

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Gazyvaro 1.000 mg innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 40 ml hettuglas af þykkni inniheldur 1.000 mg af obinutuzumab, sem jafngildir þéttni sem nemur 25 mg/ml fyrir þynningu.

Obinutuzumab er mannaðlagað einstofna IgG1 mótefni af tegund II gegn CD20, sem útbúið er með manngervingu (humanisation) mótefnis gegn B-Ly1 úr músum og framleitt með erfðatækni í frumulínu úr eggjastokkum kínerskra hamstra (CHO-frumum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær, litlaus eða brúnleitur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukaemia, CLL)

Gazyvaro ásamt chlorambucili er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við áður ómeðhöndluðu langvinnu eitilfrumuhvítblæði með fylgikvillum sem valda því að meðferð sem inniheldur fulla skammta af fludarabini hentar ekki (sjá kafla 5.1).

Hnúttótt eitilfrumuæxli (follicular lymphoma, FL)

Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum, fylgt eftir af viðhaldsmeðferð með Gazyvaro hjá sjúklingum sem svara meðferðinni, er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað, langt gengið hnúttótt eitilfrumuæxli (sjá kafla 5.1).

Gazyvaro ásamt bendamustíni, fylgt eftir af viðhaldsmeðferð með Gazyvaro, er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með hnúttótt eitilfrumuæxli sem svöruðu ekki meðferð með rítúximabi eða samsettri meðferð sem innihélt rítúximab eða versnaði meðan á slíkri meðferð stóð eða í allt að 6 mánuði eftir að henni lauk.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gefa á Gazyvaro undir nánu eftirliti reynds læknis, við aðstæður þar sem allur búnaður til endurlífgunar er tiltækur tafarlaust.

Skammtar

Fyrirbyggjandi meðferð og lyfjaforgjöf við æxlislýsuheilkenni (tumor lysis syndrome)

Sjúklingar með mikla æxlisbyrði (tumour burden) og/eða mikinn fjölda eitilfrumna í blóði ($> 25 \times 10^9/l$) og/eða skerta nýrnastarfsemi ($CrCl < 70$ ml/mín.) eru taldir vera í hættu á að fá æxlislýsuheilkenni og á að veita þeim fyrirbyggjandi meðferð. Fyrirbyggjandi meðferð á að felast í

nægri vökvagjöf og lyfjum sem hamla myndun þvagsýru (t.d. *allópurínóli*), eða annarri viðeigandi meðferð svo sem með úrat oxídasa (t.d. *rasburicase*), sem hafin er 12-24 klukkustundum fyrir upphaf meðferðar áður en innrennsli Gazyvaro er hafið með venjubundnum hætti (sjá kafla 4.4). Sjúklingar eiga að halda áfram að fá endurtekna fyrirbyggjandi meðferð fyrir hvert síðara innrennsli, ef það er talið viðeigandi.

Fyrirbyggjandi meðferð og lyfjaforgjöf við innrennslistengdum viðbrögðum

Lyfjaforgjöf til að draga úr hættu á innrennslistengdum viðbrögðum er lýst í töflu 1 (sjá einnig kafla 4.4). Lyfjaforgjöf með barksterum er ráðlögð hjá sjúklingum með hnútótt eitulfrumuæxli og skylda hjá sjúklingum með langvinnt eitulfrumuhvítblæði í fyrstu meðferðarlotu (sjá töflu 1). Gefa á lyfjaforgjöf við síðari innrennsli og aðra lyfjaforgjöf eins og lýst er hér fyrir neðan.

Lágþrýstingur, sem er einkenni innrennslistengdra viðbragða, getur komið fram meðan á innrennsli Gazyvaro í bláæð stendur. Því á að íhuga að sleppa gjöf lyfja gegn háþrýstingi í 12 klukkustundir fyrir hvert innrennsli Gazyvaro, meðan á því stendur og í eina klukkustund eftir lyfjagjöfina (sjá kafla 4.4).

Tafla 1 Lyfjaforgjöf sem gefa á fyrir innrennsli Gazyvaro til að draga úr hættu á innrennslistengdum viðbrögðum hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði og hnútótt eitilfrumuæxli (sjá kafla 4.4)

Dagur í meðferðarlotu	Sjúklingar sem þurfa lyfjaforgjöf	Lyfjaforgjöf	Lyfjagjöf
Lota 1: Dagur 1 fyrir langvinnt eitilfrumuhvítblæði og hnútótt eitilfrumuæxli	Allir sjúklingar	Barksterar í æð ^{1,4} (skylda fyrir langvinnt eitilfrumuhvítblæði, ráðlagt fyrir hnútótt eitilfrumuæxli)	Lokið a.m.k. 1 klukkustund fyrir innrennsli Gazyvaro
		Verkja- og hitastillandi lyf til inntöku ²	A.m.k. 30 mínútum fyrir innrennsli Gazyvaro
		And-histamín ³	
Lota 1: Dagur 2 eingöngu fyrir langvinnt eitilfrumuhvítblæði	Allir sjúklingar	Barksterar í æð ¹ (skylda)	Lokið a.m.k. 1 klukkustund fyrir innrennsli Gazyvaro
		Verkja- og hitastillandi lyf til inntöku ²	A.m.k. 30 mínútum fyrir innrennsli Gazyvaro
		And-histamín ³	
Öll síðari innrennsli fyrir langvinnt eitilfrumuhvítblæði og hnútótt eitilfrumuæxli	Sjúklingar sem ekki fengu innrennslistengd viðbrögð við fyrra innrennsli	Verkja- og hitastillandi lyf til inntöku ²	A.m.k. 30 mínútum fyrir innrennsli Gazyvaro
	Sjúklingar sem fengu innrennslistengd viðbrögð af stigi 1 eða 2 við fyrra innrennsli	Verkja- og hitastillandi lyf til inntöku ² And-histamín ³	
	Sjúklingar sem fengu innrennslistengd viðbrögð af stigi 3 við fyrra innrennsli EÐA sjúklingar með fjölda eitilfrumna $>25 \times 10^9/l$ fyrir næstu meðferð	Barksterar í æð ^{1,4}	Lokið a.m.k. 1 klukkustund fyrir innrennsli Gazyvaro
		Verkja- og hitastillandi lyf til inntöku ² And-histamín ³	A.m.k. 30 mínútum fyrir innrennsli Gazyvaro

¹ 100 mg af prednisoni/prednisoloni eða 20 mg af dexamethasoni eða 80 mg af methylprednisoloni. Ekki á að nota hydrocortison, þar sem það hefur ekki reynst vel til að draga úr tíðni innrennslistengdra viðbragða.

² t.d. 1.000 mg af acetaminophen/paracetamóli

³ t.d. 50 mg af diphenhydramini

⁴ ef meðferð sem inniheldur barkstera er veitt sama dag og Gazyvaro er gefið er hægt að gefa barksterana til inntöku ef þeir eru gefnir a.m.k. 60 mínútum á undan Gazyvaro og þarf þá ekki að gefa lyfjaforgjöf með barksterum í æð.

Skammtar

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði (gefið ásamt chlorambucili¹)

Ráðlagðir skammtar af Gazyvaro þegar lyfið er gefið ásamt chlorambucili við langvinnu eitilfrumuhvítblæði eru sýndir í töflu 2.

Lota 1

Ráðlagður skammtur af Gazyvaro þegar lyfið er gefið ásamt chlorambucili er 1.000 mg sem gefin eru á degi 1 og degi 2 (eða sem framhaldslyfjagjöf á degi 1) og á degi 8 og degi 15 í fyrstu 28 daga meðferðarlotunni.

Útbúa á tvo innrennslispoka fyrir innrennsli á dögum 1 og 2 (100 mg á degi 1 og 900 mg á degi 2). Ef fyrri pokinn er gefinn án þess að innrennslisgraða sé breytt eða innrennsli rofið má gefa síðari pokann seinna sama dag (óþarfi að bíða með skammtinn, ekki þarf að endurtaka lyfjaforgjöf), svo framarlega sem nægur tími er til þess, aðstaða er fyrir hendi og eftirliti læknis verður við komið allan tímann meðan á innrennslinu stendur. Ef gera þarf breytingar á innrennslisgraða eða rjúfa innrennslið meðan fyrstu 100 mg eru gefin verður að gefa síðari pokann daginn eftir.

Lotur 2 – 6

Ráðlagður skammtur af Gazyvaro þegar lyfið er gefið ásamt chlorambucili er 1.000 mg sem gefin eru á degi 1 í hverri lotu.

Tafla 2 Skammtar af Gazyvaro sem gefa á í 6 meðferðarlotum sem hver stendur í 28 daga hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Lota	Meðferðardagur	Skammtur af Gazyvaro
Lota 1	Dagur 1	100 mg
	Dagur 2 (eða Dagur 1, framhald)	900 mg
	Dagur 8	1.000 mg
	Dagur 15	1.000 mg
Lotur 2 – 6	Dagur 1	1.000 mg

¹Sjá upplýsingar um skammta af chlorambucili í kafla 5.1

Meðferðarlengd

Sex meðferðarlotur, sem hver stendur í 28 daga.

Ef skammtar dragast eða gleymast

Ef áætlaður skammtur af Gazyvaro gleymist á að gefa hann eins fljótt og kostur er, ekki á að bíða eftir næsta áætlaða skammti. Halda á áætluðu millibili milli skammta af Gazyvaro.

Hnúttótt eitilfrumuæxli

Ráðlagðir skammtar af Gazyvaro þegar lyfið er gefið ásamt krabbameinslyfjum við hnúttóttu eitilfrumuæxli eru sýndir í töflu 3.

Sjúklingar með hnúttótt eitilfrumuæxli sem ekki hefur áður verið meðhöndlað

Upphafsméðferð (ásamt krabbameinslyfjum²)

Gefa á Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum sem hér segir:

- Sex 28-daga lotur ásamt bendamustíni² eða,
- Sex 21-dags lotur ásamt cýklófosfamíði, doxórubicíni, vincristíni og prednisólóni (CHOP), fylgt eftir af 2 viðbótarlotum með Gazyvaro einu sér eða,
- Átta 21-dags lotur ásamt cýklófosfamíði, vincristíni og prednisóni/prednisólóni/metýlprednisólóni (CVP).

Viðhaldsméðferð

Sjúklingar sem sýna algera svörun eða hlutasvörun við upphafsméðferð með Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum (CHOP, CVP eða bendamustíni) eiga að halda áfram að fá viðhaldsméðferð með 1.000 mg af Gazyvaro einu sér á 2 mánaða fresti í 2 ár eða þar til sjúkdómurinn versnar (hvor áfanginn sem næst fyrr).

Sjúklingar með hnútótt eitilfrumuæxli sem ekki svöruðu meðferð með ritúximabi eða samsettri meðferð sem innihélt rituximab, eða versnaði meðan á slíkri meðferð stóð á fyrstu 6 mánuðum eftir að henni lauk

Upphafsméðferð (ásamt bendamustíni²)

Gefa á Gazyvaro í sex 28-daga lotum ásamt bendamustíni².

Viðhaldsméðferð

Sjúklingar sem sýna algebra svörun eða hlutasvörun við upphafsméðferð (þ.e. fyrstu 6 meðferðarlotunum) með Gazyvaro ásamt bendamustíni eða eru með stöðugan sjúkdóm eiga að halda áfram að fá viðhaldsméðferð með 1.000 mg af Gazyvaro einu sér einu sinni á 2 mánaða fresti í 2 ár eða þar til sjúkdómurinn versnar (hvor áfanginn sem næst fyrr).

