

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Gazyvaro 1000 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1000 mg obinutuzumabot tartalmaz 40 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként, ami 25 mg/ml-es hígítás előtti koncentrációnak felel meg.

Az obinutuzumab egy, az IgG1-alosztályba tartozó, 2-es típusú, humanizált, CD20-ellenes monoklonális antitest, melyet a parenterális B-Ly1 egérintest humánizációja útján, kínaihőrcsőg-petefészek- (CHO) sejtvonalba rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Átlátszó, színtelen vagy enyhén barnás folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Chronicus lymphocytás leukaemia (CLL)

A Gazyvaro klórambucillal kombinálva olyan, korábban nem kezelt CLL-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél társbetegségeik miatt a teljes dózisu fludarabin-alapú terápia nem alkalmazható (lásd 5.1 pont).

Follicularis lymphoma (FL)

A Gazyvaro kemoterápiával kombinálva, majd a terápiára reagáló betegeknél az azt követő fenntartó Gazyvaro-kezelés a korábban még nem kezelt, előrehaladott FL-ben szenvedő betegeknél javallott (lásd 5.1 pont).

A Gazyvaro bendamuszttal kombinálva, majd az ezt követő fenntartó Gazyvaro-kezelés olyan FL-ben szenvedő betegek kezelésére javallott, akik a rituximab-kezelésre vagy egy rituximabot tartalmazó kezelési sémára nem reagáltak, vagy akiknél progresszió lépett fel a kezelés vagy az azt követő 6 hónap alatt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Gazyvaro-t tapasztalt orvos szigorú felügyelete mellett, olyan helyen kell beadni, ahol a resuscitációhoz szükséges minden felszerelés azonnal rendelkezésre áll.

Adagolás

A tumorlízis-szindróma megelőzése és premedikáció

Azoknál a betegeknél, akiknél a tumor tömege nagy és/vagy a keringésben lévő lymphocyták száma magas ($> 25 \times 10^9/l$) és/vagy vesekárosodásban szenvednek (kreatinin-clearance [krCl] < 70 ml/perc),

fennáll a tumorlízis-szindróma veszélye, ezért profilaxisban kell részesülniük. A profilaxis alatt gondoskodni kell a megfelelő hidratációról, és húgysavképződést gátló készítményeket (pl. allopurinol) vagy megfelelő alternatív kezelést, például urát-oxidázt (pl. razburikáz) kell alkalmazni 12–24 órával a Gazyvaro-infúziós kezelés előtt elkezdve, a standard gyakorlatnak megfelelően (lásd 4.4 pont). A betegeknek minden további infúzió előtt ismételt profilaxist kell kapniuk, amennyiben ez szükséges.

Az infúziós reakciók megelőzése és premedikáció

Az infúziós reakciók kockázatának csökkentése érdekében alkalmazandó premedikációt az 1. táblázat ismerteti (lásd még 4.4 pont). Az FL-ben szenvedő betegeknél javasolt, a CLL-ben szenvedő betegeknél pedig feltétlenül szükséges kortikoszteroid premedikációt alkalmazni az első kezelési ciklusban (lásd 1. táblázat). A további infúziók előtti premedikációt és egyéb premedikációkat az alábbiak szerint kell alkalmazni.

Mivel a Gazyvaro intravénás infúzió beadása alatt az infúziós reakció részeként hypotensio léphet fel, megfontolandó a vérnyomáscsökkentő kezelések felfüggesztése 12 órával minden Gazyvaro-infúzió előtt és az infúziók ideje alatt, továbbá az infúzió befejezését követő első órában (lásd 4.4 pont).

1. táblázat: Az infúziós reakciók kockázatának csökkentése érdekében a Gazyvaro-infúzió előtt alkalmazandó premedikáció CLL-ben és FL-ben szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont)

Kezelési ciklus és nap	Premedikációt igénylő betegek	Premedikáció	Adagolás
1. ciklus: 1. nap CLL-ben és FL-ben	Minden beteg	Intravénás kortikoszteroid ^{1,4} (kötelező CLL-ben és ajánlott FL-ben)	Gazyvaro-infúzió előtt legalább 1 órával be kell fejezni
		Fájdalom-/lázcsillapító ² szájon át	Gazyvaro-infúzió előtt legalább 30 perccel
		Antihisztamin ³	
1. ciklus: 2. nap csak CLL-ben	Minden beteg	Intravénás kortikoszteroid ¹ (kötelező)	Gazyvaro-infúzió előtt legalább 1 órával be kell fejezni
		Fájdalom-/lázcsillapító ² szájon át	Gazyvaro-infúzió előtt legalább 30 perccel
		Antihisztamin ³	
Minden további infúzió CLL-ben és FL-ben	Azok a betegek, akiknél az előző infúzió alatt infúziós reakció nem lépett fel	Fájdalom-/lázcsillapító ² szájon át	Gazyvaro-infúzió előtt legalább 30 perccel
	Azok a betegek, akiknél az előző infúzió kapcsán infúziós reakció (1-es vagy 2. súlyossági fokozatú) lépett fel	Fájdalom-/lázcsillapító ² szájon át Antihisztamin ³	
	Azok a betegek, akiknél az előző infúzió kapcsán 3. súlyossági fokozatú infúziós reakció lépett fel, VAGY akiknél a lymphocyták száma az esedékes kezelés előtt meghaladja a $25 \times 10^9/l$ értéket	Intravénás kortikoszteroid ^{1,4}	Gazyvaro-infúzió előtt legalább 1 órával be kell fejezni
		Fájdalom-/lázcsillapító ² szájon át Antihisztamin ³	Gazyvaro-infúzió előtt legalább 30 perccel

¹100 mg prednizon/prednizolon vagy 20 mg dexametazon vagy 80 mg metilprednizolon
Hidrokortizon nem alkalmazható, mivel ez nem bizonyult hatásosnak az infúziós reakciók arányának csökkentésében.

² pl. 1000 mg acetaminofen/paracetamol

³ pl. 50 mg difenhidramin

⁴ Amennyiben a kortikoszteroid tartalmú kemoterápiás kezelést a Gazyvaro-val egy napon alkalmazzák, akkor a kortikoszteroidot lehet szájon át alkalmazni, ha az 60 perccel megelőzi a Gazyvaro beadását, és ebben az esetben premedikációként további intravénás kortikoszteroid alkalmazása nem szükséges.

Dózis

Chronicus lymphocytás leukaemia (CLL, klórambucillal kombinálva¹)

A CLL-ben szenvedő betegek számára a Gazyvaro ajánlott dózisa klórambucillal kombinálva a 2. táblázatban látható.

1. ciklus

A Gazyvaro ajánlott adagja klórambucillal kombinálva az első, 28 napos kezelési ciklusban 1000 mg az első és a második nap folyamán összesen (vagy az első napon folytatólagosan), valamint 1000 mg a 8. napon és a 15. napon.

Az 1. és 2. napi adagot két infúziós zsákban kell elkészíteni (100 mg az első és 900 mg a második napra). Ha az első zsák az infúzió sebességének módosítása vagy az infúzió megszakítása nélkül beadásra kerül, a második zsák is még aznap beadható (nincs szükség a dózis késleltetésére, és nem kell megismételni a premedikációt) feltéve, hogy elegendő idő áll rendelkezésre és a megfelelő körülmények valamint az orvosi felügyelet az infúzió beadásának teljes időtartamára biztosított. Ha az első, 100 mg-os dózis beadása alatt az infúzió sebességét módosítani kell vagy az infúziót meg kell szakítani, a második infúziós zsák tartalmát másnap kell beadni.

2–6. ciklus

A Gazyvaro ajánlott adagja klórambucillal kombinálva 1000 mg a minden egyes ciklus 1. napján adva.

2. táblázat: A hat, egyenként 28 napos kezelési ciklus alatt alkalmazandó Gazyvaro-dózis CLL-ben szenvedő betegek számára

Ciklus	Kezelési nap	A Gazyvaro dózisa
1. ciklus	1. nap	100 mg
	2. nap (vagy folytatólagosan az 1. napon)	900 mg
	8. nap	1000 mg
	15. nap	1000 mg
2-6. ciklus	1. nap	1000 mg

¹A klórambucil adagolására vonatkozó információkat lásd az 5.1 pontban

A kezelés időtartama

Hat kezelési ciklus, minden ciklus időtartama 28 nap.

Késleltetett vagy kimaradt adagok

Ha a Gazyvaro egy tervezett adagja kimaradt, azt a lehető leghamarabb be kell adni. Ne várjon a következő tervezett adagig. Az egyes Gazyvaro adagok közötti eredetileg tervezett kezelési intervallumot meg kell tartani.

Follicularis lymphoma

A kemoterápiával kombinációban alkalmazott Gazyvaro ajánlott adagja FL-ben szenvedő betegek számára a 3. táblázatban látható.

Korábban nem kezelt, follicularis lymphomában szenvedő betegek

Indukciós kezelés (kemoterápiával kombinált²)

A Gazyvaro-t kemoterápiával kombinálva az alábbiak szerint kell alkalmazni:

- hat, 28 napos kezelési ciklus bendamuszttal kombinálva², vagy
- hat, 21 napos kezelési ciklus ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel, vinkrisztinnel, prednizolonnal (CHOP) kombinálva, amelyet 2 további, csak Gazyvaro-ból álló kezelési ciklus követ, vagy
- nyolc, 21 napos kezelési ciklus ciklofoszfamiddal, vinkrisztinnel és prednizonnal/prednizolonnal/metilprednizolonnal (CVP) kombinálva.

Fenntartó kezelés

Azok a betegek, akik a kemoterápiával kombinált (CHOP/CVP vagy bendamuszttal) Gazyvaro indukciós kezelésre teljes vagy részleges terápiás választ adtak, fenntartó kezelésként tovább kell, hogy kapják a Gazyvaro-t 1000 mg-os adagban, önmagában 2 havonta egyszer, 2 éven keresztül vagy a betegség progressziójáig (amelyik előbb bekövetkezik).

Follicularis lymphonában szenvedő betegek, akik nem reagáltak a rituximab- vagy rituximab-tartalmú kezelésre vagy állapotuk progrediált a kezelés alatt vagy a kezelést követő 6 hónap alatt

Indukciós kezelés (bendamusztinnal kombinált²)

A Gazyvaro-t hat 28 napos kezelési ciklusban kell alkalmazni bendamusztinnal kombinálva².

Fenntartó kezelés

Azok a betegek, akik a bendamusztinnal kombinált Gazyvaro indukciós kezelésre (azaz az első 6 kezelési ciklusra) teljes vagy részleges terápiás választ adtak, vagy akiknek a betegsége stabil, fenntartó kezelésként tovább kell, hogy kapják a Gazyvaro-t 1000 mg-os adagban, önmagában, 2 havonta egyszer, 2 éven keresztül vagy a betegség progressziójáig (amelyik előbb bekövetkezik).

3. táblázat: Follicularis lymphoma: Az indukciós kezelés alatt alkalmazandó Gazyvaro-dózis, majd az azt követő fenntartó Gazyvaro-kezelés dózisa

Ciklus	Kezelési nap	A Gazyvaro dózisa
1. ciklus	1. nap	1000 mg
	8. nap	1000 mg
	15. nap	1000 mg
2–6. vagy 2-8. ciklus	1. nap	1000 mg
Fenntartó kezelés	2 havonta 2 éven keresztül vagy a betegség progressziójáig (amelyik előbb bekövetkezik).	1000 mg

² A bendamusztin adagolására vonatkozó információkat lásd az 5.1 pontban

A kezelés időtartama

Az indukciós kezelés körülbelül hat hónapos (hat, egyenként 28 napos időtartamú Gazyvaro kezelési ciklus bendamusztinnal kombinálva, vagy nyolc, egyenként 21 napos időtartamú Gazyvaro kezelési ciklus CHOP-pal vagy CVP-vel kombinálva), majd azt követően fenntartó kezelés 2 havonta, 2 éven keresztül vagy a betegség progressziójáig (amelyik előbb bekövetkezik).

Késleltetett vagy kimaradt adagok

Ha a Gazyvaro egy tervezett adagja kimaradt, azt a lehető leghamarabb be kell adni, nem szabad kihagyni, vagy várni a következő tervezett adag beadásáig.

Amennyiben toxicitás lép fel az első kezelési ciklus 8., vagy az első kezelési ciklus 15. napja előtt, és a kezelést emiatt el kell halasztani, ezeket az adagokat a toxicitás megszűnése után be kell adni. Ilyen esetekben, minden ezt követő vizitet és a 2. ciklus kezdését el kell csúsztatni az első ciklusban történt halasztásnak megfelelően.

A fenntartó kezelés alatt a további adagoknál is be kell tartani az eredeti adagolási menetrendet.

Dózismódosítás a kezelés alatt (minden indikáció)

A Gazyvaro dózisének csökkentése nem ajánlott.

A tünetekkel járó nemkívánatos hatások (beleértve az infúziós reakciókat is) kezelésére vonatkozóan lásd az alábbi bekezdést (Az infúziós reakciók kezelése vagy 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél az adagolás módosítására nincs szükség (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance [krCl] 30–89 ml/perc) nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont). A Gazyvaro biztonságosságát és hatásosságát súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (kreatinin-clearance <30 ml/perc) nem igazolták (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A Gazyvaro biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem igazolták. Nincs az adagolásra vonatkozó speciális javaslat.

Gyermekek és serdülők

A Gazyvaro biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Gazyvaro intravénásan alkalmazandó. A Gazyvaro-t hígítás után (lásd 6.6 pont) intravénás infúzió formájában kell adni egy kizárólag erre a célra használt infúziós szereléken keresztül. A Gazyvaro-infúzió nem adható be intravénás lökés vagy bolus formájában.

A Gazyvaro alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az infúzió sebességére vonatkozó utasítások a 4–6. táblázatban láthatók.

Chronicus lymphocytás leukaemia (CLL)

4. táblázat: Chronicus lymphocytás leukaemia: Az infúzió szokásos sebessége infúziós reakció/túlérzékenység kialakulása nélkül és ajánlás, amennyiben az előző infúzió beadásakor infúziós reakció lépett fel

Ciklus	Kezelési nap	Az infúzió sebessége
1. ciklus	1. nap (100 mg)	Az infúziót 25 mg/óra sebességgel, négy órán keresztül adja be. Az infúzió sebessége nem emelhető.
	2. nap (vagy folytatólagosan az 1. napon) (900 mg)	Amennyiben nem lépett fel infúziós reakció az előző infúzió alatt, az infúzió beadását 50 mg/óra sebességgel kezdje. Az infúzió sebessége 30 percenként 50 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig. Amennyiben infúziós reakció lépett fel a betegnél az előző infúzió alatt, az infúzió beadását 25 mg/óra sebességgel kezdje. Az infúzió sebessége 30 percenként 50 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.
	8. nap (1000 mg)	Amennyiben nem lépett fel infúziós reakció az előző infúzió alatt, amikor az infúzió végső sebessége 100 mg/óra vagy annál gyorsabb volt, az infúzió 100 mg/óra sebességgel indítható, majd az infúzió sebessége 30 percenként 100 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.
	15. nap (1000 mg)	
2-6. ciklus	1. nap (1000 mg)	Amennyiben infúziós reakció lépett fel a betegnél az előző infúzió alatt, 50 mg/óra sebességgel adja be. Az infúzió sebessége 30 percenként 50 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.

Follicularis lymphoma (FL)

A Gazyvaro-t az 1. ciklusban a szokásos infúziós sebességgel kell beadni (lásd 5. táblázat). Azoknál a betegeknél, akiknél az 1. ciklus alatt nem tapasztaltak ≥ 3 . súlyossági fokozatú infúziós reakciót, a Gazyvaro a 2. ciklustól kezdődően rövid (kb. 90 perces) időtartamú infúzióban (SDI) adható (lásd 6. táblázat).

5. táblázat: Follicularis lymphoma: Az infúzió szokásos sebessége és ajánlás, amennyiben az előző infúzió beadásakor infúziós reakció lépett fel

Ciklus	Kezelési nap	Az infúzió sebessége Az infúzió sebessége növelhető, amennyiben a beteg azt tolerálja. Az infúzió beadása közben fellépő infúziós reakciók esetén lásd az „Az infúziós reakciók kezelése” című fejezetet
1. ciklus	1. nap (1000 mg)	Az infúzió beadását 50 mg/óra sebességgel kezdje. Az infúzió sebessége 30 percenként 50 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.
	8. nap (1000 mg)	Amennyiben nem lépett fel infúziós reakció az előző infúzió alatt, vagy ha 1. súlyossági fokozatú infúziós reakció lépett fel, amikor az infúzió végső sebessége 100 mg/óra vagy annál gyorsabb volt, az infúzió 100 mg/óra sebességgel indítható, majd az infúzió sebessége 30 percenként 100 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.
	15. nap (1000 mg)	
2–6. vagy 2–8. ciklus	1. nap (1000 mg)	
Fenntartó kezelés	2 havonta 2 éven keresztül vagy a betegség progressziójáig (amelyik előbb bekövetkezik).	Amennyiben 2. vagy annál magasabb súlyossági fokozatú infúziós reakció lépett fel az előző infúzió alatt, 50 mg/óra sebességgel adja be. Az infúzió sebessége 30 percenként 50 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.

6. táblázat Follicularis lymphoma: a rövid időtartamú infúzió sebessége és ajánlások arra az esetre, ha az előző infúzió beadásakor infúziós reakció lépett fel

Ciklus	Kezelési nap	Az infúzió sebessége Az infúzió során fellépő infúziós reakciók kezelésére vonatkozóan lásd „Az infúziós reakciók kezelése” című részt.
2–6. vagy 2–8. ciklus	1. nap (1000 mg)	Ha az 1. ciklus alatt nem lépett fel ≥ 3 . fokozatú infúziós reakció: 100 mg/óra 30 percig, majd 900 mg/óra körülbelül 60 percig.
Fenntartó kezelés	2 havonta 2 éven keresztül vagy a betegség progressziójáig (amelyik előbb bekövetkezik)	Ha az előző rövid időtartamú infúzió során 1–2. súlyossági fokozatú infúziós reakció lépett fel folyamatos tünetekkel vagy 3. súlyossági fokozatú infúziós reakció lépett fel, akkor a következő obinutuzumab-infúziót a szokásos sebességgel adja be (lásd 5. táblázat).

Az infúziós reakciók kezelése (minden indikáció)

Az infúziós reakciók kezelése alatt az infúzió átmeneti felfüggesztése, az infúzió sebességének csökkentése vagy a Gazyvaro-kezelés befejezése válhat szükségessé az alábbiak szerint (lásd még 4.4 pont).

- 4. súlyossági fokozat (életveszélyes): Az infúziót le kell állítani, és a kezelést véglegesen abba kell hagyni.
- 3. súlyossági fokozat (súlyos): Az infúziót átmenetileg le kell állítani, és kezelni kell a tüneteket. A tünetek megszűnését követően újra lehet indítani az infúziót, de legfeljebb az előzetesen alkalmazott sebesség (vagyis az infúziós reakció fellépésekor alkalmazott sebesség) felével. Amennyiben a betegnél nem lépnek fel infúziós reakcióra utaló tünetek, az infúzió sebessége ismét emelhető, de csak az adott kezelés esetében megengedett lépésekben és időközönként (lásd 4.-6. táblázat). CLL-ben szenvedő betegek esetén, akik az első napi infúziót (1. ciklus) két napra elosztva kapják, az első napi infúzió sebessége 1 óra elteltével visszaállítható 25 mg/órás sebességre, de ennél tovább nem emelhető. Annál a betegnél, akinél másodjára is 3. súlyossági fokozatú infúziós reakció lép fel, az infúziót le kell állítani, és a kezelést véglegesen abba kell hagyni.
- 1-2. súlyossági fokozat (enyhe vagy közepesen súlyos): Az infúzió sebességét csökkenteni kell, és kezelni kell a tüneteket. A tünetek megszűnését követően az infúzió folytatható, és ha a betegnél infúziós reakcióra utaló tünetek nem lépnek fel, az infúzió sebessége az adott kezelés esetében megengedett lépésekben és időközönként tovább emelhető (lásd 4.-6. táblázat). CLL-ben szenvedő betegek esetén, akik az első napi infúziót (1. ciklus) két napra elosztva kapják, az első napi infúzió sebessége egy óra elteltével visszaállítható 25 mg/órás sebességre, de ennél tovább nem emelhető.

Az infúziós reakciók kezelése SDI alatt

- 4. súlyossági fokozat (életveszélyes): Az infúziót le kell állítani, és a kezelést véglegesen abba kell hagyni.
- 3. súlyossági fokozat (súlyos): Az infúziót átmenetileg le kell állítani, és kezelni kell a tüneteket. A tünetek megszűnését követően újra lehet indítani az infúziót, de legfeljebb az előzetesen alkalmazott sebesség (vagyis az infúziós reakció fellépésekor alkalmazott sebesség) felével, de nem több mint 400 mg/órás sebességgel.
Ha az infúzió folytatása után a betegnél másodjára is 3. súlyossági fokozatú infúziós reakció lép fel, az infúziót le kell állítani, és a kezelést véglegesen abba kell hagyni. Ha a beteg képes befejezni az infúziót további 3. fokozatú infúziós reakció nélkül, a következő infúziót a szokásosnál nem nagyobb adagolási sebességgel kell beadni.
- 1-2. súlyossági fokozat (enyhe vagy közepesen súlyos): Az infúzió sebességét csökkenteni kell, és kezelni kell a tüneteket. A tünetek megszűnését követően az infúzió folytatható, és ha a betegnél infúziós reakcióra utaló tünetek nem lépnek fel, az infúzió sebessége az adott kezelés esetében megengedett lépésekben és időközönként tovább emelhető (lásd 5. és 6. táblázat).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A biológiai gyógyszerek jobb nyomonkövethetőségének érdekében a a beadott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási számát egyértelműen regisztrálni kell (vagy fel kell tüntetni) a beteg dokumentációjában.

