neutropeniaa (kestää pidempään kuin 28 päivää hoidon päättymisen/lopettamisen jälkeen) saattaa esiintyä. Munuaisten vajaatoimintaa ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) sairastavilla potilailla on tavanomaista suurempi neutropenian riski (ks. kohta 4.8).

Trombosytopenia

Gazyvaro-hoidon aikana on havaittu vaikea-asteista ja hengenvaarallista trombosytopeniaa, mukaan lukien akuuttia trombosytopeniaa (joka ilmaantuu 24 tunnin kuluessa infuusion jälkeen). Munuaisten vajaatoimintaa ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) sairastavilla potilailla on tavanomaista suurempi trombosytopenian

riski (ks. kohta 4.8). Gazyvaro-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hoitosyklin 1 aikana myös kuolemaan johtanutta verenvuotoa. Trombositopenian ja verenvuotojen välillä ei ole varmistettu selvää yhteyttä.

Potilaita pitää tarkkailla huolellisesti trombositopenian havaitsemiseksi, etenkin ensimmäisen hoitosyklin aikana, ja laboratoriokokeita on tehtävä säännöllisesti tilan korjautumiseen saakka. Vaikean tai hengenvaarallisen trombositopenian yhteydessä on harkittava antoajankohdan siirtämistä myöhäisemmäksi. Hoitopaikan käytännön mukaisia verivalmistesiirtoja (esim. trombositosiirto) annetaan hoitavan lääkärin harkinnan mukaan. Mahdolliset samanaikaiset hoidot, jotka voivat pahentaa trombositopeniaan liittyviä tapahtumia, kuten trombositien estäjät ja antikoagulantit, pitää myös ottaa huomioon, etenkin ensimmäisen hoitosyklin aikana.

Aiemmin kehittyneiden sydänsairauksien paheneminen

Potilailla, joilla on perussairautena sydänsairaus, on esiintynyt Gazyvaro-hoidon aikana sydämen rytmihäiriöitä (kuten eteisvärinää ja takyarytmioita), angina pectorista, akuuttia sepelvaltimo-oireyhtymää, sydäninfarkteja ja sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Tällaisia tapahtumia voi esiintyä osana infuusion liittyvää reaktiota ja ne voivat johtaa kuolemaan. Potilaita, joilla on aiemmin ollut sydänsairaus, pitää siksi seurata tarkoin. Näiden potilaiden nesteytyksessä on oltava varovainen, jotta vältetään mahdollinen nesteytykuormitus.

Infektiot

Gazyvaro-hoitoa ei saa antaa aktiivisen infektion aikana, ja Gazyvaro-hoidon harkinnassa on oltava varovainen, jos potilaalla on aiemmin ollut toistuvia tai kroonisia infektioita. Gazyvaro-hoidon aikana ja päättymisen jälkeen voi esiintyä vakavia bakteri- ja sieni-infektioita tai virusinfektioita voi puhjeta tai aktivoitua uudelleen. Kuolemaan johtaneita infektioita on raportoitu. Jos potilaan CIRS-pisteet ovat > 6 ja CrCl on < 70 ml/min, potilaan infektoriski, vaikea-asteiset infektiot mukaan lukien, on tavanomaista suurempi (ks. kohta 4.8). Follikulaarista lymfoomaa koskeneissa tutkimuksissa havaittiin suuri infektioiden ilmaantuvuus tutkimusten kaikissa vaiheissa, myös seurannassa. Ilmaantuvuus oli suurin ylläpitovaiheen aikana. Gradus 3–5 infektioita havaittiin seurantavaiheen aikana useammin potilailla, jotka saivat hoidon induktiovaiheessa Gazyvaron ja bendamustiinin yhdistelmää.

B-hepatiitin aktivoituminen uudelleen

Hepatiitti B -viruksen (HBV) aktivoitumista uudelleen, mikä johtaa joissakin tapauksissa voimakasoireisen hepatiitin kehittymiseen, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan, voi esiintyä anti-CD20-vasta-aineilla, Gazyvaro mukaan lukien, hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Kaikilta potilailta pitää seuloa hepatiitti B -virus ennen Gazyvaro-hoidon aloittamista. Tähän pitää sisältyä vähintään hepatiitti B:n pinta-antigeenin (HBsAg) ja hepatiitti B:n ydin vasta-aineiden (HBcAb) tilanne. Tätä voidaan täydentää muilla tarkoituksenmukaisilla merkkiaineilla paikallisten ohjeistojen mukaisesti. Jos potilaalla on aktiivinen B-hepatiitti, häntä ei pidä hoitaa Gazyvarolla. Jos potilas on hepatiitti B -serologiapositiivinen, maksatautien erikoislääkärinä pitää konsultoida ennen hoidon aloittamista, ja potilasta pitää seurata ja hoitaa paikallisten hoito-ohjeistojen mukaisesti hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi.

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)

Gazyvaro-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML) (ks. kohta 4.8). PML:n diagnoosia pitää harkita, jos potilaalle ilmaantuu uudentyyppisiä neurologisia oireita tai aiemmat neurologiset oireet muuttuvat. PML:n oireet ovat epäspesifisiä ja voivat vaihdella sen mukaan, mihin aivojen alueeseen sairaus vaikuttaa. Motoriset oireet, joihin liittyy kortikospinaalisen alueen löydöksiä (esim. lihasheikkoutta, halvaantumista ja tuntoaistin häiriötä), tuntoaistin poikkeavuudet, pikkuaivo-oireet ja näkökenttäpuutokset ovat yleisiä. Kortikaalisiksi katsottuja oireita ja löydöksiä (esim. afasiaa tai visuaalis-spatiaalista desorientaatiota) voi esiintyä. PML:n tutkimuksiin kuuluu neurologin konsultointi, aivojen magneettikuvaus ja lannepisto (John Cunninghamin viruksen DNA:n tutkimiseksi aivo-selkäydinnesteestä), näihin kuitenkin

rajoittumatta. Gazyvaro-hoito pitää keskeyttää mahdollisen PML:n tutkimisen ajaksi, ja jos PML varmistuu, hoito pitää lopettaa pysyvästi. Mahdollisen samanaikaisen solunsalpaajahoidon tai immunosuppressiivisen hoidon keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä pitää myös harkita. Potilas pitää lähettää neurologin vastaanotolle PML:n tutkimista ja hoitoa varten.

Immunisaatio

Eläviä tai heikennettyjä viruksia sisältävillä rokotteilla toteutettavan immunisaation turvallisuutta Gazyvaro-hoidon jälkeen ei ole tutkittu, joten rokottamista eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla ei suositella hoidon aikana eikä ennen kuin B-soluarvot korjautuvat.

Altistuminen obinututsumabille kohdussa ja eläviä viruksia sisältävien rokotteiden antaminen imeväisikäisille

Koska raskauden aikana Gazyvarolle altistuneille äideille syntyneillä imeväisillä saattaa olla B-solupuutos, imeväisikäisiä pitää seurata B-solupuutoksen havaitsemiseksi, ja rokottamista eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla pitää siirtää siihen saakka, kunnes lapsen B-solumäärä on korjautunut. Rokotuksen turvallisuudesta ja ajankohdasta pitää keskustella lasta hoitavan lääkärin kanssa (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, mutta Gazyvaro-valmisteella on tehty suppeita osatutkimuksia lääkeyhteisvaikutuksista bendamustiinin, CHOP-hoidon, fludarabiinin ja syklofosamidin (FC-hoidon) sekä klorambusiilin kanssa.

Yhteisvaikutusten riskiä muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa ei voida sulkea pois.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Obinututsumabi ei ole sytokromi P450:n (CYP450), uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasin (UGT:n) ja kuljettajaproteiinien, kuten P-glykoproteiinin, substraatti, estäjä eikä indusoija. Sen vuoksi näiden entsyymijärjestelmien kautta tunnetusti metaboloituvien lääkkeiden kanssa ei oletettavasti esiinny farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Gazyvaron samanaikainen antaminen ei vaikuttanut bendamustiinin, FC-hoidon, klorambusiilin eikä CHOP-hoidon komponenttien farmakokinetiikkaan. Lisäksi bendamustiinilla, FC-hoidolla, klorambusiililla tai CHOP-hoidolla ei ollut ilmeisiä vaikutuksia Gazyvaron farmakokinetiikkaan.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Rokottamista eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla ei suositella hoidon aikana eikä niin kauan, kunnes B-soluarvot ovat korjautuneet, koska obinututsumabilla on immunosuppressiivinen vaikutus (ks. kohta 4.4).

Obinututsumabin ja klorambusiilin, bendamustiinin, CHOP- tai CVP-hoidon yhdistelmäkäyttö saattaa lisätä neutropenian riskiä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää tehokasta ehkäisyä Gazyvaro-hoidon aikana ja 18 kuukautta Gazyvaro-hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Cynomolgus-apinoilla tehty lisääntymistutkimus ei viitannut alkioon ja sikiöön kohdistuvaan toksisuuteen eikä teratogeenisiin vaikutuksiin, mutta aiheutti jälkeläisille täydellisen B-lymfosyyttipuutoksen. Jälkeläisten B-solumäärä palautui normaaliksi ja immunologiset toiminnot korjautuivat 6 kuukauden kuluessa syntymästä. Obinututsumabipitoisuudet jälkeläisten seerumissa olivat samankaltaiset kuin niiden emoilla 28. synnytyksen jälkeisenä päivänä. Pitoisuudet maidossa olivat samana päivänä sitä vastoin hyvin pienet, mikä viittaa siihen, että obinututsumabi läpäisee istukan (ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa tietoja obinututsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Gazyvaroa ei pidä käyttää raskauden aikana, elleivät hoidon mahdolliset hyödyt ole sen mahdollisia riskejä suuremmat.

Raskauden aikana valmistellee altistuneella imeväisellä voidaan olettaa olevan B-solupuutos valmisteen farmakologisten vaikutusten seurauksena. Jos äiti on raskauden aikana altistunut Gazyvarolle, pitää harkita, siirretäänkö syntyneen lapsen rokottamista eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla siihen saakka, kunnes lapsen B-solumäärä on korjautunut normaaliksi (ks. kohta 4.4).

Imetys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että obinututsumabi erittyy maitoon (ks. kohta 5.3).

Koska ihmisen immunoglobuliini G (IgG) erittyy ihmisen rintamaitoon ja saattaa imeytyä, lapselle aiheutuvaa haittaa ei tunneta. Naista pitää neuvoa lopettamaan imetys Gazyvaro-hoidon ajaksi ja 18 kuukauden ajaksi viimeisen Gazyvaro-annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Obinututsumabin hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten tutkimiseksi ei ole tehty spesifisiä eläinkokeita. Cynomolgus-apinoilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia uroksen ja naaraan lisääntymiselimiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gazyvarolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Infuusioon liittyvät reaktiot ovat hyvin yleisiä ensimmäisen Gazyvaro-infuusion aikana, joten jos potilaalle ilmaantuu infuusioon liittyviä oireita, häntä on kehoitettava olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita siihen saakka, kunnes oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tässä kohdassa kuvatut haittavaikutukset todettiin kolmessa kliinisessä pivotaalitutkimuksessa hidaskasvuisen non-Hodgkin-lymfooman, follikulaarinen lymfooma mukaan lukien, hoidon aloituksen, ylläpito-hoidon ja seurannan aikana sekä kroonisen lymfaattisen leukemian hoidon ja seurannan aikana:

- BO21004/CLL11 (N = 781): aiemmin hoitamaton kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavia potilaita
- BO21223/GALLIUM (N = 1390): aiemmin hoitamaton hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavia potilaita (86 % potilaista sairasti follikulaarista lymfoomaa)
- GAO4753g/GADOLIN (N = 409): hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavia potilaita (81 % potilaista sairasti follikulaarista lymfoomaa), jotka eivät saaneet vastetta rituksimabihoitoon tai rituksimabia sisältävään yhdistelmähoitoon tai joiden tauti eteni tällaisen hoidon aikana tai 6 kuukauden kuluessa tällaisen hoidon jälkeen.

Näissä tutkimuksissa tutkittiin Gazyvaroa yhdistelmänä klorambusiilin kanssa kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa sekä bendamustiinin, CHOP- ja CVP-hoidon kanssa ja sen jälkeen ylläpitohoitona annettua Gazyvaroa hidaskasvuisten non-Hodgkin-lymfooman hoidossa. Tutkimuksiin BO21223/GALLIUM ja GAO4753g/GADOLIN otettiin mukaan hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa (iNHL), follikulaarinen lymfooma mukaan lukien, sairastavia potilaita. Seuraavassa esitetty haittavaikutusten analyysi on tehty koko tutkimuspotilasjoukosta (eli hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavista potilaista), jotta turvallisuutta koskevat tiedot olisivat mahdollisimman kattavat.

Taulukossa 6 esitetään yhteenveto pivotaalitutkimuksissa (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM ja GAO4753g/GADOLIN) esiintyneistä haittavaikutuksista, joiden ilmaantuvuus oli vähintään yhdessä pivotaalitutkimuksessa suurempi (ero $\geq 2\%$) kuin oleellisessa vertailuryhmässä:

- kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavat potilaat, jotka saivat Gazyvaron ja klorambusiilin yhdistelmää, verrattuna pelkkää klorambusiilia tai rituksimabin ja klorambusiilin yhdistelmää saaneisiin potilaisiin (tutkimus BO21004/CLL11)
- aiemmin hoitamattomia hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavat potilaat, jotka saivat Gazyvaroa yhdistelmänä solunsalpaajahoidon (bendamustiini, CHOP, CVP) kanssa, jonka jälkeen vasteen saaneet potilaat saivat ylläpitohoitoon Gazyvaroa. Tätä hoitoa verrattiin rituksimabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmään, jonka jälkeen vasteen saaneet potilaat saivat ylläpitohoitoon rituksimabia (tutkimus BO21223/GALLIUM)
- hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavat potilaat, jotka eivät saaneet vastetta tai joiden tauti eteni rituksimabihoidon tai rituksimabia sisältävän hoito-ohjelman aikana tai viimeistään 6 kuukautta tällaisen hoidon jälkeen ja jotka saivat Gazyvaron ja bendamustiinin yhdistelmää (jonka jälkeen osa potilaista sai Gazyvaroa ylläpitohoitona) verrattuna bendamustiinia yksinään saaneisiin potilaisiin (tutkimus GAO4753g/GADOLIN).

Taulukossa 6 mainitut ilmaantuvuudet (kaikki gradukset ja gradus 3–5) ovat missä tahansa näissä kolmessa tutkimuksessa suurin haittavaikutuksen raportoitu ilmaantuvuus.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($> 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6 Yhteenvedo haittavaikutuksista, joita raportoitiin yleisemmin (ero vertailuryhmään $\geq 2\%$) Gazyvaron ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla potilailla[#]

Elinjärjestelmä Esiintyvyys	Kaikki gradukset Gazyvaro + solunsalpaajahoido* (krooninen lymfaattinen leukemia, hidaskasvuinen non- Hodgkin-lymfooma), minkä jälkeen Gazyvaro-ylläpitohoito (hidaskasvuinen non-Hodgkin- lymfooma)	Gradus 3-5[†] Gazyvaro + solunsalpaajahoido* (krooninen lymfaattinen leukemia, hidaskasvuinen non- Hodgkin-lymfooma), minkä jälkeen Gazyvaro-ylläpitohoito (hidaskasvuinen non-Hodgkin- lymfooma)
Infektiot		
Hyvin yleinen	Ylähengitysteiden infektio, sinuiitti [§] , virtsatieinfektio, keuhkokuume [§] , vyöruusu [§] , nasofaryngiitti	
Yleinen	Suun herpesinfektio, riniitti, faryngiitti, keuhkoinfektio, influenssa	Virtsatieinfektio, keuhkokuume, keuhkoinfektio, ylähengitysteiden infektio, sinuiitti, vyöruusu
Melko harvinainen		Nasofaryngiitti, nuha, influenssa, huuliherpes
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		
Yleinen	Ihon okasolusyöpä, tyvisolusyöpä	Ihon okasolusyöpä, tyvisolusyöpä
Veri ja imukudos		
Hyvin yleinen	Neutropenia [§] , trombosytopenia, anemia, leukopenia	Neutropenia, trombosytopenia
Yleinen	Kuumeinen neutropenia	Anemia, leukopenia, kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Yleinen	Tuumorilyysioireyhtymä, hyperurikemia, hypokalemia	Tuumorilyysioireyhtymä, hypokalemia
Melko harvinainen		Hyperurikemia
Psykkiset häiriöt		
Hyvin yleinen	Unettomuus	
Yleinen	Masennus, ahdistus	
Melko harvinainen		Unettomuus, masennus, ahdistus
Hermosto		
Hyvin yleinen	Päänsärky	
Melko harvinainen		Päänsärky
Sydän		
Yleinen	Eteisvärinä	Eteisvärinä
Verisuonisto		
Yleinen	Hypertensio	Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Hyvin yleinen	Yskä [§]	
Yleinen	Nenän tukkoisuus, voimakas nuha, suunielun kipu	
Melko harvinainen		Yskä, suunielun kipu
Ruoansulatuselimistö		
Hyvin yleinen	Ripuli, ummetus [§]	
Yleinen	Dyspepsia, peräpukamat	Ripuli
Melko harvinainen		Ummetus, peräpukamat
Iho ja ihonalainen kudos		
Hyvin yleinen	Alopesia, kutina	
Yleinen	Ekseema	
Melko harvinainen		Kutina

Elinjärjestelmä Esiintyvyys	Kaikki gradukset Gazyvaro + solunsalpaajahoito* (krooninen lymfaattinen leukemia, hidaskasvuinen non- Hodgkin-lymfooma), minkä jälkeen Gazyvaro-ylläpitohoito (hidaskasvuinen non-Hodgkin- lymfooma)	Gradus 3-5[†] Gazyvaro + solunsalpaajahoito* (krooninen lymfaattinen leukemia, hidaskasvuinen non- Hodgkin-lymfooma), minkä jälkeen Gazyvaro-ylläpitohoito (hidaskasvuinen non-Hodgkin- lymfooma)
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Hyvin yleinen	Nivelsärky [§] , selkäkipu, raajakipu	
Yleinen	Rintakehän muskuloskeletaalin kipu, luukipu	Raajakipu
Melko harvinainen		Nivelsärky, selkäkipu, rintakehän muskuloskeletaalin kipu, luukipu
Munuaiset ja virtsatiet		
Yleinen	Dysuria, virtsankarkailu	
Melko harvinainen		Dysuria, virtsankarkailu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Hyvin yleinen	Kuume, voimattomuus, uupumus	
Yleinen	Rintakehän kipu	Kuume, voimattomuus, uupumus
Melko harvinainen		Rintakehän kipu
Tutkimukset		
Yleinen	Vähentynyt veren valkosolunäärä, vähentynyt neutrofiilimäärä, painon nousu	Vähentynyt veren valkosolunäärä, vähentynyt neutrofiilimäärä
Vammat ja myrkytykset		
Hyvin yleinen	Infuusioon liittyvät reaktiot	Infuusioon liittyvät reaktiot

[#]esiintyvyys suurempi (hoitoryhmien välinen ero $\geq 2\%$). Vain tutkimuksissa havaittu suurin esiintyvyys on raportoitu (perustuu tutkimuksiin BO21004/aiemmin hoitamaton kroonista lymfaattista leukemian sairastavat potilaat, BO21223/aiemmin hoitamaton edennyt hidaskasvuinen non-Hodgkin-lymfooma sairastavat potilaat ja GAO4753g/rituksimabihoitoon reagoimattomat hidaskasvuinen non-Hodgkin-lymfooma sairastavat potilaat)

[†]Sellaisia gradus 5 haittavaikutuksia ei havaittu, joiden ilmaantuvuudessa olisi ollut $\geq 2\%$:n ero hoitoryhmien välillä

* Solunsalpaajahoito: kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon klorambusiili, hidaskasvuisen non-Hodgkin-lymfooman, follikulaarisen lymfooman mukaan lukien, hoitoon bendamustiini, CHOP, CVP

[§] havaittu myös ylläpito-hoidossa, jolloin ilmaantuvuus oli Gazyvaro-ryhmässä vähintään 2 % suurempi (BO21223)

Tutkimuksen GAO4753g/GADOLIN bendamustiiniryhmän potilaat saivat vain 6 kuukauden aloitushoidon, kun taas Gazyvaron ja bendamustiinin yhdistelmää saaneen ryhmän potilaat jatkoivat aloitushoidon jälkeen Gazyvaron käyttöä ylläpitohoitona.