Tafla 3 Hnútótt eitilfrumuæxli: Skammtar af Gazyvaro sem gefa á meðan á upphafsméðferð stendur og fylgt er eftir með viðhaldsméðferð

Lota	Meðferðardagur	Skammtur af Gazyvaro
Lota 1	Dagur 1	1.000 mg
	Dagur 8	1.000 mg
	Dagur 15	1.000 mg
Lotur 2–6 eða 2-8	Dagur 1	1.000 mg
Viðhaldsméðferð	Á 2 mánaða fresti í 2 ár eða þar til sjúkdómurinn versnar (hvor áfanginn sem næst fyrr)	1.000 mg

² Sjá upplýsingar um skammta af bendamustíni í kafla 5.1

Meðferðarlengd

Upphafsméðferð sem stendur í u.þ.b. sex mánuði (sex meðferðarlotur með Gazyvaro, sem hver stendur í 28 daga ef lyfið er gefið ásamt bendamustíni, eða átta meðferðarlotur með Gazyvaro, sem hver stendur í 21 dag ef lyfið er gefið ásamt CHOP eða CVP), fylgt eftir með viðhaldsméðferð á 2 mánaða fresti í 2 ár eða þar til sjúkdómurinn versnar (hvor áfanginn sem næst fyrr).

Ef skammtar dragast eða gleymast

Ef áætlaður skammtur af Gazyvaro gleymist á að gefa hann eins fljótt og kostur er, ekki á að sleppa honum eða bíða eftir næsta áætlaða skammti.

Ef eituráhrif sem krefjast þess að meðferð sé frestað koma fram fyrir dag 8 í meðferðarlotu 1 eða dag 15 í meðferðarlotu 1 á að gefa þá skammta þegar eituráhrifin hafa gengið til baka. Í slíkum tilvikum á að hliðra öllum síðari komum og upphafi meðferðarlotu 2 til að taka tillit til seinkunarinnar á meðferðarlotu 1.

Meðan á viðhaldsméðferð stendur á að halda upphaflegri skammtaáætlun fyrir síðari skammta.

Skammtabreytingar meðan á meðferð stendur (allar ábendingar)

Ekki er ráðlagt að minnka skammta af Gazyvaro.

Sjá hér fyrir neðan (Meðferð við innrennslistengdum viðbrögðum eða kafla 4.4) varðandi meðferð við aukaverkunum með einkennum (þ.m.t. innrennslistengd viðbrögð).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CrCl] 30 – 89 ml/mín.) (sjá kafla 5.2). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og virkni Gazyvaro hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl <30 ml/mín.) (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og virkni Gazyvaro hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Ekki er unnt að veita sértækar skammtaráðleggingar.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Gazyvaro hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Gazyvaro er til notkunar í æð. Eftir þynningu á að gefa lyfið með innrennsli í bláæð um innrennisslöngu sem ekki er notuð fyrir önnur lyf (sjá kafla 6.6). Ekki má gefa Gazyvaro með hraðri inndælingu í bláæð eða hleðsluskammti (bolus).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu Gazyvaro fyrir gjöf.

Leiðbeiningar um innrennslisraða eru í töflum 4-6.

Tafla 4 Langvinnt eítílfrumuhvítblæði: Venjulegur innrennslisþraði ef ekki koma fram innrennslisþengd viðbrögð eða ofnæmisviðbrögð og ráðleggingar ef innrennslisþengd viðbrögð komu fram við fyrra innrennsli

Lota	Meðferðardagur	Innrennslisþraði Hægt er að auka innrennslisþraðann ef sjúklingurinn þolir það. Sjá kaflann „Meðferð við innrennslisþengdum viðbrögðum“ varðandi viðbrögð við innrennslisþengdum viðbrögðum.
Lota 1	Dagur 1 (100 mg)	Gefa á 25 mg/klst. í 4 klukkustundir. Ekki á að auka innrennslisþraðann.
	Dagur 2 (eða dagur 1, framhald) (900 mg)	Gefa á 50 mg/klst ef ekki komu fram innrennslisþengd viðbrögð við fyrra innrennsli. Auka má innrennslisþraðann í 50 mg/klst. skrefum á 30 mínútna fresti, að hámarki í 400 mg/klst. Ef innrennslisþengd viðbrögð komu fram hjá sjúklingnum við fyrra innrennsli á að byrja á að gefa 25 mg/klst. Auka má innrennslisþraðann í allt að 50 mg/klst. skrefum á 30 mínútna fresti, að hámarki í 400 mg/klst.
	Dagur 8 (1.000 mg)	Ef ekki komu fram innrennslisþengd viðbrögð við fyrra innrennsli, sem gefið var með hraðanum 100 mg/klst. eða meira, má hefja innrennsli með hraðanum 100 mg/klst. og auka hann í 100 mg/klst. skrefum á 30 mínútna fresti, að hámarki í 400 mg/klst.
	Dagur 15 (1.000 mg)	
Lotur 2 – 6	Dagur 1 (1.000 mg)	Ef innrennslisþengd viðbrögð komu fram hjá sjúklingnum við fyrra innrennsli á að gefa 50 mg/klst. Auka má innrennslisþraðann í 50 mg/klst. skrefum á 30 mínútna fresti, að hámarki í 400 mg/klst.

Hnútótt eítílfrumuæxli

Gefa á Gazyvaro með venjulegum innrennslisþraða í lotu 1 (sjá töflu 5). Hjá sjúklingum sem ekki finna fyrir ≥3. stigs innrennslisþengdum viðbrögðum í lotu 1 má gefa Gazyvaro með innrennsli á stuttum tíma (á u.þ.b. 90 mínútum) frá og með lotu 2 (sjá töflu 6).

Tafla 5 Hnútótt eitilfrumuæxli: Venjulegur innrennslisgraði og ráðleggingar ef innrennslislangd viðbrögð komu fram við fyrri innrennsli

Lota	Meðferðardagur	Innrennslisgraði Hægt er að auka innrennslisgraðann ef sjúklingurinn þolir það. Sjá kaflann „Meðferð við innrennslislangdum viðbrögðum“ varðandi viðbrögð við innrennslislangdum viðbrögðum
Lota 1	Dagur 1 (1.000 mg)	Innrennslisgraðinn á að vera 50 mg/klst. Auka má graðann um 50 mg/klst. á 30 mínútna fresti, að hámarki í 400 mg/klst.
	Dagur 8 (1.000 mg)	Ef engin innrennslislangd viðbrögð eða 1. stigs innrennslislangd viðbrögð komu fram við fyrri innrennsli, þar sem lokainnrennslisgraði var 100 mg/klst. eða meira, má hefja innrennsli með graðanum 100 mg/klst. og auka hann um 100 mg/klst. á 30 mínútna fresti, að hámarki í 400 mg/klst.
	Dagur 15 (1.000 mg)	
Lotur 2 – 6 eða 2 – 8	Dagur 1 (1.000 mg)	
Viðhaldsmeðferð	Á 2 mánaða fresti í 2 ár eða þar til sjúkdómurinn versnar (hvor áfanginn sem næst fyrr)	Ef 2. stigs innrennslislangd viðbrögð komu fram hjá sjúklingnum við fyrri innrennsli á að gefa 50 mg/klst. Auka má innrennslisgraðann í 50 mg/klst. skrefum á 30 mínútna fresti, að hámarki í 400 mg/klst.

Tafla 6 Hnúttótt eitilfrumuæxli: Hraði innrennslis sem gefið er á stuttum tíma og ráðleggingar ef innrennslistengd viðbrögð komu fram við fyrra innrennslis

Lota	Meðferðardagur	Innrennslishraði Sjá kaflann „Meðferð við innrennslistengdum viðbrögðum“ varðandi viðbrögð við innrennslistengdum viðbrögðum.
Lotur 2 – 6 eða 2 – 8	Dagur 1 (1.000 mg)	Ef engin ≥ 3 . stigs innrennslistengd viðbrögð komu fram í lotu 1: 100 mg/klst. í 30 mínútur, síðan 900 mg/klst í u.þ.b. 60 mínútur.
Viðhaldsmeðferð	Á 2 mánaða fresti í 2 ár eða þar til sjúkdómurinn versnar (hvor áfanginn sem næst fyrir)	Ef 1.-2. stigs innrennslistengd viðbrögð með viðvarandi einkennum eða 3. stigs innrennslistengd viðbrögð komu fram við fyrra innrennslis sem gefið var á stuttum tíma á að gefa næsta innrennslis obinutuzumabs á venjulegum hraða (sjá töflu 5).

Meðferð við innrennslistengdum viðbrögðum (allar ábendingar)

Meðferð við innrennslistengdum viðbrögðum getur krafist þess að gert sé hlé á innrennslinu, dregið úr hraða þess eða meðferð með Gazyvaro sé hætt, eins og lýst er hér fyrir neðan (sjá einnig kafla 4.4).

- Stig 4 (lífshættuleg): Stöðva verður innrennslid og hætta meðferðinni fyrir fullt og allt.
- Stig 3 (alvarleg): Gera verður hlé á innrennslinu og meðhöndla einkennin. Þegar einkennin eru gengin til baka má hefja innrennslis á ný, en ekki með meira en hálfum fyrri hraða (þeim innrennslishraða sem notaður var þegar viðbrögðin komu fram), og ef ekki koma fram frekari innrennslistengd viðbrögð hjá sjúklingnum má aftur auka innrennslishraðann í þeim skrefum og með því millibili sem á við viðkomandi meðferðarskammt (sjá töflur 4-6). Hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem fá skammt fyrsta meðferðardags (í meðferðarlotu 1) á tveimur dögum má auka innrennslishraðann á degi 1 aftur í allt að 25 mg/klst. eftir 1 klukkustund, en ekki umfram það.
Ef innrennslistengd viðbrögð af stigi 3 koma fram á ný hjá sjúklingnum verður að hætta innrennslinu og hætta meðferðinni fyrir fullt og allt.
- Stig 1-2 (væg eða miðlungi alvarleg): Draga á úr innrennslishraðanum og meðhöndla einkennin. Þegar einkennin eru gengin til baka má halda innrennslinu áfram, og ef ekki koma fram frekari innrennslistengd viðbrögð hjá sjúklingnum má aftur auka innrennslishraðann í þeim skrefum og með því millibili sem á við viðkomandi meðferðarskammt (sjá töflur 4-6). Hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem fá skammt fyrsta meðferðardags (í meðferðarlotu 1) á tveimur dögum má auka innrennslishraðann á degi 1 aftur í allt að 25 mg/klst. eftir 1 klukkustund, en ekki umfram það.

Viðbrögð við innrennslistengdum viðbrögðum sem koma fram við innrennsli gefið á stuttum tíma

- 4. stigs (lífshættuleg): Stöðva verður innrennslið og hætta meðferðinni fyrir fullt og allt.
- 3. stigs (alvarleg): Gera verður hlé á innrennslinu og meðhöndla einkenni. Þegar einkenni eru gengin til baka er hægt að hefja innrennslið á ný með að hámarki hálfum fyrri innrennslishraða (hraðinn sem notaður var þegar innrennslistengdu viðbrögðin komu fram), að hámarki 400 mg/klst.
Ef 3. stigs innrennslistengd viðbrögð koma fram á ný hjá sjúklingnum eftir að innrennslið er hafið á ný verður að stöðva innrennslið og hætta meðferðinni fyrir fullt og allt. Ef sjúklingurinn nær að fá allt innrennslið án þess að frekari 3. stigs innrennslistengd viðbrögð komi fram má hraði næsta innrennslis ekki vera meiri en venjulegur hraði.
- 1.-2. stigs (væg eða miðlungi alvarleg): Minnka verður innrennslishraðann og meðhöndla einkenni. Þegar einkenni eru gengin til baka er hægt að hefja innrennslið á ný og ef engin frekari einkenni innrennslistengdra viðbragða koma fram hjá sjúklingnum má halda áfram að auka innrennslishraðann í þeim skrefum og með þeim millibilum sem eru viðeigandi fyrir skammtastærðina sem notuð er (sjá töflur 5-6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til að auka rekjanleika líftækniyfja ætti að skrá heiti og lotunúmer þess sérlyfs sem gefið er, skýrt í sjúkraskrá sjúklingsins.