A korábban nem kezelt follicularis lymphomában szenvedők egy alcsoport-analízise alapján az alacsony FLIPI (FL International Prognostic Index) pontértékű betegeknél nem egyértelmű a hatásosság (lásd 5.1 pont). Ezeknél a betegeknél a terápia megválasztásakor gondosan mérlegelni kell a Gazyvaro plusz kemoterápia teljes biztonságossági profilját és a beteg egyedi helyzetét.

Infúziós reakciók

A Gazyvaro-kezelésben részesülő betegeknél leggyakrabban megfigyelt gyógyszer okozta mellékhatások az infúziós reakciók voltak, melyek elsősorban az első 1000 mg-os dózis beadása alatt léptek fel. Az infúziós reakciók összefüggésben lehetnek a citokinfelszabadulási szindrómával, amit Gazyvaro-val kezelt betegeknél szintén jelentettek. Azoknál a CLL-ben szenvedő betegeknél, akiknél 4.2 pontban leírtak szerint megtették az infúziós reakciók megelőzése érdekében szükséges intézkedéseket a (megfelelő kortikoszteroid, orális fájdalomcsillapító/antihisztamin, az első infúzió beadásának napján a reggeli vérnyomáscsökkentő gyógyszerek kihagyása, továbbá az első ciklus első napi dózisének két napra történő elosztása), minden súlyossági fokozatú infúziós reakció gyakoriságának csökkenése volt megfigyelhető. A 3-4. súlyossági fokozatú infúziós reakciók aránya (viszonylag kis betegszámú csoport eredményei alapján) hasonlóan alakult a kockázatsökkentő intézkedések meghozatala előtt és után. Az infúziós reakciók kockázatának csökkentésére irányuló intézkedéseket követni kell (lásd 4.2 pont). Az infúzióval összefüggő tünetek gyakorisága és súlyossága is jelentős mértékben csökkent az első 1000 mg-os dózis beadása után, és a betegek többségénél a további Gazyvaro-infúziók alatt már nem lépett fel infúziós reakció (lásd 4.8 pont).

Az infúziós reakció a legtöbb betegnél, az indikációtól függetlenül enyhe vagy közepesen súlyos volt, és az első infúzió sebességének csökkentésével vagy az infúzió átmeneti leállításával kezelhetőnek bizonyult, jóllehet súlyos és életveszélyes, tüneti kezelést igénylő infúziós reakciókról is beszámoltak. Az infúziós reakciók klinikailag néha nem különböztethetők meg az immunoglobulin E (IgE)-mediált allergiás reakcióktól (pl. anafilaxia). Azoknál a betegeknél, akikben a tumor tömege nagy és/vagy magas a keringő lymphocytaszám CLL-ben [$> 25 \times 10^9/l$]), fokozott lehet a súlyos infúziós reakciók kockázata. A vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) valamint azoknál a betegeknél, akiknél a komorbiditási pontszám (Cumulative Illness Rating Scale – CIRIS) 6-nál magasabb és ezzel egyidejűleg a kreatinin-clearance érték is 70 ml/perc alatti, fokozott az infúziós reakciók kockázata, a súlyos infúziós reakciókat is beleértve (lásd 4.8 pont). Az infúzió beadása közben fellépő infúziós reakciók esetén lásd az „Adagolás és alkalmazás”, 4.2 pontot.

Nem kaphatnak további Gazyvaro-infúziókat azok a betegek, akiknél:

- akut, életveszélyes légzőszervi tünetek alakulnak ki;
- 4. súlyossági fokozatú (azaz életveszélyes) infúziós reakció lép fel, vagy
- a 3. súlyossági fokozatú infúziós reakció ismételt fellép (elhúzódik, vagy újból kialakul, vagyis az első infúzió folytatását követően vagy egy későbbi infúzió beadása alatt lép fel).

A már korábban is fennálló szív- vagy tüdőbetegségben szenvedő betegeket az infúzió beadásának teljes időtartama alatt és az infúzió befejezését követő időszakban is szoros megfigyelés alatt kell tartani. Mivel a Gazyvaro intravénás infúzió beadása alatt hypotensio léphet fel, megfontolandó a vérnyomáscsökkentő kezelések felfüggesztése 12 órával a Gazyvaro-infúzió előtt, az infúziók időtartama alatt, továbbá az infúzió befejezését követő első órában. A hipertenzív krízis szempontjából akután veszélyeztetett betegeknél mérlegelni kell az előnyöket az anhipertenzív kezelés felfüggesztésével járó kockázatokkal szemben.

Túlérzékenységi reakciók

A Gazyvaro-val kezelt betegeknél azonnali típusú (például anaphylaxia) és késői megjelenésű (például szérumbetegség) túlérzékenységi reakciókat jelentettek. A túlérzékenység néha nehezen különböztethető meg az infúziós reakcióktól. A túlérzékenységi tünetek jelentkezhetnek korábbi expozíció követően és nagyon ritkán az első infúzióval egyidőben. Ha az infúzió alatt vagy azt követően túlérzékenységi reakció gyanúja merül fel, az infúziót le kell állítani, és a kezelést véglegesen abba kell hagyni. Nem kezelhetők azok a betegek, akiknél ismert az obinutuzumabbal szembeni túlérzékenység (lásd 4.3 pont).

Tumorlízis-szindróma

A Gazyvaro alkalmazásával összefüggésben tumorlízis-szindróma előfordulását jelentették. A tumorlízis-szindróma szempontjából veszélyeztetettnek tekintett betegeket (pl. akiknél nagy a tumor tömege és/vagy magas a keringő lymphocyták száma [$> 25 \times 10^9/l$] és/vagy vesekárosodásban szenvednek [krCl < 70 ml/perc]) profilaxisban kell részesíteni. A profilaxis alatt gondoskodni kell a megfelelő hidratációról, és húgysavképződést gátló készítményeket (pl. allopurinol) vagy megfelelő alternatív kezelést, például urát-oxidázt (pl. razburikáz) kell alkalmazni 12–24 órával a Gazyvaro-infúziós kezelés előtt elkezdve, a standard gyakorlatnak megfelelően (lásd 4.2 pont). Minden veszélyeztetettnek tekintett beteget gondosan monitorozni kell a kezelés első napjai alatt, különös tekintettel a vesefunkcióra, kálium- és húgysav-értékekre. A további standard gyakorlatnak megfelelő útmutatásokat követni kell. A tumorlízis-szindróma kezeléséhez tartozik az elektroliteltérések korrekciója, a vesefunkció és a folyadék egyensúly rendszeres ellenőrzése, továbbá ha szükséges, támogató kezelés indítása, a dialízist is beleértve.

Neutropenia

A Gazyvaro-kezelés alatt súlyos és életveszélyes neutropenia, többek között lázas neutropenia előfordulásáról is beszámoltak. Azoknál a betegeknél, akiknél neutropenia alakult ki, a neutropenia rendeződéséig rendszeres laborvizsgálatokat kell végezni, és a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani. Amennyiben kezelés válik szükségessé, ezt a helyi irányelveknek megfelelően kell végezni, és mérlegelni kell granulocytá-kolónia stimuláló faktorok (G-CSF) adását. Minden, egyidejű fertőzésre utaló tünetet megfelelően kezelni kell. Súlyos vagy életveszélyes neutropenia esetén fontolóra kell venni a soron következő dózisok elhalasztását. Az 1 hétnél tovább fennálló súlyos neutropeniában szenvedő betegek részére fokozottan ajánlott az antimikrobiális profilaxis a kezelési periódus alatt addig, amíg a tünetek 1. vagy 2. súlyossági fokozatúvá mérséklődnek. Megfontolandó az antivirális és antifungális profilaxis is (lásd 4.2 pont). Késői (a kezelés befejezése után 28 napon túl kialakuló) neutropenia és elhúzódó (a kezelés befejezése/leállítása után több mint 28 napon keresztül fennálló) neutropenia is előfordulhat. A vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) fokozott a neutropenia kialakulásának kockázata (lásd 4.8 pont).

Thrombocytopenia

A Gazyvaro-kezeléssel összefüggésben súlyos és életveszélyes thrombocytopenia, többek között akut (az infúzió beadását követő 24 órán belül kialakuló) thrombocytopenia előfordulását figyelték meg. A vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) fokozott a thrombocytopenia kialakulásának kockázata (lásd 4.8 pont). Gazyvaro-val kezelt betegek körében halálos kimenetelű vérzéses események előfordulását is jelentették az 1. kezelési ciklusban. A thrombocytopenia és a vérzéses események között egyértelmű összefüggést nem igazoltak.

A betegeknél szorosan monitorozni kell a thrombocytopeniát, különösképpen az első ciklus alatt; az esemény megszűntéig rendszeres laborvizsgálatokat kell végezni, és súlyos vagy életveszélyes thrombocytopenia esetén fontolóra kell venni a soron következő adagok elhalasztását. A vérkészítmények (mint pl. vérlemezke-transzfúzió) esetleges szükségességéről a kezelőorvosnak kell döntenie az intézményi gyakorlat szerint. Ugyancsak át kell gondolni a thrombocytopeniával összefüggő eseményeket potenciálisan súlyosbító bármilyen kezeléseket, pl. thrombocytá-aggregáció gátlók és antikoagulánsok egyidejű alkalmazását is, különösen az első ciklusban.

Véralvadási rendellenességek, beleértve a disszeminált intravascularis coagulatiót (DIC)

A Gazyvaro-val kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő felügyelet során DIC-ről számoltak be, néha halálos kimenetellel. Az esetek többségében nem manifeszt DIC alakult ki, a thrombocyta-szám és laboratóriumi véralvadási paraméterek szubklinikus (tünetmentes) változásával az első infúziót követő 1-2 napon belül. Az állapot általában egy-két héten belül spontán rendeződött, és nem volt szükség a gyógyszer alkalmazásának leállítására vagy specifikus beavatkozásra. Bizonyos esetekben az események infúziós reakciókhoz és/vagy tumorlízis-szindrómához kapcsolódtak. A DIC tekintetében nem azonosítottak specifikus kiindulási kockázati tényezőket. Azokat a betegeket, akik esetében nem manifeszt DIC gyanúja áll fenn, szorosan monitorozni kell a véralvadási paraméterek szempontjából, beleértve a thrombocyta-számot, és klinikai megfigyelés alatt kell tartani a manifeszt DIC jelei vagy tünetei szempontjából. A Gazyvaro-kezelést a manifeszt DIC gyanújának első kialakulásakor abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést el kell kezdeni.

Fennálló szívbetegség súlyosbodása

Meglévő szívbetegségben szenvedő betegeknél szívritmuszavar (pl. pitvarfibrilláció vagy tachyarrhythmia) angina pectoris, akut coronaria szindróma, myocardialis infarctus és szívelégtelenség fordult elő a Gazyvaro-kezelés alatt (lásd 4.8 pont). Ezek az események az infúziós reakció részeként is jelentkezhetnek, és halálos kimenetelűek lehetnek. Ezért azokat a betegeket, akiknek kórelőzményében szívbetegség szerepel, szoros megfigyelés alatt kell tartani. Fontos továbbá, hogy a potenciális folyadékterhelés elkerülése érdekében az ilyen betegek hidratálásakor óvatosan kell eljárni.

Fertőzések

A Gazyvaro nem adható aktív fertőzés fennállása esetén, és óvatosnak kell lenni olyan betegek Gazyvaro kezelésének mérlegelésekor is, akiknek kórelőzményében visszatérő vagy krónikus fertőzés szerepel. A Gazyvaro-kezelés alatt vagy a kezelés befejezését követően súlyos bakteriális, gombás, illetve új vagy reaktiválódott vírusfertőzések fordulhatnak elő. Halálos kimenetelű fertőzések előfordulásáról is beszámoltak. Azoknál a betegeknél (CLL), akiknél a komorbiditási pontszám (CIRS) 6-nál magasabb, és ezzel egyidejűleg a kreatinin-clearance érték is 70 ml/perc alatti, fokozott a fertőzések kockázata, beleértve a súlyos fertőzéseket is (lásd 4.8 pont). A follicularis lymphomában végzett vizsgálatokban az infekciók magas előfordulási gyakoriságát figyelték meg a vizsgálatok minden fázisában, a követést is beleértve. A legmagasabb előfordulási gyakoriságot a fenntartó fázisban figyelték meg. A követés alatt leginkább azoknál a betegeknél figyelték meg 3–5. súlyossági fokozatú fertőzést, akik az indukciós fázisban a Gazyvaro-t bendamusztinnal kapták.

Hepatitis B-reaktiváció

CD20-ellenes antitestekkel kezelt betegeknél, így a Gazyvaro-val kezelt betegeknél is a hepatitis B-vírus (HBV) reaktivációja fordulhat elő, mely néhány esetben fulmináns hepatitis, illetve májelégtelenség kialakulásához vagy a beteg halálához vezetett (lásd 4.8 pont). A Gazyvaro-kezelés megkezdése előtt minden betegnél el kell végezni a hepatitis B-vírus szűrését. A szűrés ki kell, hogy terjedjen legalább a hepatitis B felületi antigén (HBsAg) státuszra és a hepatitis B-magantigén (HBcAb)-státuszra. Ezek a helyi irányelvek szerint más markerek szűrésével is kiegészíthetők. Aktív hepatitis B fertőzésben szenvedő betegeket nem szabad Gazyvaro-val kezelni. A hepatitis B-pozitív szerológiájú betegekről hepatológussal kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt, valamint megfigyelés alatt kell, hogy álljanak, és a hepatitis B reaktiválódásának elkerülése érdekében a helyi orvosi előírásoknak megfelelő ellátásban kell részesülniük.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

Gazyvaro-kezelésben részesülő betegek körében progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) előfordulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). PML lehetőségére is gondolni kell minden

esetben, ha a betegnél új neurológiai tünetek jelentkeznek vagy a már korábban fennálló neurológiai tünetek változást mutatnak. A PML tünetei specifikusak, és az érintett agyterülettől függően változók lehetnek. Gyakoriak a corticospinalis pálya károsodására utaló jelekhez (pl. izomgyengeség, bénulás és érzészavarok) társuló motoros tünetek, a szenzoros rendellenességek, a cerebellaris tünetek és a látótérkiesések. Bizonyos „corticalisnak” tekintett jelek/tünetek is előfordulhatnak (pl. aphasia vagy vizuális-térbeli dezorientáció). A PML kivizsgálása – nem kizárólagosan – neurológiai konzultációból, az agy mágneses rezonancia vizsgálatából (MR) és lumbálpunkcióból (a cerebroszpinális folyadék John Cunningham vírus DNS-tesztjéből) áll. A PML kivizsgálásának ideje alatt a Gazyvaro további adagolását fel kell függeszteni, és amennyiben a PML diagnózisa megerősítést nyer, a Gazyvaro kezelést véglegesen abba kell hagyni. Ugyancsak megfontolandó az egyidejűleg adott kemoterápiás vagy immunszuppresszív kezelés megszakítása vagy az ilyen kezelések intenzitásának csökkentése. A beteget a PML kivizsgálása és kezelése céljából neurológus szakorvoshoz kell küldeni.

Immunizálás

A Gazyvaro-kezelés után az élő vagy legyengített vírusokat tartalmazó vakcinákkal végzett immunizálás biztonságosságát nem vizsgálták, így kezelés ideje alatt, továbbá a B-sejtszám normalizálódásáig az élő vírust tartalmazó oltások beadása nem ajánlott.

In utero obinituzumab-expozíció és a csecsemők immunizálása élő vírust tartalmazó vakcinákkal

Mivel a terhesség alatt Gazyvaro-val kezelt anyák csecsemőinél B-sejt depléció alakulhat ki, a csecsemőknél rendszeresen ellenőrizni kell B-sejt depléció esetleges fennállását, és az élő vírusokat tartalmazó vakcinákkal történő immunizálást a csecsemő B-sejtszámának rendeződéséig el kell halasztani. A vakcináció biztonságosságát és időzítését a csecsemő kezelőorvosával kell megbeszélni (lásd 4.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Formális gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek, habár korlátozott számú gyógyszer-gyógyszer interakciós alvizsgálatot lefolytattak a Gazyvaro és bendamusztiin, CHOP, fludarabin és ciklofoszfamid (FC) valamint klórambucil egyidejű alkalmazásával.

Más gyógyszerkészítmények egyidejű alkalmazása esetén nem zárható ki az interakció kockázata.

Farmakokinetikai interakciók

Az obinituzumab nem szubsztrátja, nem gátlója, és nem induktora a citokróm P450 (CYP450), az uridin-difoszfát glükuronil-transzferáz (UGT) enzimeknek és a transzportfehérjéknek, mint pl. a P-glikoprotein. Ezért azokkal a gyógyszerekkel, melyek ezen enzimrendszereken keresztül metabolizálódnak, nem várható farmakokinetikai interakció.

A Gazyvaro-val történő együttadás nem befolyásolta a bendamusztiin, FC, klórambucil vagy a CHOP egyes komponenseinek farmakokinetikáját. Továbbá a bendamusztiin, az FC, a klórambucil vagy a CHOP nem volt észrevehető hatással a Gazyvaro farmakokinetikájára.

Farmakodinámiás interakciók

Az obinituzumab immunszuppresszív hatása miatt az élő vírust tartalmazó vakcinákkal történő immunizálás nem ajánlott a kezelés ideje alatt, illetve azt követően mindaddig, amíg a B-sejtszám nem normalizálódott (lásd 4.4 pont).

Az obinituzumab klórambucillal, bendamusztiin, CHOP-val vagy CVP-vel történő együttadása fokozhatja a neutropenia kialakulásának kockázatát (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Gazyvaro-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő 18 hónapban.

Terhesség

Egy, cynomolgus majmokon végzett reprodukciós vizsgálatban embryofoetalis toxicitás vagy teratogén hatás nem igazolódott, a kezelés hatására azonban teljes B-sejt depléció alakult ki az utódokban. A B-sejtszám és az immunológiai funkció az utódokban a születéstől számított 6 hónapon belül rendeződött, illetve állt helyre. A születés utáni 28. napon az utódok vérében az anyaállatokéhoz hasonló obinutuzumab koncentrációkat mértek, míg az anyatejben mért koncentráció ugyanezen a napon nagyon alacsony volt, ami arra utal, hogy az obinutuzumab átjut a placentán (lásd 5.3 pont). Az obinutuzumab terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ. A Gazyvaro nem adható terhes nőknek kivéve, ha a kezelés nyújtotta potenciális előny meghaladja a kezeléssel járó lehetséges kockázatot.

A gyógyszer farmakológiai tulajdonságai miatt terhesség alatt bekövetkező expozíció esetén számítani kell arra, hogy a csecsemőknél B-sejt-depléció alakul ki. Az élő vírusokat tartalmazó vakcinákkal történő immunizálás elhalasztását mérlegelni kell a terhesség alatt Gazyvaro-val kezelt anyák csecsemőinél, amíg a csecsemő B-sejtszáma a normál tartományon belülre nem kerül (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Az állatkísérletek azt mutatták, hogy az obinutuzumab kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.3 pont).

Mivel a humán immunoglobulin G (IgG) kiválasztódik az anyatejbe, és a készítmény felszívódási potenciálja valamint a csecsemőben okozott károsodás mértéke nem ismert, a nőbetegeknek abba kell hagyniuk a szoptatást a Gazyvaro-kezelés idejére és további 18 hónapra a Gazyvaro utolsó adagjának beadása után (lásd 5.3 pont).

Termékenység

Nem végeztek speciális vizsgálatokat állatokon az obinutuzumab termékenységre gyakorolt hatásának tanulmányozására. A cynomolgus majmokon végzett ismételt dózis-toxicitási vizsgálatokban nem figyeltek meg a hím és a nőstény reprodukciós szervekre gyakorolt nemkívánatos hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Gazyvaro nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az első Gazyvaro-infúzió alatt gyakran fordul elő infúziós reakció, és az infúziós reakció tüneteit észlelő betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a tünetek megszűnéséig ne vezessenek és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokból származó gyógyszer okozta mellékhatásokat az indolens non-Hodgkin-lymphomában (iNHL), beleértve a follicularis lymphomát is, az indukciós, a fenntartó fázisban és a követés alatt, CLL-ben a kezelés alatt és a követés alatt az alábbi három pivotális klinikai vizsgálatban azonosították:

- BO21004/CLL11(N=781): korábban nem kezelt, CLL-ben szenvedő betegeknél

- BO21223/GALLIUM (N=1390): korábban nem kezelt, indolens non-Hodgkin-lymphomában (iNHL) szenvedő betegeknek (a betegek 86%-a follicularis lymphomában szenvedett)
- GAO4753g/GADOLIN vizsgálatban (N = 409), Indolens non-Hodgkin-lymphomában (iNHL) szenvedő betegeknek (a betegek 81%-a follicularis lymphomában szenvedett), akik nem reagáltak a rituximab- vagy rituximabot tartalmazó kezelésre vagy a kezelés alatt, illetve az azt követő 6 hónapon belül a betegségük progrediált.

Ezekben a vizsgálatokban a Gazyvaro-t CLL-ben klórambucillal kombinálva, iNHL-ben bendamuszttal, CHOP-val vagy CVP-vel kombinálva, majd azt követően Gazyvaro fenntartó terápiában vizsgálták. A BO21223/GALLIUM és a GAO4753g/GADOLIN vizsgálatokba bevont betegek indolens non-Hodgkin-lymphomában szenvedtek, beleértve a follicularis lymphomát is. Ennek megfelelően, a legteljesebb biztonságossági információk biztosításának céljából a következőkben bemutatott gyógyszer mellékhatás-analízist a teljes vizsgálati populáción végezték el (vagyis iNHL-ben).