Tutkimuksen GAO4753g/GADOLIN ylläpitohoitojakson aikana yleisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia olivat yskä (20 %), neutropenia (13 %), ylähengitysteiden infektiot (12 %), sinuiitti (10 %), ripuli (10 %), keuhkoputkitulehdus (10 %), pahoinvointi (9 %), uupumus (9 %), infuusioon liittyneet reaktiot (8 %), virtsatieinfektiot (7 %), nasofaryngiitti (7 %), kuume (7 %), nivelsärky (6 %), oksentelu (6 %), ihottuma (6 %), keuhkokuume (5 %), hengenahdistus (5 %) ja raajakipu (5 %). Yleisimpiä graduksen 3–5 haittavaikutuksia olivat neutropenia (10 %), kuumeinen neutropenia (2 %) ja anemia, trombosytopenia, keuhkokuume, sepsis, ylähengitysteiden infektio ja virtsatieinfektio (kaikkien esiintyvyys 1 %).

Follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden haittavaikutusprofiili oli kummassakin tutkimuksessa yhdenmukainen koko hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavassa potilasjoukossa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Seuraavissa kohdissa mainitut hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa koskevat ilmaantuvuudet ovat kummassa tahansa pivotaalitutkimuksessa (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) raportoitu haittavaikutuksen suurin ilmaantuvuus.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Yleisimmin raportoituja ($\geq 5\%$) infuusioon liittyvien reaktioiden yhteydessä esiintyneitä oireita olivat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, päänsärky, heitehuimaus, uupumus, vilunväristykset, kuume, hypotensio, punastelu, hypertensio, takykardia, hengenahdistus ja epämukavat tuntemukset rintakehässä. Myös hengityselimiin liittyviä oireita, kuten bronkospasmia, kurkunpään ja nielun ärsytystä, hengityksen vinkumista, kurkunpään turvotusta, ja sydämeen liittyviä oireita, kuten eteisvärinää, on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Krooninen lymfaattinen leukemia

Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus oli suurempi Gazyvaron ja klorambusiilin yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna rituksimabin ja klorambusiilin yhdistelmää saaneeseen ryhmään. Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus oli ensimmäisen 1000 mg:n Gazyvaro-infuusion yhteydessä 66 % (20 %:lla potilaista esiintyi graduksen 3–4 infuusioon liittynyt reaktio). Kaikkiaan 7 %:lle potilaista ilmaantui infuusioon liittynyt reaktio, joka johti Gazyvaro-hoidon lopettamiseen. Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus oli toisen 1000 mg:n annoksen infuusion yhteydessä 3 % ja sen jälkeen 1 %. Graduksen 3–5 infuusioon liittyviä reaktioita ei raportoitu enää hoitosykliä 1 annetun ensimmäisen 1000 mg:n infuusion jälkeen.

Infuusioon liittyviä reaktioita estäviä toimenpiteitä kohdassa 4.2 annettujen suositusten mukaisesti saaneilla potilailla havaittiin infuusioon liittyvien minkä tahansa graduksen reaktioiden esiintyvyyden vähenemistä. Infuusioon liittyvien gradus 3–4 reaktioiden (joita esiintyi suhteellisen harvalla potilaalla) määrä oli samankaltainen ennen reaktioita lieventävien toimenpiteiden käyttöä ja sen jälkeen.

Hidaskasvuinen non-Hodgkin-lymfooma, mukaan lukien follikulaarinen lymfooma

Infuusioon liittyviä gradus 3–4 reaktioita esiintyi 12 %:lla potilaista. Gazyvaron ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla potilailla oli infuusioon liittyvien reaktioiden kokonaisilmaantuvuus hoitosykliä 1 suurempi kuin vertailuryhmässä. Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus oli Gazyvaron ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla potilailla suurin päivänä 1, ja ne vähenivät asteittain seuraavien infuusioiden yhteydessä. Väheneminen jatkui edelleen pelkästään Gazyvarolla annetun ylläpito-hoidon aikana. Hoitosyklin 1 jälkeisten infuusioiden yhteydessä infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus oli verrannollinen Gazyvaro-ryhmässä ja vastaavassa vertailuryhmässä. Kaikkiaan 4 %:lle potilaista ilmaantui Gazyvaro-hoidon lopettamiseen johtanut infuusioon liittynyt reaktio.

Neutropenia ja infektiot

Krooninen lymfaattinen leukemia

Neutropenian ilmaantuvuus oli suurempi Gazyvaron ja klorambusiilin yhdistelmää saaneessa ryhmässä (41 %) verrattuna rituksimabia ja klorambusiilia yhdistelmänä saaneeseen ryhmään, ja neutropenia korjaantui itsestään tai granulosityttiryhmiä stimuloivien tekijöiden käytön avulla. Infektioiden ilmaantuvuus oli Gazyvaron ja klorambusiilin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 38 % ja rituksimabin ja klorambusiilin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 37 % (graduksen 3–5 tapahtumia ilmoitettiin Gazyvaron ja klorambusiilin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 12 %:lla potilaista ja rituksimabin ja klorambusiilin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 14 %:lla potilaista; kuolemaan johtaneita tapahtumia raportoitiin kummassakin hoitoryhmässä < 1 %:lla potilaista). Myös pitkittynyttä neutropeniaa (2 %:lla Gazyvaron ja klorambusiilin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 4 %:lla rituksimabin ja klorambusiilin yhdistelmää saaneessa ryhmässä) ja myöhään ilmaantunutta neutropeniaa (16 %:lla Gazyvaron ja klorambusiilin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 12 %:lla rituksimabin ja klorambusiilin yhdistelmää saaneessa ryhmässä) raportoitiin (ks. kohta 4.4).

Hidaskasvuinen non-Hodgkin-lymfooma, mukaan lukien follikulaarinen lymfooma

Gradus 1–4 neutropenian ilmaantuvuus oli suurempi (50 %) Gazyvaron ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä kuin vertailuryhmässä, ja riski oli tavanomaista suurempi hoidon induktiovaiheessa. Pitkäkestoisen neutropenian ilmaantuvuus oli 3 %, ja viivästyneen neutropenian ilmaantuvuus oli 8 %. Infektioiden ilmaantuvuus oli 81 % Gazyvaron ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä (gradus 3–5 tapahtumia raportoitiin 22 %:lla potilaista). Kuolemaan johtaneita tapahtumia raportoitiin 3 %:lla potilaista. Gradus 3–5 infektioiden esiintyvyys oli pienempi potilailla, jotka saivat estohoitona granulosityttiryhmiä stimuloivia kasvutekijöitä (G-CSF) (ks. kohta 4.4).

Trombosytopenia ja verenvuototapahtumat

Krooninen lymfaattinen leukemia

Trombosytopenian ilmaantuvuus oli varsinkin ensimmäisen hoitosyklin aikana suurempi Gazyvaron ja klorambusiilin yhdistelmää saaneessa ryhmässä (16 %) verrattuna rituksimabin ja klorambusiilin yhdistelmää saaneeseen ryhmään (7 %). Neljällä prosentilla Gazyvaron ja klorambusiilin yhdistelmää saaneista potilaista esiintyi akuuttia trombosytopeniaa (ilmaantui 24 tunnin kuluessa Gazyvaro-infuusion jälkeen) (ks. kohta 4.4). Verenvuototapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli samankaltainen Gazyvaro-hoitoa ja rituksimabihoitoa saaneissa ryhmissä. Kuolemaan johtaneiden verenvuototapahtumien lukumäärä oli tasapainossa hoitoryhmien välillä, mutta kaikki tapahtumat Gazyvaro-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin hoitosyklistä 1. Gradus 5 trombosytopeniatapauksia ei raportoitu. Trombosytopenian ja verenvuotojen välillä ei ole varmistettu selvää yhteyttä.

Hidaskasvuinen non-Hodgkin-lymfooma, mukaan lukien follikulaarinen lymfooma

Trombosytopenian ilmaantuvuus oli 15 %. Trombosytopeniaa esiintyi Gazyvaron ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä useammin hoitosyklistä 1. Infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusion päättymisestä ilmaantunut trombosytopenia (akuutti trombosytopenia) oli yleisempää Gazyvaron ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä kuin vertailuryhmässä. Verenvuototapahtumien ilmaantuvuus oli kaikissa hoitoryhmissä samankaltainen. Verenvuototapahtumia esiintyi 12 %:lla potilaista, ja gradus 3–5 verenvuototapahtumia esiintyi 4 %:lla potilaista. Kuolemaan johtaneita verenvuotoja esiintyi alle 1 %:lla potilaista, mutta yksikään kuolemaan johtaneista haittatapahtumista ei tapahtunut hoitosyklistä 1.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Krooninen lymfaattinen leukemia

Pivotaalitutkimuksessa BO21004/CLL11 46 % (156 potilasta 336 potilaasta) Gazyvaron ja klorambusiilin yhdistelmää kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon saaneista potilaista oli 75-vuotiaita tai vanhempia (iän mediaani oli 74 vuotta). Tässä potilasryhmässä esiintyi enemmän vakavia haittatapahtumia ja kuolemaan johtaneita haittatapahtumia kuin < 75-vuotiaiden potilaiden ryhmässä.

Hidaskasvuinen non-Hodgkin-lymfooma, mukaan lukien follikulaarinen lymfooma

Hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa koskeneissa pivotaalitutkimuksissa (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) 65-vuotiailla ja vanhemmilla potilailla esiintyneet haittatapahtumat olivat vakavampia ja johtivat useammin hoidon keskeyttämiseen tai potilaan kuolemaan kuin < 65-vuotiailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Krooninen lymfaattinen leukemia

Pivotaalitutkimuksessa BO21004/CLL11 27 %:lla (90 potilasta 336 potilaasta) Gazyvaron ja klorambusiilin yhdistelmää saaneista potilaista oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 50 ml/min). Tässä potilasryhmässä esiintyi enemmän vakavia haittatapahtumia ja kuolemaan johtaneita haittatapahtumia kuin potilailla, joiden CrCl oli \geq 50 ml/min (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Potilaita, joiden CrCl oli < 30 ml/min, ei otettu mukaan tutkimukseen (ks. kohta 5.1).

Hidaskasvuinen non-Hodgkin-lymfooma, mukaan lukien follikulaarinen lymfooma

Hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa koskeneissa pivotaalitutkimuksissa (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) 5 %:lla (35 potilaalla 698 potilaasta tutkimuksessa BO21223/GALLIUM) ja 7 %:lla (14 potilaalla 204 potilaasta tutkimuksessa GAO4753g/GADOLIN) Gazyvaroa saaneista potilaista oli keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCl < 50 ml/min). Näillä potilailla esiintyi enemmän vakavia, gradusten 3–5 haittavaikutuksia ja hoidon keskeyttämiseen (vain BO21223-tutkimuksen potilaat) johtaneita haittavaikutuksia kuin potilailla, joiden CrCl oli \geq 50 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Potilaita, joiden CrCl oli < 40 ml/min, ei otettu mukaan tutkimuksiin (ks. kohta 5.1).

Kliinisistä tutkimuksista saatuun kokemukseen perustuvat lisätiedot turvallisuudesta

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

Gazyvaro-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (ks. kohta 4.4).

B-hepatiitin aktivoituminen uudelleen

Gazyvaro-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu B-hepatiitin aktivoitumista uudelleen (ks. kohta 4.4).

Maha-suolikanavan perforaatiot

Maha-suolikanavan perforaatioita on raportoitu Gazyvaro-valmistetta lähinnä hidaskasvuisen non-Hodgkin-lymfooman hoitoon saaneilla potilailla. Maha-suolikanavan perforaatioita esiintyi hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa koskeneissa pivotaalitutkimuksissa enimmillään 1 %:lla potilaista.

Aiemmin kehittyneiden sydänsairauksien paheneminen

Gazyvaro-hoidon aikana on esiintynyt sydämen rytmihäiriöitä (kuten eteisvärinää ja takyarytmioita), angina pectorista, akuuttia sepelvaltimo-oireyhtymää, sydäninfarkteja ja sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4). Tällaisia tapahtumia voi esiintyä osana infuusion liittyvää reaktiota ja ne voivat johtaa kuolemaan.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

Pian ensimmäisen Gazyvaro-infuusion jälkeen on havaittu ohimenevästi kohonneita maksaentsyymiarvoja (aspartaattiaminotransferaasi [ASAT], alaniiniaminotransferaasi [ALAT], alkalinen fosfataasi).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ihmisellä tehdyistä kliinisistä tutkimuksista ei ole kokemusta yliannoksesta. Gazyvarolla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa annetut annokset ovat olleet pienimmillään 50 mg ja enimmillään 2000 mg per infuusio. Näissä tutkimuksissa raportoitujen haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste eivät vaikuttaneet olevan annosriippuvaisia.

Jos potilas saa yliannoksen, infuusion anto on heti keskeytettävä tai infuusiota hidastettava, ja potilasta on seurattava tarkoin. Veren kuvan ja lisääntyneen infektorisikin säännöllisen seurannan tarvetta potilaan B-solupuutoksen aikana on harkittava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC15

Vaikutusmekanismi

Obinututsumabi on rekombinantti monoklonaalinen humanisoitu ja glykomodifioitu tyypin II IgG1-isotyypin anti-CD20-vasta-aine. Se tunnistaa spesifisesti CD20-transmembraaniproteiinin antigenein solunulkoisen silmukan, joka esiintyy sekä malignien että ei-malignien pre-B-lymfosyyttien ja kypsien B-lymfosyyttien pinnalla. CD20-transmembraaniproteiinin antigeniä ei ilmennetä hematopoieettisissa kantasoluissa, pro-B-soluissa, normaaleissa plasm soluissa, eikä muissa normaaleissa kudoksissa. Obinututsumabin FC-osan glykomodifikaatio antaa sille korkeamman affiniteetin immuuniefektorisolujen FcγRIII- reseptoriin verrattuna glykomodifioimattomaan vasta-aineeseen. Immuuniefektorisoluja ovat mm. luonnolliset tappajasolut, makrofagit ja monosyytit.

Obinututsumabin on osoitettu indusoivan nonkliinisissä tutkimuksissa suoraa solukuolemaa sekä välittävän vasta-aineriippuvaista soluvälitteistä solutuhoa (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) ja vasta-aineriippuvaista solujen fagosytoosia (antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) rekrytoimalla FcγRIII-positiivisia immuuniefektorisoluja. Obinututsumabi välittää lisäksi *in vivo* vähäisessä määrin komplementtivälitteistä solutuhoa (complement dependent cytotoxicity, CDC). Tyypin II vasta-aineena obinututsumabi indusoi enemmän suoraa solukuolemaa ja vähemmän komplementtivälitteistä sytotoksisuutta kuin tyypin I vasta-aineet, jos niitä verrataan samanlaisilla annoksilla toisiinsa. Glykomodifikaatio lisää obinututsumabin välittämää vasta-aineriippuvaista soluvälitteistä solutuhoa ja fagosytoosia verrattuna glykomodifioimattomiin vasta-aineisiin vastaavalla annoksella. Eläinmalleissa obinututsumabi välittää tehokasta B-solujen hajoamista ja kasvaimen kasvua ehkäisevää vaikutusta.