Á grundvelli undirgreiningar á hópi sjúklinga með áður ómeðhöndlað hnútótt eitilfrumuæxli, er virkni hjá FLIPI sjúklingum í lítilli áhættu (0-1) enn ófullnægjandi (sjá kafla 5.1). Við val á meðferð fyrir þessa sjúklinga skal meta vandlega heildar öryggissnið Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjameðferð og ástand sjúklingsins í hverju tilfalli fyrir sig.

Innrennslistengd viðbrögð

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Gazyvaro voru innrennslistengd viðbrögð, sem einkum komu fram við innrennsli fyrsta 1.000 mg skammtsins. Innrennslistengd viðbrögð gætu tengst cýtókínlosunarheilkenni, sem einnig hefur verið tilkynnt um hjá sjúklingum sem fengu Gazyvaro. Innrennslistengd viðbrögð af öllum stigum komu fram með minni tíðni hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem fengu alla fyrirbyggjandi meðferð gegn innrennslistengdum viðbrögðum eins og lýst er í kafla 4.2 (viðeigandi barksterar, verkjastillandi lyf til inntöku/andhistamín, lyfjum við háþrýstingi sleppt að morgni fyrsta innrennslisdags og skammtur fyrsta meðferðardags fyrstu meðferðarlotu gefinn á tveimur dögum). Tíðni innrennslistengdra viðbragða af stigum 3-4 (byggð á tiltölulega litlum fjölda sjúklinga) var svipuð fyrir og eftir að gerðar voru ráðstafanir til að draga úr innrennslistengdum viðbrögðum. Fylgja á leiðbeiningum um ráðstafanir til að draga úr innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 4.2). Verulega dró úr tíðni og alvarleika innrennslistengdra viðbragða eftir innrennsli fyrsta 1.000 mg skammtsins og fengu flestir sjúklingar engin innrennslistengd viðbrögð við síðari innrennsli Gazyvaro (sjá kafla 4.8).

Hjá meirihluta sjúklinga, óháð ábendingu, voru innrennslistengd viðbrögð væg eða miðlungi alvarleg og var nóg að bregðast við þeim með því að hægja á eða gera hlé á fyrsta innrennslinu, en einnig hefur verið tilkynnt um alvarleg og lífshættuleg innrennslistengd viðbrögð sem þörfnuðust meðferðar vegna einkenna. Klínískt getur verið ómögulegt að greina innrennslistengd viðbrögð frá ofnæmisviðbrögðum (t.d. bráðaofnæmi) sem miðluð eru af immúnóglóbúlíni E (IgE). Sjúklingar með mikla æxlisbyrði og/eða mikinn fjölda eitilfrumna í blóðrás í langvinnu eitilfrumuhvítblæði [$> 25 \times 10^9/l$] geta verið í aukinni hættu á að fá alvarleg innrennslistengd viðbrögð. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 50 ml/mín.) og sjúklingar sem eru bæði með > 6 stig á Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) kvarðanum og með CrCl < 70 ml/mín. eru í aukinni hættu á að fá innrennslistengd viðbrögð, þ.m.t.

alvarleg innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4.8). Sjá kafla 4.2 „Skammtar og lyfjagjöf“ varðandi viðbrögð við innrennslistengdum viðbrögðum.

Ekki má gefa sjúklingum frekari innrennsli Gazyvaro ef fram koma:

- bráð og lífshættuleg einkenni í öndunarferum,
- innrennslistengd viðbrögð af stigi 4 (þ.e. lífshættuleg),
- önnur tilvik innrennslistengdra viðbragða af stigi 3 (langvarandi/endurtekin) (eftir að fyrsta innrennsli er hafið á ný eða við síðara innrennsli).

Meðan á innrennsli stendur og fyrst eftir að því lýkur á að fylgjast vandlega með sjúklingum sem fyrir eru með hjarta- eða öndunarferakvilla. Lágþrýstingur getur komið fram við innrennsli Gazyvaro í bláæð. Því á að íhuga að sleppa gjöf lyfja gegn háþrýstingi í 12 klukkustundir fyrir hvert innrennsli Gazyvaro, meðan á því stendur og í eina klukkustund eftir lyfjagjöfina. Meta á ávinning og áhættu við að sleppa gjöf lyfja gegn háþrýstingi hjá sjúklingum sem eru í bráðri hættu á lífshættulegum háþrýstingi.

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð, bæði snemmkomin (t.d. bráðaofnæmi) og síðkomin (t.d. sermissótt) hjá sjúklingum sem fengu Gazyvaro. Erfitt getur verið að greina ofnæmisviðbrögð klínískt frá innrennslistengdum viðbrögðum. Einkenni ofnæmis geta komið fram ef sjúklingurinn hefur fengið lyfið áður, en koma örsjaldan fram við fyrsta innrennsli. Ef grunur leikur á að um ofnæmisviðbrögð sé að ræða meðan á innrennsli stendur eða eftir að því lýkur á að stöðva innrennslið og hætta meðferðinni fyrir fullt og allt. Ekki má meðhöndla sjúklinga með þekkt ofnæmi gegn obinutuzumab (sjá kafla 4.3).

Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome)

Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni hjá sjúklingum sem fengu Gazyvaro. Gefa á sjúklingum sem taldir eru vera í hættu á æxlislýsuheilkenni (t.d. sjúklingum með mikla æxlisbyrði og/eða mikinn fjölda eítílfrumna í blóðrás [$> 25 \times 10^9/l$] og/eða skerta nýrnastarfsemi [$CrCl < 70 \text{ ml/mín.}$]) fyrirbyggjandi meðferð. Fyrirbyggjandi meðferð á að felast í nægri vökvagjöf og lyfjum sem hamla myndun þvagsýru (t.d. allópúrinól), eða annari viðeigandi meðferð svo sem með úrat oxídasu (t.d. *rasburicase*) sem hefst 12-24 klukkustundum fyrir innrennsli Gazyvaro samkvæmt hefðbundnu verklagi (sjá kafla 4.2). Á fyrstu dögum meðferðarinnar á að fylgjast vandlega með öllum sjúklingum sem taldir eru vera í hættu, með sérstakri áherslu á nýrnastarfsemi og þéttni kalíums og þvagsýru. Fylgja á öðrum leiðbeiningum í samræmi við hefðbundið verklag. Til að meðhöndla æxlislýsuheilkenni á að leiðrétta röskun á blóðsöltum, fylgjast með nýrnastarfsemi og vökvajafnvægi og veita stuðningsmeðferð, þ.m.t. skilun, eftir því sem þörf er á.

Daufkyrningafæð

Tilkynnt hefur verið um alvarlega og lífshættulega daufkyrningafæð, þ.m.t. daufkyrningafæð með hita, meðan á meðferð með Gazyvaro stóð. Fylgjast á vandlega með sjúklingum sem fá daufkyrningafæð og gera reglulega blóðrannsóknir þar til ástandið gengur til baka. Ef meðferð er nauðsynleg á að veita hana samkvæmt gildandi leiðbeiningum og íhuga gjöf hvítkornavaxtarþátta (granulocyte-colony stimulating factors, G-CSF). Veita á viðeigandi meðferð við öllum ummerkjum sýkinga. Íhuga á að seinka skömmtum ef fram kemur alvarleg eða lífshættuleg daufkyrningafæð. Eindregið er ráðlagt að veita fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð hjá sjúklingum með alvarlega daufkyrningafæð sem stendur lengur en í 1 viku meðan á meðferðinni stendur, þar til ástandið hefur batnað þannig að það sé á stigi 1 eða 2. Einnig á að íhuga fyrirbyggjandi meðferð gegn veiru- og sveppasýkingum (sjá kafla 4.2). Síðkomin daufkyrningafæð (kemur fram 28 dögum eftir lok meðferðar) eða langvinn daufkyrningafæð (stendur lengur en 28 daga eftir að meðferð er lokið eða henni hætt) geta komið fram. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi ($CrCl < 50 \text{ ml/mín.}$) eru í aukinni hættu á að fá daufkyrningafæð (sjá kafla 4.8).

Blóðflagnafæð

Tilkynnt hefur verið um alvarlega og lífshættulega blóðflagnafæð, þ.m.t. bráða blóðflagnafæð (kemur fram innan 24 klukkustunda eftir innrennslið), meðan á meðferð með Gazyvaro stóð. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 50 ml/mín.) eru í aukinni hættu á að fá blóðflagnafæð (sjá kafla 4.8). Einnig hefur verið tilkynnt um blæðingar sem leiddu til dauða í fyrstu meðferðarlotu sjúklinga sem fengu Gazyvaro. Ekki hefur verið sýnt fram á skýr tengsl milli blóðflagnafæðar og blæðinga.

Fylgjast á vandlega með sjúklingum með tilliti til blóðflagnafæðar, einkum í fyrstu meðferðarlotu; gera á blóðrannsóknir reglulega þar til ástandið gengur til baka og fhuga á að seinka skömmtum ef um er að ræða alvarlega eða lífshættulega blóðflagnafæð. Læknirinn sem annast meðferðina ákveður hvort gefa eigi blóðafurðir (þ.e. blóðflögur) samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum. Einnig ber að taka tillit til allrar samtímis meðferðar með lyfjum sem gætu valdið versnun blóðflagnafæðar, svo sem lyfjum sem hamla samloðun blóðflagna og segavarnarlyfjum, einkum í fyrstu meðferðarlotu.

Röskun á storknun blóðs, þ.m.t. blóðstorkusótt (disseminated intravascular coagulation, DIC)

Tilkynnt hefur verið um blóðstorkusótt (DIC), þ.m.t. banvæn tilvik, hjá sjúklingum sem fengu Gazyvaro í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins. Í meirihluta tilvika var um að ræða dulda (non-overt) blóðstorkusótt, með einkennalausum breytingum á blóðflögum og blóðstorkubreytum í mælingum á rannsóknarstofu, sem komu fram innan 1-2 daga frá fyrsta innrennsli lyfsins, gengu yfirleitt til baka af sjálfu sér innan einnar til tveggja vikna og kröfðust þess ekki að gjöf lyfsins yrði hætt eða sértækum inn gripum beitt. Í sumum tilvikum tengdust þessi tilvik innrennslistengdum viðbrögðum og/eða æxlislýsuheilkenni. Engir sértækir áhættuþættir fyrir blóðstorkusótt við upphaf meðferðar komu í ljós. Ef grunur er um dulda blóðstorkusótt á að fylgjast vandlega með sjúklingum með storkumælingum, þ.m.t. blóðflögum og klínísku mati til að sjá hvort þeir fá teikn eða einkenni um blóðstorkusótt sem ekki er dulin. Hætta á gjöf Gazyvaro við fyrsta tilvik gruns um greinanlega blóðstorkusótt og hefja viðeigandi meðferð.

Versnun hjartakvillar sem þegar er til staðar

Hjartsláttartruflanir (svo sem gáttatif og hraðsláttartruflanir), hjartaöng, brátt kransæðaheilkenni, hjartadrep og hjartabilun hafa komið fram hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartakvillar við meðferð með Gazyvaro (sjá kafla 4.8). Þessir kvillar geta komið fram sem hluti innrennslistengdra viðbragða og geta verið banvænir. Því á að fylgjast vandlega með sjúklingum með sögu um hjartasjúkdóma. Að auki á að gæta varúðar þegar þessum sjúklingum er gefinn vökvi, til að forðast hugsanlega ofvökvun.