A 7. táblázat az összes gyógyszer mellékhatást összefoglalja, beleértve azokat a pivotális vizsgálatokból (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) származókat is, melyek incidenciája magasabbnak bizonyult (különbség: $\geq 2\%$) legalább az egyik pivotális vizsgálatban a megfelelő komparátor karával összehasonlítva:

- Azoknál a CLL-ben szenvedő betegeknek, akik Gazyvaro plusz klórambucil-kezelést kaptak, összehasonlítva azokkal, akik klórambucilt önmagában vagy rituximab plusz klórambucilt kaptak (BO21004/CLL11 vizsgálat)
- Azoknál a korábban nem kezelt iNHL-ben szenvedő betegeknek, akik Gazyvaro-t plusz kemoterápiát (bendamuszttin, CHOP, CVP) kaptak, majd megfelelő terápiás választ követően, fenntartó Gazyvaro-kezelésben részesültek, összehasonlítva a rituximab plusz kemoterápiá-kezelést, majd megfelelő terápiás választ követően fenntartó rituximab-kezelést kapó betegekkel (BO21223/GALLIUM vizsgálat)
- Azoknál az iNHL-ben szenvedő betegeknek, akik nem adtak terápiás választ, vagy a rituximab- vagy rituximab-tartalmú kezelés ideje alatt, illetve az azt követő 6 hónap alatt állapotuk progrediált és Gazyvaro-t plusz bendamuszttint kaptak, melyet néhány betegnél fenntartó Gazyvaro-kezelés követett, összehasonlítva az önmagában bendamuszttal (GAO4753g/GADOLIN-vizsgálat) kezelt betegek csoportjával.

A 7. táblázatban leírt előfordulási gyakoriságok (minden fokozat és a 3–5. súlyossági fokozatok) a gyógyszer mellékhatások legmagasabb incidenciái, melyeket a három vizsgálat bármelyikéből jelentettek.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

7. táblázat: Gyógyszer okozta mellékhatások összefoglalása azoknál a betegeknél[#], akik Gazyvaro- plusz kemoterápia*-kezelést kaptak

Szervrendszer Gyakoriság	Minden súlyossági fokozat Gazyvaro- + kemoterápia* (CLL, iNHL), melyet fenntartó Gazyvaro-kezelés követ (iNHL)	3.-5. súlyossági fokozat [†] Gazyvaro- + kemoterápia* (CLL, iNHL), melyet fenntartó Gazyvaro-kezelés követ (iNHL)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		
Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzés, sinusitis [§] , pneumonia [§] , húgyúti fertőzés, herpes zoster [§] , nasopharyngitis	
Gyakori	Ajakherpesz, rhinitis, pharyngitis, a tüdő fertőzése, influenza	Húgyúti fertőzés, tüdőgyulladás, a tüdő fertőzése, felső légúti fertőzés, sinusitis, herpes zoster
Nem gyakori	Hepatitis B-reaktiváció	Nasopharyngitis, rhinitis, influenza, ajakherpesz
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		
Gyakori	A bőr laphámsejtes karcinómája, bazálsejtes karcinóma	A bőr laphámsejtes karcinómája, bazálsejtes karcinóma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Neutropenia [§] , thrombocytopenia, anaemia, leukopenia	Neutropenia, thrombocytopenia
Gyakori	Lázás neutropenia	Anaemia, leukopenia, lázas neutropenia
Nem gyakori	Disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC) ^{##}	
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Gyakori	Tumorlízis-szindróma, hyperuricaemia, hypokalaemia	Tumorlízis-szindróma, hypokalaemia
Nem gyakori		Hyperuricaemia
Pszichiátriai kórképek		
Nagyon gyakori	Insomnia	
Gyakori	Depresszió, szorongás	
Nem gyakori		Insomnia, depresszió, szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Fejfájás	
Nem gyakori		Fejfájás
Nem ismert	Progresszív multifokális leukoencephalopathia	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
Gyakori	Pitvarfibrilláció	Pitvarfibrilláció
Érbetegségek és tünetek		
Gyakori	Hipertenzió	Hipertenzió
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Köhögés [§]	
Gyakori	Orrdugulás, rinorrhoea, oropharyngealis fájdalom	
Nem gyakori		Köhögés, oropharyngealis fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Hasmenés, székrekedés [§]	
Gyakori	Dyspepsia, aranyér, gastrointestinális perforatio	Hasmenés
Nem gyakori		Székrekedés, aranyér
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori	Alopecia, pruritus	
Gyakori	Ekcéma	
Nem gyakori		Pruritus

Szervrendszer Gyakoriság	Minden súlyossági fokozat Gazyvaro- + kemoterápia* (CLL, iNHL), melyet fenntartó Gazyvaro-kezelés követ (iNHL)	3.-5. súlyossági fokozat† Gazyvaro- + kemoterápia* (CLL, iNHL), melyet fenntartó Gazyvaro-kezelés követ (iNHL)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom [§] , hátfájdalom, végtagfájdalom	
Gyakori	Musculoskeletalis mellkasi fájdalom, csontfájdalom	Végtagfájdalom
Nem gyakori		Arthralgia, hátfájdalom, musculoskeletalis mellkasi fájdalom, csontfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Gyakori	Dysuria, vizelet inkontinencia	
Nem gyakori		Dysuria, vizelet inkontinencia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Nagyon gyakori	Láz, asthenia, fáradtság	
Gyakori	Mellkasi fájdalom	Láz, asthenia, fáradtság
Nem gyakori		Mellkasi fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Gyakori	Csökkent fehérvérsejt-szám, csökkent neutrophil-szám, testtömeg-növekedés	Csökkent fehérvérsejt-szám, csökkent neutrophil-szám
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		
Nagyon gyakori	Infúziós reakciók	Infúziós reakciók

Csak a klinikai vizsgálatokban megfigyelt legnagyobb gyakoriságot jelentették (a BO21004/ korábban nem kezelt CLL, BO21223/korábban nem kezelt, előrehaladott iNHL és a GAO4753g/rituximab refrakter iNHL vizsgálatok alapján)

A Gazyvaro-val kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően disszeminált intravasculáris coagulációt (DIC) jelentettek, néha halálos kimenetellel (lásd 4.4 pont).

† Nem volt olyan, 5. súlyossági fokozatú mellékhatás, mely esetében a kezelési karok közötti különbség $\geq 2\%$ lett volna

*kemoterápia: CLL-ben klórambucil; iNHL-ben, beleértve az FL-t is bendamusztiin, CHOP, CVP

§szintén megfigyelték a fenntartó kezelés alatt, legalább 2%-kal magasabb előfordulási gyakorisággal a Gazyvaro karon (BO21223)

Mindkét vizsgálatban az FL-ben szenvedő betegeknél tapasztalt mellékhatásprofil összhangban volt a teljes iNHL populáció mellékhatásprofiljával.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi részben leírt gyógyszer okozta mellékhatások, ha az iNHL-re vonatkoznak, a legmagasabb incidenciák, melyet bármely pivotális vizsgálatból (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) jelentettek.

Az MO40597 vizsgálatot a 2. ciklustól kezdődően adott rövid (kb. 90 perces) időtartamú infúziók biztonságossági profiljának jellemzésére tervezték olyan betegeknél, akik korábban nem kezelt FL-ben szenvednek (lásd az 5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok pontot).

Infúziós reakciók

Az infúziós reakciókkal összefüggő, leggyakrabban jelentett tünetek ($\geq 5\%$) a hányinger, hányás, hasmenés, fejfájás, szédülés, fáradtság, hidegrázás, láz, hypotensio, kipirulás, hypertensio, tachycardia, dyspnoe és mellkasi diszkomfort voltak. Légzőrendszeri tünetek, mint pl. bronchospasmus, gége- vagy torokirritáció, sípoló légzés, gégeödéma és cardialis tünetek, mint például pitvarfibrilláció előfordulásáról szintén beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Chronicus lymphocytás leukaemia

Az infúziós reakciók incidenciája a rituximab plusz klórambucil karral összehasonlítva magasabb volt a Gazyvaro plusz klórambucil karon. Az infúziós reakciók incidenciája 66% volt az első 1000 mg-os Gazyvaro-dózis beadásakor (a reakció a betegek 20%-ánál volt 3–4. súlyossági fokozatú).

Összességében a betegek 7%-ánál fejezték be a Gazyvaro-kezelést infúziós reakciók miatt. Az infúziós reakciók gyakorisága a második 1000 mg-os dózis mellett 3%, míg a későbbi infúziók alatt 1% volt. Az első ciklus első 1000 mg-os infúzióit leszámítva 3.-5. súlyossági fokozatú infúziós reakció előfordulását nem jelentették.

Azoknál a betegeknél, akiknél az infúziós reakciók megelőzése érdekében a 4.2 pontban ismertetett módon megtették a javasolt intézkedéseket, az összes súlyossági fokozatú infúziós reakció gyakoriságának a csökkenése volt megfigyelhető. A 3–4. súlyossági fokozatú infúziós reakciók aránya (ami viszonylag kis számú betegnél fordult elő) hasonlóan alakult a kockázatcsökkentő intézkedések előtt és után.

Indolens non-Hodgkin-lymphoma, beleértve a follicularis lymphomát is

A betegek 12%-ánál következett be 3–4. súlyossági fokozatú infúziós reakció. Az első ciklusban az infúziós reakciók általános előfordulása gyakoribb volt a Gazyvaro-t plusz kemoterápiát kapó betegeknél, mint a komparátor karon. A Gazyvaro plusz kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél az infúziós reakciók gyakorisága az első napon volt a legnagyobb, majd fokozatosan csökkent az azt követő infúziók alatt. Ez a fokozatosan csökkenő tendencia folytatódott a csak Gazyvaro-ból álló fenntartó kezelés alatt. Az első cikluson túl, az infúziós reakciók előfordulási gyakorisága a további infúziók beadása alatt hasonló volt a Gazyvaro és a releváns komparátor karon. Összességében a betegek 4%-a tapasztalt olyan infúziós reakciót, ami a Gazyvaro-kezelés abbahagyásához vezetett.

Rövid időtartamú infúzió follicularis lymphomában szenvedő betegek kezelésére

A rövid időtartamú infúzió biztonságosságát értékelő MO40597 vizsgálatban a betegek nagyobb hányada tapasztalt bármilyen fokozatú infúziós reakciót a 2. ciklusban azok hányadához képest, akik a BO21223 vizsgálatban infúziós reakciót tapasztaltak a szokásos infúzió után a 2. ciklusban (10/99 [10,1%] vs. 23/529 [4,3%]; az infúziós reakcióknak a vizsgálati kezelés bármely elemével való kapcsolatát a vizsgálóorvos állapította meg). Az MO40597 vizsgálatban egyetlen beteg sem tapasztalt ≥ 3 . súlyossági fokozatú infúziós reakciót a rövid időtartamú infúziót követően a 2. ciklusban; a BO21223 vizsgálatban 529-ből 3-an (0,6%) tapasztaltak ≥ 3 . súlyossági fokozatú infúziós reakciót a 2. ciklusban. Az infúziós reakciók tünetei és jelei mindkét vizsgálatban hasonlóak voltak.

Az MO40597/GAZELLE-vizsgálatban megfigyelt infúziós reakciókat a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat: MO40597/GAZELLE-vizsgálat, rövid időtartamú infúzió: infúziós reakciók^a ciklus szerint (biztonságossági szempontból értékelhető populáció)

CTCAE fokozat	C1 összesítve (szokásos infúzió)	C1 ^b napok szerint				C2 ^c	C3	C4	C5	C6	C7	Indukciós ciklusok összesítve
		1. nap	2. nap ^d	8. nap	15. nap							
Összes súlyossági fokozat	65/113 (57,5%)	57/113 (50,4%)	4/51 (7,8%)	6/112 (5,4%)	5/111 (4,5%)	13/110 (11,8%)	9/108 (8,3%)	7/108 (6,5%)	6/107 (5,6%)	5/105 (4,8%)	2/55 (3,6%)	71/113 (62,8%)
≥3. súlyossági fokozat	6/113 (5,3%)	5/113 (4,4%)	1/51 (2,0%)	0	0	0	0	0	1/107 (0,9%)	0	0	7/113 (6,2%)

C = ciklus; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai), IRR = infúziós reakció

^a Infúziós reakció definíció szerint minden olyan esemény, amely a vizsgálati kezelést képező infúzió beadása során vagy azt követően 24 órán belül következett be, és amelyről a vizsgálóorvos úgy ítélte meg, hogy az kapcsolatba hozható a kezeléssel bármely összetevőjével.

^b A C1 három, szokásos infúziós sebességgel, hetente beadott infúziót foglalt magában.

^c A betegek a C2-től kezdődően rövid időtartamú infúziót kaptak. A nevező a C2-ben és az azt követő ciklusokban azon betegek számát jelenti, akik rövid időtartamú infúziót kaptak az adott ciklusban.

^d Az 1. ciklus 2. napján bendamustinnal kezelt betegek.

Neutropenia és fertőzések

Chronicus lymphocytás leukaemia

A neutropenia incidenciája magasabb volt a Gazyvaro- plusz klórambucil-karon (41%), mint a rituximab- plusz klórambucil-karon, és a neutropenia spontán vagy granulocytakolónia-stimuláló faktorok adását követően rendeződött. A fertőzések gyakorisága a Gazyvaro- plusz klórambucil-karon 38%, míg a rituximab- plusz klórambucil-karon 37% volt (3–5. súlyossági fokozatú eseményt a betegek 12%, illetve 14%-ánál, míg halálos kimenetelű eseményt mindkét karon a betegek kevesebb, mint 1%-ánál jelentettek). Elhúzódó neutropenia (2% a Gazyvaro- plusz klórambucil-, illetve 4% a rituximab- plusz klórambucil-karon) valamint késői neutropenia (16% a Gazyvaro- plusz klórambucil-, illetve 12% a rituximab- plusz klórambucil-karon) előfordulásáról szintén beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Indolens non-Hodgkin-lymphoma, beleértve a follicularis lymphomát is

Az 1–4. súlyossági fokozatú neutropenia előfordulása (50%) gyakoribb volt a Gazyvaro- plusz kemoterápia-karon, mint komparátor-karon, mivel az indukció időszakában megnövekedett ez a kockázat. Az elhúzódó és a később kezdődő neutropenia incidenciája 3% és 8% volt. A fertőzések gyakorisága 81% volt a Gazyvaro- plusz kemoterápia-karon (3–5. súlyossági fokozatú eseményekről a betegek 22%-ánál számoltak be, míg halálos kimenetelű eseményt a betegek 3%-ánál jelentettek). Azoknál a betegeknél, akik a profilaxisban G-CSF-t kaptak, alacsonyabb volt a 3–5. súlyossági fokozatú fertőzés előfordulási aránya (lásd 4.4 pont).

Rövid időtartamú infúzió follicularis lymphomában szenvedő betegek kezelésére

A rövid időtartamú infúzió biztonságosságát értékelő MO40597 vizsgálatban a neutropeniát a betegek nagyobb hányadánál jelentették nemkívánatos eseményként a BO21223 vizsgálatához képest, amelyben a betegek szokásos időtartamú infúziót kaptak (69/113 [61,1%] vs. 247/595 [41,5%] az indukció során). A neutrofilszám-értékek mediánja és tartománya mindkét vizsgálatban, minden időpontban hasonló volt. Lázás neutropenia előfordulásáról az MO40597 és a BO21223 vizsgálatban a betegek

hasonló hányadánál számoltak be (6/113 [5,3%], illetve 31/595 [5,2%]). Fertőzés előfordulásáról ritkábban számoltak be a MO40597 vizsgálatban, mint a BO21223-ban (45/113 [39,8%], illetve 284/595 [47,7%]).

Thrombocytopenia és vérzéses esetek

Chronicus lymphocytás leukaemia

A thrombocytopenia incidenciája magasabb volt a Gazyvaro- plusz klórambucil-karon, mint a rituximab plusz klórambucil karon (16% vs. 7%), különösen az első ciklusban. A Gazyvaro- plusz klórambucil-kezelésben részesülő betegek 4%-ánál tapasztaltak akut (a Gazyvaro-infúzió beadását követő 24 órán belül kialakuló) thrombocytopeniát (lásd 4.4 pont). A vérzéses események teljes incidenciája hasonlóan alakult a Gazyvaro-val, illetve a rituximabbal kezelt karon. A halálos kimenetelű vérzéses események száma kiegyensúlyozott volt az egyes kezelési karokon; mindazonáltal a Gazyvaro-kezelés mellett jelentett összes ilyen esemény az első ciklusban történt. 5. súlyossági fokozatú thrombocytopeniát nem jelentettek. A thrombocytopenia és a vérzéses események között egyértelmű összefüggést nem igazoltak.

Indolens non-Hodgkin-lymphoma, beleértve a follicularis lymphomát is

A thrombocytopenia előfordulása 15% volt. A thrombocytopenia gyakrabban fordult elő az első ciklus alatt a Gazyvaro- plusz kemoterápia-karon. A thrombocytopenia gyakrabban fordult elő az infúzió alatt, vagy az azt követő 24 órában (akut thrombocytopenia) a Gazyvaro- plusz kemoterápia-karon, mint a komparátor-karon. A vérzéses események incidenciája hasonló volt mindegyik karon. A vérzéses események illetve a 3–5. súlyossági fokozatú vérzéses események a betegek 12%-ánál és 4%-ánál következtek be. Míg halálos kimenetelű vérzéses esemény a betegek kevesebb, mint 1%-ánál következett be, egyik halálos kimenetelű mellékhatás sem az első ciklusban történt.

Rövid időtartamú infúzió follicularis lymphomában szenvedő betegek kezelésére

A rövid időtartamú infúzió biztonságosságát értékelő MO40597 vizsgálatban a thrombocytopeniát a betegek nagyobb hányadánál jelentették nemkívánatos eseményként a BO21223 vizsgálatához képest, amelyben a betegek szokásos időtartamú infúziót kaptak (21/113 [28,6%] vs. 63/595 [10,6%] az indukció során). A thrombocytaszám-értékek mediánja és tartománya mindkét vizsgálatban, minden időpontban hasonló volt. A MO40597 vizsgálatban jelentett thrombocytopeniás események nem jártak vérzéssel.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Chronicus lymphocytás leukaemia

A pivotális BO21004/CLL11 vizsgálatban a CLL-ben szenvedő, Gazyvaro- plusz klórambucil-kezelésben részesülő betegek 46%-a (336 beteg közül 156 beteg) volt 75 éves vagy annál idősebb (a betegek medián életkora 74 év volt). Ezeknél a betegeknél több súlyos nemkívánatos esemény és több halálos kimenetelű nemkívánatos esemény fordult elő, mint a 75 évnél fiatalabb betegek körében.

Indolens non-Hodgkin-lymphoma, beleértve a follicularis lymphomát is

A pivotális vizsgálatokban (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) az iNHL-ben szenvedő, 65 éves vagy annál idősebb betegeknél több olyan súlyos, nemkívánatos eseményt és olyan nemkívánatos eseményt tapasztaltak, melyek a kezelés befejezéséhez vagy halálhoz vezettek, mint a 65 évnél fiatalabb betegeknél.

Vesekárosodás

Chronicus lymphocytás leukaemia

A pivotális BO21004/CLL11 vizsgálatban a Gazyvaro- plusz klórambucil-kezelésben részesülő betegek 27%-ánál (336 beteg közül 90 betegnek) állt fenn közepesen súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance <50 ml/perc). Ezeknél a betegeknél több súlyos nemkívánatos esemény és több halálos kimenetelű nemkívánatos esemény fordult elő, mint azoknál a betegeknél, akiknek kreatinin-clearance értéke 50 ml/perc vagy annál magasabb volt (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont). Azokat a betegeket, akiknél a kreatinin-clearance <30 ml/perc volt, kizárták a vizsgálatból (lásd 5.1 pont).

Indolens non-Hodgkin-lymphoma, beleértve a follicularis lymphomát is

A pivotális vizsgálatokban (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) az iNHL-ben szenvedő, Gazyvaro-kezelésben részesülő betegek 5%-ának (698-ból 35), illetve 7%-ának (204-ből 14) volt közepesen súlyos vesekárosodása (kreatinin-clearance < 50 ml/perc). Ezeknél a betegeknél több súlyos, 3–5-ös fokozatú nemkívánatos esemény, és a kezelés befejezéséhez vezető nemkívánatos esemény (kizárólag a BO21223 vizsgálatba bevont betegeknél) fordult elő, mint azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance \geq 50 ml/perc volt (lásd 4.2 és 5.2 pont). Azokat a betegeket, akiknél a kreatinin-clearance < 40 ml/perc volt, kizárták a vizsgálatokból (lásd 5.1 pont).

Klinikai vizsgálati tapasztalatokból származó további biztonságossági információk

Fennálló szívbetegség súlyosbodása

A Gazyvaro-kezelés alatt szívritmuszavar (pl. pitvarfibrilláció és tachyarrhythmia), angina pectoris, akut coronaria szindróma, szívizominfarktus és szívelégtelenség fordult elő (lásd 4.4 pont). Ezek az események az infúziós reakció részeként is jelentkezhetnek, és halálos kimenetelűek lehetnek.

Kóros laboreredmények

A májenzimek (glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT], glutamát-piruvát-transzamináz [GPT], alkalikus foszfatáz) átmeneti emelkedését figyelték meg rövid idővel az első Gazyvaro-infúzió beadása után.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A humán klinikai vizsgálatokban túlادagolással kapcsolatos tapasztalatok nincsenek. A Gazyvaro klinikai vizsgálatai alatt 50 mg-tól 2000 mg-ig terjedő adagok kerültek beadásra infúzió formájában, a 2000 mg-os dózist is beleértve. Ezekben a vizsgálatokban a jelentett mellékhatások gyakorisága és intenzitása nem bizonyult dózisfüggőnek.