Rekisteröintitutkimuksessa, johon osallistui kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavia potilaita (BO21004/CLL11), arvioitavissa olleista Gazyvaro-hoitoa saaneista potilaista 91 %:lla (40 potilaalla 44 potilaasta) oli merkittävästi alentuneet B-solutasot (B-solujen [CD19+] määrä $< 0,07 \times 10^9/l$) hoitajakson päättyessä, ja B-solujen määrät pysyivät alhaalla seurantajakson ensimmäisten 6 kuukauden ajan. B-solujen määrän havaittiin korjaantuvan seurantajakson aikana 12–18 kuukauden kuluessa 35 %:lla potilaista (14 potilaalla 40 potilaasta) ilman taudin etenemistä ja 13 %:lla potilaista (5 potilaalla 40 potilaasta), joilla tauti eteni.

Rekisteröintitutkimuksessa, johon osallistui hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavia potilaita, (GAO4753/GADOLIN), arvioitavissa olleista Gazyvaro-hoitoa saaneista potilaista 97 %:lla (171 potilaalla 176 potilaasta) oli merkittävästi alentuneet B-solutasot hoitajakson päättyessä, ja 97 %:lla (61 potilaalla 63 potilaasta) B-solujen määrät pysyivät alhaalla pitempään kuin 6 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. B-solujen määrän havaittiin korjaantuvan seurantajakson aikana 12–18 kuukauden kuluessa 11 %:lla tutkittavana olevista potilaista (5 potilaalla 46 potilaasta).

Kliininen teho ja turvallisuus

Krooninen lymfaattinen leukemia

Kansainvälisessä, avoimessa, satunnaistetussa, vaiheen III, kahden hoitovaiheen, kolmen hoitohaaran kliinisessä monikeskustutkimuksessa (BO21004/CLL11) selvitettiin Gazyvaron ja klorambusiilin yhdistelmän (GC1b) tehoa ja turvallisuutta verrattuna rituksimabin ja klorambusiilin yhdistelmään (RC1b) tai yksinään käytettyyn klorambusiiliin (C1b) aiemmin hoitamattomien kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavilla potilailla, joilla oli liitännäissairauksia.

Potilailla tuli olla dokumentoitu CD20-positiivinen KLL ja yksi tai kumpikin seuraavista liitännäissairauksien mittareista: liitännäissairauden pisteytys (CIRS) yli 6 tai alentunut munuaisten toiminta, mitattuna CrCl < 70 ml/min. Potilaita, joilla oli riittämätön maksan toiminta (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria -kriteerit maksan toimintakokeiden graduksen 3 haittavaikutuksille (ASAT, ALAT > 5 x viitearvojen yläraja [ULN] > 2 viikon ajan; bilirubiini > 3 x viitearvojen yläraja [ULN]) ja munuaisten toiminta (CrCl < 30 ml/min), ei otettu mukaan tutkimukseen. Potilaita, joilla yhden tai useamman elimen/elinjärjestelmän heikkenemistä osoittavat CIRS-pisteet olivat 4, lukuun ottamatta silmiä, korvia, nenää, nielua ja kurkunpäättä, ei otettu mukaan tutkimukseen.

Yhteensä 781 potilasta satunnaistettiin saamaan Gazyvaron ja klorambusiilin yhdistelmää, rituksimabin ja klorambusiilin yhdistelmää tai klorambusiilia yksinään suhteessa 2:2:1. Tutkimuksen vaiheessa 1a Gazyvaron ja klorambusiilin yhdistelmää verrattiin 356 potilaalla klorambusiiliin yksinään käytettynä, ja vaiheessa 2 Gazyvaron ja klorambusiilin yhdistelmää verrattiin 663 potilaalla rituksimabin ja klorambusiilin yhdistelmään.

Gazyvaro annettiin suurimmalle osalle potilaista 1000 mg:n aloitusannoksena laskimoon ensimmäisen hoitosyklin päivänä 1, päivänä 8 ja päivänä 15. Tätä hoito-ohjelmaa muutettiin potilailla esiintyvien infuusioon liittyvien reaktioiden vähentämiseksi, jolloin 140 potilasta sai ensimmäisen Gazyvaro-annoksen kahdelle päivälle jaettuna (päivänä 1 [100 mg] ja päivänä 2 [900 mg]) (ks. kohta 4.2 ja 4.4). Seuraavissa hoitosykleissä (hoitosyklit 2–6) potilaat saivat aina 1000 mg Gazyvaroa päivänä 1. Klorambusiili annettiin suun kautta painonmukaisena annoksena 0,5 mg/kg jokaisen hoitosyklin (1–6) päivänä 1 ja päivänä 15.

Potilaiden demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (95 %) ja miehiä (61 %). Iän mediaani oli 73 vuotta, ja 44 % potilaista oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Lähtötilanteessa potilaista 22 %:n Binet'n luokitus oli aste A, 42 %:n Binet'n luokitus oli aste B ja 36 %:n Binet'n luokitus oli aste C.

Samanaikaisten sairauksien pisteiden mediaani oli 8, ja 76 %:lla tutkimukseen mukaan otetuista potilaista samanaikaisten sairauksien pisteet olivat yli 6. Arvioidun CrCl:n mediaani oli 62 ml/min ja 66 %:lla kaikista potilaista CrCl oli < 70 ml/min. Neljälläkymmenelläkädellä prosentilla tutkimukseen mukaan otetuista potilaista CrCl oli < 70 ml/min ja samanaikaisten sairauksien pisteet olivat > 6. Kolmellakymmenelläneljällä prosentilla tutkimukseen mukaan otetuista potilaista oli ainoastaan samanaikaisen sairauden pisteitä, ja 23 %:lla tutkimukseen mukaan otetuista potilaista oli ainoastaan heikentyneen munuaisten toiminnan pisteitä.

Yleisimmin raportoituja MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisia samanaikaisia sairauksia (raja-arvo 30 % tai enemmän) ovat: verisuoniston sairaudet (73 %), sydänsairaudet (46 %), ruoansulatuselimistön sairaudet (38 %), aineenvaihdunnan ja ravitsemuksen häiriöt (40 %), munuaisten ja virtsateiden sairaudet (38 %), luuston, lihasten ja sidekudoksen sairaudet (33 %).

Yhteenvedo tehoa koskevista tuloksista aiemmin hoitamattomista kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla esitetään taulukossa 7. Etenemisvapaan ajan ja kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-kuvaaja esitetään kuvioissa 1–4.

Taulukko 7 Tutkimuksen BO21004/CLL11 tehon yhteenveto

	Vaihe 1a		Vaihe 2	
	Klorambusiili N = 118	Gazyvaro + klorambusiili N = 238	Rituksimabi + klorambusiili N = 330	Gazyvaro + klorambusiili N = 333
	Havainnointiajan mediaani 22,8 kuukautta ^g		Havainnointiajan mediaani 18,7 kuukautta ^g	
Ensisijainen päätetapahtuma				
<i>Tutkijan arvioima taudin etenemismvapaa aika (PFS-INV)^a</i>				
Potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtuma	96 (81,4 %)	93 (39,1 %)	199 (60,3 %)	104 (31,2 %)
Mediaaniaika tapahtumaan (kuukautta)	11,1	26,7	15,2	26,7
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,18 [0,13, 0,24]		0,39 [0,31, 0,49]	
p-arvo (Log-rank-testi, ositettu ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat				
<i>Riippumattoman arviointitoimikunnan arvioima taudin etenemismvapaa aika (PFS-IRC)^a</i>				
Potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtuma	90 (76,3 %)	89 (37,4 %)	183 (55,5 %)	103 (30,9 %)
Mediaaniaika tapahtumaan (kuukautta)	11,2	27,2	14,9	26,7
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,19 [0,14, 0,27]		0,42 [0,33, 0,54]	
p-arvo (Log-rank-testi, ositettu ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Vasteluku hoidon päättyessä</i>				
Analyysissä mukana olleiden potilaiden lukumäärä	118	238	329	333
Vasteen saaneet (%)	37 (31,4 %)	184 (77,3 %)	214 (65,0 %)	261 (78,4 %)
Ei vastetta saaneet (%)	81 (68,6 %)	54 (22,7 %)	115 (35,0 %)	72 (21,6 %)
Vasteluvun ero (95 %:n luottamusväli)	45,95 [35,6, 56,3]		13,33 [6,4, 20,3]	
p-arvo (khii ² -testi)	< 0,0001		0,0001	
Täydellisen vasteen saaneiden lukumäärä ^c (%)	0 (0,0 %)	53 (22,3 %)	23 (7,0 %)	69 (20,7 %)
<i>Molekulaarinen remissio hoidon päättyessä^d</i>				
Analyysissä mukana olleiden potilaiden lukumäärä	90	168	244	239
MRD-negatiiviset ^e (%)	0 (0 %)	45 (26,8 %)	6 (2,5 %)	61 (25,5 %)
MRD-positiiviset ^f (%)	90 (100 %)	123 (73,2 %)	238 (97,5 %)	178 (74,5 %)
MRD-luvun ero (95 %:n luottamusväli)	26,79 [19,5, 34,1]		23,06 [17,0, 29,1]	

	Vaihe 1a		Vaihe 2	
	Klorambusiili N = 118	Gazyvaro + klorambusiili N = 238	Rituksimabi + klorambusiili N = 330	Gazyvaro + klorambusiili N = 333
	Havainnointiajan mediaani 22,8 kuukautta^g		Havainnointiajan mediaani 18,7 kuukautta^g	
<i>Tapahtumavapaa elinaika</i>				
Potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtuma	103 (87,3 %)	104 (43,7 %)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Ajan mediaani tapahtumaan (kuukautta)	10,8	26,1	14,3	26,1
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,19 [0,14, 0,25]		0,43 [0,34, 0,54]	
p-arvo (Log-rank-testi, ositettu ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Aika uuteen leukemiahoitoon</i>				
Potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtuma	65 (55,1 %)	51 (21,4 %)	86 (26,1 %)	55 (16,5 %)
Mediaaniaika tapahtumaan (kuukautta)	14,8	NR	30,8	NR
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,24 [0,16, 0,35]		0,59 [0,42, 0,82]	
p-arvo (Log-rank-testi, ositettu ^b)	< 0,0001		< 0,0018	
<i>Kokonaiselossaolo</i>				
Potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtuma	57 (48,3 %)	93 (39,1 %)	147 (44,5 %)	121 (36,3 %)
Ajan mediaani tapahtumaan (kuukautta)	66,7	NR	73,1	NR
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
p-arvo (Log-rank-testi, ositettu ^b)	0,0196		0,0245	

Riippumaton arviointitoimikunta: IRC, Independent Review Committee; Tautivapaa elinaika: PFS, progression-free survival; Riskisuhde: HR, Hazard Ratio; Luottamusväli: CI, Confidence Interval; MRD: vähäinen jäännöstauti (Minimal Residual Disease), NR = ei saavutettu (Not Reached)

^a Määritetty ajaksi satunnaistamisesta taudin etenemiseen tai kuolemaan mistä tahansa syystä tutkijan arvion perusteella

^b ositettu lähtötilanteen Binet'n luokituksen mukaan

^c sisältää 11 GClb-ryhmän potilasta, jotka saivat täydellisen vasteen ja joiden luumydin ei ollut korjautunut täysin

^d veri ja luumydin yhteensä

^e MRD-negatiivisuudeksi on määritelty tulos alle 0,0001

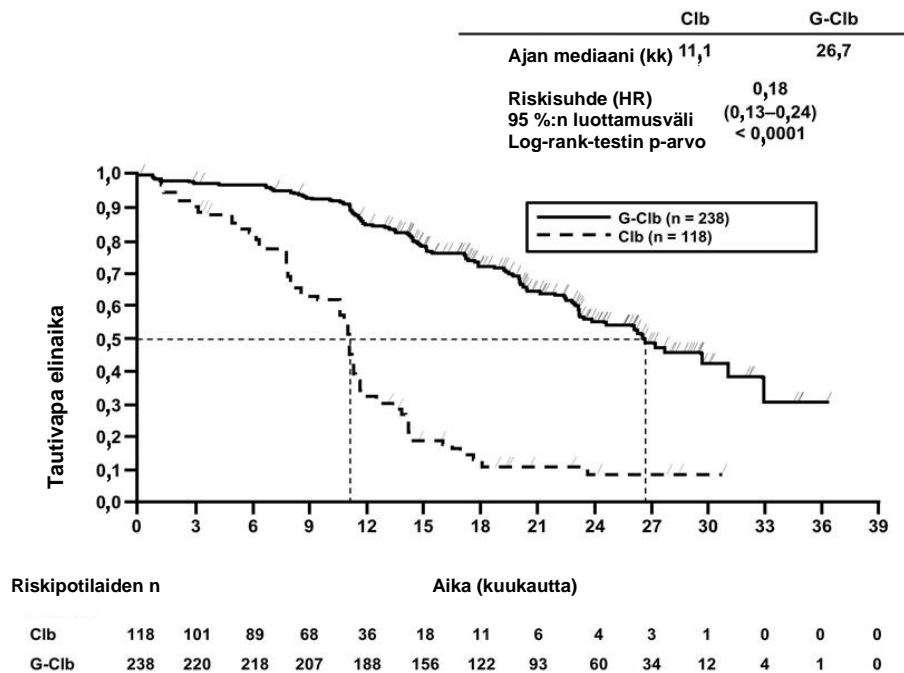
^f sisältää MRD-positiiviset potilaat sekä potilaat, joiden tauti eteni tai jotka kuolivat ennen hoidon päättymistä

^g Kokonaiselossaolon havainnointiajan mediaania koskevat tiedot vastaavat tutkimuksen vaiheessa 1a havainnointiajan mediaania 62,5 kuukautta ja tutkimuksen vaiheessa 2 havainnointiajan mediaania 59,4 kuukautta.

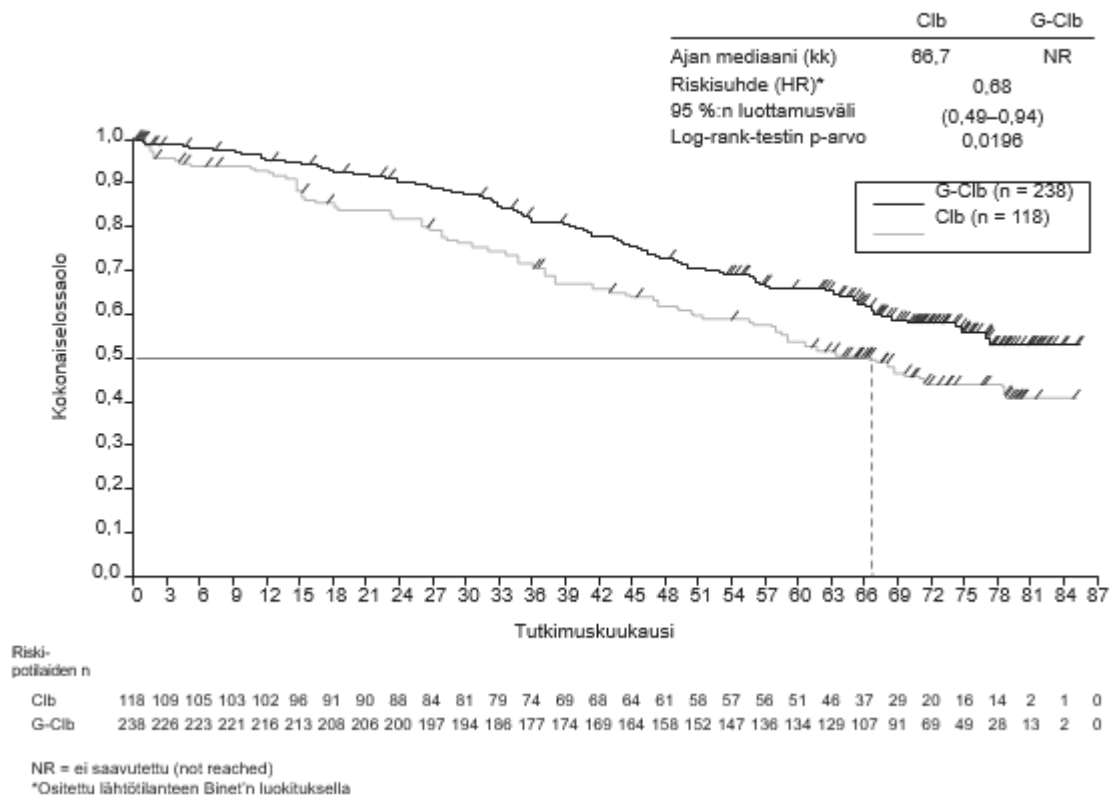
Alaryhmäanalyysien tulokset

Tautivapaan elinajan osajoukkoanalyysin (esim. sukupuoli, ikä, Binet'n luokitus, CrCl, CIRS-pisteet, beeta2-mikroglobuliini, IGVH-status, kromosomipoikkeavuudet, lähtötilanteen lymfosyyttimäärä) tulokset olivat yhdenmukaiset koko hoitoaikeiden mukaisen (Intent-to-Treat) potilasjoukon tulosten kanssa. Taudin etenemisen tai kuoleman riski oli alentunut GClb-hoitoaaran potilaille verrattuna RClb- ja Clb-hoitoaarihin kaikissa potilaiden alaryhmissä lukuun ottamatta alaryhmää, jossa potilaille on 17p deletio. Tässä pienessä alaryhmässä, jossa potilaille on 17p deletio, havaittiin vain positiivinen suuntaus, kun sitä verrattiin Clb-hoitoon (HR=0,42; p=0,0892). R-Clb-hoitoon verrattaessa hyötyä ei havaittu. Taudin etenemisen tai kuoleman riskin alentuminen vaihteli potilasalaryhmissä 92 %:sta 58 %:iin verrattaessa GClb-hoitoa Clb-hoitoon ja 72 %:sta 29 %:iin verrattaessa GClb-hoitoa RClb-hoitoon.