Sýkingar

Ekki á að gefa sjúklingum með virka sýkingu Gazyvaro og gæta verður varúðar þegar Gazyvaro er notað handa sjúklingum með sögu um endurteknar eða langvinnar sýkingar. Alvarlegar sýkingar af völdum baktería eða sveppa og nýjar eða endurvirkjaðar veirusýkingar geta komið fram meðan á meðferð með Gazyvaro stendur og eftir að henni lýkur. Tilkynnt hefur verið um banvænar sýkingar.

Sjúklingar (langvinnt eitilfrumuhvítblæði) með bæði > 6 stig á CIRS-kvarðanum og með CrCl < 70 ml/mín. eru í aukinni hættu á að fá sýkingar, þ.m.t. alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.8). Í rannsóknum á hnútóttu eitilfrumuæxli sást mikil tíðni sýkinga á öllum stigum rannsóknanna, þ.m.t. eftirfylgni, og var tíðnin mest meðan á viðhaldsmeðferð stóð. Meðan á eftirfylgni stóð sáust 3.-5. stigs sýkingar frekar hjá sjúklingum sem fengu upphafsmeðferð með Gazyvaro ásamt bendamustíni.

Endurvirkjun lifrabólgu B

Lifrabólgu B veira (HBV) getur endurvirkjast og stundum leitt til svæsinnar lifrabólgu, lifrabilunar og dauða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með and-CD20 mótefnum, þ.m.t. Gazyvaro (sjá kafla 4.8). Gera á kembileit að HBV hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með Gazyvaro hefst. Hún á að lágmarki að greina yfirborðsmótefnavaka lifrabólgu B veiru (HBsAg) og mótefni gegn kjarnamótefnavaka lifrabólgu B veiru (HBcAb). Auk þeirra má greina aðra viðeigandi lífvísa,

samkvæmt gildandi leiðbeiningum. Sjúklingar með virka lifrabólgu B mega ekki fá meðferð með Gazyvaro. Sjúklingar með jákvæð sermispróf fyrir lifrabólgu B eiga að ráðfæra sig við sérfræðing í lifrarsjúkdómum áður en meðferð hefst og þarf að fylgjast með þeim og meðhöndla þá með venjubundnum hætti til að forðast endurvirkjun lifrabólgu.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

Tilkynnt hefur verið um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Gazyvaro (sjá kafla 4.8). Íhuga á greiningu PML hjá öllum sjúklingum ef ný einkenni frá taugakerfi koma fram eða fyrri einkenni frá taugakerfi taka breytingum. Einkenni PML eru ósértæk og geta verið breytileg eftir því í hvaða svæði heilans sjúkdómurinn kemur fram. Algengt er að fram komi hreyfitaugaeinkenni sem tengjast heila- og mænubrautum (t.d. vöðvaslappleiki, lómun og skyntruflanir), óeðlileg skynjun, einkenni frá litla heila og skerðing á sjónsviði. Einnig geta komið fram ummerki eða einkenni sem talin eru tengjast heilaberki (t.d. málstol eða rýmisskynsstol (visual-spatial disorientation)). Meðal aðferða við að meta hvort um PML er að ræða eru (ekki tæmandi upptalning) skoðun hjá sérfræðingi í taugasjúkdómum, segulómun (MRI) á heila og mænustunga (prófun fyrir JC (John Cunningham) veiru DNA í heila- og mænuvökva). Gera á hlé á meðferð með Gazyvaro meðan hugsanleg greining PML er rannsökuð og hætta á henni fyrir fullt og allt ef PML er staðfest. Einnig á að íhuga að hætta eða draga úr allri samhliðameðferð með krabbameinslyfjum eða ónæmisbælandi lyfjum. Vísa á sjúklingnum til sérfræðings í taugasjúkdómum til mats og meðferðar við PML.

Bólusetningar

Öryggi bólusetninga með lifandi eða veikluðu veirubóluefni eftir meðferð með Gazyvaro hefur ekki verið rannsakað og er ekki mælt með bólusetningu með lifandi veirubóluefnum meðan á meðferð stendur og þar til B-eitilfrumur hafa náð fyrri fjölda.

Útsetning fyrir obinutuzumab í móðurkviði og bólusetning ungbarna með lifandi veirubóluefnum

Vegna hugsanlegrar fækkunar B-eitilfrumna hjá ungbörnum mæðra sem hafa verið útsettar fyrir Gazyvaro á meðgöngu á að fylgjast með fækkun B-eitilfrumna hjá ungbörnum og fresta bólusetningum með lifandi veirubóluefnum þar til fjöldi B-eitilfrumna hjá nýburanum hefur náð eðlilegum gildum. Ræða á öryggi og tímasetningu bólusetningarinnar við barnalækninn (sjá kafla 4.6).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum, þó takmarkaðar hlutarannsóknir hafi verið gerðar á milliverkunum Gazyvaro við bendamustín, CHOP, flúdarabín og cýklófosfamíð (FC) og chlorambucíl.

Ekki er hægt að útiloka hættu á milliverkunum við önnur lyf sem notuð eru samhliða.

Milliverkanir á lyfjahlvörf

Obinutuzumab er hvorki hvarfefni, hemill eða örvi fyrir cýtókróm P450 (CYP450), úridín dífosfat glúkúrónýltransferasa (UGT) ensím eða flutningsprótein svo sem P-glykóprótein. Því er ekki búist við neinum milliverkunum á lyfjahlvörf við lyf sem vitað er að eru umbrotin af þessum ensímkerfum.

Samtímis gjöf Gazyvaro hafði engin áhrif á lyfjahlvörf bendamustíns, FC, chlorambucíls eða einstakra lyfja í CHOP-meðferðinni. Ekki sáust heldur nein áhrif bendamustíns, FC, chlorambucíls eða CHOP á lyfjahlvörf Gazyvaro.

Milliverkanir á lyfhrif

Ekki er ráðlagt að bólusetja með lifandi veirubóluefnum meðan á meðferð stendur og þar til fjöldi B-eitilfrumna er orðinn eðlilegur vegna ónæmisbælandi áhrifa obinutuzumabs (sjá kafla 4.4).

Gjöf obinutuzumabs samtímis chlorambucili, bendamustíni, CHOP eða CVP getur aukið hættu á daufkyrningafæð (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota öruggar getnaðarvarnir meðan þær fá Gazyvaro og í 18 mánuði eftir að meðferð með Gazyvaro lýkur.

Meðganga

Rannsókn á æxlun hjá cynomolgus öpum sýndi engar vísbendingar um eitúráhrif á fósturvísa eða fóstur eða vanskapandi áhrif, en olli algerum skorti á B-eitilfrumum hjá afkvæmunum. Fjöldi B-eitilfrumna hjá afkvæmum náði aftur eðlilegum gildum og starfsemi ónæmiskerfisins var endurheimt innan 6 mánaða frá fæðingu. Þéttni obinutuzumabs í sermi hjá afkvæmum var svipuð og hjá mæðrum á degi 28 eftir fæðingu, en þéttni í mjólk á sama degi var mjög lítil, sem bendir til þess að obinutuzumab fari yfir fylgju (sjá kafla 5.3). Engin gögn liggja fyrir um notkun obinutuzumab á meðgöngu. Ekki á að nota Gazyvaro á meðgöngu nema hgsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Vegna lyfjafræðilegra eiginleika lyfsins má búast við fækkun B-eitilfrumna hjá ungbörnum eftir útsetningu fyrir obinutuzumab á meðgöngu. Því á að íhuga að fresta bólusetningum með lifandi veirubóluefnum hjá ungbörnum mæðra sem hafa verið útsettar fyrir Gazyvaro á meðgöngu þar til fjöldi B-eitilfrumna hjá ungbarninu hefur náð eðlilegum gildum (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Dýrarrannsóknir hafa sýnt að obinutuzumab er skilið út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.3).

Þar sem manna immúnóglóbúlín G (IgG) er skilið út í brjóstamjólk og hugsanleg hættu á frásogi og skaðlegum áhrifum á brjóstabarnið er ekki þekkt er konum ráðlagt að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með Gazyvaro stendur og í 18 mánuði eftir að þær fá síðasta skammt af Gazyvaro.

Frjósemi

Engar sértækar dýrarrannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif obinutuzumab á frjósemi. Engin skaðleg áhrif á æxlunarfæri karl- eða kvendýra sást í rannsóknnum á eitúráhrifum endurtekkinna skammta hjá cynomolgus öpum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Gazyvaro hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Innrennslistengd viðbrögð eru mjög algeng við fyrsta innrennsli Gazyvaro og ráðleggja á sjúklingum sem finna fyrir innrennslistengdum einkennum að aka ekki eða stjórna vélum fyrir en einkennin eru gengin til baka.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Aukaverkanir í klínískum rannsóknnum komu fram við upphafsmeðferð, viðhaldsmeðferð og eftirfylgni við hægfara (indolent) eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð, þ.m.t. hnútótt eitilfrumuæxli; meðferð og eftirfylgni við langvinnu eitilfrumuhvítblæði í þremur klínískum lykilrannsóknnum:

- BO21004/CLL11 (N=781): Sjúklingar með áður ómeðhöndlað langvinnu eitilfrumuhvítblæði

- BO21223/GALLIUM (N=1390): Sjúklingar með áður ómeðhöndlað hægfara (indolent) eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð (86% sjúklinganna voru með hnútótt eitilfrumuæxli)
- GAO4753g/GADOLIN (N=409): Sjúklingar með hægfara (indolent) eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð (81% sjúklinga voru með hnútótt eitilfrumuæxli), sem ekki svöruðu meðferð með ritúximabi eða samsettri meðferð sem innihélt ritúximab eða versnaði meðan á slíkri meðferð stóð eða á fyrstu 6 mánuðum eftir að henni lauk.

Í þessum rannsóknum var mat lagt á notkun Gazyvaro ásamt chlorambucili hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði og ásamt bendamustíni, CHOP eða CVP, fylgt eftir af viðhaldsmeðferð með Gazyvaro, hjá sjúklingum með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð. Í BO21223/GALLIUM og GAO4753g/GADOLIN rannsóknirnar voru teknir inn sjúklingar með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð, þar með talið sjúklingar með hnútótt eitilfrumuæxli. Þar af leiðandi til að veita sem ítarlegastar öryggisupplýsingar var gerð greining á aukaverkunum á öllu rannsóknarþýðinu (þ.e.a.s. hjá sjúklingum með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð).

Í töflu 7 eru teknar saman allar aukaverkanir, þ.m.t. í lykilrannsóknunum (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN), sem komu fram með hærri tíðni (munur $\geq 2\%$) en í viðkomandi samanburðarhóp í a.m.k. einni lykilrannsókn hjá:

- sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem fengu Gazyvaro ásamt chlorambucili eingöngu eða rituximabi ásamt chlorambucili (rannsókn BO21004/CLL11)
- sjúklingum með áður ómeðhöndlað hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð, sem fengu Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum (bendamustín, CHOP, CVP) sem fylgt var eftir með Gazyvaro viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum sem svöruðu meðferðinni, borið saman við meðferð með rituximabi ásamt krabbameinslyfjum sem fylgt var eftir með viðhaldsmeðferð með rituximabi hjá sjúklingum sem svöruðu meðferðinni (rannsókn BO21223/GALLIUM)
- sjúklingum með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð sem ekki svöruðu meðferð með ritúximabi eða samsettri meðferð sem innihélt rituximab, eða versnaði meðan á slíkri meðferð stóð á fyrstu 6 mánuðum eftir að henni lauk og fengu Gazyvaro ásamt bendamustíni, sem fylgt var eftir með Gazyvaro viðhaldsmeðferð hjá sumum sjúklingum, samanborið við meðferð með bendamustíni eingöngu (rannsókn GAO4753g/GADOLIN).