Túlادagolás esetén az infúziót azonnal le kell állítani vagy csökkenteni kell, és a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani. Mérlegelni kell a vérszámok rendszeres ellenőrzésének szükségességét, és a fertőzések fokozott kockázatát is szem előtt kell tartani a B-sejt depléción idején.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoklonális antitestek, ATC-kód: L01XC15

Hatásmechanizmus

Az obinutuzumab egy IgG1 izotípusú, rekombináns, humánizált, optimalizált glikozilációs technológiával módosított, 2-es típusú, CD20 ellenes monoklonális antitest. Az obinutuzumab specifikus célpontja a nem malignus valamint a malignus pre-B-sejtek és érett B-lymphocyták felszínén jelen lévő, ám a haemopoeticus őssejteken, pro-B-sejteken, egészséges plazmasejteken és más egészséges szövetekben nem megtalálható CD20 transzmembrán antigén extracelluláris hurka. Az Fc fragmentumon található szénhidrátláncok optimalizált glikozilációs technológiával történő módosításának köszönhetően az obinutuzumab affinitása az immun effektor sejteken, pl. natural killer (NK) sejteken, makrophagokon és monocytakon található FcγRIII receptorok iránt magasabb, mint az optimalizált glikozilációs technológiával nem módosított antitesteké.

Nem klinikai vizsgálatokban az obinutuzumab közvetlen sejthalált indukál, és az FcγRIII pozitív immun effektor sejtek toborzásán keresztül az antitestfüggő cellularis cytotoxicitás (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) és az antitestfüggő cellularis phagocytosis (antibody dependent cellular phagocytosis, ADPC) mediátora. Az obinutuzumab ezen kívül *in vivo* kis mértékben a komplementfüggő cytotoxicitást (complement dependent cytotoxicity, CDC) is mediálja. Az I-es típusú antitestekkel szemben az obinutuzumab egy 2-es típusú antitest, melyre a közvetlen sejthalál indukáló hatás fokozódása jellemző a CDC egyidejű csökkenésével egyenértékű adagban történő alkalmazásakor. Az obinutuzumab optimalizált glikozilációs technológiával módosított antitestként fokozott ADCC és ADPC hatással rendelkezik az optimalizált glikozilációs technológiával nem módosított antitestekhez képest. Az obinutuzumab állatmodellekben erős B-sejt depletáló és tumorelles hatást közvetít.

A CLL-ben szenvedő betegek körében végzett (BO21004/CLL11) pivotális klinikai vizsgálatban a kezelési periódus végére a Gazyvaro-val kezelt és értékelhető betegek 91%-ánál (44 beteg közül 40 betegnél) következett be B-sejt depléción (definíció szerint $0,07 \times 10^9/l$ értéknél alacsonyabb CD19+ B-sejtszám), és maradt fenn a depléción a követés első hat hónapja alatt. A követés alatt 12-18 hónapon belül a B-sejtszám normalizálódása a betegek 35%-ánál (40 beteg közül 14 betegnél) volt megfigyelhető progresszív betegség nélkül, ill. 13%-uknál (40 beteg közül 5 betegnél) progresszív betegség mellett.

Az iNHL-ben szenvedő betegek körében végzett pivotális klinikai vizsgálatban (GAO4753/GADOLIN) a kezelési periódus végére a Gazyvaro-val kezelt és értékelhető betegek 97%-ánál (176 beteg közül 171 betegnél) következett be B-sejt depléción, és 97%-ánál (63 beteg közül 61 betegnél) maradt fenn a depléción még több, mint 6 hónapig az utolsó dózist követően. A követés alatt az értékelhető betegek 11%-ánál (46 beteg közül 5 betegnél) figyelték meg a B-sejtszám normalizálódását 12–18 hónapon belül.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Chronicus lymphocytás leukaemia

A Gazyvaro plusz klórambucil- (GKlb) kezelés és a rituximab plusz klórambucil (RKlb), illetve önmagában adott klórambucil- (Klb) kezelés hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítására egy III. fázisú, nemzetközi, multicentrikus, nyílt, randomizált, kétszakaszos, háromkarú klinikai vizsgálatot (BO21004/CLL11) végeztek társbetegségekkel rendelkező, korábban nem kezelt CLL-ben szenvedő betegek körében.

A vizsgálatban olyan betegek vehettek részt, akiknél a betegbevonás előtt CD20+ chronicus lymphocytás leukaemiát dokumentáltak, és akiknél az egyidejűleg fennálló kóros állapotok tekintetében a következő két paraméter közül legalább az egyik fennállt: 6-nál magasabb komorbiditási pontszám a komorbiditási összegző skálán (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) vagy csökkent vesefunkció, mely definíció szerint 70 ml/perc alatti kreatinin-clearance értéket jelentett. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek májfunkciója és vesefunkciója nem volt megfelelő, (a National Cancer Institute nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó közös terminológiájának (Common Terminology Criteria for Adverse Events) besorolása szerint 3. súlyossági fokozatú májfunkciós eltérések (GOT, GPT $>5 \times$ ULN (upper limit of normal, a normálérték felső határa) több mint két héten keresztül; bilirubin $>3 \times$ ULN, illetve kreatinin-clearance <30 ml/perc). A vizsgálatban nem vehettek részt azok a betegek sem, akiknek egy vagy több szervük/szervrendszerük tekintetében – a szem-, fül-orr-torok-gége szervrendszer kivételével – a CIRS-kritériumok szerinti 4-es pontszámú károsodás állt fenn.

Összesen 781 beteget randomizáltak 2:2:1 arányban Gazyvaro- plusz klórambucil-, rituximab- plusz klórambucil- vagy önmagában adott klórambucil-kezelésre. A vizsgálat 1a szakasza a Gazyvaro- plusz klórambucil-kezelést hasonlította össze az önmagában adott klórambucillal 356 betegnél, míg a vizsgálat 2-es szakaszában a Gazyvaro- plusz klórambucil-kezelést hasonlították össze a rituximab- plusz klórambucil-kezeléssel 663 betegnél.

A betegek többsége a Gazyvaro-t 1000 mg-os kezdő dózisban kapta intravénásan az első kezelési ciklus 1., 8. és 15. napján. Az infúziós reakciók arányának csökkentése érdekében a vizsgálati protokoll módosítására került sor, így 140 beteg az első Gazyvaro dózist már két napra elosztva kapta meg (az 1. napon [100 mg] és a 2. napon [900 mg]) (lásd 4.2 és 4.4 pont). A további kezelési ciklusokban (2–6. ciklus) a betegek az 1000 mg-os Gazyvaro-dózist mindig csakis az adott ciklus 1. napján kapták. A klórambucil adagolása szájon át történt 0,5 mg/ttkg dózisban, a kezelési ciklusok (1–6. ciklus) 1. és 15. napján.

A kezelési karok a betegek demográfiai és kiindulási jellemzőit tekintve jól kiegyensúlyozottak voltak. A betegek többsége fehérbőrű (95%), illetve férfi (61%) volt. A medián életkor 73 év volt, a betegek 44%-a volt 75 éves vagy annál idősebb. A vizsgálat elkezdésekor a betegek 22%-nak betegsége volt Binet A, 42%-é Binet B és 36%-é Binet C stádiumú.

A komorbiditási pontszám mediánja 8 volt, és a komorbiditási pontszám a vizsgálatba bevont betegek 76%-nál volt 6-nál magasabb. A becsült medián kreatinin-clearance 62 ml/perc volt, és az összes beteg 66%-nak kreatinin-clearance értéke volt 70 ml/perc-nél alacsonyabb. A vizsgálatba bevont betegek 42%-nál állt fenn egyidejűleg 70 ml/perc alatti kreatinin-clearance és 6-nál magasabb komorbiditási pontszám. A betegek 34%-át vonták be a vizsgálatba csak a komorbiditási pontszám, míg 23%-t csak a károsodott vesefunkció alapján.

A leggyakrabban (a betegek 30%-nál vagy annál magasabb arányban) jelentett egyidejűleg fennálló kóros állapotok a hozzájuk tartozó MedDRA szervrendszereket tekintve a következők voltak: Érbetegségek és tünetek (73%), Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek (46%), Emésztőrendszeri betegségek és tünetek (38%), Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek (40%), Vese- és húgyúti betegségek és tünetek (38%), A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei (33%).

A korábban nem kezelt chronicus lymphocytás leukaemiában szenvedő betegek hatásossági eredményeit a 9. táblázat foglalja össze. A progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) Kaplan–Meier-görbéit az 1–4. ábrák mutatják.

9. táblázat: A BO21004/CLL11 vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása

	1a szakasz		2-es szakasz	
	Klórambucil n = 118	Gazyvaro + klórambucil n = 238	Rituximab + klórambucil n = 330	Gazyvaro + klórambucil n = 333
	22,8 hónapos medián megfigyelési idő ^g		18,7 hónapos medián megfigyelési idő ^g	
Elsődleges végpont				
PFS a vizsgáló megítélése szerint (PFS-INV)^a				
Eseményt mutató betegek száma (%)	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Eseményig eltelt medián időtartam (hónap)	11,1	26,7	15,2	26,7
Relatív hazard (95%-os CI)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p-érték (Lograng próba, rétegzett ^b)	<0,0001		<0,0001	
Főbb másodlagos végpontok				
PFS az IRC megítélése szerint (PFS-IRC)^a				
Eseményt mutató betegek száma (%)	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Eseményig eltelt medián időtartam (hónap)	11,2	27,2	14,9	26,7
Relatív hazard (95%-os CI)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p-érték (Lograng próba, rétegzett ^b)	<0,0001		<0,0001	
Válaszadási arány a kezelés végén				
Elemzésbe bekerült betegek száma	118	238	329	333
Kezelésre reagálók (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Kezelésre nem reagálók (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Különbség a válaszadási arány tekintetében (95%-os CI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p-érték (khi-négyzet próba)	<0,0001		0,0001	
Teljes remissziót mutató betegek száma ^c (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
Molekuláris remisszió a kezelés végén^d				
Elemzésbe bekerült betegek száma	90	168	244	239
MRD-negatív ^e (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
MRD-pozitív ^f (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
Különbség az MRD-arányok tekintetében (95%-os CI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Eseménymentes túlélés				
Eseményt mutató betegek száma (%)	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Az esemény bekövetkeztéig eltelt medián időtartam (hónap)	10,8	26,1	14,3	26,1
Relatív hazard (95%-os CI)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p-érték (Lograng próba, rétegzett ^b)	<0,0001		<0,0001	
Újabb antileukaemiás kezelésig eltelt idő				
Eseményt mutató betegek száma (%)	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)

	1a szakasz		2-es szakasz	
	Klórambucil n = 118	Gazyvaro + klórambucil n = 238	Rituximab + klórambucil n = 330	Gazyvaro + klórambucil n = 333
	22,8 hónapos medián megfigyelési idő ^g		18,7 hónapos medián megfigyelési idő ^g	
Eseményig eltelt medián időtartam (hónap)	14,8	NR	30,8	NR
Relatív hazard (95%-os CI)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p-érték (Lograng próba, rétegzett ^b)	<0,0001		<0,0018	
Teljes túlélés				
Eseményt mutató betegek száma (%)	57 (48,3%)	93 (39,1%)	147 (44,5%)	121 (36,3%)
Az esemény bekövetkeztéig eltelt medián időtartam (hónap)	66,7	NR	73,1	NR**
Relatív hazard (95%-os CI)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97] **	
p-érték (Lograng próba, rétegzett ^b)	0,0196		0,0245	

IRC: Független vizsgálóbizottság (Independent Review Committee; PFS: progressziómentes túlélés (Progression-Free Survival); HR: relatív hazard (Hazard Ratio) CI: konfidenciaintervallumok (Confidence Intervals), MRD: minimális reziduális betegség (Minimal Residual Disease), NR: nem érte el (Not Reached)

^a A randomizációtól az első progresszióig, relapszusig vagy a beteg bármilyen okból bekövetkező haláláig eltelt idő a vizsgálo megítélése szerint

^b A rétegzés a kiinduláskori Binet-stádium szerint történt

^c Beleértve 11 beteget a Gazyvaro plusz klórambucil karon, akiknél teljes válasz alakult ki, de a csontvelő regenerálódása nem volt teljes

^d Mind a vér, mind a csontvelő tekintetében

^e Az MRD negativitás definíció szerint a 0,0001 alatti eredmény

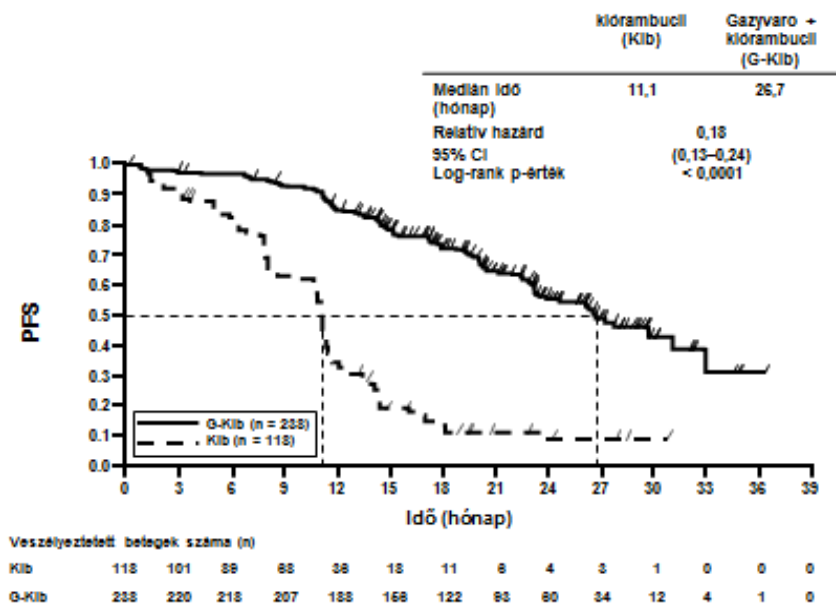
^f Ide tartoznak az MRD pozitív betegek, továbbá azok a betegek, akik még a kezelés vége előtt progrediált az állapotuk vagy meghaltak

^g A teljes túlélési adatokra vonatkozó medián megfigyelési idő megfelel a vizsgálat 1a szakaszában a 62,5 hónapos medián megfigyelési időnek és a vizsgálat 2-es szakaszában az 59,4 hónapos megfigyelési időnek.

Az alcsoportelemzés eredményei

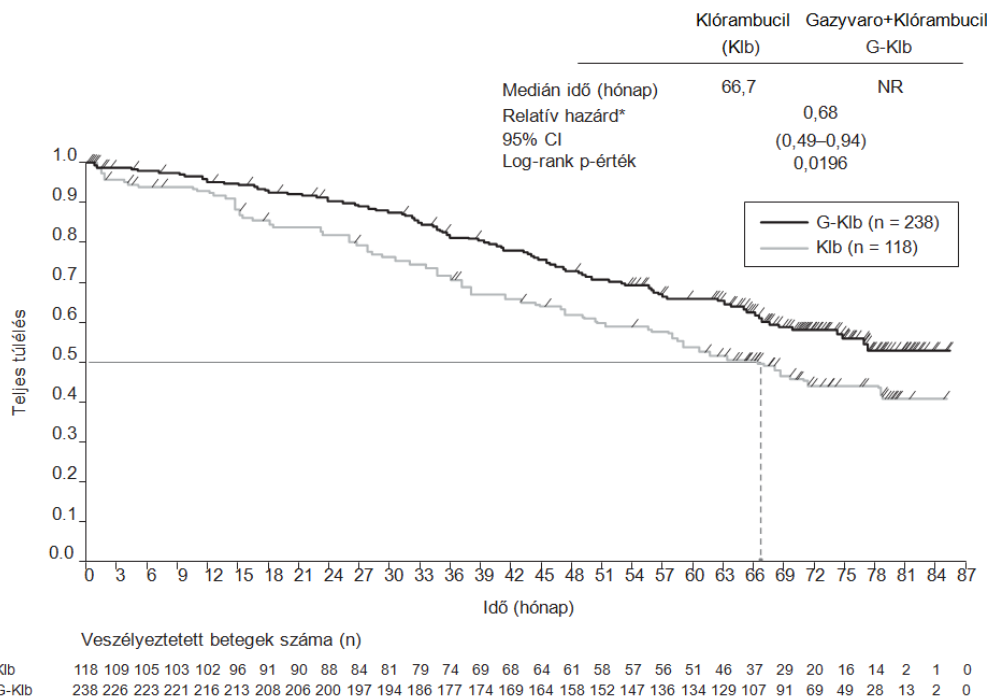
A progressziómentes túlélés (PFS) alcsoportelemzés (mint pl. nem, életkor, Binet-stádium, kreatinin-clearance, CIRS-pontszám, béta2-mikroglobulin, IGVH-státusz, kromoszómarendellenességek, kiinduláskori lymphocytaszám) eredményei megfeleltek a teljes beválasztás szerinti populációban (Intent-to-Treat Population) megfigyelteknek. A progresszió vagy az elhalálozás kockázata a 17p deléciót mutató betegek alcsoportjának kivételével minden alcsoportban alacsonyabb volt a Gazyvaro-plusz klórambucil-karon, mint a rituximab- plusz klórambucil-karon és az önmagában klórambucilt kapó karon. A 17p deléciót mutató betegek kis betegszámú alcsoportjában csak pozitív trendet figyeltek meg az önmagában klórambucilt kapó karhoz képest (HR=0,42, p=0,0892); és nem figyeltek meg előnyt a rituximab plusz klórambucil-kezeléshez képest. Az egyes alcsoportokban a betegségprogresszió vagy az elhalálozás kockázatának csökkenése 92%–58% volt Gazyvaro- plusz klórambucil- versus klórambucil-, míg 72%–29% Gazyvaro- plusz klórambucil- versus rituximab-plusz klórambucil-kezelés esetén.

1. ábra: A vizsgálok megítélése szerinti progressziómentes túlélés (PFS) Kaplan–Meier-görbéje a vizsgálat 1a szakaszából a CLL-ben szenvedő betegeknél (BO21004/CLL11 vizsgálat)

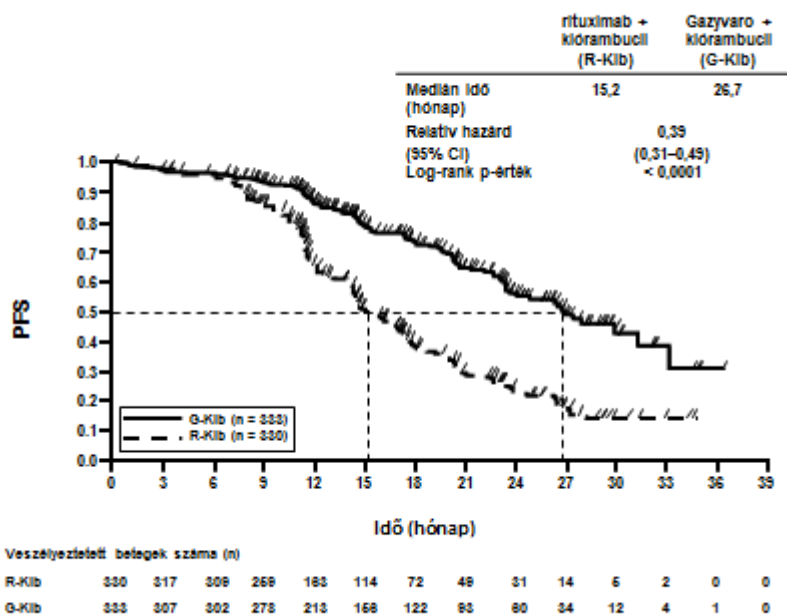


CI: konfidencia intervallum; PFS: progressziómentes túlélés

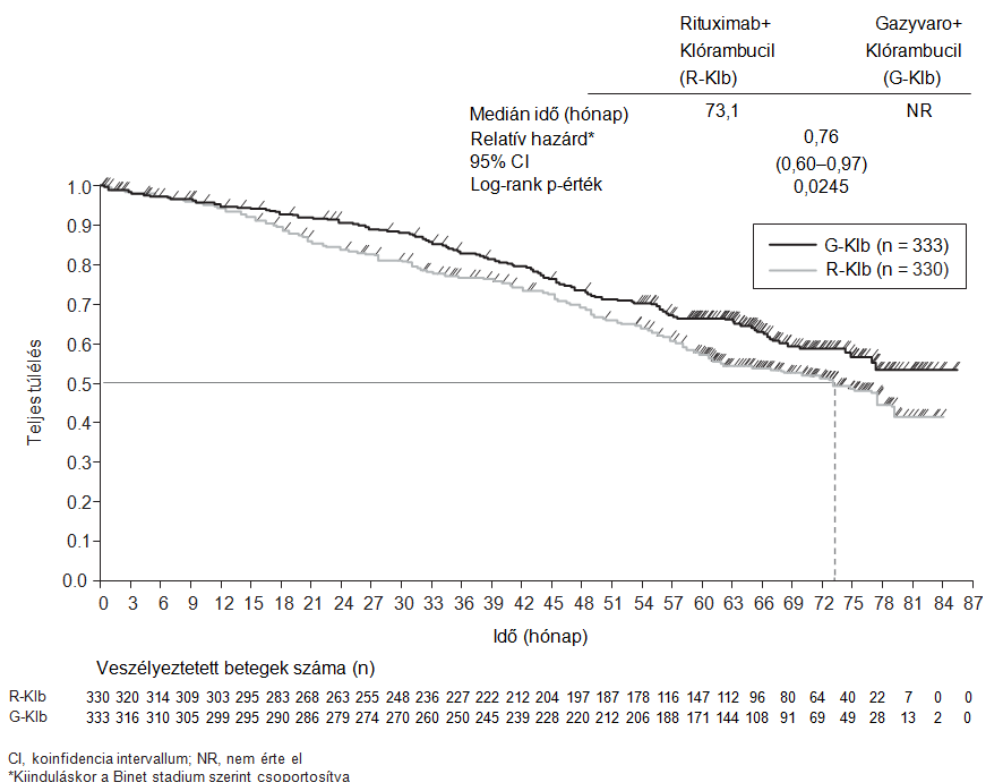
2. ábra: A teljes túlélés (OS) Kaplan–Meier-görbéje a vizsgálat 1a szakaszából a CLL-ben szenvedő betegeknél (BO21004/CLL11 vizsgálat)



3. ábra: A vizsgálok megítélése szerinti progressziómentes túlélés (PFS) Kaplan–Meier-görbéje a vizsgálat 2-es szakaszából a CLL-ben szenvedő betegeknél (BO21004/CLL11 vizsgálat)



4. ábra: A teljes túlélés (OS) Kaplan–Meier-görbéje a vizsgálat 2-es szakaszából a CLL-ben szenvedő betegeknél (BO21004/CLL11 vizsgálat)



Életminőség

A kezelési periódus alatt kitöltött QLQC30 és QLQ-CLL-16 kérdőívek értékelésénél egyik alskála tekintetében sem figyeltek meg jelentős különbséget. A követés időszakára vonatkozó adatok korlátozottak, különösen a klórambucilt önmagában kapó kar esetében. Mindeztidáig azonban nem találtak számottevő életminőségbeli különbségeket a követés alatt.