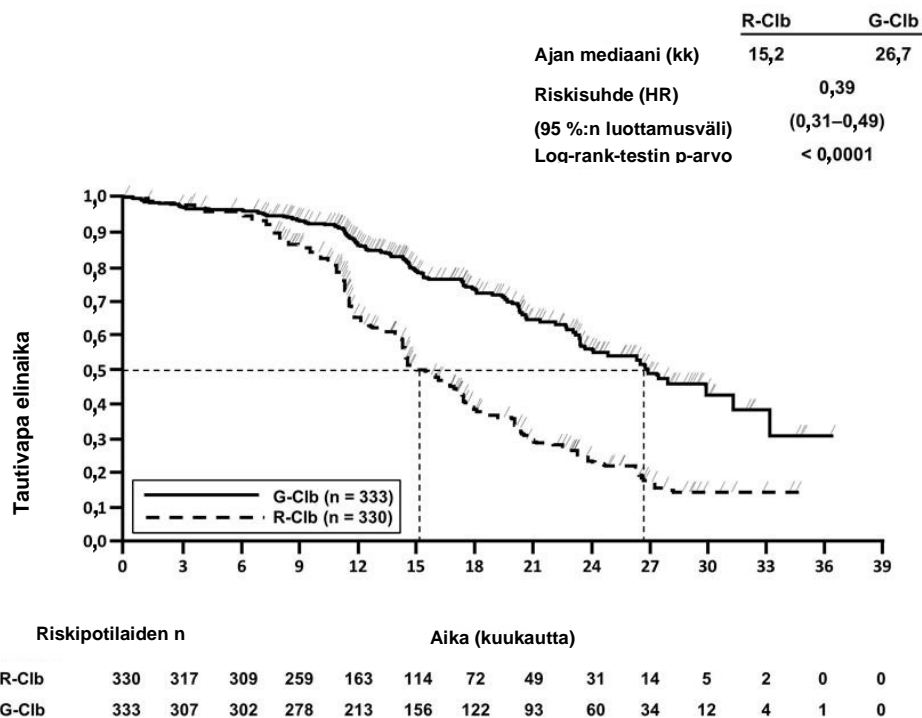
Kuvio 1 Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden tutkijan vaiheessa 1a arvioima taudin etenemismuutoksen ajan Kaplan–Meier-kuvaaja (tutkimus BO21004/CLL11)



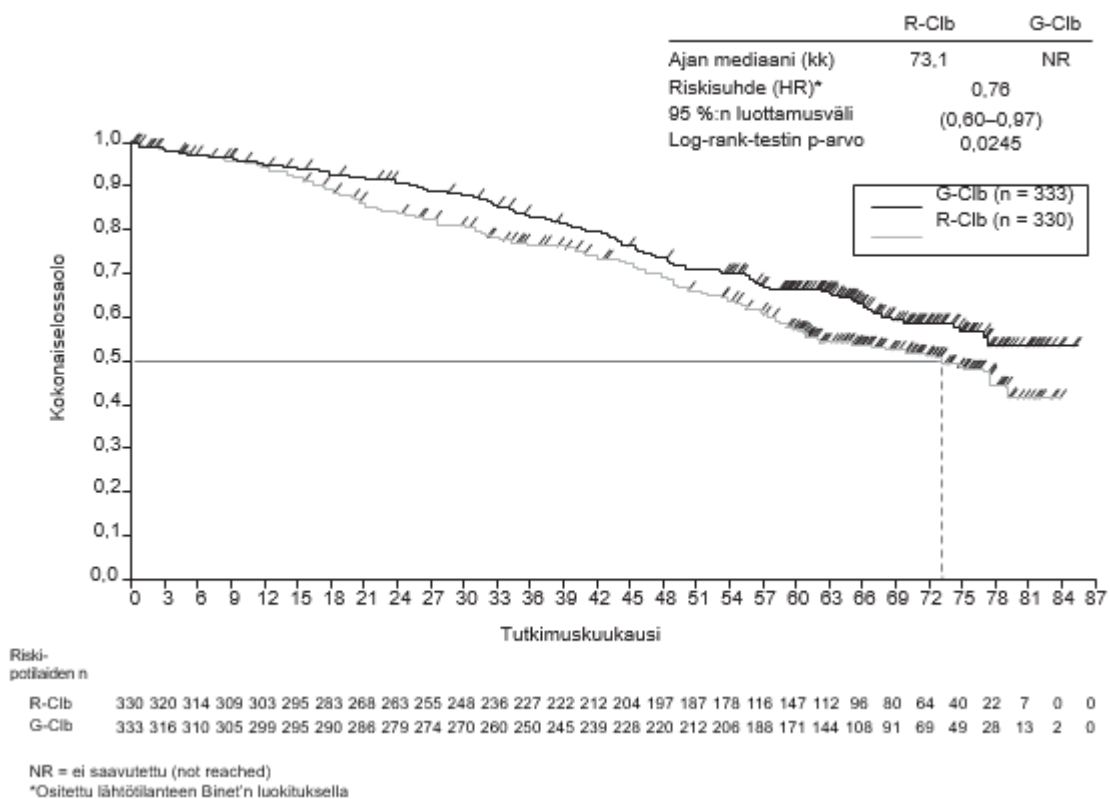
Kuvio 2 Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden vaiheen 1a kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-kuvaaja (tutkimus BO21004/CLL11)



Kuvio 3 Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden tutkijan vaiheessa 2 arvioiman taudin etenemismuutoksen ajan Kaplan–Meier-kuvaaja (tutkimus BO21004/CLL11)



Kuvio 4 Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden vaiheen 2 kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-kuvaaja (tutkimus BO21004/CLL11)



Elämänlaatu

Hoitojakson aikana tehdyissä QLQC30- ja QLQ-CLL-16-kyselyissä ei havaittu merkittäviä eroja minkään osapisteytyksen osalta. Seurantatietoja on vähän, etenkin pelkkää klorambusiilia saaneiden ryhmästä. Elämänlaadussa ei ole tähän mennessä kuitenkaan todettu merkittäviä eroja.

Uupuneisuutta koko hoitojakson aikana spesifisesti koskeneissa terveyteen liittyvissä elämänlaatu-arvioissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa, mikä viittaa siihen, ettei Gazyvaron lisääminen klorambusiilihoitoon lisää potilaan kokemaa uupuneisuutta.

Follikulaarinen lymfooma

Aiemmin hoitamaton follikulaarinen lymfooma (tutkimus BO21223/GALLIUM)

Avoimessa, satunnaistetussa, vaiheen III kliinisessä monikeskustutkimuksessa (BO21223/GALLIUM) arvioitiin 1202 aiemmin hoitamattomaa graduksen 1–3a edennyttä follikulaarista lymfoomaa (levinneisyysaste II ja suuri tautimassa, levinneisyysaste III/IV) sairastanutta potilasta. Levinneisyysasteen 3b follikulaarista lymfoomaa sairastavia potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Gazyvaroa (n = 601 potilasta) tai rituksimabia (n = 601 potilasta) yhdistelmänä solunsalpaajahoidon (bendamustiini, CHOP tai CVP) kanssa, minkä jälkeen täydellisen tai osittaisen vasteen saaneet potilaat saivat ylläpitohoitona Gazyvaroa tai rituksimabia.

Gazyvaroa annettiin 1000 mg:n annoksina infuusiona laskimoon hoitosyklin 1 päivinä 1, 8 ja 15 sekä seuraavien hoitosyklien päivänä 1. Potilaat saivat yhteensä kuusi Gazyvaro-hoitosykliä (28 päivän välein) yhdistelmänä kuuden bendamustiinihoitosyklin kanssa, ja yhteensä kahdeksan Gazyvaro-hoitosykliä (21 päivän välein) annettiin yhdistelmänä kuuden CHOP-hoitosyklin kanssa tai kahdeksan CVP-hoitosyklin kanssa. Gazyvaro annettiin ennen solunsalpaajahoidoa. Kun Gazyvaron kanssa annettiin yhdistelmänä bendamustiinia, sitä annettiin kaikkien hoitosyklien (hoitosykli 1–6) päivinä 1 ja 2 laskimoon annoksina 90 mg/m²/vrk. CHOP- ja CVP-hoitoa annettiin tavanomaisina annoksina. Hoitosyklien 6–8 jälkeen yhdistelmähoitoon solunsalpaajahoidon kanssa vasteen saaneet potilaat saivat Gazyvaro-ylläpitohoitoa 2 kuukauden välein kunnes tauti eteni tai enintään kahden vuoden ajan.

Potilasjoukon demografiset tiedot ja ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä; iän mediaani oli 59 vuotta, 81 % oli valkoihoisia, 53 % oli naisia, 79 %:n FLIPI-pisteet olivat ≥ 2 , ja 7 %:lla oli levinneisyysasteen II (suuri tautimassa), 35 %:lla oli levinneisyysasteen III ja 57 %:lla levinneisyysasteen IV tauti, 44 %:llä oli suuri tautimassa (> 7 cm), 34 %:lla oli lähtötilanteessa vähintään yksi B-oire ja 97 %:n ECOG-suorituskykyluokka oli lähtötilanteessa 0–1. Viisikymmentäseitsemän prosenttia sai bendamustiinia, 33 % sai CHOP-hoitoa, ja 10 % sai CVP-solunsalpaajahoidoa.

Aiemmin hoitamattomaa follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden hoidon tehoa koskevien tulosten yhteenveto esitetään taulukossa 8. Taudin etenemismapaan ajan Kaplan–Meier-käyrät esitetään kuviossa 5.

Taulukko 8 Tutkimuksessa BO21223/ GALLIUM mukana olleilla aiemmin hoitamattomilla folikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla todetun tehon yhteenveto

	Rituksimabi + solunsalpaajahoito, minkä jälkeen rituksimabiylläpitohoito N = 601	Gazyvaro + solunsalpaajahoito, minkä jälkeen Gazyvaro- ylläpitohoito N = 601
	Havainnointiajan mediaani 34 kuukautta	Havainnointiajan mediaani 35 kuukautta
Ensisijainen päätetapahtuma		
Tutkijan arvioima taudin etenenemisvapaa aika[§] (PFS-INV)		
Potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtuma	144 (24,0 %)	101 (16,8 %)
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,66 [0,51, 0,85]	
p-arvo (Log-Rank-testi, ositettu*)	0,0012	
3 vuoden tautivapaan elinajan estimaatti [95 %:n luottamusväli]	73,3 [68,8, 77,2]	80,0 [75,9, 83,6]
Keskeiset päätetapahtumat		
Riippumattoman arviointitoimikunnan arvioima taudin etenenemisvapaa aika (PFS-IRC)		
Potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtuma	125 (20,8 %)	93 (15,5 %)
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,71 [0,54, 0,93]	
p-arvo (Log-Rank-testi, ositettu*)	0,0138	
Aika seuraavaan lymfoomahoitoon[#]		
Potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtuma	111 (18,5 %)	80 (13,3 %)
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,68 [0,51, 0,91]	
p-arvo (Log-Rank-testi, ositettu*)	0,0094	
Kokonaiselossaolo[#]		
Potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtuma	46 (7,7 %)	35 (5,8 %)
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,75 [0,49, 1,17] [†]	
p-arvo (Log-Rank-testi, ositettu*)	0,21 [†]	
Kokonaisvasteluku** induktiohoidon jälkeen[‡] (tutkijan arvioima, TT)[#]		
Vasteen saaneet (%) (CR, PR)	522 (86,9 %)	532 (88,5 %)
Vasteluvun ero (%) [95 %:n luottamusväli]	1,7 % [-2,1 %, 5,5 %]	
p-arvo (Cochran-Mantel-Haenszelin testi)	0,33	

	Rituksimabi + solunsalpaajahoito, minkä jälkeen rituksimabiylläpitohoito N = 601	Gazyvaro + solunsalpaajahoito, minkä jälkeen Gazyvaro- ylläpitohoito N = 601
Täydellinen vaste (Complete Response, CR)	143 (23,8 %)	117 (19,5 %)
Osittainen vaste (Partial Response, PR)	379 (63,1 %)	415 (69,1 %)

Riippumaton arviointiorganisaatio: IRC, Independent Review Committee; Tautivapaa elinaika: PFS, progression-free survival; Riskisuhde: HR, Hazard Ratio; Luottamusväli: CI, Confidence Interval

* Ositustekijät olivat solunsalpaajahoito-ohjelma, follikulaarista lymfoomaa koskeva FLIPI-riskiryhmä, maantieteellinen alue

§ Tämän tehoa koskevan välianalyysin merkitsevyys: 0,012

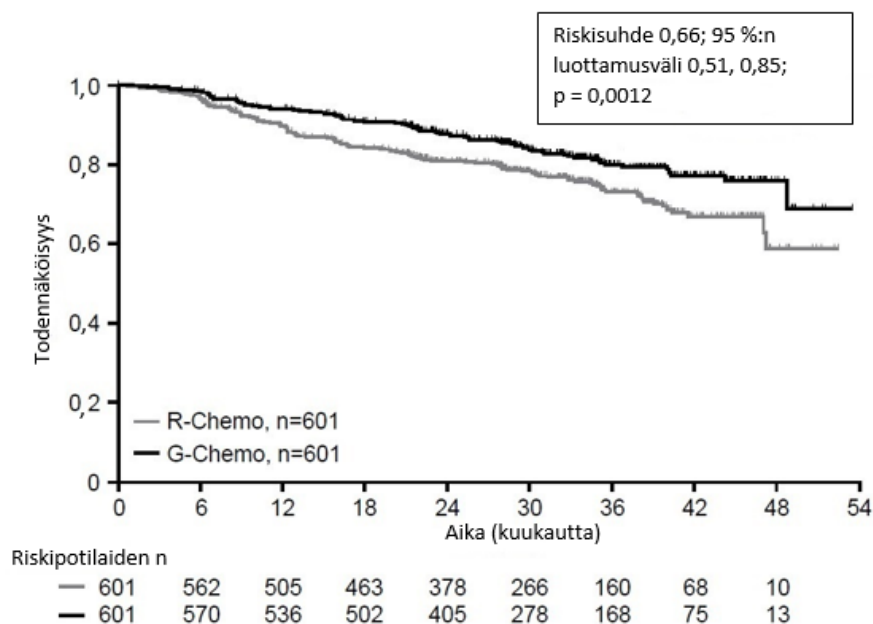
¶ Tiedot eivät ole vielä valmiit. Mediaania ei ollut saavutettu analyysiajankohtana

ei korjattu kerrannaisuuden suhteen

**Arvioitu muokattujen Cheson 2007 -kriteerien mukaisesti

‡ Hoidon aloitusvaiheen päätyminen = induktiovaiheen päätyminen, ei sisällä monoterapiana annettua ylläpitohoitoa

Kuvio 5 Aiemmin hoitamattomia follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden tutkijan arvioima taudin etenemisvapaa ajan Kaplan–Meier-käyrä (tutkimus BO21223/GALLIUM)



R-Chemo: rituksimabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmä, G-Chemo: Gazyvaron ja solunsalpaajahoidon yhdistelmä, riskisuhde: hazard ratio (HR), luottamusväli: confidence interval (CI)

Alaryhmäanalyysien tulokset

Alaryhmäanalyysien tulokset (ei korjattu kerrannaisuuden suhteen) olivat yleensä yhdenmukaiset follikulaarista lymfoomaa sairastavan potilasjoukon tulosten kanssa, mikä tukee kokonaistulosten osoitusvoimaa. Arvioituja alaryhmiä olivat IPI, FLIPI, suuri tautimassa, lähtötilanteen B-oireet, Ann Arbor -levinneisyysaste ja lähtötilanteen ECOG-toimintakykyasteet. Potilaille, joiden FLIPI-pisteet olivat 0–1 (pieni riski), ei havaittu eroa Gazyvaron ja solunsalpaajahoidon yhdistelmän ja rituksimabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmän välillä (tutkijan arvioiman taudin etenemisvapaan ajan riskisuhde 1,17 [95 %:n luottamusväli 0,63; 2,19], 40 taudin etenemisvapaan ajan tapahtumaa). Tässä osajoukossa oli 21 % (253/1202) follikulaarista lymfoomaa koskeneesta hoitoaikeen mukaisesta (ITT) potilasjoukosta, ja siinä todettiin 16,3 % (40/245) taudin etenemisvapaan ajan tapahtumista. Eri solunsalpaajahoidoista (bendamustiini, CHOP ja CVP) tehdyt taudin etenemisvapaan ajan eksploraatiiviset alaryhmäanalyysit olivat yhdenmukaiset Gazyvaron ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneen potilasjoukon tulosten kanssa. Havaitut riskisuhteet olivat seuraavat: CHOP (n = 398): riskisuhde 0,77 (95 %:n luottamusväli: 0,50, 1,20), CVP (n = 118): riskisuhde 0,63 (95 %:n luottamusväli: 0,32, 1,21) ja bendamustiini (n = 686): riskisuhde 0,61 (95 %:n luottamusväli: 0,43, 0,86).

Potilaiden raportoimat hoitotulokset

Kummankin hoitoryhmän potilaat kokivat hoidon ja seurannan aikana kerättyjen FACT-Lym-kyselyjen perusteella, että lymfoomaan liittyvät oireet olivat lieventyneet kliinisesti merkittävästi, joksi määriteltiin lymfoomaa koskevalla ala-asteikolla mitattujen pisteiden suureneminen ³ 3 pistettä lähtötilanteesta, FACT Lym TOI -pisteiden suureneminen ³ 6 pistettä lähtötilanteesta ja FACT Lym -kokonaispisteiden suureneminen ³ 7 pistettä lähtötilanteesta. EQ-5D-utiliteettipisteet olivat samankaltaiset lähtötilanteessa, hoidon aikana ja seurannassa. Terveysten liittyvää elämänlaatua (HRQOL) ja terveydentilaa osoittavissa mittareissa ei todettu merkittäviä eroja hoitoryhmien välillä.

Koska tutkimusasetelma oli avoin, potilaiden raportoimia hoitotuloksia pitää tulkita varoen.