Tíðnin sem sýnd er í töflu 7 (af öllum alvarleikastigum og af alvarleikastigum 3-5) er mesta tíðni hvernar aukaverkunar sem tilkynnt var um í einhverri þessara þriggja rannsókna.

Tíðniflokkar eru skilgreindir þannig: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru algengustu aukaverkanir taldar fyrst.

Tafla 7 Samantekt aukaverkana sem tilkynnt var um hjá sjúklingum[#] sem fengu Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum*

Flokkun eftir líffærum Tíðni	Öll alvarleikastig Gazyvaro + krabbameinslyf* (langvinnt eítillfrumuhvítblæði, hægfara eítillfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð), fylgt eftir með Gazyvaro viðhaldsmeðferð(hægfara eítillfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð)	Alvarleikastig 3-5 [†] Gazyvaro + krabbameinslyf* (langvinnt eítillfrumuhvítblæði, hægfara eítillfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð), fylgt eftir með Gazyvaro viðhaldsmeðferð(hægfara eítillfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Mjög algengar	Sýking í efri hluta öndunarfæra, skútabólga [§] , þvagrásarsýking, lungnabólga [§] , ristill (herpes zoster) [§] , nefkoksbólga	
Algengar	Áblástur, nefslímubólga, hálsbólga, lungnasýking, influensa	Þvagrásarsýking, lungnabólga, lungnasýking, sýking í efri hluta öndunarfæra, skútabólga, ristill (herpes zoster)
Sjaldgæfar	Endurvirkjun lifrabólgu B	Nefkoksbólga, nefslímubólga, influensa, áblástur
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		
Algengar	Flöguþekjukrabbamein í húð, grunnfrumukrabbamein	Flöguþekjukrabbamein í húð, grunnfrumukrabbamein
Blóð og eitlar		
Mjög algengar	Daufkyrningafæð [§] , blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð	Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð
Algengar	Daufkyrningafæð með hita	Blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð með hita
Sjaldgæfar	Blóðstorkusótt (disseminated intravascular coagulation) ^{##}	
Efnaskipti og næring		
Algengar	Æxlislýsuheilkenni, of mikil þéttni þvagsýru í blóði, blóðkalúmlækkun	Æxlislýsuheilkenni, blóðkalúmlækkun
Sjaldgæfar		Hyperuricaemia
Geðrænir kvillar		
Mjög algengar	Svefnleysi	
Algengar	Þunglyndi, kvíði	
Sjaldgæfar		Svefnleysi, þunglyndi, kvíði
Taugakerfi		
Mjög algengar	Höfuðverkur	
Algengar		Höfuðverkur
Tíðni ekki þekkt	Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)	
Hjarta		
Algengar	Gáttatif	Gáttatif
Æðar		
Algengar	Háprýstingur	Háprýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Mjög algengar	Hósti [§]	
Algengar	Nefstífla, nefrennsli, verkur í munni eða koki	
Sjaldgæfar		Hósti, verkur í munni eða koki
Meltingarfæri		
Mjög algengar	Niðurgangur, hægðatregða [§]	
Algengar	Meltingartruflanir, gyllinæð, rof á meltingarvegi	Niðurgangur
Sjaldgæfar		Hægðatregða, gyllinæð

Flokkun eftir líffærum Tíðni	Öll alvarleikastig Gazyvaro + krabbameinslyf* (langvinnt eitilfrumuhvítblæði, hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð), fylgt eftir með Gazyvaro viðhaldsmeðferð(hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð)	Alvarleikastig 3-5† Gazyvaro + krabbameinslyf* (langvinnt eitilfrumuhvítblæði, hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð), fylgt eftir með Gazyvaro viðhaldsmeðferð(hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð)
Húð og undirhúð		
Mjög algengar	Hárlos, kláði	
Algengar	Exem	
Sjaldgæfar		Kláði
Stoðkerfi og bandvefur		
Mjög algengar	Liðverkir [§] , bakverkir, verkir í útlimum	
Algengar	Vöðva- og beinverkir í brjósti, beinverkir	Verkir í útlimum
Sjaldgæfar		Liðverkir, bakverkir, vöðva- og beinverkir í brjósti, beinverkir
Nýru og þvagfæri		
Algengar	Þvaglátstregða, þvagleki	
Sjaldgæfar		Þvaglátstregða, þvagleki
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Mjög algengar	Hiti, þróttleysi, þreyta	
Algengar	Brjóstverkur	Hiti, þróttleysi, þreyta
Sjaldgæfar		Brjóstverkur
Rannsóknaniðurstöður		
Algengar	Minnkaður fjöldi hvítra blóðkorna, minnkaður fjöldi daufkyrninga, aukin líkamsþyngd	Minnkaður fjöldi hvítra blóðkorna, minnkaður fjöldi daufkyrninga
Áverkar og eitranir		
Mjög algengar	Innrennslistengd viðbrögð	Innrennslistengd viðbrögð

Eingöngu mesta tíðni sem sást í rannsóknunum er gefin upp (byggt á rannsóknunum BO21004/sjúklingar með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem ekki höfðu áður fengið meðferð, BO21223/sjúklingar með langt gengið hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð sem ekki höfðu áður fengið meðferð og GAO4753g/ sjúklingar með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð, sem ekki svöruðu meðferð með rítúximabi

Tilkynt hefur verið um blóðstorkusótt (disseminated intravascular coagulation, DIC), þ.m.t. banvæn tilvik, hjá sjúklingum sem fengu Gazyvaro í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4)

† Engar aukaverkanir af alvarleikastigi 5 sáust þar sem munur milli meðferðarhópa var $\geq 2\%$

* Krabbameinslyf: Chlorambucil hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði; bendamustín, CHOP eða CVP hjá sjúklingum með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð, þ.m.t. hnútótt eitilfrumuæxli

§ sást einnig meðan á viðhaldsmeðferð stóð með a.m.k. 2% meiri tíðni í hópnum sem fékk Gazyvaro (BO21223)

Aukaverkanir hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumuæxli voru í samræmi við það sem sást hjá öllu þýðinu sem var með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð í báðum rannsóknunum.

Lýsing valinna aukaverkana

Tíðnin sem sýnd er hér fyrir neðan og á við hægfara eitilfrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð er mesta tíðni hvarrar aukaverkunar sem tilkynt var um í annarri hvorri lykilorannsókninni (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

MO40597-rannsóknin var hönnuð til að skilgreina öryggissnið við innrennsli gefið á stuttum tíma (u.þ.b. 90 mínútur) frá lotu 2 hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað hnútótt eitilfrumuæxli (sjá kafla 5.1 Lyfhrif).

Innrennslistengd viðbrögð

Þau einkenni sem oftast var tilkynt um ($\geq 5\%$) og tengdust innrennslistengdum viðbrögðum voru ógleði, uppköst, niðurgangur, höfuðverkur, sundl, þreyta, kuldaþrollur, hiti, lágþrýstingur, hitapot,

háprýstingur, hraðsláttur, andnaud og óþægindi fyrir brjósti. Einnig hefur verið tilkynnt um einkenni frá öndunarferum, svo sem berkjukrampa, ertingu í barkakýli og koki, hvæsandi öndunarhljóð, bjúg í barkakýli og einkenni frá hjarta, svo sem gáttatif (sjá kafla 4.4).

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Tíðni innrennslistengdra viðbragða var meiri hjá hópnum sem fékk Gazyvaro ásamt chlorambucili en hjá hópnum sem fékk rituximab ásamt chlorambucili. Tíðni innrennslistengdra viðbragða var 66% við innrennsli fyrsta 1.000 mg skammtsins af Gazyvaro (20% sjúklinga fengu innrennslistengd viðbrögð af alvarleikastigi 3-4). Alls fengu 7% sjúklinga innrennslistengd viðbrögð sem leiddu til þess að meðferð með Gazyvaro var hætt. Tíðni innrennslistengdra viðbragða við síðari innrennsli var 3% við annan 1.000 mg skammtinn og 1% eftir það. Ekki var tilkynnt um nein innrennslistengd viðbrögð af alvarleikastigi 3-5 eftir innrennsli fyrsta 1.000 mg skammtsins í lotu 1.

Minni tíðni innrennslistengdra viðbragða af öllum stigum sást hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða meðferð til að koma í veg fyrir innrennslistengd viðbrögð eins og lýst er í kafla 4.2. Tíðni innrennslistengdra viðbragða af stigi 3-4 (sem komu fram hjá tiltölulega fáum sjúklingum) var svipuð fyrir og eftir að hafið var að veita meðferð til að draga úr þeim.

Hægfara eitilfrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð þar með talið hnútótt eitilfrumuæxli

Innrennslistengd viðbrögð af alvarleikastigi 3-4 komu fram hjá 12% sjúklinga. Tíðni innrennslistengdra viðbragða í lotu 1 var meiri hjá sjúklingum sem fengu Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum en hjá sjúklingum í samburðarhópnum. Hjá sjúklingum sem fengu Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum var tíðni innrennslistengdra viðbragða mest á degi 1 og minnkaði síðan smám saman við síðari innrennsli. Sú tilhneiging hélst meðan á viðhaldsmeðferð með Gazyvaro einu sér stóð. Eftir lotu 1 var tíðni innrennslistengdra viðbragða í síðari lotum svipuð hjá hópnum sem fékk Gazyvaro og viðkomandi samburðarhóp. Alls fengu 4% sjúklinga innrennslistengd viðbrögð sem leiddu til þess að meðferð með Gazyvaro var hætt.

Innrennsli gefið á stuttum tíma hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumuæxli

Í MO40597-rannsókninni, þar sem mat var lagt á öryggi við gjöf innrennslis á stuttum tíma, var hlutfall sjúklinga sem fann fyrir innrennslistengdum viðbrögðum af einhverju stigi í lotu 2 hærra en það hlutfall sjúklinga sem fann fyrir innrennslistengdum viðbrögðum eftir venjulegt innrennsli í lotu 2 í BO21223-rannsókninni (10/99 [10,1%] borið saman við 23/529 [4,3%], í þeirri röð; innrennslistengd viðbrögð sem rannsakandi taldi tengjast einhverjum þætti rannsóknarmeðferðarinnar). Enginn sjúklingur fann fyrir ≥ 3 . stigs innrennslistengdum viðbrögðum eftir innrennsli gefið á stuttum tíma í lotu 2 í MO40597-rannsókninni; 3/529 (0,6%) fundu fyrir ≥ 3 . stigs innrennslistengdum viðbrögðum í lotu 2 í BO21223-rannsókninni. Ummerki og einkenni innrennslistengdra viðbragða voru svipuð í báðum rannsóknunum.

Innrennslistengd viðbrögð sem sáust í MO40597/GAZELLE-rannsókninni eru tekin saman í töflu 8.

Tafla 8 MO40597/GAZELLE-rannsóknin á innrennsli gefnu á stuttum tíma: Innrennslistengd viðbrögð^a eftir lotum (þýði sem unnt var að meta öryggi hjá)

CTCAE stig	Lota 1 Alls (venjulegt innrennsli)	Lota 1 ^b eftir dögum				Lota 2 ^c	Lota 3	Lota 4	Lota 5	Lota 6	Lota 7	Allar lotur í upphafsmeðferð
		Dagur 1	Dagur 2 ^d	Dagur 8	Dagur 15							
Öll stig	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%)
Stig ≥3	6/113 (5,3%)	5/113 (4,4%)	1/51 (2,0%)	0	0	0	0	0	1/107 (0,9%)	0	0	7/113 (6,2%)

CTCAE = Sameiginleg skilgreiningarhugtök yfir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^a Innrennslistengd viðbrögð voru skilgreind sem hvers kyns tilvik sem kom fram meðan á innrennsli rannsóknarlýfsins stóð eða innan 24 klukkustunda eftir að því lauk og rannsakandi taldi tengjast einhverjum þætti meðferðarinnar.