Az egészségi állapotra vonatkozó életminőségi értékelések alapján nem mutatkozik statisztikailag szignifikáns különbség a kezelés alatt tapasztalt fáradtság tekintetében, ami arra utal, hogy a klórambucil-kezelés Gazyvaro-val történő kiegészítésével nem fokozódik a betegek fáradtságérzete.

Follicularis lymphoma

Korábban nem kezelt follicularis lymphoma (BO21223/GALLIUM-vizsgálat)

Egy III. fázisú, nyílt, multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálatban (BO21223/GALLIUM), 1202, korábban nem kezelt, 1-3a. súlyossági fokozatú, előrehaladott FL-ben szenvedő (nagy tumor tömegű 2. stádiumú betegség, 3./4. stádium) beteget értékelték. A 3b. súlyossági fokozatú FL-ben szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. A betegeket 1:1 arányban randomizálták Gazyvaro (n = 601 beteg) vagy rituximab (n = 601 beteg) plusz kemoterápia kombinációs kezelésre (bendamusztin, CHOP vagy CVP), melyet egy Gazyvaro vagy rituximab fenntartó kezelés követett, azoknál a betegeknél, akik részleges vagy teljes terápiás választ adtak.

A Gazyvaro-t intravénás infúzió formájában alkalmazták 1000 mg-os dózisban az első kezelési ciklus 1., 8. és 15. napján, az ezt követő ciklusok 1. napján. Összesen 6 ciklusban (28 naponként) adtak Gazyvaro-t kombinálva 6 cikluson át bendamusztinnal, és összesen nyolc cikluson (21 naponként) keresztül adtak Gazyvaro-t kombinálva, 6 cikluson át CHOP-pal vagy nyolc cikluson át CVP-vel. A Gazyvaro a kemoterápia előtt került beadásra. A Gazyvaro-val kombinált bendamusztint intravénásan, 90 mg/m²/nap dózisban alkalmazták, minden kezelési ciklusban (1–6. ciklus) az első és a második napon. A CHOP-ot és a CVP-t a standard dózisban adták. A 6–8 kemoterápiával kombinált ciklust

követően, a terápiás választ adó betegek kéthavonta fenntartó Gazyvaro-kezelést kaptak a betegség progressziójáig vagy legfeljebb 2 évig.

A betegek demográfiai adatai és kiindulási jellemzői kellő egyensúlyban voltak kezelési karok között: a betegek medián életkora 59 év volt, a 81%-uk fehér bőrű, illetve 53%-uk nő volt, 79%-uknál a FLIPI (FL International Prognostic Index) pontérték $\geq 2\%$ volt és 7%-uk 2-es stádiumú (nagy tumor tömegű), 35%-uk 3. stádiumú és 57%-uk 4. stádiumú betegségben szenvedett, 44%-uk szenvedett nagy tumor tömegű betegségben (> 7 cm), 34%-nak volt legalább egy B tünete a vizsgálat megkezdésekor, és 97%-nak az ECOG státusz kiindulási érték 0-1 között volt. A betegek 57%-a kapott bendamuszint, 33%-a CHOP és 10%-a CVP kemoterápiát.

A korábban nem kezelt FL-ben szenvedő betegeknél elért hatásossági eredményeket a 10. táblázat mutatja. A progressziómentes túlélés (PFS) Kaplan–Meier-görbéje a 5. ábrán látható.

10. táblázat: A hatásosság összefoglalása korábban nem kezelt FL-ben szenvedő betegeknél[#] a BO21223/ GALLIUM-vizsgálat alapján

	Rituximab- + kemoterápia, majd rituximab fenntartó kezelés N = 601	Gazyvaro- + kemoterápia, majd fenntartó kezelés Gazyvaro-val N = 601
<i>Elsődleges végpont</i>		
PFS a vizsgáló megítélése szerint [§] (PFS-INV) elsődleges analízis		
Eseményt mutató betegek száma (%)	144 (24,0%)	101 (16,8%)
HR [95%-os CI]	0,66 [0,51; 0,85]	
p-érték (Lograng-próba, rétegzett*)	0,0012	
3 éves becsült PFS [%] [95%-os CI]	73,3 [68,8; 77,2]	80,0 [75,9; 83,6]
PFS-INV végső analízis^{§§}		
Eseményt mutató betegek száma (%)	244 (40,6%)	206 (34,3%)
HR [95%-os CI]	0,77 [0,64; 0,93]	
p-érték (Lograng-próba, rétegzett*)	0,0055	
3 éves becsült PFS [%] [95%-os CI]	75,5 [71,8; 78,9]	82,4 [79,0; 85,3]
7 éves becsült PFS [%] [95%-os CI]	55,7 [51,3; 59,9]	63,4 [59,0; 67,4]
<i>Főbb végpontok</i>		
PFS az IRC megítélése szerint (PFS-IRC) elsődleges analízis		
Eseményt mutató betegek száma (%)	125 (20,8%)	93 (15,5%)
HR [95%-os CI]	0,71 [0,54; 0,93]	
p-érték (Lograng-próba, rétegzett *)	0,0138	
Újabb anti-lymphoma kezelésig eltelt idő[#] elsődleges analízis		
Eseményt mutató betegek száma (%)	111 (18,5%)	80 (13,3%)

	Rituximab- + kemoterápia, majd rituximab fenntartó kezelés N = 601	Gazyvaro- + kemoterápia, majd fenntartó kezelés Gazyvaro-val N = 601
HR [95%-os CI] p-érték (Lograng-próba, rétegzett *)	0,68 [0,51; 0,91] 0,0094	
Teljes túlélés[#] elsődleges analízis		
Eseményt mutató betegek száma (%)	46 (7,7%)	35 (5,8%)
HR [95%-os CI] p-érték (Lograng-próba, rétegzett *)	0,75 [0,49; 1,17] [¶] 0,21 [¶]	
Teljes túlélés végső analízis^{§§}		
Eseményt mutató betegek száma (%)	86 (14,3%)	76 (12,6%)
HR [95%-os CI] p-érték (Lograng-próba, rétegzett *)	0,86 [0,63; 1,18] 0,36	
A teljes válaszadási arány^{**} az indukció végén ‡ (INV- értékelése szerint, CT) [#] elsődleges analízis		
Kezelésre reagálók (%) (CR, PR)	522 (86,9%)	532 (88,5%)
A válaszadási arányban mutatkozó különbség (%) [95%-os CI] p-érték (Cochran-Mantel-Haenszel próba)	1,7% [-2,1%, 5,5%] 0,33	
Teljes remisszió (CR)	143 (23,8%)	117 (19,5%)
Részleges remisszió (PR)	379 (63,1%)	415 (69,1%)

IRC: Független vizsgálóbizottság; PFS: progressziómentes túlélés (Progression-Free Survival); HR: relatív hazárd (Hazard Ratio) CI: konfidenciaintervallumok (Confidence Intervals)

* A stratifikálási tényezők: a kemoterápiás kezelési gyógyszerkombinációk, a follicularis lymphomában a FLIPI kockázati csoport, földrajzi terület

§ Ezen a hatásossági szinten az interim analízis/elsődleges analízis szignifikancia

szintje: 0,012, adatszolgáltatás zárónapja 2016. január 31, medián megfigyelési idő 34/35 hónap

§§ Végső analízis, adatszolgáltatás zárónapja 2021. július 30, medián megfigyelési idő 94 hónap

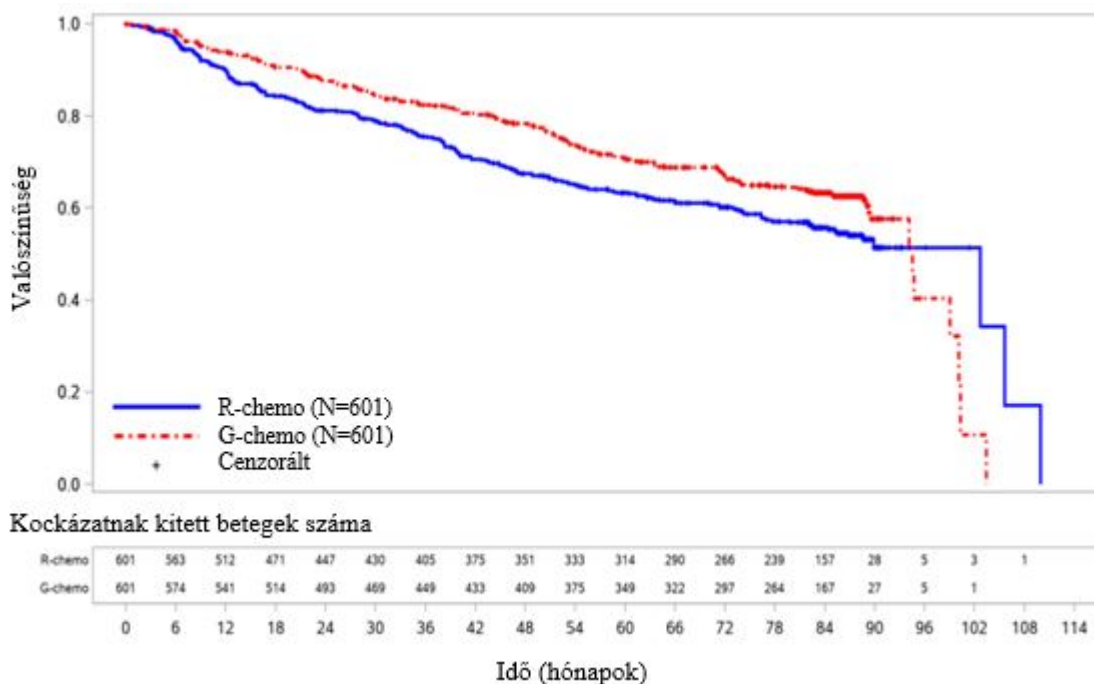
¶ Az adat még nem kiértékelhető. Az elemzés idejére még nem érte el a medián értéket.

#: nincs többszörösen korigálva

** A módosított Cheson 2007 kritériumok alapján értékelve

‡ Indukció vége = az indukciós fázis vége, nem tartalmazza a monoterápiás fenntartó szakaszt

5. ábra: A vizsgáló megítélése szerinti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a korábban kezeletlen FL-ben szenvedő betegeknek (BO21223/GALLIUM vizsgálat), végső analízis*



R-Chemo: Rituximab plusz kemoterápia, G-Chemo: Gazyvaro plusz kemoterápia, HR: relatív házárd, CI: konfidencia intervallum
 * Végső analízis, adatszolgáltatás zárónapja 2021. július 30, medián megfigyelési idő 94 hónap

Az alcsoportelemzések eredményei

Általánosságban az alcsoportelemzések eredményei (nincs többszörösen korrigálva) megegyezők voltak az FL-populációban tapasztalt eredményekkel, alátámasztva ezzel az összesített eredmények megbízhatóságát (elsődleges analízis, adatszolgáltatás zárónapja 2016. január 31.). Az alcsoportértékelés kiterjedt az IPI, FLIPI, nagy tumortömegű betegség, illetve a B-sejtes tünetek, az Ann Arbor szerinti stádium és ECOG kiindulási értékeire. Azoknál a betegeknek, akiknek FLIPI értéke 0-1 volt (alacsony kockázat), nem figyeltek meg különbséget a Gazyvaro- plusz kemoterápia és a rituximab-plusz kemoterápia-csoportok között (a vizsgáló értékelése szerinti PFS HR 1,17 [95%-os CI: 0,63; 2,19; 40 PFS esemény]). Ez az alcsoport az FL ITT-populáció 21%-át (253/1202) foglalta magába és ebben az alcsoportban a PFS-események 16,3%-a (40/245) fordult elő. Továbbá, a feltáró alcsoport analízisek eredményei a progressziómentes túlélés tekintetében megegyezők voltak a Gazyvaro-plusz kemoterápia-populációban tapasztalt eredményekkel mindegyik kemoterápiás gyógyszerkombinációban (bendamusztin, CHOP és CVP). A megfigyelt relatív házárdok a kemoterápia-alcsoportokban a következők voltak; CHOP (n = 398): HR 0,77 (95%-os CI: 0,50; 1,20), CVP (n = 118): HR 0,63 (95%-os CI: 0,32; 1,21), és bendamusztin (n = 686): HR 0,61 (95%-os CI: 0,43; 0,86).

A kezelés betegek által jelentett kimenetele

A kezelés és a követési időszakok alatt összegyűjtött FACT-Lym kérdőívek alapján, a betegek mindkét karon a lymphomával összefüggő tünetek klinikailag jelentős javulását tapasztalták, kiindulási értékekhez képest a lymphoma alskálán ≥ 3 -mal nőtt a pontszám, a FACT Lym TOI skálán ≥ 6 pontos növekedés volt, míg a teljes FACT Lym érték ≥ 7 pontszámmal nőtt. A kezelés és a követési időszak alatt az EQ-5D hasznossági értékek a kiindulási értékekhez hasonlóak voltak. Nem mutatkozott jelentős különbség a karok között a HRQOL és az egészségi státusz mérésekben.

A nyílt vizsgálati elrendezés miatt a betegek által jelentett kimeneteket körültekintéssel kell értelmezni.

Follicularis lymphomában szenvedő betegek, aki nem reagáltak a rituximab vagy rituximab-tartalmú kezelésre, illetve akik a kezelés alatt vagy az azt követő 6 hónap alatt progrediált az állapotuk (GAO4753g/GADOLIN-vizsgálat).

Egy III. fázisú nyílt, multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálatban (GAO4753g/GADOLIN) 396, olyan, iNHL-ben szenvedő beteget értékelték, akik a rituximab-kezelésre vagy rituximabot tartalmazó kezelésre (beleértve az indukciós vagy fenntartó kezelés keretében alkalmazott rituximab monoterápiát) nem reagáltak, vagy az állapotuk a kezelés utolsó dózisát követő 6 hónapon belül progrediált. A betegeket 1:1 arányban randomizálták önmagában adott bendamusztiin (B) (n = 202) vagy Gazyvaro plusz bendamusztiin kombinációs kezelésre (G+B) (n = 194), hat, egyenként 28 napos cikluson keresztül. Azok a G+B karon lévő betegek, akiknek a betegsége nem progrediált (azaz azok a betegek, akiknél teljes remisszió (CR) vagy részleges remisszió (PR) alakult ki, vagy a betegségük stabil volt (SD)) az indukciós szakasz végén tovább kapták a Gazyvaro-t fenntartó kezelésként, kéthavonta egyszer 2 éven keresztül vagy a betegség progressziójáig (amelyik előbb bekövetkezik). A betegeket régiók, iNHL-altípus (follicularis versus non-follicularis), a rituximab-kezelésnek való ellenállás típusa (refrakter volt-e korábbi rituximab-monoterápiára vagy rituximab plusz kemoterápia kombinációjára), valamint a korábbi terápiák száma (≤ 2 versus > 2) alapján stratifikáltak.

A kezelési karok között a demográfiai adatok és a kiindulási jellemzők kellő egyensúlyban voltak (a medián életkor 63 év volt, a betegek többsége fehérbőrű [88%], illetve férfi [58%] volt). A betegek többségének follicularis lymphomája volt (81%). Az első diagnózis óta eltelt medián időtartam 3 év volt, a korábbi terápiák medián száma pedig 2 volt (tartomány: 1–10); a betegek 44%-a részesült korábban egyetlen terápiában, és a betegek 34%-a részesült korábban két terápiában.

A Gazyvaro-t intravénás infúzió formájában alkalmazták 1000 mg-os dózisban az első kezelési ciklus 1., 8. és 15. napján, a 2–6. ciklusok 1. napján, valamint azoknál a betegeknél, akiknél a betegség nem progrediált, kéthavonta egyszer, 2 éven keresztül vagy a betegség progressziójáig (amelyik előbb bekövetkezik). A bendamusztiint intravénásan adagolták az összes kezelési ciklus (1–6. ciklus) első és második napján, a Gazyvaro-val végzett kombinált kezelés esetében 90 mg/m²/nap dózisban, önálló alkalmazás esetén pedig 120 mg/m²/nap dózisban. A G+ B kezelésben részesülő betegek 79,4%-a kapta meg mind a hat kezelési ciklust, míg a B karon ugyanez az arány 66,7% volt.

A független vizsgálóbizottság (IRC) értékelésén alapuló elsődleges analízis a betegségprogresszió vagy a halál kockázatának statisztikailag szignifikáns – 45%-os – csökkenését igazolta azoknál az iNHL-ben szenvedő betegeknél, akik G+B kezelésben majd fenntartó Gazyvaro-kezelésben részesültek, szemben azokkal a betegekkel, akik bendamusztiint kaptak önmagában. A betegség progressziójának vagy a halál kockázatának csökkenését, melyet az iNHL-ben szenvedő betegeknél tapasztaltak, elsősorban a follicularis lymphomában szenvedő betegek alsoportjánál észlelték.

A GAO4753g vizsgálatban résztvevő betegek többségének (81,1%) follicularis lymphomája (FL) volt. Az FL-populációban az elsődleges analízis során elért hatásossági eredményeket a 11. táblázat, valamint a 6. és 8. ábra mutatja. A betegek 11,6%-ának volt marginális zóna lymphomája (MZL), és 7,1%-ának volt kis lymphocytás lymphomája (SLL). A non-follicularis lymphomában szenvedő populációban az IRC által értékelt PFS relatív házárda 0,94 volt (95%-os CI: 0,49; 1,90). Az MZL és SLL alpopulációkban határozott következtetést a hatásosságra vonatkozóan nem lehetett levonni.

A végső analízisben a medián megfigyelési idő 45,9 hónap volt (tartomány: 0–100,9 hónap) az FL-ben szenvedő betegeknél a bendamusztin (B) karon és 57,3 hónap (tartomány: 0,4–97,6 hónap) volt a Gazyvaro + Bendamusztin (G+B) karon lévő betegeknél, ami további 25,6 hónap és 35,2 hónap medián utánkövetést képvisel a B- és G+B-karokon az elsődleges analízis óta. Kizárólag a vizsgáló értékelése szerinti végpontokat jelentettek a végső analízis során, mivel az IRC értékelései nem folytatódtak. Összességében a vizsgáló által értékelt hatásossági eredmények összhangban voltak azzal, amit az elsődleges analízis során megfigyeltek. A teljes túlélés az FL-ben szenvedő betegeknél stabil volt hosszabb utánkövetéssel is (lásd 7. ábra). A halálozás kockázatának relatív házárda 0,71 volt (95%-os CI: 0,51; 0,98).