Follikulaarista lymfoomaa sairastavat potilaat, jotka eivät saaneet vastetta rituksimabihoitoon tai rituksimabia sisältävään hoito-ohjelmaan tai joiden tauti eteni tällaisen hoidon aikana tai viimeistään 6 kuukauden kuluessa tällaisesta hoidosta (tutkimus GAO4753g/GADOLIN).

Avoimessa, satunnaistetussa, vaiheen III kliinisessä monikeskustutkimuksessa (GAO4753g/GADOLIN) oli mukana 396 hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavaa potilasta, jotka eivät olleet saaneet vastetta rituksimabihoitoon tai rituksimabia sisältävän hoidon (mukaan lukien rituksimabimonoterapia osana induktio- tai ylläpitohoitoa) aikana tai joiden tauti oli edennyt 6 kuukauden kuluessa tällaisen hoidon viimeisestä annoksesta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko pelkästään bendamustiinia (B) (n = 202) tai Gazyvaron ja bendamustiinin yhdistelmää (G+B) (n = 194) kuuden 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin ajan. Gazyvaron ja bendamustiinin yhdistelmää (G+B) saaneen ryhmän potilaat, joiden tauti ei edennyt (eli potilas oli saanut täydellisen tai osittaisen vasteen tai potilaan tauti oli stabiili) induktiohoidon päättyessä, jatkoivat Gazyvaro-ylläpitohoitoa kerran kahdessa kuukaudessa kahden vuoden ajan tai kunnes tauti eteni (sen mukaan kumpi ehdoista täyttyi ensin). Potilaat ositettiin alueen, hidaskasvuisen non-Hodgkin-lymfooman alatyypin (follikulaarinen versus ei-follikulaarinen), rituksimabihoitoon reagoimattomuuteen liittyvien ominaisuuksien (reagoimaton aiempaan rituksimabimonoterapiaan tai rituksimabin käyttöön yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa) ja potilaan aiemmin saamien hoitojen lukumäärän (≤ 2 versus > 2) perusteella.

Potilaiden demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä (iän mediaani 63 vuotta, suurin osa valkoihoisia [88 %] ja miehiä [58 %]). Useimmat potilaat sairastivat follikulaarista lymfoomaa (81 %). Mediaaniaika alkuperäisestä diagnoosista oli 3 vuotta ja aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli 1–10); 44 % potilaista oli saanut yhtä aiempaa hoitoa ja 34 % potilaista oli saanut kahta aiempaa hoitoa.

Gazyvaro annettiin infuusiona laskimoon annoksena 1000 mg hoitosyklin 1 päivinä 1, 8 ja 15 sekä hoitosyklien 2–6 päivänä 1, ja jos potilaan tauti ei edennyt, kerran kahdessa kuukaudessa kahden vuoden ajan tai kunnes tauti eteni (sen mukaan kumpi ehdoista täyttyi ensin). Bendamustiini annettiin

laskimoon kaikkien hoitosyklien (hoitosykli 1–6) päivinä 1 ja 2 annoksena 90 mg/m²/vrk, kun se annettiin yhdistelmänä Gazyvaron kanssa, tai annoksena 120 mg/m²/vrk, kun sitä annettiin yksinään. Gazyvaron ja bendamustiinin yhdistelmällä hoitoa saaneista potilaista 79,4 % sai kaikki kuusi hoitosykliä verrattuna 66,7 %:iin bendamustiinia saaneessa potilasryhmässä.

Riippumattoman arviointitoimikunnan arvioon perustunut ensisijainen analyysi osoitti, että taudin etenemisen tai kuoleman riski väheni tilastollisesti merkitsevästi 45 % hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat Gazyvaron ja bendamustiinin yhdistelmää ja sen jälkeen Gazyvaroa ylläpitohoitona, verrattuna pelkkää bendamustiinia saaneisiin potilaisiin. Hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavien ryhmässä havaittuun taudin etenemisen tai kuoleman alentuneeseen riskiin vaikuttavat follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden tulokset. Suurin osa tutkimuksen GAO4753g potilaista sairasti follikulaarista lymfoomaa (81,1 %). Follikulaarista lymfoomaa sairastavan potilasjoukon tehon tulokset, jotka on saatu ensisijaisesta analyysistä, esitetään taulukossa 9 sekä kuvioissa 6 ja 8. Potilaista 11,6 %:lla oli marginaalivyöhykkeen lymfooma ja 7,1 %:lla oli pienilymfosyyttinen lymfooma. Riippumattoman arviointitoimikunnan arvioiman tautivapaan elinajan riskisuhde muuta kuin follikulaarista lymfoomaa sairastavassa potilasjoukossa oli 0,94 (95 %:n luottamusväli: 0,49; 1,90). Tehosta marginaalivyöhykkeen lymfoomaa tai pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavissa potilasjoukoissa ei voida tehdä varmoja päätelmiä.

Loppuanalyysissa havainnointiajan mediaani oli follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden B-haarassa 45,9 kuukautta (vaihteluväli: 0–100,9 kuukautta) ja G+B-haarassa 57,3 kuukautta (vaihteluväli: 0,4–97,6 kuukautta), ollen B-haarassa 25,6 kk ja G+B-haarassa 35,2 kk pidempi kuin ensisijaisessa analyysissä. Loppuanalyysissa raportoitiin vain tutkijan arvioimat päätetapahtumat, sillä riippumattoman arviointitoimikunnan arviot eivät jatkuneet. Tutkijan arvioimat tehon tulokset olivat kaiken kaikkiaan yhdenmukaiset ensisijaisen analyysin havaintojen kanssa. Follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden kokonaiselossaolo pysyi stabiilina seuranta-ajan ollessa pidempi (ks. kuva 7); kuoleman riskin riskisuhde oli 0,71 (95 %:n luottamusväli: 0,51; 0,98).

Taulukko 9 Tutkimuksessa GAO4753g/GADOLIN follikulaarista lymfoomaa[#] sairastavilla potilailla todetun tehon ensisijaisen analyysin yhteenveto

	Bendamustiini N = 166	Gazyvaro + bendamustiini, minkä jälkeen Gazyvaro- ylläpitohoito N = 155
	Havainnointiajan mediaani: 20 kuukautta	Havainnointiajan mediaani: 22 kuukautta
Follikulaarista lymfoomaa sairastavan potilasjoukon ensisijainen päätetapahtuma		
Riippumattoman arviointitoimikunnan arvioima taudin etenenemisvapaa aika (PFS-IRC)		
Potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtuma	90 (54,2 %)	54 (34,8 %)
Mediaaniaika tapahtumaan (kuukautta, 95 %:n luottamusväli)	13,8 (11,4, 16,2)	NR (22,5, -)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,48 (0,34, 0,68)	
p-arvo (Log-rank-testi, ositettu*)	< 0,0001	
Toissijaiset päätetapahtumat		
Tutkijan arvioima taudin etenenemisvapaa aika (PFS-INV)		
Potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtuma	102 (61,4 %)	62 (40,0 %)
Mediaaniaika tapahtumaan (kuukautta, 95 %:n luottamusväli)	13,7 (11,0, 15,5)	29,2 (17,5, -)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,48 (0,35, 0,67)	
p-arvo (Log-rank-testi, ositettu*)	< 0,0001	
Paras kokonaisvaste (BOR) (riippumattoman arviointitoimikunnan arvio)[§]		
Analysissa mukana olleiden potilaiden lukumäärä	161	153
Vasteen saaneet (%) (täydellinen/osittainen vaste)	124 (77,0 %)	122 (79,7 %)
Vasteluvun ero (95 %:n luottamusväli)	2,72 (-6,74, 12,18)	
p-arvo (Cochran-Mantel-Haenszelin testi)	0,6142	
Täydellisen vasteen saaneiden lukumäärä (%)	31 (19,3 %)	24 (15,7 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lukumäärä (%)	93 (57,8 %)	98 (64,1 %)
Potilaiden lukumäärä, joiden tauti stabiili (%)	18 (11,2 %)	13 (8,5 %)

	Bendamustiini N = 166	Gazyvaro + bendamustiini, minkä jälkeen Gazyvaro- ylläpitohoito N = 155
	Havainnointiajan mediaani: 20 kuukautta	Havainnointiajan mediaani: 22 kuukautta
Vasteen kesto aika (DOR) (riippumattoman arviointitoimikunnan arvio)		
Analyysissä mukana olleiden potilaiden lukumäärä	127	122
Potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtuma	74 (58,3 %)	36 (29,5 %)
Vasteen kestoajan mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	11,9 (8,8, 13,6)	NR (25,4, -)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,36 (0,24, 0,54)	
Kokonaiselossaolo (keskeneräiset tiedot)		
Potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtuma	36 (21,7 %)	25 (16,1 %)
Mediaaniaika tapahtumaan (kuukautta)	NR	NR
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,71 (0,43, 1,19)	
p-arvo (Log-rank-testi, ositettu*)	0,1976	

Riippumaton arviointitoimikunta: IRC, Independent Review Committee; Tautivapaa elinaika: PFS, progression-free survival

NR = ei saavutettu (Not reached)

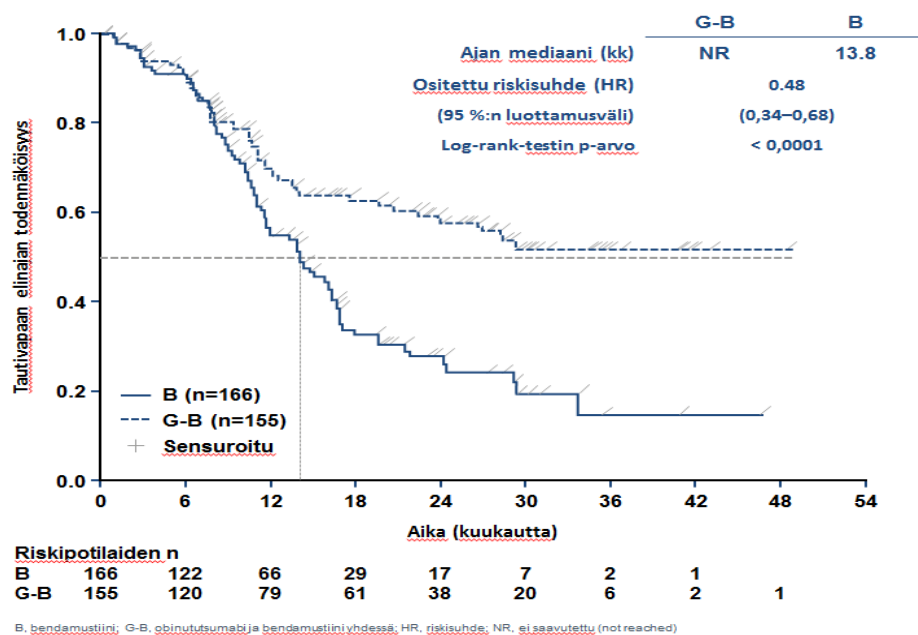
Follikulaarista lymfoomaa sairastavat potilaat, jotka eivät saaneet vastetta rituksimabihoitoon tai rituksimabia sisältävään hoito-ohjelmaan tai joiden tauti eteni tällaisen hoidon aikana tai viimeistään 6 kuukauden kuluessa tällaisesta hoidosta

*Analyysissä käytetyt ositteet olivat rituksimabihoitoon reagoimattomuuteen liittyvät ominaisuudet (rituksimabi monoterapiana vs. rituksimabi yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa) ja aiemmat hoidot (≤ 2 vs > 2).

Tutkimuksen ositteena käytettiin myös sitä, sairastiko potilas follikulaarista vai ei-follikulaarista lymfoomaa, mutta se ei soveltunut ositteeksi follikulaarista lymfoomaa sairastavan potilasjoukon analyysiin.

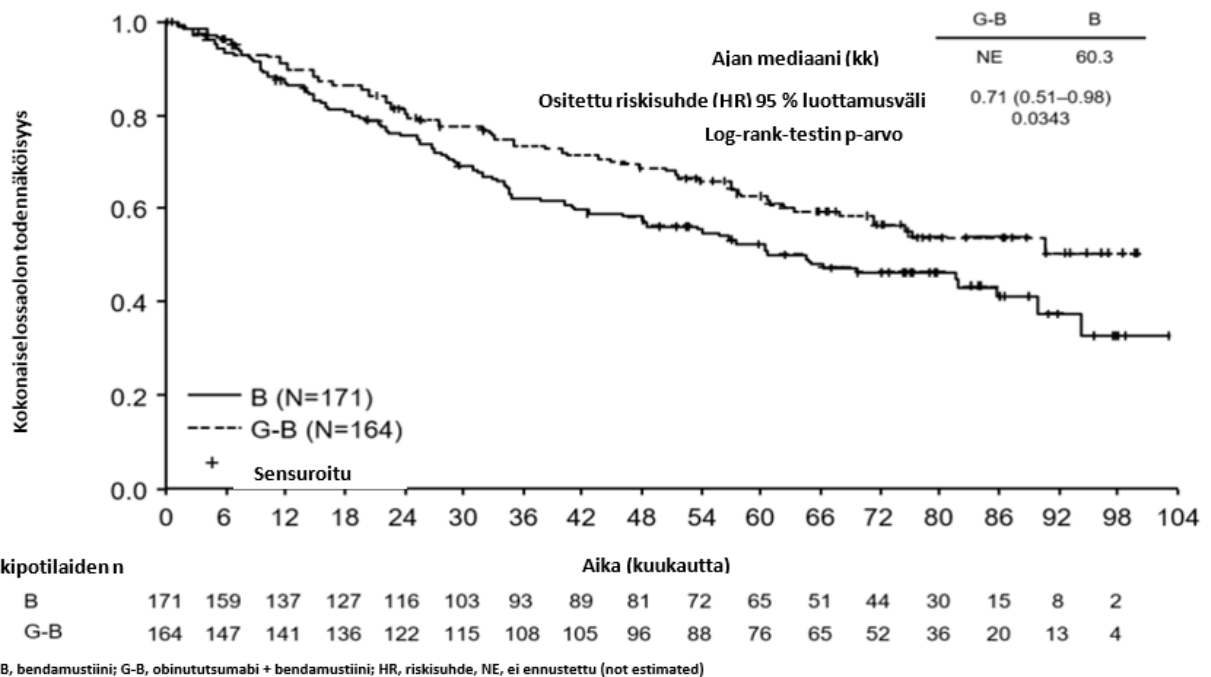
§ Paras vaste 12 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta

Kuvio 6 Follikulaarista lymfoomaa[#] sairastavien potilaiden riippumattoman arviointitoimikunnan arvioiman tautivapaan elinajan Kaplan-Meier-kuvaaja (tutkimus GAO4753g/GADOLIN)



[#] Follikulaarista lymfoomaa sairastavat potilaat, jotka eivät saaneet vastetta rituksimabihoitoon tai rituksimabia sisältävään hoito-ohjelmaan tai joiden tauti eteni tällaisen hoidon aikana tai viimeistään 6 kuukauden kuluessa tällaisesta hoidosta

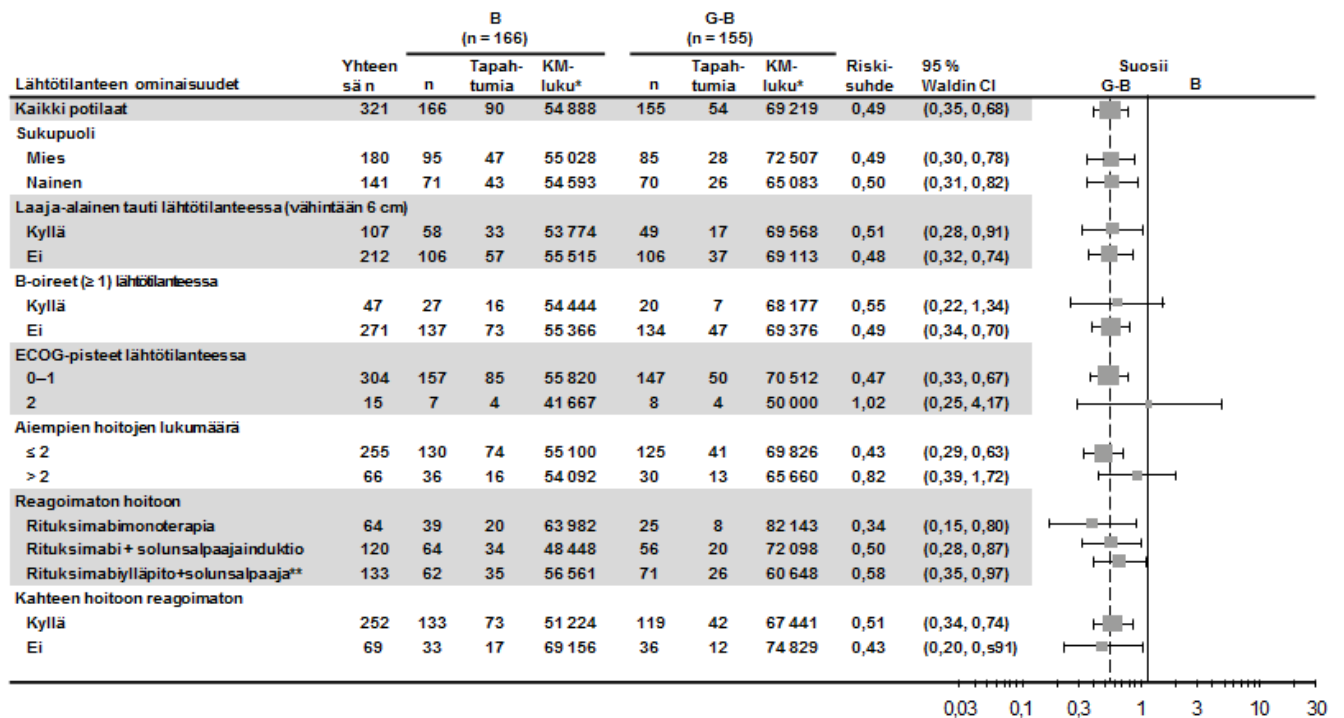
Kuvio 7 Follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden kokonaiselossaolon loppuanalyysin Kaplan-Meier-kuvaaja (tutkimus GAO4753g/GADOLIN)



Osajoukkoanalyysin tulokset

Osajoukkoanalyysien tulokset olivat yleisesti ottaen yhdenmukaiset follikulaarista lymfoomaa sairastavan potilasjoukon tulosten kanssa, mikä tukee kokonaistulosten vakautta.