^b Lota 1 samanstóð af þremur innrennslium með venjulegum innrennslishraða, sem gefin voru með einnar viku millibili

^c Sjúklingar fengu innrennsli gefið á stuttum tíma frá og með lotu 2. Nefnari í lotu 2 og síðari lotum tákna þann fjölda sem fékk innrennsli gefið á stuttum tíma í þeirri lotu.

^d Sjúklingar fengu bendamustín á degi 2 í lotu 1.

Daufkyrningafæð og sýkingar

Langvinnt eitifrumuhvítblæði

Tíðni daufkyrningafæðar var meiri í hópnum sem fékk Gazyvaro ásamt chlorambucili, borið saman við hópinn sem fékk rituximab ásamt chlorambucil, og gekk hún til baka af sjálfu sér eða við gjöf hvítkornavaxtarþátta (granulocyte-colony stimulating factors). Tíðni sýkinga var 38% í hópnum sem fékk Gazyvaro ásamt chlorambucili og 37% í hópnum sem fékk rituximab ásamt chlorambucili (tilvik af alvarleikastigi 3-5 voru tilkynnt hjá 12% sjúklinga í hópnum sem fékk Gazyvaro ásamt chlorambucili og 14% í hópnum sem fékk rituximab ásamt chlorambucili og banvæn tilvik voru tilkynnt hjá <1% sjúklinga í báðum hópnum). Einnig var tilkynnt um tilvik langvinnrar daufkyrningafæðar (2% í hópnum sem fékk Gazyvaro ásamt chlorambucili og 4% í hópnum sem fékk rituximab ásamt chlorambucili) og síðkominnar daufkyrningafæðar (16% í hópnum sem fékk Gazyvaro ásamt chlorambucili og 12% í hópnum sem fékk rituximab ásamt chlorambucili) (sjá kafla 4.4).

Hægfara eitifrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð þar með talið hnútótt eitifrumuæxli

Tíðni daufkyrningafæðar af alvarleikastigi 1-4 (50%) var meiri í hópnum sem fékk Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum en í samanburðarhópnum og var hætta á því aukin meðan á upphafsmeðferð stóð. Tíðni langvarandi daufkyrningafæðar var 3% og tíðni síðkominnar daufkyrningafæðar var 8%. Tíðni sýkinga var 81% í hópnum sem fékk Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum (tilkynnt var um tilvik af stigi 3-5 hjá 22% sjúklinga og banvæn tilvik hjá 3% sjúklinga. Tíðni sýkinga af stigi 3-5 var minni hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með G-CSF (sjá kafla 4.4).

Innrennsli gefið á stuttum tíma hjá sjúklingum með hnútótt eitifrumuæxli

Í MO40597-rannsókninni, þar sem mat var lagt á öryggi við gjöf innrennslis á stuttum tíma, var tilkynnt um daufkyrningafæð sem aukaverkun hjá herra hlutfalli sjúklinga en í BO21223-rannsókninni, þar sem sjúklingar fengu innrennsli á venjulegum hraða (69/113 [61,1%] borið saman við 247/595 [41,5%], í þeirri röð, meðan á upphafsmeðferð stóð). Miðgildi og spönn daufkyrningafjölda voru svipuð á hverjum tímamarki í báðum rannsóknunum. Tilkynnt var um daufkyrningafæð með hita hjá svipuðu hlutfalli sjúklinga í MO40597- og BO21223-rannsóknunum (6/113 [5,3%] borið saman við 31/595 [5,2%], í þeirri röð). Sjaldnar var tilkynnt um sýkingu í

MO40597-rannsókninni en í BO21223-rannsókninni (45/113 [39,8%] borið saman við 284/595 [47,7%], í þeirri röð).

Blóðflagnafæð og blæðingar

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Tíðni blóðflagnafæðar var meiri í hópnum sem fékk Gazyvaro ásamt chlorambucili, borið saman við hópinn sem fékk rituximab ásamt chlorambucili (16% á móti 7%), einkum við fyrstu meðferðarlotu. Bráð blóðflagnafæð kom fram hjá 4% sjúklinga sem fengu Gazyvaro ásamt chlorambucili (kom fram innan 24 klukkustunda eftir innrennsli Gazyvaro) (sjá kafla 4.4). Heildartíðni blæðingartilvika var svipuð í hópnum sem fengu Gazyvaro og rituximab. Fjöldi banvænna blæðingartilvika skiptist jafnt á hópana, en öll slík tilvik sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu Gazyvaro voru tilkynnt við fyrstu meðferðarlotu. Ekki var tilkynnt um neitt tilvik af blóðflagnafæð af stigi 5. Ekki hefur verið sýnt fram á skýr tengsl milli blóðflagnafæðar og blæðinga.

Hægfara eitilfrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð þar með talið hnútótt eitilfrumuæxli

Tíðni blóðflagnafæðar var 15%. Blóðflagnafæð var algengari í meðferðarlotu 1 hjá hópnum sem fékk Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum. Blóðflagnafæð sem kom fram meðan á innrennsli stóð eða innan 24 klukkustunda frá lokum þess (bráð blóðflagnafæð) var algengari hjá hópnum sem fékk Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum en hjá samanburðarhópnum. Tíðni blæðinga var svipuð hjá öllum meðferðarhópum. Blæðingar komu fram hjá 12% sjúklinga og blæðingar af stigi 3-5 komu fram hjá 4% sjúklinga. Banvænar blæðingar komu fram hjá færri en 1% sjúklinga, en engar banvænar aukaverkanir komu fram í meðferðarlotu 1.

Innrennsli gefið á stuttum tíma hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumuæxli

Í MO40597-rannsókninni, þar sem mat var lagt á öryggi við gjöf innrennslis á stuttum tíma, var tilkynnt um blóðflagnafæð sem aukaverkun hjá herra hlutfalli sjúklinga en í BO21223-rannsókninni, þar sem sjúklingar fengu innrennsli á venjulegum hraða (21/113 [28,6%] borið saman við 63/595 [10,6%], í þeirri röð, meðan á upphafsmeðferð stóð). Miðgildi og spönn blóðflagnafjölda voru svipuð á hverjum tímapunkti í báðum rannsóknunum. Engin tilvik blóðflagnafæðar sem tilkynnt var um í MO40597-rannsókninni tengdust blæðingum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Í lykilrannsókninni BO21004/CLL11 voru 46% (156 af 336) sjúklinga með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem fengu Gazyvaro ásamt chlorambucili 75 ára eða eldri (miðgildi aldurs var 74 ár). Þessir sjúklingar fengu fleiri alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir sem leiddu til dauða en sjúklingar sem voru <75 ára að aldri.

Hægfara eitilfrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð þar með talið hnútótt eitilfrumuæxli

Í lykilrannsóknunum (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) á hægfara eitilfrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð komu fleiri alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir sem leiddu til þess að þátttöku í rannsókninni var hætt eða til dauðsfalls fram hjá sjúklingum 65 ára og eldri en hjá sjúklingum < 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Langvinnt eitifrumuhvítblæði

Í lykilorannsókninni BO21004/CLL11 á langvinnu eitifrumuhvítblæði kom fram miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi (CrCl <50 ml/mín.) hjá 27% (90 af 336) sjúklinga sem fengu Gazyvar ásamt chlorambucili. Þessir sjúklingar fengu fleiri alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir sem leiddu til dauða en sjúklingar þar sem CrCl var ≥ 50 ml/mín. (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2). Sjúklingar með CrCl <30 ml/mín. voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni (sjá kafla 5.1).

Hægfara eitifrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð þar með talið hnútótt eitifrumuæxli

Í lykilorannsóknunum (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) á hægfara eitifrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð voru 5% sjúklinga sem fengu Gazyvaro í BO21223/GALLIUM-rannsókninni (35 af 698) og 7% sjúklinga sem fengu Gazyvaro í GAO4753g/GADOLIN (14 af 204) með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi (CrCl <50 ml/mín.). Þessir sjúklingar fengu fleiri alvarlegar aukaverkanir, aukaverkanir af stigi 3 til 5 og aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt (eingöngu sjúklingar í BO21223-rannsókninni) en sjúklingar með CrCl ≥ 50 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 5.2). Sjúklingar með CrCl <40 ml/mín. voru útilokaðir frá þátttöku í rannsóknunum (sjá kafla 5.1).

Viðbótarupplýsingar um öryggi úr klínískum rannsóknum

Versnun hjartakvilla sem þegar er til staðar

Hjartsláttartruflanir (svo sem gáttatif og hraðsláttartruflanir), hjartaöng, brátt kransæðaheilkenni, hjartadrep og hjartabilun hafa komið fram við meðferð með Gazyvaro (sjá kafla 4.4). Þessir kvillar geta komið fram sem hluti innrennslistengdra viðbragða og geta verið banvænir.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Vart hefur orðið við tímabundna hækkun á gildum lifrarensíma (aspartat amínótransferasa [ASAT], alanín amínótransferasa [ALAT], alkalísks fosfatas) skömmu eftir fyrsta innrennsli Gazyvaro.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Engin reynsla liggur fyrir af ofskömmtun í klínískum rannsóknum á mönnum. Í klínískum rannsóknum á Gazyvaro hafa verið gefnir skammtar frá 50 mg og til og með 2.000 mg í hverju innrennsli. Tíðni og alvarleiki aukaverkana sem tilkynnt var um í þessum rannsóknum virtust ekki vera skammtaháð.

Ef sjúklingar verða fyrir ofskömmtun ætti tafarlaust að rjúfa innrennslið eða draga úr hraða þess og fylgjast vandlega með sjúklingunum. Íhuga á þörf fyrir reglulegt eftirlit með fjölda blóðfrumna og aukna hættu á sýkingum meðan fjöldi B-eitifrumna er lítill sem enginn hjá sjúklingunum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01XC15.

Verkunarháttur

Obinutuzumab er raðbrigða mannaðlagað einstofna IgG1 mótefni af tegund II gegn CD20, með breyttum sykrum (glycoengineered), af IgG1 samsætugerð (isotype). Það beinist sértækt að utanfrumuhluta himnubundna CD20 mótefnavakans á yfirborði góðkynja og illkynja þroskaðra B-eitilfrumna og forvera þeirra (pre-B cells), en ekki að blóðmyndandi stofnfrumum B-frumum á frumstigum þroskunar (pro-B cells), eðlilegum plasmafrumum eða öðrum eðlilegum vefjum. Breytingar á sykrum á Fc-hluta obinutuzumab leiða til meiri sækni í FcγRIII-viðtaka á áhrifafrumum (effector cells) ónæmiskerfisins, svo sem drápsfrumum (NK-frumum), átrfrumum (macrophages) og einkjörnungum (monocytes), borið saman við mótefni með óbreyttum sykrum.

Í forklínískum rannsóknum örvar obinutuzumab óbeint frumudauða og miðlar mótefnaháðu frumudrápssvari (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) og mótefnaháðu frumuáti (antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) með þátttöku áhrifafrumna ónæmiskerfisins sem tjá FcγRIII-viðtaka. Að auki miðlar obinutuzumab lítilsháttar komplementháðri frumudrápsvirkni (complement dependent cytotoxicity, CDC) *in vivo*. Í samanburði við mótefni af tegund I einkennist obinutuzumab, sem er mótefni af tegund II, af öflugri og beinni örvun frumudauða með samhliða minnkun á CDC, við jafngilda skammta. Í samanburði við mótefni með óbreyttum sykrum einkennist obinutuzumab, sem er mótefni með breyttum sykrum, af öflugu ADCC og ADCP, við jafngilda skammta. Í dýralíkönunum miðlar obinutuzumab öflugri eyðingu B-eitilfrumna og æxlishefjandi virkni.