11. táblázat: Az elsődleges hatásosságanalízis összefoglalása FL-ben szenvedő betegeknél[#] a GAO4753g/GADOLIN-vizsgálat alapján

	Bendamusztin N = 166	Gazyvaro + Bendamusztin, majd fenntartó kezelés Gazyvaro-val N = 155
	Medián megfigyelési idő: 20 hónap	Medián megfigyelési idő: 22 hónap
Elsődleges végpont FL-populációban		
PFS az IRC értékelése szerint (PFS-IRC)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	90 (54,2%)	54 (34,8%)
Eseményig eltelt medián idő (hónap, 95%-os CI)	13,8 (11,4; 16,2)	NR (22,5; -)
Relatív házárd (95%-os CI)	0,48 (0,34; 0,68)	
p-érték (Lograng-próba, stratifikált*)	<0,0001	
Másodlagos végpontok		
PFS a vizsgáló értékelése szerint (PFS-INV)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	102 (61,4%)	62 (40,0%)
Eseményig eltelt medián idő (hónap, 95%-os CI)	13,7 (11,0; 15,5)	29,2 (17,5; -)
Relatív házárd (95%-os CI)	0,48 (0,35; 0,67)	
p-érték (Lograng-próba, stratifikált *)	<0,0001	
Legjobb teljes válasz (BOR) (az IRC értékelése szerint)[§]		
Az értékelésbe bevont betegek száma	161	153
Kezelésre reagálók (%) (CR/PR)	124 (77,0%)	122 (79,7%)
Különbség a válaszadási arány tekintetében (95%-os CI)	2,72 (-6,74; 12,18)	
p-érték (Cochran-Mantel-Haenszel teszt)	0,6142	
Teljes választ mutató betegek (%)	31 (19,3%)	24 (15,7%)
Részleges választ mutató betegek (%)	93 (57,8%)	98 (64,1%)
Stabil betegség (%)	18 (11,2%)	13 (8,5%)
A válasz időtartama (DOR) (az IRC értékelése szerint)		
Az értékelésbe bevont betegek száma	127	122

	Bendamusztin N = 166	Gazyvaro + Bendamusztin, majd fenntartó kezelés Gazyvaro-val N = 155
	Medián megfigyelési idő: 20 hónap	Medián megfigyelési idő: 22 hónap
Eseményt mutató betegek száma (%)	74 (58,3%)	36 (29,5%)
A DOR medián időtartama (hónap) (95%-os CI)	11,9 (8,8; 13,6)	NR (25,4; -)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,36 (0,24; 0,54)	
Teljes túlélés (még nem végleges)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	36 (21,7%)	25 (16,1%)
Az esemény bekövetkeztéig eltelt medián idő (hónap)	NR	NR
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,71 (0,43; 1,19)	
p-érték (Lograng próba, stratifikált*)	0,1976	

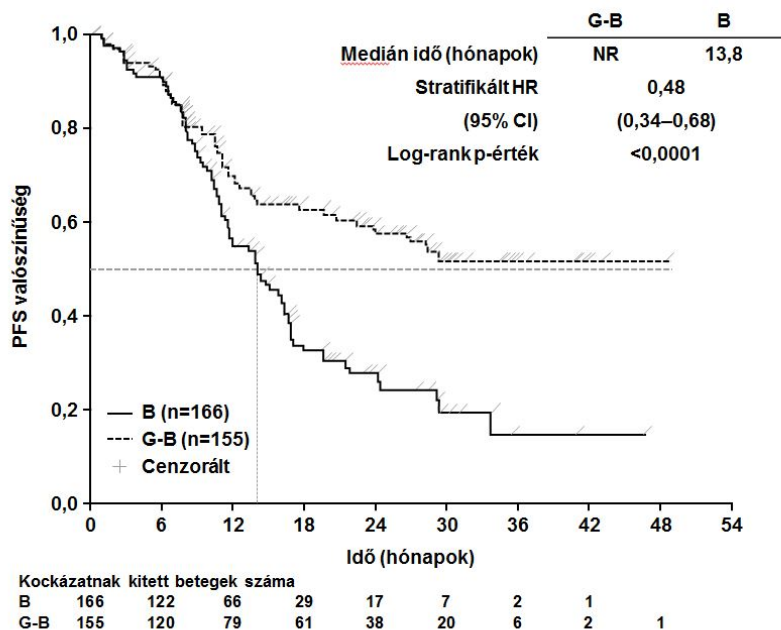
IRC: Független vizsgálóbizottság; PFS: progressziómentes túlélés (Progression-Free Survival); HR: relatív hazárd (Hazard Ratio) CI: konfidenciaintervallumok (Confidence Intervals), NR = Not Reached (nem került elérésre)

Az FL-ben szenvedő betegek, akik nem reagáltak a rituximab vagy rituximab-tartalmú kezelésre vagy akik állapota progrediált a kezelés alatt vagy az azt követő 6 hónapban

*Az elemzéshez használt stratifikálási tényezők a refrakter-típus (rituximab-monoterápia vs. rituximab + kemoterápia), valamint a korábbi terápiák száma (≤ 2 vs >2). A follicularis versus non-follicularis jelleg ugyancsak a stratifikálási tényezők között szerepelt a vizsgálatban, a follicularis lymphomában (FL) szenvedő betegek alcsoportjának elemzésére azonban nem alkalmazható.

§ A legjobb válasz a kezelés megkezdésétől számított 12 hónapon belül

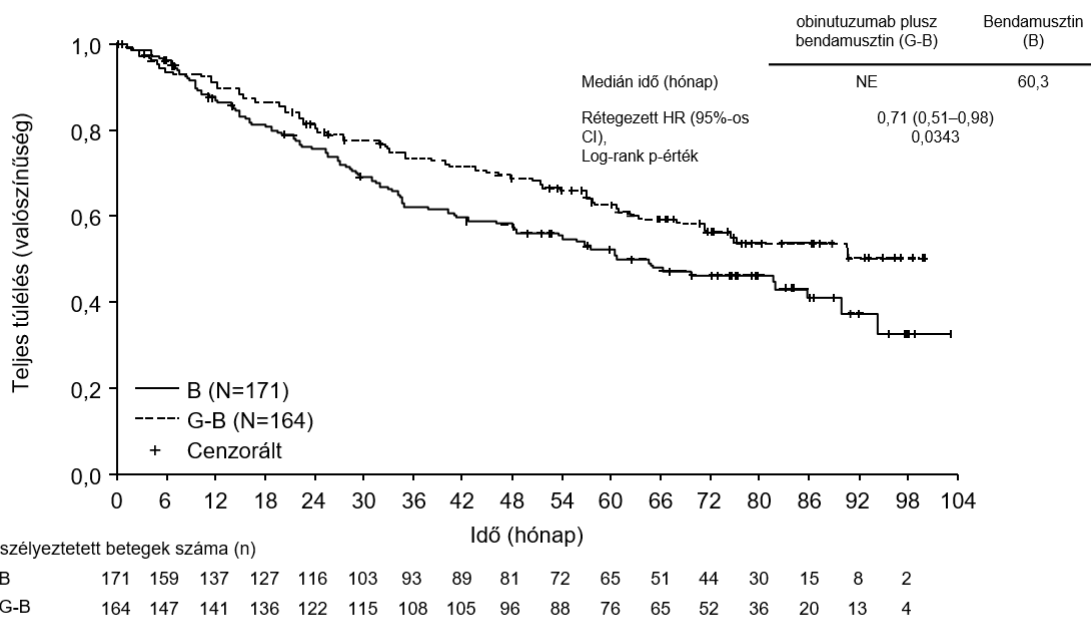
6. ábra: Az IRC értékelése szerinti progressziómentes túlélés (PFS) Kaplan–Meier-görbéje FL-ben szenvedő betegeknél[#] (GAO4753g/GADOLIN-vizsgálat)



B, bendamuszтин; CI, konfidencia intervallum; G-B, obinutuzumab plusz bendamuszтин; HR, relatív hazárd; NR, not reached (nem érte el); PFS, progressziómentes túlélés

[#] Az FL-ben szenvedő betegek, akik nem reagáltak a rituximab vagy rituximab-tartalmú kezelésre vagy akik állapota progrediált a kezelés alatt vagy az azt követő 6 hónapban

7. ábra: A teljes túlélés (OS) Kaplan–Meier-görbéje FL-ben szenvedő betegeknél a végső analízisben (GAO4753g/GADOLIN-vizsgálat)

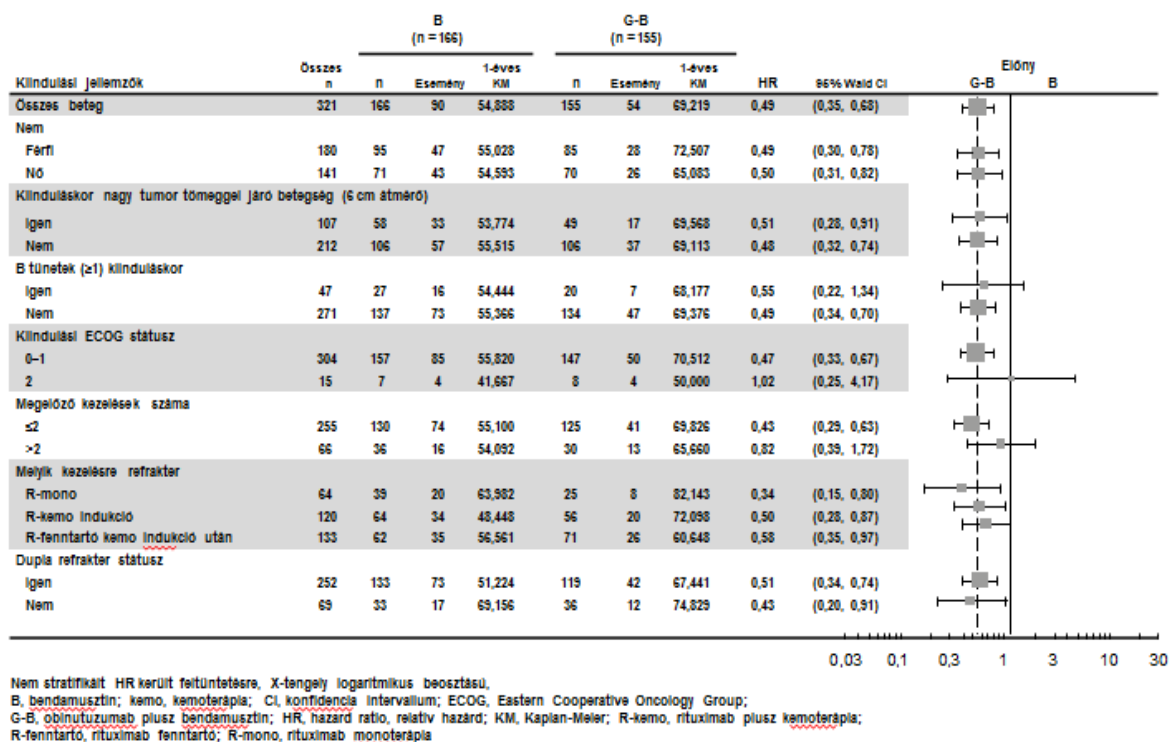


B, bendamuszтин; G-B, obinutuzumab plusz bendamuszтин; HR, relatív hazárd; NE, nem megbecsült

Az alcsoportelemzések eredményei

Az alcsoportelemzések eredményei általánosságban megfeleltek az FL-populációban kapott eredményeknek, ami alátámasztja az összesített eredmény robusztusságát.

8. ábra: Az IRC által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) betegalcsoportonként FL-ben** (GAO4753g/GADOLIN-vizsgálat)



*az előre meghatározott, a kezelésbe bevont populáción végzett analízist megismételték az FL-populáción; a dupla refrakter státusz (vagyis nem reagált, vagy az alkiláló szer-alapú kezelés alatt vagy az utolsó dózist követően 6 hónapon belül állapota progrediált) analízise feltáró jellegű volt.

Az FL-ben szenvedő betegek, akik nem reagáltak a rituximab- vagy rituximab-tartalmú kezelésre vagy akik állapota progrediált a kezelés alatt vagy az azt követő 6 hónapban

Rövid időtartamú infúziós vizsgálat (MO40597) (GAZELLE)

A CHOP, CVP vagy bendamusztiin kemoterápiával kombinálva alkalmazott obinutuzumab rövid (kb. 90 perces) időtartamú infúziójának biztonságosságát egy multicentrikus, nyílt, egykarú klinikai vizsgálatban értékelték 113, korábban nem kezelt, előrehaladott follicularis lymphomában szenvedő betegen (MO40597/GAZELLE vizsgálat).

A betegek az obinutuzumab első ciklusát a szokásos infúziós sebességgel kapták az 1. ciklus 1., 8. és 15. napján. Azok a betegek, akik az 1. ciklus alatt nem tapasztaltak ≥ 3 . súlyossági fokozatú infúziós reakciót, a 2. ciklustól kezdődően rövid időtartamú infúziót kaptak.

A vizsgálat elsődleges végpontja azon betegek aránya volt, akik a 2. ciklus során rövid időtartamú infúzióval összefüggő ≥ 3 . súlyossági fokozatú infúziós reakciót tapasztaltak azok közül, akik korábban 3 obinutuzumab-kezelést kaptak szokásos infúziós sebességgel az 1. ciklus alatt anélkül, hogy ≥ 3 . súlyossági fokozatú infúziós reakciót tapasztaltak volna.

Nem figyeltek meg ≥ 3 . súlyossági fokozatú infúziós reakciót a 2. ciklus során a rövid időtartamú infúziós kezelésben részesülő betegek körében. A 2. ciklus után csak egy betegnél fordult elő

3. súlyossági fokozatú infúziós reakció (magas vérnyomás az 5. ciklusban). Lásd a 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások pontot.

A betegek által jelentett kimenetel

A nyílt vizsgálati elrendezés miatt a betegek által jelentett kimeneteket körültekintően kell értelmezni. A kezelés és a követési időszakok alatt kitöltött FACT-Lym kérdőív és az EQ-5D index pontszámok alapján a pivotális vizsgálatban az egészséggel összefüggő életminőség nem változott, és a karok között nem volt jelentős különbség. Ugyanakkor az FL-ben szenvedő betegeknél a Gazyvaro hozzáadása a bendamusztin-kezeléshez a FACT-Lym TOI-pontszám alapján mérve 2,2 hónappal meghosszabbította az egészséggel összefüggő életminőség romlásáig eltelt időt (a medián a B esetben 5,6, szemben a G+B kezeléssel mért 7,8 hónappal; relatív házard = 0,83; 95%-os CI: 0,60; 1,13).

Immunogenitás

Az immunogenitási vizsgálatok eredménye nagymértékben függ számos különböző tényezőtől, így többek között a vizsgálat érzékenységtől és specificitásától, a vizsgálat módszertanától, a vizsgálatnak a Gazyvaro/antitest keringésben lévő mennyisége kimutathatóságának hibahatárától, a minta kezelésének módjától, a mintavétel időzítésétől, az egyidejűleg adott gyógyszerektől és az alapbetegségtől. Mindezek miatt félrevezető lehet összehasonlítani a Gazyvaro-ellenes antitestek incidenciáját a más gyógyszerekkel szembeni ellenanyagok megjelenésének incidenciájával.

A BO21004/CLL11 pivotális vizsgálatban résztvevő, CLL-ben szenvedő betegeknél több különböző időpontban is vizsgálták a Gazyvaro terápia-ellenes antitestek (anti-therapy antibodies, ATA) jelenlétét. A Gazyvaro-val kezelt betegeknél a követés 12. hónapjában a vizsgálat randomizált fázisában 140 beteg közül 8 betegnél, míg a bevezető fázisban 6 beteg közül 2 betegnél volt az ATA-teszt eredménye pozitív. Ezek közül a betegek közül senkinél nem lépett fel a terápia-ellenes antitestekkel összefüggésbe hozott anaphylaxiás vagy túlérzékenységi reakció, és az ellenanyagok jelenléte a klinikai választ sem befolyásolta.

Az iNHL-beteggel végzett GAO4753g/GADOLIN-vizsgálatban a kezelés megkezdése után nem figyeltek meg pozitív HAHA (humán anti-humán antitest) vizsgálati eredményt. A BO21223/GALLIUM vizsgálatban az indukciós fázis végén, az 565 beteg közül egy betegnél (a betegek 0,2%-ánál a kezelés megkezdése utáni értékeléskor) volt pozitív a HAHA-teszt eredménye. Bár a HAHA-teszt klinikai jelentősége nem ismert, a lehetséges korreláció a HAHA és a klinikai kezelés között nem zárható ki.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Gazyvaro vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől CLL-ben és FL-ben (a gyermekeknél történő alkalmazásról információt lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az I., II. és III. fázisú vizsgálatokból 469 iNHL-ben, 342 CLL-ben és 130 diffúz nagy B-sejtes lymphómában (DLBCL) szenvedő, obinutuzumabot önmagában vagy kemoterápiával kombinációban kapott betegről származó farmakokinetikai adatok elemzésére egy populációs farmakokinetikai (PK) modell került kifejlesztésre.

Felszívódás

Mivel az obinutuzumabot intravénás úton adagolják, felszívódás a gyógyszer esetében nem történik. Nem végeztek vizsgálatokat más adagolási módon történő alkalmazással. A populációs farmakokinetikai modell szerint CLL-betegeknél a 6. ciklus 1. napján kapott infúzió után a becsült medián C_{max} érték 465,7 $\mu\text{g/ml}$, míg az $AUC(\tau)$ érték 8961 $\mu\text{g}\times\text{nap/ml}$ volt, és iNHL-ben szenvedő betegeknél a becsült medián C_{max} -érték 539,3 $\mu\text{g/ml}$, míg az $AUC(\tau)$ -érték 10956 $\mu\text{g}\times\text{nap/ml}$ volt.

Eloszlás

Intravénás adagolást követően a centrális kompartment megoszlási térfogata (2,98 l CLL-betegeknél és 2,97 l iNHL-betegeknél) megközelíti a szérumtérfogatot, ami arra utal, hogy a gyógyszer eloszlása nagyrészt a plazmára és az interstitialis folyadékokra korlátozódik.

Biotranszformáció

Az obinutuzumab metabolizmusát közvetlenül nem tanulmányozták. Az ellenanyagok többségükben lebontás útján ürülnek ki a szervezetből.

Elimináció

Az obinutuzumab clearance-e kb. 0,11 l/nap volt a CLL-betegeknél, és 0,08 l/nap az iNHL-betegeknél, míg a medián eliminációs felezési idő 26,4 nap volt a CLL-betegeknél és 36,8 nap az iNHL-betegeknél. Az obinutuzumab két párhuzamos úton eliminálódik, mely szerint a clearance-nek egy lineáris útvonala és egy, az idő függvényében változást mutató, nem lineáris útvonala van. Az első kezeléskor a nem lineáris, időben változó clearance folyamat dominál, és ebből következően felelős az elimináció nagyobbik hányadéért. A kezelés folytatásával e folyamat szerepe csökken, és a domináns szerepet a lineáris clearance útvonal veszi át. Mindez cél-mediált gyógyszerdiszpozícióra (target mediated drug disposition, TMDD) utal, mely esetében a kezdetben nagy mennyiségben jelen lévő CD20-sejtek az obinutuzumab keringésből való gyors eltávolítását okozzák. Miután azonban a CD20-sejtek többsége már kötődött az obinutuzumabhoz, a TMDD farmakokinetikát befolyásoló hatása is minimálisra csökken.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggése(ek)

A populációs farmakokinetikai elemzés alatt a beteg nemét kovariánsnak találták, ami részben magyarázattal szolgál a betegek között megfigyelhető variabilitásra, miszerint a férfibetegeknél 22%-kal magasabb az egyensúlyi clearance (Cl_{ss}) és 19%-kal nagyobb a megoszlási térfogat (V). A populációs elemzés eredményei ugyanakkor azt mutatták, hogy az expozíció mértékében nincsenek szignifikáns különbségek (a becsült medián AUC és C_{max} CLL-betegeknél a 6. ciklusban nőknél 11 282 µg×nap/ml, ill. 578,9 µg/ml, míg férfiaknál 8451 µg×nap/ml, ill. 432,5 µg/ml, és a becsült medián AUC és C_{max} iNHL-betegeknél nőknél 13172 µg×nap/ml, ill. 635,7 µg/ml, míg férfiaknál 9769 µg×nap/ml, ill. 481,3 µg/ml) ami arra enged következtetni, hogy a betegek neme alapján nincs szükség a dózis módosítására.

Idősek

Az obinutuzumab populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy a beteg életkora nem befolyásolja az obinutuzumab farmakokinetikáját. A 65 év alatti (n = 375), a 65 és 75 év közötti (n = 265), illetve a 75 év feletti (n = 171) betegek között nem találtak szignifikáns különbséget az obinutuzumab farmakokinetikájában.

Gyermekek

Nem végeztek vizsgálatot az obinutuzumab farmakokinetikájának tanulmányozására gyermekeknél.

Vesekárosodás

Az obinutuzumab populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy a kreatinin-clearance nem befolyásolja az obinutuzumab farmakokinetikáját. Az obinutuzumab farmakokinetikája enyhe (kreatinin-clearance 50–89 ml/perc, n = 464) vagy közepesen súlyos (kreatinin-clearance 30–49 ml/perc, n = 106) vesekárosodásban hasonló volt a normális veseműködésű betegeknél megfigyeltekhez (kreatinin-clearance ≥90 ml/min, n = 383). A súlyos vesekárosodásban

(kreatinin-clearance 15–29 ml/min, n = 8) szenvedő betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok korlátozottak, ezért az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

Májkárosodás

Nem végeztek formális farmakokinetikai vizsgálatot májkárosodásban szenvedő betegek körében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem végeztek vizsgálatot az obinutuzumab karcinogén hatására vonatkozóan.

Nem folytattak speciális vizsgálatokat állatokon az obinutuzumab termékenységre gyakorolt hatásának értékelésére. Az obinutuzumab cynomolgus majmokon végzett ismételt dózis-toxicitási vizsgálataiban nem mutatkozott a hím-, ill. nőstény reprodukciós szervekre gyakorolt kedvezőtlen hatás.

Egy, vemhes cynomolgus majmokon végzett, kiterjesztett pre- és postnatalis fejlődést értékelő (enhanced pre and postnatal development, ePPND) toxicitási vizsgálat nem igazolt teratogén hatást. Az obinutuzumab hetente történő adagolása a megtermékenyülés utáni 20. naptól kezdve a szülésig azonban teljes B-sejt depléciót okozott az utód majmokban heti 25, illetve 50 mg/ttkg intravénás obinutuzumab dózisok mellett (a C_{max} és AUC alapján a klinikai expozíció 2–5-szöröse). Az utódoknál a születésük után 28 nappal megfigyelt expozíció mértéke arra utal, hogy az obinutuzumab átjut a vér-placenta-gáton. A születés utáni 28. napon az utódok vérében az anyaállatokéhoz hasonló koncentrációkat figyeltek meg, jóllehet az anyatejben ugyanaznap mért koncentrációk igen alacsonyak voltak (a megfelelő anyai szérumszintek kevesebb, mint 0,5%-a), ami arra utal, hogy az utódok expozíciója *in utero* következett be. A B-sejtszám és az immunológiai funkció a születéstől számított 6 hónapon belül rendeződött, illetve állt helyre.