Kuvio 8 Riippumattoman arviointitoimikunnan follikulaarista lymfoomaa[#] sairastavien potilaiden osajoukoittain arvioima taudin etenemismvapaa aika* (tutkimus GAO4753g/GADOLIN)



Osittamaton riskisuhde on esitetty. X-akselissa logaritmiasteikko.

B: bendamustiini; *1 vuoden KM-luku; CI: luottamusväli (confidence interval); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-B: obinutsumabin ja bendamustiinin yhdistelmä; KM: Kaplan-Meier; ** Rituksimabiylläpitohoito solunsalpaajahoidon induktion jälkeen

*Hoitotavan mukaisella (intent-to-treat, ITT) potilasjoukolla tehdyt ennalta määritellyt analyysit toistettiin follikulaarista lymfoomaa sairastavalla potilasjoukolla; kaksinkertaisesti hoitoon reagoimattomien (eli ei vastetta tai taudin eteneminen alkuperäistä lääkeainetta sisältävän hoito-ohjelman aikana tai 6 kuukauden kuluessa tällaisen hoidon viimeisestä annoksesta) potilaiden statuksen analyysi oli eksploratiivinen.

[#] Follikulaarista lymfoomaa sairastavat potilaat, jotka eivät saaneet vastetta rituksimabihoitoon tai rituksimabiä sisältävään hoito-ohjelmaan tai joiden tauti eteni tällaisen hoidon aikana tai viimeistään 6 kuukauden kuluessa tällaisesta hoidosta

Potilaiden raportoimat hoitotulokset

Koska tutkimusasetelma oli avoin, potilaiden raportoimia hoitotuloksia pitää tulkita varoen. Terveysten liittyvä elämänlaatu oli hoidon ja seurantajaksojen aikana kerättyjen FACT-Lym-kyselyn ja EQ-5D-indeksiasteikon perusteella yleensä säilynyt pivotaalitutkimuksessa ennallaan eikä hoitoryhmien välillä ollut merkittäviä eroja. Gazyvaron lisääminen follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden bendamustiinihoitoon hidasti kuitenkin FACT-Lym TOI -pisteillä mitattua terveyteen liittyvän elämänlaadun huononemista 2,2 kuukaudella (mediaani bendamustiinihoidossa 5,6 kuukautta versus Gazyvaron ja bendamustiinin yhdistelmähoidossa 7,8 kuukautta, riskisuhde = 0,83; 95 %:n luottamusväli: 0,60, 1,13).

Immunogeenisyys

Immunogeenisyysmäärittelytulokset riippuvat huomattavassa määrin useista tekijöistä, kuten määrittelyn herkkyydestä ja spesifisyydestä, määrittelymenetelmästä, määrittelyn luotettavuudesta verenkierron olevien Gazyvaro/vasta-ainemäärien suhteen, näytteiden käsittelystä, näytteenoton ajankohdasta, samanaikaisesti käytetyistä lääkkeistä ja perussairaudesta. Vasta-aineiden ilmaantuvuuden vertailu Gazyvaro-valmisteeseen ja muiden valmisteiden välillä saattaa näistä syistä olla harhaanjohtava.

Potilailta tutkittiin kroonista lymfaattista leukemiaa koskeneessa pivotaalitutkimuksessa BO21004/CLL11 useana eri ajankohtana Gazyvaron lääkevasta-aineet (anti-therapeutic antibodies,

ATA). Gazyvaro-hoitoa saaneista 140 potilaasta kahdeksan potilaan testitulokset olivat positiivisia, ja kuudesta potilaasta kaksi todettiin hoidon aloitusvaiheeseen 12 kuukauden seurannan jälkeen lääkivasta-ainepositiivisiksi. Yhdelläkään näistä potilaista ei esiintynyt anafylaktisia tai yliherkkyysoireita, joiden olisi katsottu liittyneen lääkivasta-aineisiin, eikä niiden katsottu vaikuttaneen kliiniseen vasteeseen.

Tutkimuksessa GAO4753g/GADOLIN hoitoa saaneilla hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla ei havaittu lähtötilanteen jälkeen ihmisen antihumaanivasta-aineita (HAHA). Tutkimuksen BO21223/GALLIUM induktiohoidon päättyessä ihmisen antihumaanivasta-aineita oli kehittynyt yhdelle potilaalle 565 potilaasta (0,2 % potilaista, joita arvioitiin lähtötilanteen jälkeen). Ihmisen antihumaanivasta-aineiden kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta mahdollista korrelaatiota ihmisen antihumaanivasta-aineiden ja sairauden kliinisen kulun välillä ei voida sulkea pois.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Gazyvaro-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien kroonisen lymfaattisen leukemian ja follikulaarisen lymfooman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Vaiheen I, vaiheen II ja vaiheen III tutkimuksissa obinututsumabia pelkästään tai yhdistelmänä solunsalpaajien kanssa saaneiden 469 hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa, 342 kroonista lymfaattista leukemiaa ja 130 diffuusua suurisoluista B-solulymfoomaa sairastaneiden potilaiden farmakokineettisten tietojen analysoimiseksi kehitettiin populaatiofarmakokineettinen malli.

Imeytyminen

Obinututsumabi annetaan laskimoon, joten imeytyminen ei ole oleellista. Muita antoreittejä ei ole tutkittu. Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella hoitosyklin 6 päivänä 1 kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille annetun infuusion jälkeinen C_{\max} -arvon arvioitu mediaani oli 465,7 µg/ml ja AUC(τ)-arvo oli 8961 µg•vrk/ml, ja hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavien potilaiden C_{\max} -arvon arvioitu mediaani oli 539,3 µg/ml ja AUC(τ)-arvo oli 10956 µg•vrk/ml.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus keskitilassa (kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla 2,98 l ja hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla 2,97 l) on laskimoon tapahtuneen annon jälkeen lähellä seerumin tilavuutta, mikä osoittaa, että jakautuminen rajoittuu pääasiassa plasmaan ja kudospaineväliin.

Biotransformaatio

Obinututsumabin metaboliaa ei ole tutkittu suoraan. Vasta-aineet puhdistuvat lähinnä katabolian kautta.

Eliminaatio

Obinututsumabin puhdistuma on kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla noin 0,11 l/vrk ja hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla 0,08 l/vrk, ja eliminaation puoliintumisajan ($t_{1/2}$) mediaani on kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla 26,4 vuorokautta ja hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla 36,8 vuorokautta. Obinututsumabin eliminaatio koostuu kahdesta rinnakkaisesta reitistä, jotka kuvaavat puhdistumaa, lineaarista puhdistumareittiä ja epälineaarista puhdistumareittiä, joka muuttuu ajan funktiona. Epälineaarinen ajan suhteen muuttuva puhdistumareitti on vallitseva hoidon alussa ja on siten pääasiallinen puhdistumareitti. Kun hoitoa jatketaan, tämän reitin merkitys vähenee ja lineaarinen

puhdistumareitti muuttuu vallitsevaksi. Tämä viittaa lääkkeen kohdevälitteiseen jakautumiseen (target mediated drug disposition, TMDD), kun alkuvaiheen CD20-solurunsaus aiheuttaa nopeasti obinututsumabin poistumisen verenkierrosta. Kun suurin osa CD20-soluista on sitoutunut obinututsumabiin, lääkkeen kohdevälitteisen jakautumisen vaikutus farmakokinetiikkaan minimoituu.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä havaittiin sukupuolen olevan kovariaatti, mikä selittää osan potilaiden välisestä vaihtelusta, sillä miehillä vakaan tilan puhdistuma (CL_{ss}) on 22 % ja jakautumistilavuus (V) on 19 % suurempi. Populaatioanalyysin tulokset ovat kuitenkin osoittaneet, että erot altistuksessa eivät ole merkittäviä (kun kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien naisten AUC:n arvioitu mediaani on 11282 µg•vrk/ml ja C_{max}-arvo on 578,9 µg/ml ja miesten AUC:n arvioitu mediaani on 8451 µg•vrk/ml ja C_{max}-arvo on 432,5 µg/ml hoitosykliä 6, ja hidaskasvuista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavien naisten AUC on 13172 µg•vrk/ml ja C_{max}-arvo on 635,7 µg/ml ja miesten AUC on 9769 µg•vrk/ml ja C_{max}-arvo on 481,3 µg/ml), mikä viittaa siihen, että annosta ei tarvitse sukupuolen perusteella muuttaa.

Läkkäät potilaat

Obinututsumabin populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei ikä vaikuta obinututsumabin farmakokinetiikkaan. Obinututsumabin farmakokinetiikassa ei havaittu merkittäviä eroja < 65-vuotiaiden (n = 375), 65–75-vuotiaiden (n = 265) ja > 75-vuotiaiden (n = 171) potilaiden välillä.

Pediatriiset potilaat

Obinututsumabin farmakokinetiikan selvittämiseksi ei ole tehty tutkimuksia pediatriisilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Obinututsumabin populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei kreatiniinipuhdistuma vaikuta obinututsumabin farmakokinetiikkaan. Obinututsumabin farmakokinetiikka oli lievää (CrCl 50–89 ml/min, n = 464) tai keskivaikeaa (CrCl 30–59 ml/min, n = 106) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CrCl ³ 90 ml/min, n = 383). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCl 15–29 ml/min) sairastavista potilaista on vähän (n = 8) farmakokineettisiä tietoja eikä annossuosituksia voida antaa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty varsinaisia farmakokineettisiä tutkimuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Obinututsumabin karsinogeenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty tutkimuksia.

Obinututsumabin hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten tutkimiseksi ei ole tehty spesifisiä eläinkokeita. Obinututsumabilla ei esiintynyt cynomolgus-apinoilla tehdyissä toistuvan annoksen toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa haittavaikutuksia urosten ja naaraiden lisääntymiselimiin.

Tiineillä cynomolgus-apinoilla tehty tehostettu pre- ja postnataalista kehitystä (enhanced pre and postnatal development, ePPND) koskeva toksisuustutkimus ei viitanut teratogeenisiin vaikutuksiin. Kahdennestakymmenennestä parittelun jälkeisestä päivästä synnytykseen saakka viikoittain annetut obinututsumabiannokset aiheuttivat imeväisikäisille apinoille kuitenkin täydellisen B-solupuutoksen, kun laskimoon viikoittain annetut obinututsumabiannokset olivat 25 mg/kg ja 50 mg/kg (C_{max}- ja AUC-arvojen perusteella 2–5-kertainen altistus kliiniseen altistukseen verrattuna). Jälkeläisten altistus 28. syntymän jälkeisenä päivänä viittaa siihen, että obinututsumabi pystyy läpäisemään veri-istukkaeseen. Pitoisuudet jälkeläisen seerumissa 28. syntymän jälkeisenä päivänä olivat samansuuruisia kuin pitoisuudet emon seerumissa, vaikka pitoisuudet maidossa olivat samana päivänä

hyvin pieniä (alle 0,5 % vastaavista pitoisuuksista emon seerumissa), mikä viittaa siihen, että jälkeläisen altistuksen on pitänyt tapahtua kohdussa. B-solumäärä palautui normaaliksi ja immunologiset toiminnot korjautuivat 6 kuukauden kuluessa syntymästä.

Cynomolgus-apinoilla tehdyssä 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa havaittiin yliherkkyysoireita, ja ne liittyivät cynomolgus-apinoiden elimistön tunnistamaan vieraaseen humanisoituun vasta-aineeseen (0,7–6 -kertainen kliininen altistus perustuen ns. steady state C_{max} - ja AUC-arvoihin viikoittaisten annosten 5, 25 ja 50 mg/kg jälkeen). Löydöksiä olivat akuutit anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot sekä immuunikompleksivälitteisiin yliherkkyysoireisiin sopivat systeemiset tulehdukset ja infiltraatit, kuten arteriitti/periarteriitti, glomerulonefriitti ja herakalvon/ulkokalvon tulehdus. Nämä reaktiot johtivat 6/36 obinutsumabilla hoidetun eläimen ennalta suunnittelemtomaan lopettamiseen valmisteen annon ja toipumisjakson aikana. Tällaiset muutokset olivat osittain korjaantuvia. Ihmisellä ei ole havaittu munuaistoksisuutta, jolla olisi syy-yhteys obinutsumabiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Trehaloosidihydraatti
Poloksameeri 188
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Laimentamisen jälkeen

Kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektiooliukseen pitoisuuteen 0,4 mg/ml – 20 mg/ml laimentamisen jälkeen on osoitettu 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ja tämän jälkeen 48 tuntia (infuusioaika mukaan lukien) ≤ 30 °C:ssa.

Käyttövalmis infuusioliuos tulisi mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

40 ml konsentraattia 50 ml:n injektiopullossa (kirkasta tyypin I lasia), jossa tulppa (butyylikumia). Pakkauskoko 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimennusohjeet

Terveydenhuollon ammattilaisen pitää saattaa Gazyvaro käyttökuuntoon aseptista tekniikkaa noudattaen. Älä ravista injektiopulloa.

Kroonisen lymfaattisen leukemian hoitosykli 2–6 ja follikulaarisen lymfooman kaikki hoitosykli
Vedä injektiopullostaa 40 ml konsentraattia ja laimenna se 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta sisältävään polyvinyylkloridi (PVC) -infuusiopussiin tai PVC:tä sisältämättömään polyolefiini-infuusiopussiin.

Pelkästään kroonisen lymfaattisen leukemian hoitosykli 1

Jotta hoidon alussa annettavan 1000 mg:n annoksen antamiseen tarvittavat kaksi infuusiopussia voidaan tunnistaa, käyttöön suositellaan ottamaan erikokoiset infuusiopussit, jotta hoitosyklin 1 päivänä 1 annettava 100 mg:n annos voidaan erottaa hoitosyklin 1 päivänä 1 (jatkettu infuusio) tai päivänä 2 annettavasta 900 mg:n annoksesta. Valmista kaksi infuusiopussia vetämällä injektiopullostaa 40 ml konsentraattia ja laimentamalla 4 ml 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta PVC-infuusiopussissa tai PVC:tä sisältämättömässä polyolefiinipussissa ja loput 36 ml 250 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta PVC-infuusiopussissa tai PVC:tä sisältämättömässä polyolefiinipussissa. Merkitse infuusiopussit selkeästi. Infuusiopussien säilytys, ks. kohta 6.3.

Annettava Gazyvaro-annos	Tarvittava määrä Gazyvaro-konsentraattia	PVC-infuusiopussin tai PVC:tä sisältämättömän polyolefiini-infuusiopussin koko
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Älä käytä muita laimentimia, kuten glukoosia (5 %) sisältävää liuosta (ks. kohta 6.2).

Pussia on käännettävä varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi, jotta vältetään liiallinen vaahdonmuodostus. Laimennettua liuosta ei saa ravistaa eikä se saa jäätyä.

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkistettava ennen antoa silmämääräisesti, ettei niissä ole hiukkasia ja värimuutoksia havaittavissa.

Yhteensopimattomuutta ei ole havaittu pitoisuuksiin 0,4 mg/ml – 20,0 mg/ml laimennetun Gazyvaron ja 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen sekä

- PVC-, polyeteeni- (PE), polypropeeni- tai polyolefiini-infuusiopussien välillä
- PVC-, polyuretaani- (PUR) tai PE-infusionantolaitteiden välillä
- valinnaisen letkunsisäisen suodattimen valmisteen kanssa kosketuksiin joutuvien polyeetterisulfoni (PES) -pintojen, polykarbonaatista (PC) valmistetun 3-tiehanan ja polyeetteriuretaanista (PEU) valmistettujen katetrien välillä.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/937/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. heinäkuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. huhtikuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
SAKSA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gazyvaro 1000 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
obinututsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 40 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 1000 mg obinututsumabia, mikä vastaa ennen laimentamista pitoisuutta 25 mg/ml

3. LUETTELO APUAINEISTA

Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Trehaloosidihydraatti
Poloksameeri 188
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1000 mg/40 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Laskimoon laimentamisen jälkeen
Älä ravista injektiopulloa

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäättyä
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/937/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Gazyvaro 1000 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
obinututsumabi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Laskimoon laimentamisen jälkeen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1000 mg/40 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Gazyvaro 1000 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten obinututsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Gazyvaro on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Gazyvaroa
3. Miten Gazyvaroa annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gazyvaron säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Gazyvaro on ja mihin sitä käytetään

Mitä Gazyvaro on

Gazyvaro sisältää vaikuttavana aineena obinututsumabia, joka kuuluu monoklonaalisiksi vasta-aineiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Vasta-aineet vaikuttavat kiinnittymällä elimistössä tiettyihin kohteisiin.

Mihin Gazyvaroa käytetään

Gazyvaroa voidaan käyttää aikuisille kahden erityyppisen syövän hoitoon

- **Krooninen lymfaattinen leukemia** (eli KLL)
 - Gazyvaroa käytetään potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa krooniseen lymfaattiseen leukemiaan ja joille kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon käytettävä toinen, fludarabiiniksi kutsuttu lääke ei täysin annoksina sovi muiden sairauksien vuoksi.
 - Gazyvaroa käytetään yhdessä toisen, klorambusiili-nimisen, syöpälääkkeen kanssa.
- **Folikulaarinen lymfooma** (eli FL)
 - Gazyvaroa käytetään potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa follikulaariseen lymfoomaan.
 - Gazyvaroa käytetään potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kerran aiemmin hoitoa rituksimabi-nimisellä lääkkeellä ja joiden follikulaarinen lymfooma on uusiutunut tai pahentunut tämän hoidon aikana tai jälkeen.
 - Follikulaarisen lymfooman hoitoa aloitettaessa Gazyvaroa käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa.
 - Sen jälkeen Gazyvaroa voidaan käyttää yksinään ns. ylläpitohoitona enintään 2 vuoden ajan.