Í klínísku lykilrannsókninni á sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (BO21004/CLL11) náðist eyðing B-eitilfrumna (skilgreind sem fjöldi CD19+ B-eitilfrumna $<0,07 \times 10^9/l$) við lok meðferðartímans hjá 91% (40 af 44) sjúklinga sem fengu Gazyvaro og unnt var að meta og héldust þeir án B-eitilfrumna fyrstu 6 mánuði eftirfylgnitímans. Endurheimt B-eitilfrumna kom fram innan 12-18 mánaða af eftirfylgnitímanum hjá 35% sjúklinga sem ekki voru með versnandi sjúkdóm (14 af 40) og 13% sjúklinga með versnandi sjúkdóm (5 af 40).

Í klínísku lykilrannsókninni á sjúklingum með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð (GAO4753/GADOLIN), náðist eyðing B-eitilfrumna við lok meðferðartímans hjá 97% (171 af 176) sjúklinga sem fengu Gazyvaro og unnt var að meta og héldust 97% þeirra (61 af 63) án B-eitilfrumna í meira en 6 mánuði eftir síðasta skammt. Endurheimt B-eitilfrumna kom fram innan 12-18 mánaða af eftirfylgnitímanum hjá 11% sjúklinga sem unnt var að meta (5 af 46).

Verkun og öryggi

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Alþjóðleg, fjölsetra, opin og slembiröðuð klínísk III. stigs rannsókn (BO21004/CLL11) í tveimur stigum og með þremur hópum, þar sem rannsökuð voru virkni og öryggi Gazyvaro ásamt chlorambucili (GClb) í samanburði við rituximab ásamt chlorambucili (RClb) og chlorambucil eitt sér (Clb), var gerð hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði og aðra samhliða kvilla (comorbidities).

Áður en sjúklingar voru teknir inn í rannsóknina þurfti að staðfesta að sjúklingar væru með CD20+ langvinnt eitilfrumuhvítblæði og aðra eða báðar eftirtalinna staðfestinga á samhliða kvillum: samhliða kvillastigun (comorbidity score) (CIRS) hærrí en 6 eða skerta nýrnastarfsemi með kreatínínúthreinsun <70 ml/mín. Sjúklingar með ófullnægjandi lifrarstarfsemi (3. stig samkvæmt prófum á lifrarstarfsemi í aukaverkanaviðmiðum Bandarísku Krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute) – Common Terminology Criteria for Adverse Events) (ASAT, ALAT >5 x efri mörk eðlilegra gilda í >2 vikur; gallrauði >3 x efri mörk eðlilegra gilda) eða nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) voru

útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Sjúklingar með skerðingarstig 4 samkvæmt CIRS fyrir eitt eða fleiri líffæri eða líffærakerfi, að undanskildum augum, eyrum, nefi, koki og barkakýli, voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Alls var 781 sjúklingi slembiraðað í hlutföllunum 2:2:1 til að fá Gazyvaro ásamt chlorambucili, rituximab ásamt chlorambucili eða chlorambucil eitt sér. Á stigi 1a í rannsókninni var Gazyvaro ásamt chlorambucili borið saman við chlorambucil eitt sér hjá 356 sjúklingum og á stigi 2 var Gazyvaro ásamt chlorambucili borið saman við rituximab ásamt chlorambucil hjá 663 sjúklingum.

Hjá meirihluta sjúklinga var gefinn 1.000 mg upphafsskammtur af Gazyvaro í æð á degi 1, degi 8 og degi 15 í fyrstu meðferðarlotunni. Til að draga úr tíðni innrennslistengdra viðbragða hjá sjúklingum var lyfjagjöfni breytt og var fyrsta skammtinum af Gazyvaro skipt á 2 daga hjá 140 sjúklingum (dag 1 [100 mg] og dag 2 [900 mg]) (sjá kafla 4.2 og 4.4). Í hverri síðari meðferðarlotu (lotur 2 til 6) fengu sjúklingar eingöngu 1.000 mg af Gazyvaro 1.000 mg á degi 1. Á degi 1 og degi 15 í öllum meðferðarlotum (1 til 6) var chlorambucil gefið til inntöku í skammtinum 0,5 mg/kg líkamsþyngdar.

Meðferðarhóparnir voru sambærilegir hvað varðar lýðfræðileg gögn og einkenni við upphaf rannsóknarinnar. Meirihluti sjúklinga var af hvítum kynþætti (95%) og karlkyns (61%). Miðgildi aldurs var 73 ár og voru 44% 75 ára eða eldri. Við upphaf rannsóknarinnar voru 22% sjúklinganna á Binet stigi A, 42% á Binet stigi B og 36% á Binet stigi C.

Miðgildi samhliða kvillastigunar (comorbidity score) var 8 og voru 76% þeirra sjúklinga sem teknir voru inn í rannsóknina með samhliða kvillastigun hærrí en 6. Miðgildi áætlaðrar kreatínínúthreinsunar var 62 ml/mín. og voru 66% allra sjúklinga með kreatínínúthreinsun <70 ml/mín. 42% þeirra sjúklinga sem teknir voru inn í rannsóknina voru bæði með kreatínínúthreinsun CrCl <70 ml/mín. og samhliða kvillastigun >6. 34% sjúklinganna voru teknir inn í rannsóknina eingöngu vegna samhliða kvillastigunar og 23% sjúklinganna voru teknir inn í rannsóknina eingöngu vegna skertrar nýrnastarfsemi.

Algengustu samhliða kvillar sem tilkynnt var um (hjá 30% sjúklinga eða meira) samkvæmt MedDRA líffærakerfum voru: Æðakvillar (73%), hjartakvillar (46%), meltingarfærakvillar (38%), efnaskipta- og næringarkvillar (40%), nýrna- og þvagfærakvillar (38%), stoðkerfis- og stoðvefskvillar (33%).

Niðurstöður varðandi virkni hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað langvinnt eitilfrumuhvítblæði eru teknar saman í töflu 9. Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án versunar sjúkdóms og heildarlifun eru á myndum 1-4.

Tafla 9 Samantekt á niðurstöðum varðandi virkni í BO21004/CLL11 rannsókninni

	Stig 1a		Stig 2	
	chlorambucil N=118	Gazyvaro + chlorambucil N= 238	Rituximab + chlorambucil N= 330	Gazyvaro + chlorambucil N= 333
	22,8 mánaða miðgildislengd eftirfylgnitíma ^g		18,7 mánaða miðgildislengd eftirfylgnitíma ^g	
Aðalendapunktur				
PFS að mati rannsakanda (PFS-INV)^a				
Fjöldi (%) sjúklinga sem fengu versnun	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Miðgildi tíma fram að tilviki (mánuðir)	11,1	26,7	15,2	26,7
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p-gildi (Log-Rank próf, lagskipt ^b)	<0,0001		<0,0001	
Helstu aukaendapunktur				
PFS að mati matsnefndar (PFS-IRC)^a				
Fjöldi (%) sjúklinga sem fengu versnun	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Miðgildi tíma fram að tilviki (mánuðir)	11,2	27,2	14,9	26,7
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p-gildi (Log-Rank próf, lagskipt ^b)	<0,0001		<0,0001	
Svörunarhlutfall við lok meðferðar				
Fjöldi sjúklinga í greiningunni	118	238	329	333
Sjúklingar sem svöruðu meðferð (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Sjúklingar sem svöruðu ekki meðferð (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Munur á svörunarhlutfalli (95% öryggisbil)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p-gildi (Chi-square próf)	<0,0001		0,0001	
Fjöldi sjúklinga með algera svörun ^c (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
Sameindabati (molecular remission) við lok meðferðar^d				
Fjöldi sjúklinga í greiningunni	90	168	244	239
MRD neikvæðir ^e (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
MRD jákvæðir ^f (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
Munur á MRD hlutfalli, (95% öryggisbil)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Lifun án sjúkdómstilvika				
Fjöldi (%) sjúklinga sem fékk sjúkdómstilvik	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0%)	118 (35,4%)
Miðgildislengd að tilviki (mánuðir)	10,8	26,1	14,3	26,1
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p-gildi (Log-Rank próf, lagskipt ^b)	<0,0001		<0,0001	
Tími þar til skipt var um meðferð við hvítblæði				
Fjöldi (%) sjúklinga sem fékk aðra meðferð	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Miðgildi tíma þar til skipt var um meðferð (mánuðir)	14,8	NR	30,8	NR
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p-gildi (Log-Rank próf, lagskipt ^b)	<0,0001		<0,0018	
Heildarlifun				
Fjöldi (%) sjúklinga sem lést	57 (48,3%)	93 (39,1%)	147 (44,5%)	121 (36,3%)
Miðgildislengd að andláti (mánuðir)	66,7	NR	73,1	NR
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
p-gildi (Log-Rank próf, lagskipt ^b)	0,0196		0,0245	

IRC: óháð matsnefnd; PFS: lifun án versunar sjúkdóms (progression-free survival); MRD: Lágmarksleifar sjúkdóms (minimal residual disease); NR = Náðist ekki (not reached)

^a Skilgreint sem tími frá slembiröðun fram að fyrsta tilviki versunar sjúkdóms, bakslagi eða dauðsfalli af einhverjum orsökum, að mati rannsakanda

^b lagskipt eftir Binet stigun í upphafi

^c Þ.m.t. 11 sjúklingar í GClb-hópnum sem sýndu algera svörun en ófullkomna endurheimt beinmergs

^d Í blóði og beinmerg samanlagt

^e Niðurstöður undir 0,0001 eru skilgreindar sem MRD neikvæðar

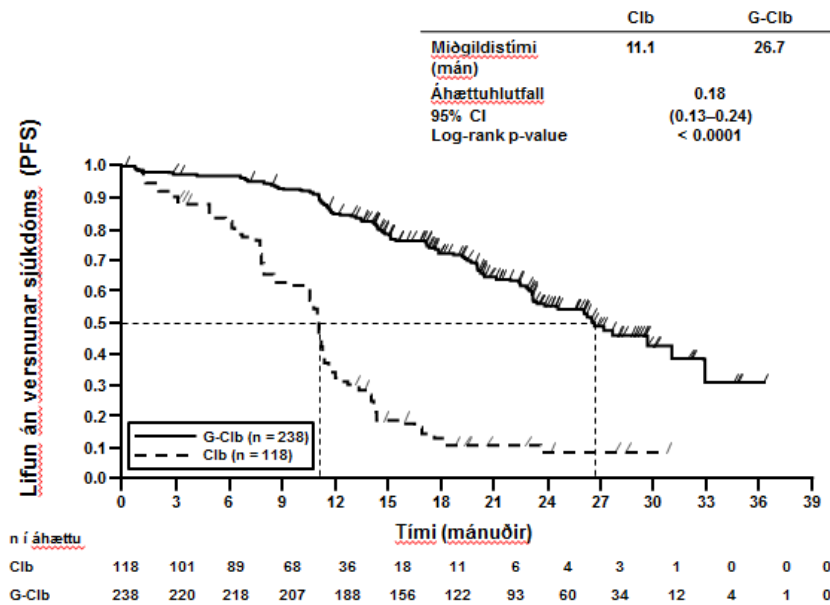
^f Þ.m.t. MRD jákvæðir sjúklingar og sjúklingar sem versnaði eða létust áður en meðferð lauk

^g Miðgildislengd eftirfylgni með gögnum um heildarlifun jafngildir miðgildislengd eftirfylgni sem var 62,5 mánuðir á stigi 1a og 59,4 mánuðir á stigi 2.