Egy 26 hetes, cynomolgus majmokon végzett vizsgálatban túlérzékenységi reakciók előfordulását tapasztalták, melyeket a humánizált antitestek cynomolgus majmokban idegenként történő felismerésének tulajdonítottak (a gyógyszer hetente 5, 25, illetve 50 mg/ttkg dózisban történő adagolását követően, dinamikus egyensúlyi állapotban mért C_{max} és AUC alapján a klinikai expozíció 0,7-6-szorosa). A megfigyelt események között voltak akut anaphylaxiás ill. anaphylactoid reakciók, továbbá megfigyelték az immunkomplex-mediált túlérzékenységi reakcióknak megfelelő szisztémás gyulladások és infiltrátumok prevalenciájának emelkedését is, mint amilyen pl. az arteritis/periarteritis, a glomerulonephritis vagy a serosa/adventitia gyulladása. A obinutuzumabbal kezelt 36 állat közül 6 állatot kellett soron kívül elpusztítani e reakciók miatt az adagolási ill. a regenerálódási fázis alatt. Ezek a változások részben visszafordíthatónak bizonyultak. Embereknél nem figyeltek meg az obinutuzumabbal ok-okozati összefüggésben álló vesetoxicitást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hisztidin
Hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Trehalóz-dihidrát
Poloxamer 188
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Hígítás után

Hígítás után a készítmény 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióban 0,4 mg/ml - 20 mg/ml koncentrációknál 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva 24 órán keresztül, majd ≤30°C-on tárolva 48 órán át (az infúzió beadásának időtartamát is beleértve) fizikailag és kémiailag stabil maradt.

Az elkészített infúziós oldatot mikrobiológiai szempontból nézve azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a tárolási idő és körülmények betartása a felhasználó felelőssége, és általában nem lehet hosszabb 24 óránál 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva, kivéve, ha az oldat készítése validált és ellenőrzött aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

40 ml koncentrátum 50 ml-es, butil gumidugóval ellátott injekciós üvegben (átlátszó, I. típusú üveg). Egy csomagolási egység 1 injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Útmutató a hígításhoz

A Gazyvaro-t kizárólag egészségügyi szakember készítheti el, megfelelő aszeptikus körülmények biztosítása mellett. Az injekciós üveget nem szabad rázni. A Gazyvaro elkészítéséhez steril tűt és fecskendőt kell használni.

2–6. ciklus CLL-ben és minden ciklus FL-ben

Szívja fel a 40 ml Gazyvaro koncentrátumot az injekciós üvegből és hígítsa polivinil-klorid (PVC) vagy nem PVC poliolefin infúziós zsákban, amely steril, nem pirogén, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekciót tartalmaz.

Csak CLL esetén – 1. ciklus

Annak érdekében, hogy az első 1000 mg-os dózis két infúziós zsákját biztosan ne lehessen összetéveszteni egymással, különböző méretű zsákok használata ajánlott az első ciklus 1. napján esedékes 100 mg-os, illetve az első ciklus 1. napján (folytatólagosan) vagy 2. napján beadandó 900 mg-os dózis megkülönböztetésére. A két infúziós zsák előkészítéséhez szívjon fel 40 ml koncentrátumot az injekciós üvegből, majd ebből 4 ml-t hígítson egy 100 ml-es PVC vagy nem PVC poliolefin infúziós zsákban, míg a többi 36 ml-t egy 250 ml-es 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekciót tartalmazó PVC vagy nem PVC poliolefin infúziós zsákban. Mindkét infúziós zsákot egyértelműen címkézzé fel. Az infúziós zsákok tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

Beadandó Gazyvaro-dózis	A Gazyvaro-koncentrátum szükséges mennyisége	PVC vagy nem PVC poliolefin infúziós zsák mérete
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

A hígításhoz ne használjon más oldószert, így 5%-os glükózoldatot sem (lásd 6.2 pont).

A túlzott mértékű habzás elkerülése érdekében az oldat összekeverése céljából néhányszor óvatosan fel kell fordítani az infúziós zsákat.

A felhígított oldatot nem szabad rázni vagy lefagyasztani!

A parenterálisan alkalmazott gyógyszereket beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy látható részecskéktől mentesek-e, illetve tapasztalható-e elszíneződés.

A Gazyvaro 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióval történő hígítása után, 0,4 mg/ml – 20,0 mg/ml koncentrációk mellett nem figyeltek meg inkompatibilitást a Gazyvaro és a

- PVC, polietilén (PE), polipropilén vagy poliolefin infúziós zsákok,
- PVC, poliuretán (PUR) vagy PE infúziós szerelések,
- poliéterszulfon (PES) érintkezési felülettel rendelkező, opcionálisan használt beépített szűrők, polikarbonátból (PC) készült háromutas infúziós csap és poliéteruretánból (PEU) készült katéterek között.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/937/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. július 23.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. április 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Németország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Roche Pharma AG
Emil-Barrel-Str. 1,
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Amennyiben az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Gazyvaro 1000 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
obinutuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 ml koncentrátum 1000 mg obinutuzumabot tartalmaz injekciós üvegenként, amely 25 mg/ml-es hígítás előtti koncentrációnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Hisztidin
Hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Trehalóz-dihidrát
Poloxamer 188
Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1000 mg/40 ml
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Hígítás után intravénás alkalmazásra
Az injekciós üveget nem szabad rázni

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó

Nem fagyasztható

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1.

79639 Grenzach-Wyhlen

Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/937/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Gazyvaro 1000 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
obinutuzumab
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után intravénás alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1000 mg/40 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Gazyvaro 1000 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz obinutuzumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegájékoztató tartalma:

- 1 Milyen típusú gyógyszer a Gazyvaro, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
- 2 Tudnivalók a Gazyvaro alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be a Gazyvaro-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Gazyvaro-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Gazyvaro, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Gazyvaro?

A Gazyvaro hatóanyaga az obinutuzumab, mely a „monoklonális antitestek” nevű gyógyszercsoportba tartozik. Az ellenanyagok úgy hatnak, hogy a szervezetben belül speciális célpontokhoz kapcsolódnak.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Gazyvaro?

A Gazyvaro-t felnőtteknél alkalmazzák a rák két különböző típusának kezelésére:

- **Krónikus limfocitás leukémia** („CLL”-nek is nevezik)
- A Gazyvaro-t olyan betegeknek alkalmazzák, akik korábban nem kaptak semmilyen kezelést a CLL-re, és akiknél olyan egyéb egészségügyi problémák állnak fenn, melyek miatt a CLL kezelésére alkalmazott fludarabin nevű másik gyógyszert szervezetük teljes adagban valószínűleg nem tudná elviselni.
- A Gazyvaro-t a klórambucil nevű, másik daganatellenes gyógyszerrel együtt alkalmazzák.
- **Folikuláris limfóma** („FL”-nek is nevezik)
- A Gazyvaro-t olyan betegeknek alkalmazzák, akik korábban még semmilyen, FL elleni kezelést nem kaptak.
- A Gazyvaro-t olyan betegeknek alkalmazzák, akik korábban a rituximabnak nevezett gyógyszerrel legalább egy kezelést kaptak, és akiknek az FL-e kiújult vagy rosszabbodott a rituximab-kezelés alatt vagy után.
- Az FL kezelésének elején a Gazyvaro-t másik daganatellenes gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.
- A Gazyvaro-t ezután önmagában is alkalmazhatják legfeljebb két évig „fenntartó kezelésként”.

Hogyan hat a Gazyvaro?

- A CLL és az FL olyan típusú rákos megbetegedések, mely a „B-limfocitának” nevezett fehérvérsejteket érintik. Az érintett B-limfociták túl gyorsan osztódnak és túl sokáig élnek. A Gazyvaro az érintett „B-limfociták” felszínén lévő célpontokhoz kötődve azok pusztulását idézi elő.
- Amikor a Gazyvaro-t más daganatellenes gyógyszerekkel együtt adják CLL-ben vagy FL-ben szenvedő betegeknek ez késlelteti betegségük rosszabbodásának időpontját.

2. Tudnivalók a Gazyvaro alkalmazása előtt

Nem kaphat Gazyvaro-t, ha:

- allergiás az obinutuzumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha nem biztos ebben, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a Gazyvaro alkalmazása előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Gazyvaro alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bármilyen fertőzése van vagy korábban olyan fertőzése volt, amely hosszú ideig tartott vagy visszatérő volt,
- valaha az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszert (pl. kemoterápiás vagy immunszuppresszív szert) kapott vagy szedett,
- magas vérnyomás elleni gyógyszert vagy vérhígítót szed – előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell ezek adagolását,
- valaha szívproblémái voltak,
- valaha agyi problémái voltak (mint például a memóriavesztés, mozgászavar vagy érzékelési zavarok, látászavar),
- valaha gondja volt a légzésével vagy tüdőproblémái voltak,
- valaha hepatitisz B-nek (májgyulladásnak) nevezett betegsége volt, mely májbetegség egyik típusa
- Önnél oltás beadása esedékes vagy ha tudja, hogy a közeljövőben oltásra lehet szüksége.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy bizonytalan ezt illetően), beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi személlyel mielőtt Gazyvaro-t kap.

A következő mellékhatásokra fokozottan figyeljen

A Gazyvaro néhány súlyos mellékhatást okozhat, amelyekről azonnal értesítenie kell kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ezek közé tartoznak:

Infúziós reakciók

- Azonnal mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a 4. pont elején felsorolt infúziós reakciók bármelyikét észleli. Infúziós reakciók az infúzió beadása alatt, illetve az infúzió beadását követő 24 órán belül bármikor felléphetnek.
- Ha Önnél infúziós reakció lép fel, akkor Önnek további kezelésre lehet szüksége; előfordulhat, hogy az infúziót le kell lassítani vagy le kell állítani. A tünetek megszűnése vagy javulása után az infúzió folytatható. Ezek a reakciók nagyobb valószínűséggel fordulnak elő az első infúzió alatt. Ha Önnél súlyos infúziós reakció lép fel, kezelőorvosa úgy dönthet, hogy leállítja a Gazyvaro-kezelést.
- Ön minden Gazyvaro-infúzió előtt gyógyszereket fog kapni, melyek enyhítik az esetlegesen fellépő infúziós reakciókat vagy „tumorlízis-szindrómát”. A tumorlízis-szindróma egy potenciálisan életveszélyes szövődmény, mely a pusztuló ráksejtek lebomlása nyomán a vérben bekövetkező kémiai változások következtében alakul ki (lásd 3. pont).

Progresszív multifokális leukoencefalopátia („PML”-nek is hívják)

- A PML egy nagyon ritka és életveszélyes agyi fertőzés, amelynek előfordulását nagyon kevés Gazyvaro-kezelésben részesülő betegnél jelentették.
- Azonnal mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek ha Önnél emlékezetvesztés, beszédzavar, járászavar vagy látásproblémák lépnek fel.
- Ha ezen tünetek közül bármelyik már a Gazyvaro-kezelés előtt is fennállt, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezekben a tünetekben változást tapasztal. Önnek orvosi kezelésre lehet szüksége.

Fertőzések

- Azonnal mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha bármilyen fertőzésre utaló jelet tapasztal a Gazyvaro-kezelés után (lásd "Fertőzések" a 4. pontban).

Gyermekek és serdülők

A Gazyvaro-t gyermekeknek és 18 év alatti fiataloknak nem szabad adni. Ennek az az oka, hogy ezekben a korcsoportokban történő alkalmazásra vonatkozóan nincs információ.

Egyéb gyógyszerek és a Gazyvaro

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a vény nélkül kapható gyógyszerekre és a gyógynövény készítményekre is vonatkozik.

Terhesség

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Ők segíteni fognak Önnek mérlegelni a Gazyvaro-kezelés folytatásának előnyeit a magzati kockázatokkal szemben.
- Ha a Gazyvaro-kezelés ideje alatt teherbe esik, amint csak lehetséges, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez azért fontos, mert a Gazyvaro-kezelés hatással lehet az Ön vagy gyermeke egészségére.

Szoptatás

- A Gazyvaro-kezelés ideje alatt és a Gazyvaro-kezelés befejezése után még 18 hónapig nem szoptathatja gyermekét. Ennek az az oka, hogy a gyógyszer kis mennyiségben bejuthat az anyatejbe.

Fogamzásgátlás

- A Gazyvaro-kezelés alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.
- A Gazyvaro-kezelés befejezése után még 18 hónapig folytatni kell a hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazását.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Gazyvaro befolyásolja a vezetéshez, kerékpározáshoz vagy az eszközök, illetve a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha Önnél infúziós reakció lép fel (lásd 4. pont), ne vezessen, ne kerékpározzon vagy ne használjon eszközöket és ne kezeljen gépeket mindaddig, amíg a reakció el nem múlt.

3. Hogyan adják be a Gazyvaro-t?

Hogyan adják be a Gazyvaro-t?

A Gazyvaro-t hasonló kezeléseknél jártas orvos felügyelete mellett adják be. A gyógyszert egy vénába adják be cseppenként (intravénás infúzió), több órán keresztül.

A Gazyvaro-kezelés

Krónikus limfocitás leukémia

- Ön 6 kezelési ciklusban fogja kapni a Gazyvaro-t egy másik daganatellenes gyógyszerrel, a klórambucillal kombinációban. Minden ciklus 28 napig tart.
- Az első ciklus 1. napján az első Gazyvaro adagjának egy részét, 100 milligrammot (mg) fog kapni nagyon lassan. Eközben kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember szorosan figyelni fogja, hogy fellép-e Önnél infúziós reakció.
- Ha az első adag kis részének beadása után nem alakul ki Önnél infúziós reakció, az első adagból fennmaradó részt (900 mg) még aznap megkaphatja.
- Abban az esetben viszont, ha Önnél az első adag kis részének beadása után infúziós reakció lép fel, az első adag fennmaradó részét a ciklus 2. napján fogják beadni.

Az alábbiakban a kezelés tipikus ütemezése látható:

Első ciklus – ebben 3 dózis Gazyvaro-t kap, 28 nap alatt:

- 1. nap – az első adag egy része (100 mg)
- 2. nap vagy 1. nap (folytatólagosan) – az első adag fennmaradó része (900 mg)
- 8. nap – teljes adag (1000 mg)
- 15. nap – teljes adag (1000 mg)

2., 3., 4., 5. és 6. ciklus – ezekben csak egy Gazyvaro adagot kap 28 nap alatt:

- 1. nap – teljes adag (1000 mg).

Folikuláris limfóma

- Ön 6 vagy 8 kezelési ciklusban fogja kapni a Gazyvaro-t más daganatellenes gyógyszerekkel kombinációban. Minden ciklus 28 vagy 21 napig tart, attól függően, hogy melyik másik daganatellenes gyógyszerrel adják együtt a Gazyvaro-val.
- Ezt a indukciós fázist a „fenntartó fázis” fogja követni – ezalatt kéthavonta fogja kapni a Gazyvaro-t, legfeljebb két évig, amíg a betegsége nem súlyosbodik. Az Ön betegsége kimenetelétől függően a kezdeti kezelési ciklusokat követően, az Ön kezelőorvosa fogja meghatározni, hogy fog-e Ön kezelést kapni a fenntartó fázisban.
- Az alábbiakban a kezelés tipikus ütemezése látható:

Indukciós fázis

Első ciklus – ebben 3 dózis Gazyvaro-t kap, 28 vagy 21 nap alatt, attól függően, hogy melyik másik daganatellenes gyógyszerrel adják együtt:

- 1. nap – teljes adag (1000 mg)
- 8. nap – teljes adag (1000 mg)
- 15. nap – teljes adag (1000 mg)

A 2-6 vagy 2-8 ciklusokban csak egy Gazyvaro adagot kap 28 vagy 21 nap alatt, attól függően, hogy melyik másik daganatellenes gyógyszerrel adják együtt:

- 1. nap – teljes adag (1000 mg).

Fenntartó fázis

- Teljes dózis (1000 mg) kéthavonta egyszer legfeljebb két évig, amíg a betegsége nem rosszabbodik.

Az infúziók előtt kapott gyógyszerek

Ön minden Gazyvaro-infúzió előtt gyógyszereket fog kapni, melyek csökkentik az infúziós reakciók, illetve a tumorlízis-szindróma kialakulásának kockázatát. Ilyenek lehetnek például:

- folyadékok,
- lázcsillapító gyógyszerek,
- fájdalomcsillapító gyógyszerek (analgetikumok),
- gyulladáscsökkentő gyógyszerek (kortikoszteroidok),

- allergiás reakciót csökkentő gyógyszerek (antihisztaminok),
- tumorlízis-szindróma megelőzésére alkalmas gyógyszer (allopurinol).

Ha kihagyott egy Gazyvaro-kezelést

Ha megbeszélte időpontban nem jelent meg a kezelésem, amint lehetséges, kérjen új időpontot. Ennek az az oka, hogy fontos követni az adagolási tervet ahhoz, hogy a gyógyszer a lehető legteljesebb mértékben hatásos legyen.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban a következő mellékhatások előfordulását jelentették:

Súlyos mellékhatások

Infúziós reakciók

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az infúzió beadása alatt vagy az azt követő 24 órán belül a következő tünetek bármelyikét tapasztalja.:

Leggyakrabban jelentett tünetek:

- émelygés;
- fáradtság;
- szédülés;
- fejfájás;
- hasmenés;
- láz, kipirulás vagy hidegrázás;
- hányás;
- nehézlégzés;
- alacsony vagy magas vérnyomás;
- nagyon szapora szívverés;
- kellemetlen érzés a mellkasban.

Kevésbé gyakran jelentett tünetek:

- szabálytalan szívverés;
- a torok vagy a légutak duzzanata;
- sípoló légzés, légzési nehézség, szorító érzés a mellkasban vagy torokkaparás.

Azonnal mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a fentiek bármelyikét tapasztalja.

Progresszív multifokális leukoencefalopátia

A PML egy nagyon ritka, életveszélyes agyi fertőzés, amelynek előfordulását jelentették Gazyvaro-kezeléssel kapcsolatban.

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha a következők közül bármelyik előfordul Önnél:

- emlékezetvesztés;
- beszédzavar;
- járászavar;
- látásproblémák.

Ha ezen tünetek közül bármelyik már a Gazyvaro-kezelés megkezdése előtt is fennáll, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezekben tünetekben változást tapasztal. Önnek orvosi kezelésre lehet szüksége.

Fertőzések

A Gazyvaro-kezelés alatt vagy az után Ön könnyebben kaphat el fertőzéseket. Ez sok esetben csak megfázás, de súlyosabb fertőzések előfordulását is jelentették. Beszámoltak egy bizonyos típusú májbetegség, a „hepatitisz B” kiújulásáról is olyan betegeknél, akiknek korábban már volt hepatitisz B fertőzésük.

Mondja el kezelőorvosának, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a Gazyvaro-kezelés alatt vagy az után a fertőzés bármilyen tüneteit észleli. Ezek közé tartozik:

- láz;
- köhögés;
- mellkasi fájdalom;
- fáradtság;
- fájdalmas kiütés;
- torokfájás;
- vizeletürítéskor jelentkező égő érzés;
- gyengeségérzés vagy általános rossz közérzet.

Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a Gazyvaro alkalmazása előtt volt olyan fertőzése, amely hosszú ideig tartott vagy visszatérő volt.

További mellékhatások

Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- láz;
- tüdőgyulladás;
- fejfájás;
- ízületi fájdalom, hátfájás;
- gyengeség;
- fáradtság;
- fájdalom a karokban és a lábakban;
- hasmenés, székrekedés;
- álmatlanság;
- hajhullás, viszketés;
- húgyúti fertőzés, az orr- és a torok gyulladása, övsömör;
- eltérések a vérvizsgálatban:
 - vérszegénység (a vörösvértestek alacsony száma);
 - a fehérvérsejtek összes fajtájának alacsony száma (több fajta egyszerre);
 - csökkent neutrofilszám (a fehérvérsejtek egyik fajtája);
 - vérlemezkék alacsony száma (a véralvadást segítő sejtes elemek);
- felső légúti fertőzés (az orr, a garat, a gége és a orrmelléküregek fertőzése), köhögés.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- ajakherpesz;
- depresszió, szorongás;
- influenza;
- testtömeg-növekedés;
- orrfolyás vagy orrdugulás;
- ekcéma;
- fájdalom a szájból vagy a torokban;

- izom- és csontfájdalom a mellkasban;
- bőrrák (laphámsejtes karcinóma, bazálsejtes karcinóma);
- csontfájdalom;
- szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció);
- vizeletürítési problémák, vizelettartási problémák;
- magas vérnyomás;
- emésztési problémák (pl. gyomorégés), aranyér;
- eltérések a vérvizsgálatban:
 - a limfociták (a fehérvérsejtek egyik fajtája) alacsony száma, a neutrofilok (a fehérvérsejtek egyik fajtája) alacsony számával összefüggő láz;
 - kálium-, foszfát- vagy húgysavszint emelkedése, amely veseproblémákat okozhat (a tumorlízis-szindróma része);
 - a káliumszint csökkenése.
- a gyomor vagy a belek kilyukadása (emésztőrendszeri perforáció, különösen azokban az esetekben, amikor a rák az emésztőrendszert érinti)

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a véralvadás zavara, beleértve egy súlyos betegséget, amelyben testszerte vérrögök képződnek (disszeminált intravaszkuláris koaguláció).

Ha Önnél a fentiek közül bármilyen mellékhatás jelentkezik, mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Gazyvaro-t tárolni?

A Gazyvaro-t kórházban vagy rendelőintézetben tárolják egészségügyi szakemberek. A tárolásra vonatkozó előírások a következők:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében a tartályt tartsa a dobozában.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba dobni. A már nem használt gyógyszereket a gondozását végző egészségügyi szakember fogja megsemmisíteni. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Gazyvaro?

- A készítmény hatóanyaga az obinutuzumab: egy injekciós üveg 1000 mg/40 ml obinutuzumabot tartalmaz, mely 25 mg/ml-es hígítás előtti koncentrációnak felel meg.
- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, trehalóz-dihidrát, poloxamer 188 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Gazyvaro külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Gazyvaro-infúzióképzítés céljára szolgáló koncentrátum, színtelen vagy enyhén barna folyadék. A Gazyvaro egy csomagolási egysége 1 db injekciós üveget tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja:

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

A gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

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 (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Adagolás

A Gazyvaro-t tapasztalt orvos szigorú felügyelete mellett, olyan helyen kell beadni, ahol a resuscitációhoz szükséges minden felszerelés azonnal rendelkezésre áll.