Miten Gazyvaro vaikuttaa

- Krooninen lymfaattinen leukemia ja follikulaarinen leukemia ovat syöpätyyppejä, jotka vaikuttavat B-lymfosyyteiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin. Tällaiset B-lymfosyytit lisääntyvät liian nopeasti ja elävät liian pitkään. Gazyvaro sitoutuu tällaisten B-lymfosyyttien pinnalla sijaitseviin kohdemolekyyleihin ja aiheuttaa näiden solujen kuoleman.
- Kun kroonista lymfaattista leukemiamia tai follikulaarista leukemiamia sairastavalle potilaalle annetaan Gazyvaroa yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, hoito hidastaa taudin pahenemista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Gazyvaroa

Sinulle ei saa antaa Gazyvaroa

- jos olet allerginen obinututumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos et ole tästä varma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Gazyvaroa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat Gazyvaroa, jos

- sinulla on infektio tai sinulla on aiemmin ollut pitkään kestänyt tai toistuva infektio
- olet joskus käyttänyt tai sinulle on annettu immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä (kuten solunsalpaajia tai elimistön immuunipuolustusta lamaavia lääkkeitä)
- käytät verenpainelääkkeitä tai verenohennuslääkkeitä – lääkäri saattaa katsoa tarpeelliseksi muuttaa näiden lääkkeiden käyttöä
- sinulla on joskus ollut sydänvaivoja
- sinulla on joskus ollut aivoihin liittyviä häiriöitä (kuten muistihäiriöitä, liikkumisvaikeuksia, kehon tuntoaistin häiriöitä, näköongelmia)
- sinulla on joskus ollut hengitysvaikeuksia tai keuhkosairauksia
- sinulla on joskus ollut B-hepatiitti, joka on erään tyyppinen maksasairaus
- olet ottamassa jonkin rokotuksen tai tiedät, että tarvitset rokotuksen lähiaikoina.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan Gazyvaro-hoitoa.

Tarkkaile seuraavia haittavaikutuksia

Gazyvaro voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, joista sinun pitää kertoa heti lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tällaisia ovat:

Infuusion (lääketiputukseen) liittyvät reaktiot

- Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu jokin kohdan 4 alussa mainituista infuusion liittyvistä reaktioista. Infuusion liittyviä reaktioita voi esiintyä infuusion aikana tai 24 tunnin aikana infuusion jälkeen.
- Jos sinulle ilmaantuu infuusion liittyvä reaktio, saatat tarvita lisähoitoa tai infuusion antoa saattaa olla tarpeen hidastaa tai sen anto lopettaa. Infuusion antamista voidaan jatkaa, kun oireet häviävät tai lievenevät. Tällaiset reaktiot ovat todennäköisempiä ensimmäisen infuusion yhteydessä. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Gazyvaro-hoitosi, jos infuusioreaktio on voimakas.
- Sinulle annetaan aina ennen jokaista Gazyvaro-infuusiota lääkkeitä, jotka vähentävät infuusion liittyvien reaktioiden tai ns. tuumorilyysioireyhtymän todennäköisyyttä. Tuumorilyysioireyhtymä on mahdollisesti hengenvaarallinen komplikaatio, joka johtuu kuolevien syöpäsolujen hajoamisesta aiheutuvista veren kemiallisista häiriöistä (ks. kohta 3).

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (eli PML)

- PML on hyvin harvinainen ja hengenvaarallinen aivoinfektio, jota on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvalla potilaalla Gazyvaro-hoidon yhteydessä.
- Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos sinulla on muistamattomuutta, puhevaikeuksia, kävelyvaikeuksia tai näkökykyyn liittyviä häiriöitä.
- Jos sinulla on ollut tällaisia oireita ennen Gazyvaro-hoitoa, kerro lääkärille heti, jos huomaat oireissa muutoksia. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Infektiot (tulehdukset)

- Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu Gazyvaro-hoidon jälkeen infektion oireita (ks. Infektiot kohdassa 4).

Lapset ja nuoret

Älä anna Gazyvaroa lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen vaikutuksista näissä ikäryhmissä ei ole tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Gazyvaro

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita.

Raskaus

- Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkäri auttaa sinua arvioimaan Gazyvaro-hoidon jatkamisesta saatavat hyödyt vauvalle aiheutuviin riskeihin nähden.
- Jos tulet raskaaksi Gazyvaro-hoidon aikana, kerro siitä mahdollisimman pian lääkärille tai sairaanhoitajalle, koska Gazyvaro-hoito voi vaikuttaa vauvan terveyteen.

Imetys

- Älä imetä Gazyvaro-hoidon aikana äläkä 18 kuukauteen Gazyvaro-hoidon lopettamisen jälkeen. Pieniä määriä lääkettä saattaa erittyä rintamaitoosi.

Ehkäisy

- Käytä Gazyvaro-hoidon aikana tehokasta ehkäisymenetelmää.
- Jatka tehokkaan ehkäisyn käyttöä 18 kuukauden ajan Gazyvaro-hoidon lopettamisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Gazyvaro ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai kykyyn ajaa polkupyörää sekä käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinulle kuitenkin ilmaantuu infuusion liittyvä reaktio (ks. kohta 4), älä aja autoa tai polkupyörää äläkä käytä työkaluja tai koneita ennen kuin reaktio häviää.

3. Miten Gazyvaroa annetaan

Miten Gazyvaro annetaan

Gazyvaro annetaan tällaiseen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Se annetaan useita tunteja kestäväenä tiputuksena laskimoon (suonensisäisesti infuusiona).

Gazyvaro-hoito

Krooninen lymfaattinen leukemia

- Gazyvaro-hoitoa annetaan yhdistelmänä klorambusiili-nimisen toisen syöpälääkkeen kanssa 6 hoitosykliä. Yksi hoitosykli on 28 päivää.
- Sinulle annetaan ensimmäisen hoitosyklin päivänä 1 hyvin hitaasti osa (100 milligrammaa, mg) ensimmäistä Gazyvaro-annosta. Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa tarkoin vointiasi havaitakseen infuusioon liittyvät reaktiot.
- Jos sinulle ei ilmaannu infuusioon liittyvää reaktiota sen jälkeen, kun olet saanut pienen osan ensimmäistä annosta, saatat saada loput (900 mg) ensimmäisestä annoksesta samana päivänä.
- Jos sinulle kuitenkin ilmaantuu infuusioon liittyvä reaktio saatuaasi pienen osan ensimmäistä annosta, saat loput ensimmäisestä annoksesta päivänä 2.

Seuraavassa esitetään tyypillinen hoitoaikataulu.

Hoitosykli 1, joka koostuu kolmesta 28 päivän aikana annettavasta Gazyvaro-annoksesta

- päivä 1 – osa ensimmäistä annosta (100 mg)
- päivä 2 tai päivä 1 (jatkettu infuusio) – loput ensimmäisestä annoksesta (900 mg)
- päivä 8 – koko annos (1000 mg)
- päivä 15 – koko annos (1000 mg).

Hoitosykli 2, 3, 4, 5 ja 6, jolloin 28 päivän aikana annetaan vain yksi Gazyvaro-annos

- päivä 1 – koko annos (1000 mg).

Folikulaarinen lymfooma

- Gazyvaro-hoitoa annetaan yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa 6 tai 8 hoitosykliä. Yksi hoitosykli on 28 tai 21 päivää riippuen siitä, mitä muuta syöpälääkettä saat Gazyvaro-hoidon kanssa.
- Tätä hoidon aloitusjaksoa seuraa ns. ylläpitojakso, jolloin saat Gazyvaroa joka toinen kuukausi niin pitkään kuin sairautesi ei etene, mutta enimmillään 2 vuoden ajan. Lääkäri päättää ensimmäisten hoitosykliden jälkeen sairautesi tilanteen perusteella, annetaanko sinulle ylläpitohoitoa.
- Seuraavassa esitetään tyypillinen hoitoaikataulu.

Hoidon aloitusjakso

Hoitosykli 1, joka koostuu kolmesta 28 tai 21 päivän aikana (riippuen siitä, mitä muuta syöpälääkettä saat Gazyvaro-hoidon kanssa) annettavasta Gazyvaro-annoksesta

- päivä 1 – koko annos (1000 mg)
- päivä 8 – koko annos (1000 mg)
- päivä 15 – koko annos (1000 mg).

Hoitosykli 2–6 tai 2–8, jolloin 28 tai 21 päivän aikana (riippuen siitä, mitä muuta syöpälääkettä saat Gazyvaro-hoidon kanssa) annetaan vain yksi Gazyvaro-annos

- päivä 1 – koko annos (1000 mg).

Ylläpitojakso

- Koko annos (1000 mg) joka toinen kuukausi niin pitkään kuin tauti ei etene, mutta enimmillään 2 vuoden ajan.

Ennen jokaista infuusiota annettavat lääkkeet

Sinulle annetaan ennen jokaista Gazyvaro-infuusiota lääkkeitä vähentämään infuusioon liittyvien reaktioiden ja tuumorilyysioireyhtymän todennäköisyyttä. Tällaisia lääkkeitä ovat

- nesteytys
- kuumetta alentavat lääkkeet
- kipulääkkeet (analgeetit)
- tulehdusta vähentävät lääkkeet (kortikosteroidit)
- allergisia reaktioita vähentävät lääkkeet (antihistamiinit)
- tuumorilyysioireyhtymää estävä lääke (esim. allopurinoli).

Jos Gazyvaro-hoito jää saamatta

Jos unohdat hoitokäynnin, varaa uusi aika mahdollisimman pian, sillä hoitoaikataulun noudattaminen on hyvin tärkeää, jotta tämä lääke tehoaa mahdollisimman hyvin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Vakavat haittavaikutukset

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusion jälkeen jokin seuraavista oireista:

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia:

- pahoinvointi
- uupumus
- huimaus
- päänsärky
- ripuli
- kuume, punastelu tai vilunväristykset
- oksentelu
- hengenahdistus
- matala tai korkea verenpaine
- sydämen erittäin tiheä lyöntinopeus
- epämukavat tuntemukset rintakehässä.

Harvemmin raportoituja haittavaikutuksia:

- sydämen rytmihäiriöt
- kurkun tai hengitysteiden turpoaminen
- hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet, puristuksen tunne rintakehässä tai kurkun ärsytys.

Jos sinulle ilmaantuu jokin edellä mainituista, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

PML on hyvin harvinainen ja hengenvaarallinen aivoinfektio, jota on ilmoitettu esiintyneen Gazyvaro-hoidon yhteydessä.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on

- muistamattomuutta
- puhevaikeuksia
- kävelyvaikeuksia
- näköhäiriöitä.

Jos sinulla on ollut tällaisia oireita ennen Gazyvaro-hoitoa, kerro lääkärille heti, jos huomaat oireissa muutoksia. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Infektiot

Saatat saada infektioita tavanomaista herkemmin Gazyvaro-hoidon aikana ja sen jälkeen. Ne ovat usein vilustumisia, mutta myös vakavampia infektioita on esiintynyt. B-hepatiitiksi kutsutun eräänlaisen maksasairauden uusiutumista on myös raportoitu, jos potilas on aiemmin sairastanut B-hepatiitin.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos sinulle ilmaantuu Gazyvaro-hoidon aikana tai sen jälkeen infektion oireita, joita saattaa olla:

- kuume
- yskä
- rintakehän kipu
- uupumus
- kivulias ihottuma
- kurkkukipu
- kirvely virtsaamisen yhteydessä
- heikotuksen tunne ja yleinen sairaudentunne.

Jos sinulla on ennen Gazyvaro-hoidon aloittamista toistuvia tai kroonisia (pitkäaikaisia) tulehduksia, kerro siitä lääkärille.

Muita haittavaikutuksia

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- kuume
- keuhkoinfektio
- päänsärky
- nivelkipu, selkäkipu
- heikotuksen tunne
- väsymyksen tunne
- kipu käsivarsissa ja säärissä
- ripuli, ummetus
- unettomuus
- hiustenlähtö, kutina
- virtsatietulehdus, nenän ja nielun tulehdus, vyöruusu
- muutokset verikokeissa
 - anemiaa (veren punasolujen vähyyttä)
 - kaikentyypisten veren valkosolujen vähyyttä
 - neutrofiilien vähyyttä (neutrofiilit ovat tietyn tyyppisiä veren valkosoluja)
 - verihiutaleiden vähyyttä (verihiutaleet ovat verisoluja, jotka osallistuvat veren hyytymiseen)
- ylähengitysteiden infektio (infektio nenässä, nielussa, kurkunpäässä tai nenän sivuonteloissa), yskä.

Yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 100:sta)

- yskänrokko

- masennus, ahdistus
- flunssa (influenssa)
- painon nousu
- nuha tai nenän tukkoisuus
- ekseema
- kipu suussa tai nielussa
- lihas- tai luukipu rintakehässä
- ihosyöpä (okasolusyöpä, tyvisolusyöpä)
- luukipu
- sydämen rytmihäiriöt (eteisvärinä)
- virtsaamisvaikeudet, virtsankarkailu
- kohonnut verenpaine
- ruoansulatusvaivat (esim. närästys), peräpukamat
- muutokset verikokeissa
 - lymfosyytien vähyys (lymfosyytit ovat tiettytyypisiä veren valkosoluja), kuume, johon liittyy neutrofiilien vähyttä (neutrofiilit ovat tiettytyypisiä veren valkosoluja)
 - suurentunut kalium-, fosfaatti- tai virtsahappopitoisuus, mistä voi aiheutua munuaisten toimintahäiriöitä (osa tuumorilyysioireyhtymää)
 - pienentynyt kaliumpitoisuus.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- reikä mahalaukussa tai suolistossa (maha-suolikanavan perforaatio, etenkin jos syöpä vaikuttaa maha-suolikanavaan).

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Gazyvaron säilyttäminen

Terveysthuollon ammattilaiset säilyttävät Gazyvaron sairaalassa tai klinikalla. Säilytysohjeet ovat:

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Terveysthuollon ammattilainen hävittää lääkkeet, joita ei enää tarvita. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Gazyvaro sisältää

- Vaikuttava aine on obinututsumabi: 1000 mg/40 ml per injektiopullo, mikä vastaa ennen laimentamista pitoisuutta 25 mg/ml.
- Muut aineet ovat histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, trehaloosidihydraatti, poloksameeri 188 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Gazyvaro on infuusiokonsentraatti, liuosta varten, ja se on väritön tai hieman ruskehtava liuos. Gazyvaroa on saatavana 1 lasisen injektiopullon pakkauksina.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**Annostus**

Gazyvaro pitää antaa kokeneen lääkärin tarkassa valvonnassa hoitopaikassa, jossa kaikki elvytysvälineet ovat heti saatavissa.

Tuumorilyysioireyhtymän estohoito ja esilääkitys

Potilaalla katsotaan olevan tuumorilyysioireyhtymän riski, jos kasvaintaakka on suuri ja/tai verenkierrossa oleva lymfosyyttimäärä on suuri ($> 25 \times 10^9/l$) ja/tai jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ($CrCl < 70 \text{ ml/min}$). Potilaalle pitää tällöin antaa estohoitoa. Hoitokäytännön mukaisesti estohoito on aloitettava 12–24 tuntia ennen Gazyvaro-infusioiden annon aloittamista ja siihen pitää kuulua riittävä nesteytys sekä virtsahapon muodostusta estävä lääkehoito (esim. *allopurinoli*) tai muu sopiva hoitovaihtoehto, kuten uraattioksidaasi (esim. *rasburikaasi*). Kaikkia riskiryhmään kuuluviksi katsottuja potilaita pitää seurata tarkoin hoidon alkuvaiheessa, ja tällöin on kiinnitettävä erityistä huomiota munuaisten toimintaan, kaliumpitoisuuteen ja virtsahappopitoisuuteen. Lisäksi on noudatettava mahdollisia muita hoitokäytännön mukaisia ohjeistoja.

Infuusioon liittyvien reaktioiden estohoito ja esilääkitys

Infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi annettava esilääkitys on kuvattu taulukossa 1. Ensimmäisessä hoitosykliissä follikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille suositellaan esilääkityksenä kortikosteroideja ja kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille esilääkitys kortikosteroidilla on pakollinen (ks. taulukko 1). Seuraavien infusioiden yhteydessä annettava esilääkitys sekä muut annettavat esilääkitykset esitetään alla.

Gazyvaro-infusion laskimoon annon aikana saattaa esiintyä infuusioon liittyvien reaktioiden oireena hypotensiota. Verenpainelääkityksen keskeyttämistä tulisi harkita 12 tunniksi ennen kutakin Gazyvaro-infusiota sekä infusion annon ajaksi jaannon jälkeisen tunnin ajaksi.

Taulukko 1 Esilääkitys kroonista lymfaattista leukemiaa tai follikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille ennen Gazyvaro-infuusiota vähentämään infuusion liittyvien reaktioiden riskiä

Hoitosyklin päivä	Esilääkitystä tarvitsevat potilaat	Esilääkitys	Antoajankohta
Krooninen lymfaattinen leukemia ja follikulaarinen lymfooma: Hoitosykli 1: Päivä 1	Kaikki potilaat	Kortikosteroidi laskimoon ^{1,4} (kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa pakollinen, follikulaarisessa lymfoomassa suositus)	Annon päätyttävä vähintään 1 tunti ennen Gazyvaro-infuusiota
		Suun kautta otettavat analgeetit/antipyreetit ²	Vähintään 30 minuuttia ennen Gazyvaro-infuusiota
		Antihistamiini ³	
Vain krooninen lymfaattinen leukemia: Hoitosykli 1: Päivä 2	Kaikki potilaat	Kortikosteroidi laskimoon ¹ (pakollinen)	Annon päätyttävä vähintään 1 tunti ennen Gazyvaro-infuusiota
		Suun kautta otettavat analgeetit/antipyreetit ²	Vähintään 30 minuuttia ennen Gazyvaro-infuusiota
		Antihistamiini ³	
Krooninen lymfaattinen leukemia ja follikulaarinen lymfooma: Kaikki seuraavat infuusiot	Potilaat, joilla ei ole esiintynyt infuusioon liittynyttä reaktiota aiemman infuusion yhteydessä	Suun kautta otettavat analgeetit/antipyreetit ²	Vähintään 30 minuuttia ennen Gazyvaro-infuusiota
	Potilaat, joilla on ollut (gradus 1 tai 2) infuusioon liittynyt reaktio aiemman infuusion yhteydessä	Suun kautta otettavat analgeetit/antipyreetit ² Antihistamiini ³	
	Potilaat, joilla on ollut gradus 3 infuusioon liittynyt reaktio aiemman infuusion yhteydessä TAI potilaat, joiden lymfosyttimäärä > 25 x 10 ⁹ /l ennen seuraavaa hoitoa	Kortikosteroidi laskimoon ^{1,4}	Suun kautta otettavat analgeetit/antipyreetit ² Antihistamiini ³

¹ 100 mg prednisonia/prednisolonia tai 20 mg deksametasonia tai 80 mg metyyliiprednisolonia. Hydrokortisonia ei pidä käyttää, koska se ei ole tehonnut infuusioon liittyvien reaktioiden vähentämiseen.

² esim. 1000 mg asetaminofeenia/parasetamolია

³ esim. 50 mg difenhydramiinia

⁴ Jos kortikosteroidia sisältävää solunsalpaajahoitoa annetaan Gazyvaron kanssa samana päivänä, kortikosteroidi voidaan antaa suun kautta, jos se annetaan vähintään 60 minuuttia ennen Gazyvaroa. Tässä tapauksessa laskimoon annosteltavaa kortikosteroidiesilääkitystä ei tarvita.

Annos

Krooninen lymfaattinen leukemia (yhdistelmähoito klorambusiilin kanssa¹)

Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille suositeltu Gazyvaro-annos yhdistelmänä klorambusiilin kanssa esitetään taulukossa 2.

Hoitosykli 1

Gazyvaron suositeltu annos yhdistelmähoidossa klorambusiilin kanssa on 1000 mg, joka annetaan ensimmäisen 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 ja 2 (tai antoa jatketaan päivänä 1) sekä päivinä 8 ja 15. Päivinä 1 ja 2 annettavaa infuusiota varten pitää saattaa käyttökuntoon kaksi infuusiopussia (100 mg päiväksi 1 ja 900 mg päiväksi 2). Jos ensimmäinen pussi annetaan ilman antonopeuden muutoksia tai infuusion keskeytyksiä, toinen pussi voidaan antaa samana päivänä (antoa ei tarvitse siirtää myöhempään ajankohtaan, ei uutta esilääkitystä), jos infuusiota varten on käytettävissä tarkoituksenmukainen aika, olosuhteet ja lääkärin valvonta. Jos antonopeutta muutetaan tai infuusio keskeytetään ensimmäisen 100 mg:n annon aikana, toinen pussi on annettava seuraavana päivänä.

Hoitosykli 2–6

Gazyvaron suositeltu annos yhdistelmähoidossa klorambusiilin kanssa on 1000 mg, joka annetaan jokaisen hoitosyklin päivänä 1.

Taulukko 2 Kroonista lymfaattista leukemiaa sairastaville potilaille kuuden 28 päivän pituisen hoitosyklin aikana annettava Gazyvaro-annos

Hoitosykli	Hoitopäivä	Gazyvaro-annos
Hoitosykli 1	Päivä 1	100 mg
	Päivä 2 (tai päivänä 1 jatkettu infuusio)	900 mg
	Päivä 8	1000 mg
	Päivä 15	1000 mg
Hoitosykli 2–6	Päivä 1	1000 mg

¹ Klorambusiili annetaan suun kautta annoksella 0,5 mg/kg päivinä 1 ja 15 kaikissa hoitosykleissä

Hoidon kesto

Kuusi 28 päivän pituisia hoitosykliä.

Folikulaarinen lymfooma

Folikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille suositeltu Gazyvaro-annos yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa esitetään taulukossa 3.

Aiemmin hoitamaton follikulaarista lymfoomaa sairastavat potilaat

Hoidon aloittaminen (yhdistelmähoito solunsalpaajahoidon kanssa²)

Gazyvaro pitää antaa solunsalpaajahoidon kanssa seuraavasti:

- kuusi 28 päivän pituisia hoitosykliä yhdistelmänä bendamustiinin² kanssa tai
- kuusi 21 päivän pituisia hoitosykliä yhdistelmänä syklofosfamidin, doksorubisiinin, vinkristiinin ja prednisolonin (CHOP-hoidon) kanssa, minkä jälkeen kahdessa lisähoitosyklissä annetaan pelkästään Gazyvaroa tai
- kahdeksan 21 päivän pituisia hoitosykliä yhdistelmänä syklofosfamidin, vinkristiinin ja prednisonin/prednisolonin/metyylijprednisolonin (CVP-hoidon) kanssa.

Ylläpitohoito

Jos potilas saa täydellisen tai osittaisen vasteen induktiohoitoon Gazyvaron ja solunsalpaajahoidon yhdistelmällä, hoitoa jatketaan ylläpitohoitona antamalla pelkästään Gazyvaroa 1000 mg:n annoksella kerran 2 kuukaudessa 2 vuoden ajan tai kunnes tauti etenee (sen mukaan kumpi ehdoista täyttyy ensin).

Folikulaarista lymfoomaa sairastavat potilaat, jotka eivät saaneet vastetta rituksimabihoitoon tai rituksimabia sisältäneeseen hoito-ohjelmaan tai joiden tauti eteni tällaisen hoidon aikana tai viimeistään 6 kuukauden kuluttua tällaisen hoidon jälkeen

Induktiohoito (yhdistelmähoito bendamustiinin² kanssa)

Gazyvaroa pitää antaa kuusi 28 päivän pituista hoitosykliä yhdistelmänä bendamustiinin² kanssa.

Ylläpitohoito

Jos potilas saa täydellisen tai osittaisen vasteen induktiohoitoon (eli kuuden ensimmäisen hoitosyklin aikana) Gazyvaron ja bendamustiinin yhdistelmällä tai jos hänen tautinsa on stabiili, ylläpitohoitoa jatketaan antamalla pelkästään Gazyvaroa 1000 mg:n annoksella kerran 2 kuukaudessa 2 vuoden ajan tai kunnes tauti etenee (sen mukaan kumpi ehdoista täyttyy ensin).

Taulukko 3 Follikulaarinen lymfooma: Gazyvaro-annos induktiohoidossa ja sen jälkeen ylläpitohoidossa

Hoitosykli	Hoitopäivä	Gazyvaro-annos
Hoitosykli 1	Päivä 1	1000 mg
	Päivä 8	1000 mg
	Päivä 15	1000 mg
Hoitosykli 2–6 tai 2–8	Päivä 1	1000 mg
Ylläpitohoito	Kerran 2 kuukaudessa 2 vuoden ajan tai kunnes tauti etenee (sen mukaan kumpi ehdoista täyttyy ensin)	1000 mg

²Bendamustiini annetaan laskimoon kaikkien hoitosykliden (hoitosykli 1–6) päivinä 1 ja 2 annoksena 90 mg/m²/vrk, CHOP- ja CVP-hoidot tavanomaisina hoito-ohjelmina

Hoidon kesto

Induktiohoito kestää noin kuusi kuukautta (kuusi 28 päivän pituista Gazyvaro-hoitosykliä yhdistelmänä bendamustiinin kanssa tai kahdeksan 21 päivän pituista Gazyvaro-hoitosykliä yhdistelmänä CHOP- tai CVP-hoidon kanssa), jonka jälkeen ylläpitohoito kerran 2 kuukaudessa 2 vuoden ajan tai kunnes tauti etenee (sen mukaan kumpi ehdoista täyttyy ensin).

Antotapa

Gazyvaro annetaan laskimoon. Valmiste annetaan laimentamisen jälkeen infuusiona laskimoon tähän tarkoitettuun antolaitteeseen kautta. Gazyvaro-infuusiota ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

Ks. alla ohjeet Gazyvaron laimentamisesta ennen antoa.

Ohjeet infuusion antonopeudesta ovat taulukoissa 4 ja 5.

Krooninen lymfaattinen leukemia

Taulukko 4 Krooninen lymfaattinen leukemia: Infuusion tavanomaiset antonopeudet, kun infuusion liittyviä reaktioita/yliherkkyyttä ei havaita, sekä suositukset, jos aiemman infuusion yhteydessä on esiintynyt infuusion liittyvä reaktio

Hoitosykli	Hoitopäivä	Infuusionopeus Infuusionopeutta voidaan lisätä, jos potilas sietää sen. Infuusion aikana esiintyvien infuusion liittyvien reaktioiden hoito, ks. kohta Infuusion liittyvien reaktioiden hoito.
Hoitosykli 1	Päivä 1 (100 mg)	Anna nopeudella 25 mg/h 4 tunnin kestoisena infuusiona. Älä lisää infuusionopeutta.
	Päivä 2 (tai jatketaan päivänä 1) (900 mg)	Jos aiemman infuusion yhteydessä ei esiintynyt infuusion liittyntä reaktiota, anna nopeudella 50 mg/h. Infuusionopeutta voidaan lisätä 50 mg/h lisäyksin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka. Jos aiemman infuusion yhteydessä esiintyi infuusion liittyntä reaktio, aloita anto nopeudella 25 mg/h. Infuusionopeutta voidaan lisätä enintään 50 mg/h -lisäyksin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka.
	Päivä 8 (1000 mg)	Jos aiemman lopullisella nopeudella vähintään 100 mg/h annetun infuusion yhteydessä ei esiintynyt infuusion liittyntä reaktiota, infuusiota voidaan aloittaa nopeudella 100 mg/h, jota voidaan lisätä 100 mg/h lisäyksin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka.
	Päivä 15 (1000 mg)	
Hoitosyklit 2–6	Päivä 1 (1000 mg)	Jos aiemman infuusion yhteydessä esiintyi infuusion liittyntä reaktio, anna nopeudella 50 mg/h. Infuusionopeutta voidaan lisätä 50 mg/h -lisäyksin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka.

Folikulaarinen lymfooma (FL)

Taulukko 5 Folikulaarinen lymfooma: Infuusion tavanomaiset antonopeudet, kun infuusion liittyviä reaktioita/yliherkkyyttä ei havaita, sekä suositukset, jos aiemman infuusion yhteydessä on esiintynyt infuusion liittyvä reaktio

Hoitosykli	Hoitopäivä	Infuusionopeus Infuusionopeutta voidaan lisätä, jos potilas sietää sen. Infuusion aikana esiintyvien infuusion liittyvien reaktioiden hoito, ks. kohta Infuusion liittyvien reaktioiden hoito.
Hoitosykli 1	Päivä 1 (1000 mg)	Anna nopeudella 50 mg/h. Infuusionopeutta voidaan lisätä 50 mg/h lisäyksin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka.
	Päivä 8 (1000 mg)	Jos aiemman lopullisella nopeudella vähintään 100 mg/h annetun infuusion yhteydessä ei esiintynyt infuusion liittyntä reaktiota tai on esiintynyt gradus 1 infuusion liittynyt reaktio, infusiota voidaan aloittaa nopeudella 100 mg/h, jota voidaan lisätä 100 mg/h lisäyksin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka.
	Päivä 15 (1000 mg)	
Hoitosykli 2–6 tai 2–8	Päivä 1 (1000 mg)	Jos aiemman infuusion yhteydessä esiintyi infuusion liittynyt gradus 2 tai vaikeampiasteinen reaktio, anna nopeudella 50 mg/h. Infuusionopeutta voidaan lisätä 50 mg/h -lisäyksin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka.
Ylläpitohoito	Kerran 2 kuukaudessa 2 vuoden ajan tai kunnes tauti etenee (sen mukaan kumpi ehdoista täyttyy ensin)	Jos aiemman infuusion yhteydessä esiintyi infuusion liittynyt gradus 2 tai vaikeampiasteinen reaktio, anna nopeudella 50 mg/h. Infuusionopeutta voidaan lisätä 50 mg/h -lisäyksin 30 minuutin välein enimmäisnopeuteen 400 mg/h saakka.

Infuusion liittyvien reaktioiden hoito (kaikki käyttöaiheet)

Infuusion liittyvien reaktioiden hoitamiseksi infuusio saattaa olla tarpeen keskeyttää tilapäisesti, infuusion antonopeutta hidastaa tai Gazyvaro-hoito lopettaa seuraavassa annettujen ohjeiden mukaisesti:

- gradus 4 (hengenvaarallinen): Infuusion anto on lopetettava ja hoito on lopetettava pysyvästi.
- gradus 3 (vaikea-asteinen): Infuusion anto on lopetettava tilapäisesti ja oireet hoidettava. Kun oireet ovat hävinneet, infuusion antoa voidaan jatkaa enintään puolella aiemmasta antonopeudesta (eli antonopeudesta, joka oli käytössä infuusion liittyvien reaktioiden ilmaantuessa) ja jos potilaalla ei esiinny infuusion liittyviä reaktioita, infuusionopeutta voidaan jälleen lisätä hoitoannokseen nähden tarkoituksenmukaisin lisäyksin ja väliajoin (ks. taulukot 4 ja 5). Jos kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavan potilaan päivän 1 (hoitosykli 1) annos jaetaan kahdelle päivälle, päivän 1 infuusionopeus voidaan 1 tunnin kuluttua nostaa takaisin nopeuteen 25 mg/h saakka, mutta ei tätä nopeammaksi. Infuusion anto on lopetettava ja hoito lopetettava pysyvästi, jos potilaalle ilmaantuu toisen kerran graduksen 3 infuusion liittyvä reaktio.

- gradus 1–2 (lievä tai keskivaikea): Infuusionopeutta pitää hidastaa ja oireet hoitaa. Infuusiota voidaan jatkaa, kun oireet ovat hävinneet, ja jos potilaalle ei enää ilmaannu infuusioon liittyvän reaktion oireita, infuusionopeutta voidaan lisätä hoitoannokseen nähden tarkoituksenmukaisin lisäyksin ja väliajoin (ks. taulukot 4 ja 5). Jos kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavan potilaan päivänä 1 (hoitosyklissä 1) annos jaetaan kahdelle päivälle, päivän 1 infuusionopeus voidaan 1 tunnin kuluttua nostaa takaisin nopeuteen 25 mg/h saakka, mutta ei tätä nopeammaksi.

Laimennusohjeet

Terveydenhuollon ammattilaisen pitää valmistaa Gazyvaro käyttökuntoon aseptista tekniikkaa noudattaen. Älä ravista injektiopulloa.

Kroonisen lymfaattisen leukemian hoitosykli 2–6 ja follikulaarisen lymfooman kaikki hoitosykli
Vedä injektiopullosta 40 ml konsentraattia ja laimenna se 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektiooliuosta sisältävään polyvinyylkloridi (PVC) -infuusiopussiin tai PVC:tä sisältämättömään polyolefiini-infuusiopussiin.

Pelkästään kroonisen lymfaattisen leukemian hoitosykli 1

Jotta hoidon alussa annettavan 1000 mg:n annoksen antamiseen tarvittavat kaksi infuusiopussia voidaan tunnistaa, käyttöön suositellaan ottamaan erikokoiset infuusiopussit, jotta hoitosyklin 1 päivänä 1 annettava 100 mg:n annos voidaan erottaa hoitosyklin 1 päivänä 1 (jatkettu infuusio) tai päivänä 2 annettavasta 900 mg:n annoksesta. Valmista kaksi infuusiopussia vetämällä injektiopullosta 40 ml konsentraattia ja laimentamalla 4 ml 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta PVC-infuusiopussissa tai PVC:tä sisältämättömässä polyolefiinipussissa ja loput 36 ml 250 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta PVC-infuusiopussissa tai PVC:tä sisältämättömässä polyolefiinipussissa. Merkitse infuusiopussit selkeästi.

Annettava Gazyvaro-annos	Tarvittava määrä Gazyvaro-konsentraattia	PVC-infuusiopussin tai PVC:tä sisältämättömän polyolefiini-infuusiopussin koko
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Yhteensopimattomuutta ei ole havaittu pitoisuuksiin 0,4 mg/ml – 20,0 mg/ml laimennetun Gazyvaron ja 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektiooliuksen sekä

- PVC-, polyeteeni- (PE), polypropeeni- tai polyolefiini-infuusiopussien välillä
- PVC-, polyuretaani- (PUR) tai PE-infuusionantolaitteiden välillä
- valinnaisen letkunsisäisen suodattimen valmisteen kanssa kosketuksiin joutuvien polyeetterisulfoni (PES) -pintojen, polykarbonaatista (PC) valmistetun 3-tiehanan ja polyeetteriuretaanista (PEU) valmistettujen katetrien välillä.

Älä käytä muita laimentimia, kuten glukoosia (5 %) sisältävää liuosta.

Pussia on käännettävä varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi, jotta vältetään liiallinen vaahdonmuodostus. Laimennettua liuosta ei saa ravistaa eikä se saa jäätyä.

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkistettava ennen antoa silmämääräisesti, ettei niissä ole hiukkasia ja värimuutoksia havaittavissa.

Kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektiooliukseen pitoisuuteen 0,4 mg/ml – 20 mg/ml laimentamisen jälkeen on osoitettu 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ja tämän jälkeen 48 tuntia (infuusioaika mukaan lukien) ≤ 30 °C:ssa.

Käyttövalmis infuusioliuos tulisi mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.