A tumorlízis-szindróma megelőzése és premedikáció

Azoknál a betegeknél, akiknél a tumor tömege nagy és/vagy a keringésben lévő lymphocyták száma magas ($> 25 \times 10^9/l$) és/vagy vesekárosodásban szenvednek (kreatinin-clearance [krCl] <70 ml/perc), fennáll a tumorlízis-szindróma veszélye, ezért profilaxisban kell részesülniük. A profilaxis alatt gondoskodni kell a megfelelő hidratációról, és húgysavképződést gátló készítményeket (pl. allopurinol) vagy megfelelő alternatív kezelést, például urát-oxidázt (pl. razburikáz) kell alkalmazni 12-24 órával a Gazyvaro-infúzió előtt elkezdve, a standard gyakorlatnak megfelelően. Minden veszélyeztetettnek tekintett beteget gondosan monitorozni kell a kezelés első napjai alatt, különös tekintettel a vesefunkcióra, kálium- és húgysav-értékekre. A további standard gyakorlatnak megfelelő útmutatásokat követni kell.

Az infúziós reakciók megelőzése és premedikáció

Az infúziós reakciók kockázatának csökkentése érdekében alkalmazandó premedikációt az 1. táblázat ismerteti. Az FL-ben szenvedő betegeknél javasolt, a CLL-ben szenvedő betegeknél pedig feltétlenül szükséges kortikoszteroid premedikációt alkalmazni az első kezelési ciklus alatt (lásd 1. táblázat). A további infúziók előtti premedikációt és egyéb premedikációkat az alábbiak szerint kell alkalmazni.

Mivel a Gazyvaro intravénás infúzió beadása alatt az infúziós reakció tüneteként hypotensio léphet fel, megfontolandó a vérnyomáscsökkentő kezelések felfüggesztése 12 órával minden Gazyvaro-infúzió előtt és az infúziók ideje alatt, továbbá az infúzió befejezését követő első órában.

1. táblázat: Az infúziós reakciók kockázatának csökkentése érdekében a Gazyvaro-infúzió előtt alkalmazandó premedikáció CLL-ben és FL-ben szenvedő betegeknél

Kezelési ciklus és nap	Premedikációt igénylő betegek	Premedikáció	Adagolás
1. ciklus: 1. nap CLL-ben és FL-ben	Minden beteg	Intravénás kortikoszteroid ^{1,4} (kötelező CLL-ben és ajánlott FL-ben)	Gazyvaro-infúzió előtt legalább 1 órával be kell fejezni
		Fájdalom-/lázcsillapító ² szájon át	Gazyvaro-infúzió előtt legalább 30 perccel
		Antihisztamin ³	
1. ciklus: 2. nap csak CLL-ben	Minden beteg	Intravénás kortikoszteroid ¹ (kötelező)	Gazyvaro-infúzió előtt legalább 1 órával be kell fejezni
		Fájdalom-/lázcsillapító ² szájon át	Gazyvaro-infúzió előtt legalább 30 perccel
		Antihisztamin ³	
Minden további infúzió CLL-ben és FL-ben	Azok a betegek, akiknél az előző infúzió alatt infúziós reakció nem lépett fel	Fájdalom-/lázcsillapító ² szájon át	Gazyvaro-infúzió előtt legalább 30 perccel
	Azok a betegek, akiknél az előző infúzió kapcsán infúziós reakció (1-es vagy 2. súlyossági fokozatú) lépett fel	Fájdalom-/lázcsillapító ² szájon át Antihisztamin ³	
	Azok a betegek, akiknél az előző infúzió kapcsán 3. súlyossági fokozatú infúziós reakció lépett fel VAGY akiknél a lymphocyták száma az esedékes kezelés előtt meghaladja a $25 \times 10^9/l$ értéket	Intravénás kortikoszteroid ^{1,4}	Gazyvaro-infúzió előtt legalább 1 órával be kell fejezni
		Fájdalom-/lázcsillapító ² szájon át Antihisztamin ³	Gazyvaro-infúzió előtt legalább 30 perccel

¹100 mg prednizon/prednizolon vagy 20 mg dexametazon vagy 80 mg metilprednizolon
Hidrokortizon nem alkalmazható, mivel ez nem bizonyult hatásosnak az infúziós reakciók arányának csökkentésében.

² pl. 1000 mg acetaminofen/paracetamol

³ pl. 50 mg difenhidramin

⁴ Amennyiben a kortikoszteroid tartalmú kemoterápiás kezelést a Gazyvaro-val egy napon alkalmazzák, akkor a kortikoszteroidot lehet szájon át alkalmazni, ha az 60 perccel megelőzi a Gazyvaro beadását, és ebben az esetben premedikációként további intravénás kortikoszteroid alkalmazása nem szükséges.

Dózis

Chronicus lymphocytás leukaemia (klórambucillal kombinálva¹)

A CLL-ben szenvedő betegek számára a Gazyvaro ajánlott dózisa klórambucillal kombinálva a 2. táblázatban látható.

1. ciklus

A Gazyvaro ajánlott adagja klórambucillal kombinálva az első, 28 napos kezelési ciklusban 1000 mg az első és a második nap folyamán összesen (vagy az első napon folytatólagosan), valamint 1000 mg a 8. napon és a 15. napon. Az 1. és 2. napi adagot két infúziós zsákban kell elkészíteni (100 mg az első

és 900 mg a második napra). Ha az első zsák az infúzió sebességének módosítása vagy az infúzió megszakítása nélkül beadásra kerül, a második zsák is még aznap beadható (nincs szükség a dózis késleltetésére, és nem kell megismételni a premedikációt) feltéve, hogy elegendő idő áll rendelkezésre és a megfelelő körülmények valamint az orvosi felügyelet az infúzió beadásának teljes időtartamára biztosított. Ha az első, 100 mg-os dózis beadása alatt az infúzió sebességét módosítani kell vagy az infúziót meg kell szakítani, a második infúziós zsák tartalmát másnap kell beadni.

2–6. ciklus

A Gazyvaro ajánlott adagja klórambucillal kombinálva 1000 mg, minden egyes ciklus 1. napján adva.

2. táblázat: A hat, egyenként 28 napos kezelési ciklus alatt alkalmazandó Gazyvaro-dózis CLL-ben szenvedő betegek számára

Ciklus	Kezelési nap	A Gazyvaro dózisa
1. ciklus	1. nap	100 mg
	2. nap (vagy folytatólagosan az 1. napon)	900 mg
	8. nap	1000 mg
	15. nap	1000 mg
2-6. ciklus	1. nap	1000 mg

¹A klórambucilt orálisan 0,5 mg/ttkg dózisban kell adni minden kezelési ciklus 1. és 15. napján

Kezelés időtartama

Hat kezelési ciklus, minden ciklus időtartama 28 nap.

Follicularis lymphoma

A kemoterápiával kombinációban alkalmazott Gazyvaro ajánlott adagja FL-ben szenvedő betegek számára a 3. táblázatban látható.

Betegek, akiket korábban nem kezeltek follicularis lymphomával

Indukciós kezelés (kemoterápiával kombinált²)

A Gazyvaro- t kemoterápiával kombinálva az alábbiak szerint kell alkalmazni:

- hat, 28 napos kezelési ciklus bendamuztinnal kombinálva², vagy
- hat, 21 napos kezelési ciklus ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel, vinkrisztinnel, prednizolonnal (CHOP) kombinálva, amelyet 2 további, csak Gazyvaro-ból álló kezelési ciklus követ, vagy
- nyolc, 21 napos kezelési ciklus ciklofoszfamiddal, vinkrisztinnel és prednizolonnal/prednizolonnal/metilprednizolonnal (CVP) kombinálva.

Fenntartó kezelés

Azok a betegek, akik a kemoterápiával kombinált Gazyvaro indukciós kezelésre teljes vagy részleges terápiás választ adtak, fenntartó kezelésként tovább kell, hogy kapják a Gazyvaro-t 1000 mg-os adagban, önmagában 2 havonta egyszer, 2 éven keresztül vagy a betegség progressziójáig (amelyik előbb bekövetkezik).

Follicularis lymphonában szenvedő betegek, akik nem reagáltak a kezelésre vagy a rituximab- vagy rituximab-tartalmú vagy állapotuk progrediált a kezelés alatt vagy a kezelést követő 6 hónap alatt.

Indukciós kezelés (bendamusztinnal kombinált²)

A Gazyvaro-t hat 28 napos kezelési ciklusban kell alkalmazni bendamusztinnal kombinálva².

Fenntartó kezelés

Azok a betegek, akik a bendamusztinnal kombinált Gazyvaro indukciós kezelésre (azaz az első 6 kezelési ciklusra) teljes vagy részleges terápiás választ adtak, vagy akiknek a betegsége stabil, fenntartó kezelésként tovább kell, hogy kapják a Gazyvaro-t önmagában, 1000 mg-os adagban két havonta egyszer, 2 éven keresztül vagy a betegség progressziójáig (amelyik előbb bekövetkezik).

3. táblázat: Follicularis lymphoma: Az indukciós kezelés alatt alkalmazandó Gazyvaro-dózis, majd az azt követő fenntartó kezelés dózisa

Ciklus	Kezelési nap	A Gazyvaro dózisa
1. ciklus	1. nap	1000 mg
	8. nap	1000 mg
	15. nap	1000 mg
2–6. vagy 2-8. ciklus	1. nap	1000 mg
Fenntartó kezelés	2 havonta 2 éven keresztül vagy a betegség progressziójáig (amelyik előbb bekövetkezik).	1000 mg

² A bendamusztint intravénásan kell adni 90 mg/m²/nap dózisban, minden kezelési ciklus (1–6 ciklus) 1., és 2. napján; CHOP és CVP a standard dózisnak megfelelően

A kezelés időtartama

Az indukciós kezelés körülbelül hat hónapos (bendamusztinnal kombinálva egyenként 28 napos hat Gazyvaro kezelési ciklus vagy CHOP-val vagy CVP-vel kombinálva, egyenként 21 napos nyolc Gazyvaro kezelési ciklus), majd azt követően fenntartó kezelés 2 havonta, 2 éven keresztül vagy a betegség progressziójáig (amelyik előbb bekövetkezik).

Az alkalmazás módja

A Gazyvaro intravénásan alkalmazandó. A Gazyvaro-t hígítás után intravénás infúzió formájában kell adni egy kizárólag erre a célra használt infúziós szereléken keresztül. A Gazyvaro-infúzió nem adható be intravénás lökés vagy bolus formájában.

A Gazyvaro alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd lent.
Az infúzió sebességére vonatkozó utasítások az 4–6. táblázatban láthatók.

Chronicus lymphocytás leukaemia

4. táblázat: Chronicus lymphocytás leukaemia: Az infúzió szokásos sebessége infúziós reakció/túlérzékenység kialakulása nélkül, és ajánlás, amennyiben az előző infúzió beadásakor infúziós reakció lépett fel

Ciklus	Kezelési nap	Az infúzió sebessége
1. ciklus	1. nap (100 mg)	Az infúziót 25 mg/óra sebességgel, négy órán keresztül adja be. Az infúzió sebessége nem emelhető.
	2. nap (vagy folytatólagosan az 1. napon) (900 mg)	Amennyiben nem lépett fel infúziós reakció az előző infúzió alatt, az infúzió beadását 50 mg/óra sebességgel kezdje. Az infúzió sebessége 30 percenként 50 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig. Amennyiben infúziós reakció lépett fel az előző infúzió alatt, az infúzió beadását 25 mg/óra sebességgel kezdje. Az infúzió sebessége 30 percenként 50 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.
	8. nap (1000 mg)	Amennyiben nem lépett fel infúziós reakció az előző infúzió alatt, amikor az infúzió végső sebessége 100 mg/óra vagy annál gyorsabb volt, az infúzió 100 mg/óra sebességgel indítható, majd az infúzió sebessége 30 percenként 100 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.
	15. nap (1000 mg)	
2-6. ciklus	1. nap (1000 mg)	Amennyiben infúziós reakció lépett fel az előző infúzió alatt, 50 mg/óra sebességgel adja be. Az infúzió sebessége 30 percenként 50 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.

Follicularis lymphoma (FL)

A Gazyvaro-t az 1. ciklusban a szokásos infúziós sebességgel kell beadni (lásd 5. táblázat). Azoknak a betegeknek, akik az 1. ciklus alatt nem tapasztaltak ≥ 3 . súlyossági fokozatú infúziós reakciót, a Gazyvaro a 2. ciklustól kezdődően rövid (kb. 90 perces) időtartamú infúzióban (SDI) adható (lásd 6. táblázat).

5. táblázat: Follicularis lymphoma: Az infúzió szokásos sebessége és ajánlás, amennyiben az előző infúzió beadásakor infúziós reakció lépett fel

Ciklus	Kezelési nap	Az infúzió sebessége Az infúzió sebessége növelhető, amennyiben a beteg azt tolerálja. Az infúzió beadása közben fellépő infúziós reakciók esetén lásd az „Az infúziós reakciók kezelése” című fejezetet
1. ciklus	1. nap (1000 mg)	Az infúzió beadását 50 mg/óra sebességgel kezdje. Az infúzió sebessége 30 percenként 50 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.
	8. nap (1000 mg)	Amennyiben nem vagy ha 1. súlyossági fokozatú infúziós reakció lépett fel az előző infúzió alatt, amikor az infúzió végső sebessége 100 mg/óra vagy annál gyorsabb volt, az infúzió 100 mg/óra sebességgel indítható, majd az infúzió sebessége 30 percenként 100 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.
	15. nap (1000 mg)	
2–6. vagy 2-8 ciklus	1. nap (1000 mg)	
Fenntartó kezelés	2 havonta 2 éven keresztül vagy a betegség progressziójáig (amelyik előbb bekövetkezik)	Amennyiben 2.vagy annál magasabb súlyossági fokozatú infúziós reakció lépett fel az előző infúzió alatt, 50 mg/óra sebességgel adja be. Az infúzió sebessége 30 percenként 50 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.

6. táblázat: Follicularis lymphoma: a rövid időtartamú infúzió sebessége és ajánlások arra az esetre, ha az előző infúzió beadásakor infúziós reakció lépett fel

Ciklus	Kezelési nap	Az infúzió sebessége Az infúzió során fellépő infúziós reakciók kezelésére vonatkozóan lásd „Az infúziós reakciók kezelése” című részt.
2–6. vagy 2–8. ciklus	1. nap (1000 mg)	Ha az 1. ciklus alatt nem lépett fel ≥ 3 . fokozatú infúziós reakció: 100 mg/óra 30 percig, majd 900 mg/óra körülbelül 60 percig.
Fenntartó kezelés	2 havonta 2 éven keresztül vagy a betegség progressziójáig (amelyik előbb bekövetkezik)	Ha az előző rövid időtartamú infúzió során 1–2. súlyossági fokozatú infúziós reakció lépett fel folyamatos tünetekkel vagy 3. súlyossági fokozatú infúziós reakció lépett fel, akkor a következő obinutuzumab-infúziót a szokásos sebességgel adja be (lásd 5. táblázat).

Az infúziós reakciók kezelése (minden indikáció)

Az infúziós reakciók kezelése alatt az infúzió átmeneti felfüggesztése, az infúzió sebességének csökkentése vagy a Gazyvaro-kezelés befejezése válhat szükségessé az alábbiak szerint (lásd még 4.4 pont).

- 4. súlyossági fokozat (életveszélyes): Az infúziót le kell állítani, és a kezelést véglegesen abba kell hagyni.
- 3. súlyossági fokozat (súlyos): Az infúziót átmenetileg le kell állítani, és kezelni kell a tüneteket. A tünetek megszűnését követően újra lehet indítani az infúziót, de legfeljebb az előzetesen alkalmazott sebesség (vagyis az infúziós reakció fellépésekor alkalmazott sebesség) felével. Amennyiben a betegnél nem lépnek fel infúziós reakcióra utaló tünetek, az infúzió sebessége ismét emelhető, de csak az adott kezelés esetében megengedett lépésekben és időközönként (lásd 4–6. táblázat). CLL-ben szenvedő betegek esetén, akik az első napi infúziót (1. ciklus) két napra elosztva kapják, az első napi infúzió sebessége 1 óra elteltével felemelhető 25 mg/órás sebességre, de ennél tovább nem emelhető. Annál a betegnél, akinél másodjára is 3-as súlyossági fokozatú infúziós reakció lép fel, az infúziót le kell állítani, és a kezelést véglegesen abba kell hagyni.
- 1–2. súlyossági fokozat (enyhe vagy közepesen súlyos): Az infúzió sebességét csökkenteni kell, és kezelni kell a tüneteket. A tünetek megszűnését követően az infúzió folytatható, és ha a betegnél infúziós reakcióra utaló tünetek nem lépnek fel, az infúzió sebessége az adott kezelés esetében megengedett lépésekben és időközönként tovább emelhető (lásd 4–6. táblázat). CLL-ben szenvedő betegek esetén, akik az első napi infúziót (1. ciklus) két napra elosztva kapják, az első napi infúzió sebessége egy óra elteltével felemelhető 25 mg/órás sebességre, de ennél tovább nem emelhető.

Az infúziós reakciók kezelése SDI alatt

- 4. súlyossági fokozat (életveszélyes): Az infúziót le kell állítani, és a kezelést véglegesen abba kell hagyni.
- 3. súlyossági fokozat (súlyos): Az infúziót átmenetileg le kell állítani, és kezelni kell a tüneteket. A tünetek megszűnését követően újra lehet indítani az infúziót, de legfeljebb az előzetesen alkalmazott sebesség (vagyis az infúziós reakció fellépésekor alkalmazott sebesség) felével, de nem több, mint 400 mg/órás sebességgel.
Ha az infúzió folytatása után a betegnél másodjára is 3. súlyossági fokozatú infúziós reakció lép fel, az infúziót le kell állítani, és a kezelést véglegesen abba kell hagyni. Ha a beteg képes befejezni az infúziót további 3. fokozatú infúziós reakció nélkül, a következő infúziót a szokásosnál nem nagyobb adagolási sebességgel kell beadni.
- 1–2. súlyossági fokozat (enyhe vagy közepesen súlyos): Az infúzió sebességét csökkenteni kell, és kezelni kell a tüneteket. A tünetek megszűnését követően az infúzió folytatható, és ha a betegnél infúziós reakcióra utaló tünetek nem lépnek fel, az infúzió sebessége az adott kezelés esetében megengedett lépésekben és időközönként tovább emelhető (lásd 5. és 6. táblázat).

Útmutató a hígításhoz

A Gazyvaro-t kizárólag egészségügyi szakember készítheti el, megfelelő aszeptikus körülmények biztosítása mellett. Az injekciós üveget nem szabad rázni. A Gazyvaro elkészítéséhez steril tűt és fecskendőt kell használni.

2–6. ciklus CLL-ben és minden ciklus FL-ben

Szívja fel a 40 ml Gazyvaro koncentrátumot az injekciós üvegből és hígítsa polivinil-klorid (PVC) vagy nem-PVC poliolefin infúziós zsákban, amely 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekciót tartalmaz.

Csak CLL esetén – 1. ciklus

Annak érdekében, hogy az első 1000 mg-os dózis két infúziós zsákját biztosan ne lehessen összetéveszteni egymással, különböző méretű zsákok használata ajánlott az első ciklus 1. napján esedékes 100 mg-os, ill. az első ciklus 1. napján (folytatólagosan) vagy 2. napján beadandó 900 mg-os dózis megkülönböztetésére. A két infúziós zsák előkészítéséhez szívjon fel 40 ml koncentrátumot az injekciós üvegből, majd ebből 4 ml-t hígítson egy 100 ml-es PVC vagy nem PVC poliolefin infúziós zsákban, míg a többi 36 ml-t egy 250 ml-es 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekciót tartalmazó PVC vagy nem PVC poliolefin infúziós zsákban. Mindkét infúziós zsákot egyértelműen címkézze fel.

Beadandó Gazyvaro-dózis	A Gazyvaro-koncentrátum szükséges mennyisége	PVC vagy nem PVC poliolefin infúziós zsák mérete
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

A Gazyvaro 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióval történő hígítása után, 0,4 mg/ml – 20,0 mg/ml-es koncentrációk mellett nem figyeltek meg inkompatibilitást a Gazyvaro és a

- PVC, polietilén (PE), polipropilén vagy poliolefin infúziós zsákok,
- PVC, poliuretán (PUR) vagy PE infúziós szerelékek,
- poliéterszulfon (PES) érintkezési felülettel rendelkező, opcionálisan használt beépített szűrők, polikarbonátból (PC) készült háromutas infúziós csap ill. poliéteruretánból (PEU) készült katéterek között.

A hígításhoz ne használjon más oldószert, így 5%-os glükózoldatot sem.

Az oldat összekeverése céljából néhányszor óvatosan fel kell fordítani az infúziós zsákot, hogy a túlzott mértékű habzást elkerüljék. A felhígított oldatot nem szabad rázni vagy lefagyasztani.

A parenterálisan alkalmazott gyógyszereket beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy látható részecskéktől mentesek-e, illetve tapasztalható-e elszíneződés.

Hígítás után a készítmény 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióban 0,4 mg/ml - 20 mg/ml koncentrációknál 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva 24 órán keresztül, majd ≤30 °C-on tárolva 48 órán át (az infúzió beadásának időtartamát is beleértve) fizikailag és kémiailag stabil maradt.

Az elkészített infúziós oldatot mikrobiológiai szempontból nézve azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a tárolási idő és körülmények betartása a felhasználó felelőssége, és általában nem lehet hosszabb 24 óránál 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva, kivéve, ha az oldat készítése validált és ellenőrzött aszeptikus körülmények között történt.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.