Niðurstöður greiningar á undirhópum

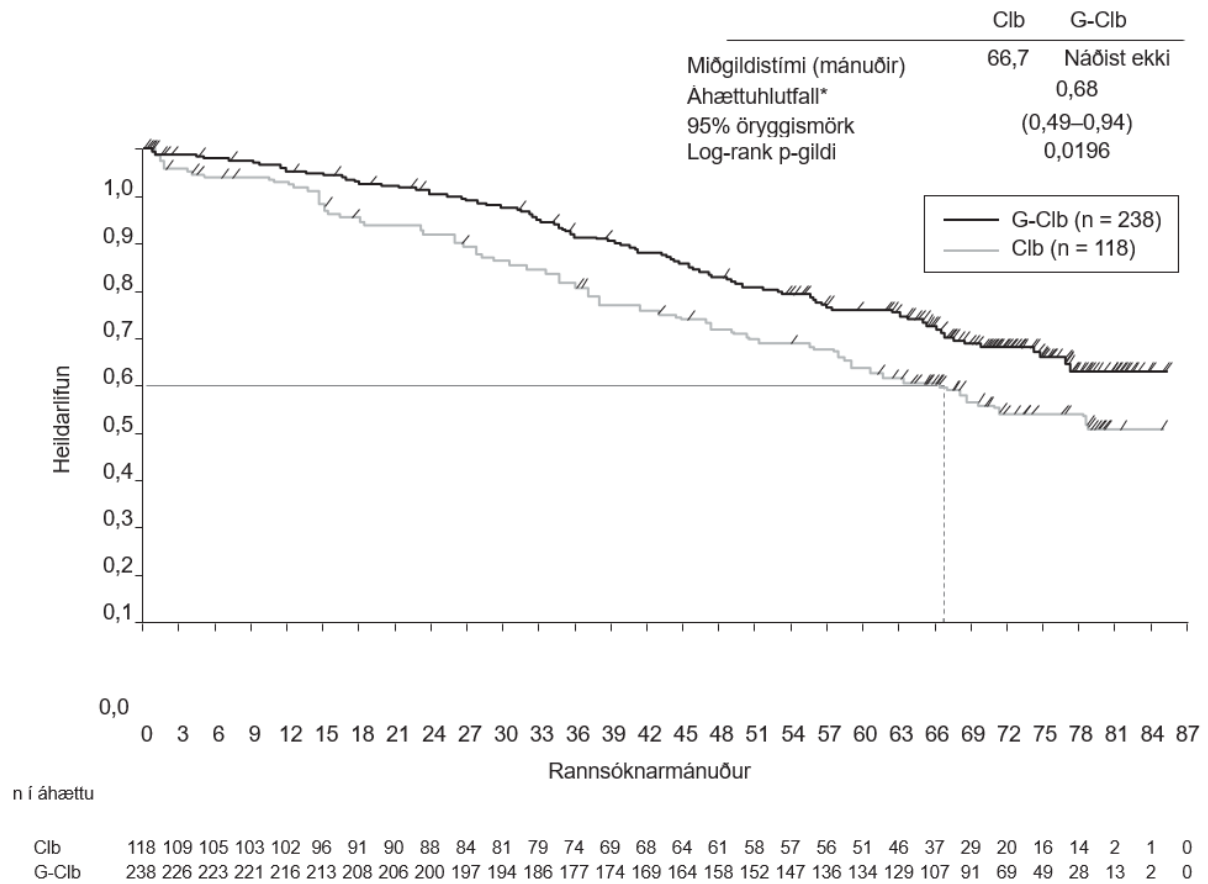
Niðurstöður úr greiningu á lifun án versunar sjúkdóms hjá undirhópum (þ.e. eftir kyni, aldri, Binet stigum, kreatínínúthreinsun, CIRS stigun, beta2-míkróglóbúlíni, IGVH stöðu, litningabrennslunum eða eítílfrumufjölda við upphaf rannsóknar) voru í samræmi við niðurstöður úr greiningu fyrir heildarþýðið sem ætlunin var að meðhöndla (Intent-to-Treat population). Hætta á versun sjúkdóms eða dauða var minnkuð í GClb-hópnum í samanburði við RClb- og Clb-hópana í öllum undirhópum nema undirhópi sjúklinga með úrfellingu 17p. Í fámennum undirhópi sjúklinga með úrfellingu 17p sást eingöngu jákvæð tilhneiging borið saman við Clb-hópinn (HR=0,42, p=0,0892); enginn ávinningur sást borið saman við RClb-hópinn. Minnkun hættu á versun sjúkdóms eða dauða í undirhópum var á bilinu 92% til 58% fyrir GClb borið saman við Clb og 72% til 29% fyrir GClb borið saman við RClb.

Mynd 1 Kaplan-Meier línurit yfir lifun án versunar sjúkdóms að mati rannsakanda á stigi 1a hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði (rannsókn BO21004/CLL11)



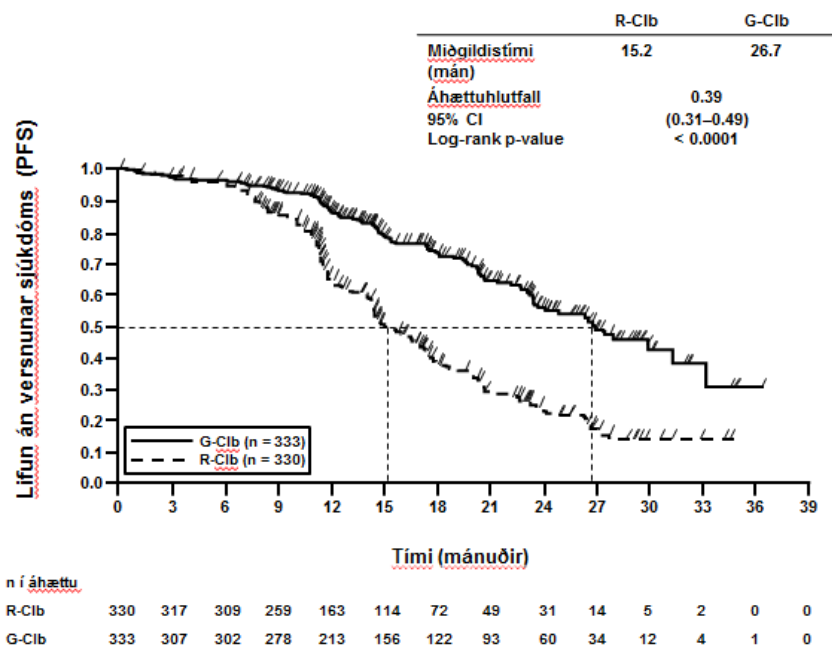
CI, confidence interval; PFS, progression-free survival

Mynd 2 Kaplan-Meier línurit yfir heildarlifun á stigi 1a hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (rannsókn BO21004/CLL11)



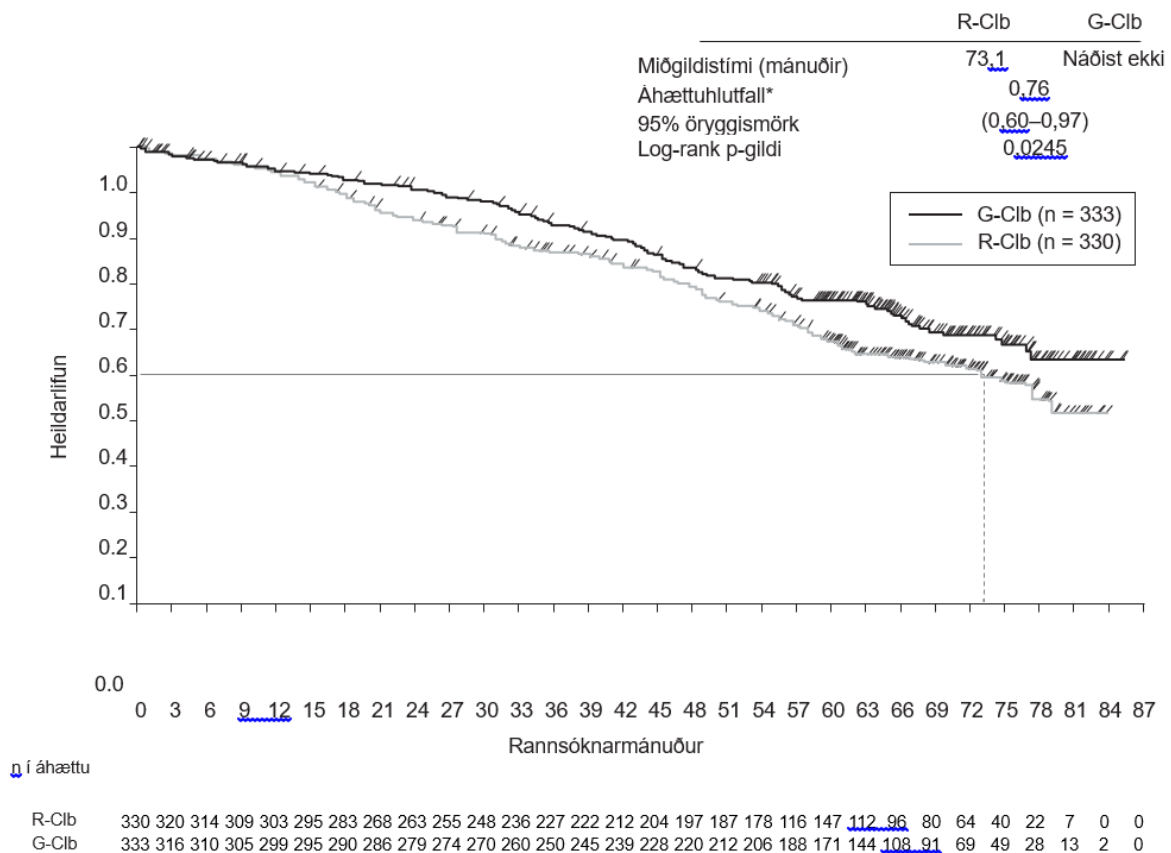
*Lagskipt eftir Binet stigi í upphafi rannsóknar

Mynd 3 Kaplan-Meier línurit yfir lifun án versunar sjúkdóms að mati rannsakanda á stigi 2 hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (rannsókn BO21004/CLL11)



CI, confidence interval; PFS, progression-free survival

Mynd 4 Kaplan-Meier línurit yfir heildarlífun á stigi 2 hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (rannsókn BO21004/CLL11)



*Lagskipt eftir Binet stigi í upphafi rannsóknar

Lífsgæði

Enginn verulegur munur sást í neinum af undirvörðum QLQC30 og QLQ-CLL-16 spurningalistanna sem notaðir voru á meðferðartímanum. Takmörkuð gögn liggja fyrir frá eftirfylgnitímabilinu, einkum fyrir hópinn sem fékk chlorambucil eitt sér. Enginn umtalsverður á lífsgæðum hefur þó enn komið í ljós á eftirfylgnitímabilinu.

Enginn tölfræðilega marktækur munur sást á heilsutengdu lífsgæðamati með sérstakri áherslu á þreytu á meðferðartímanum, sem bendir til þess að sjúklingar finni ekki fyrir meiri þreytu þó Gazyvaro sé bætt við meðferð með chlorambucili.

Hnúttótt eitilfrumuæxli

Áður ómeðhöndlað hnúttótt eitilfrumuæxli (rannsókn BO21223/GALLIUM)

Í opinni, fjölsetra, slembiraðaðri III. stigs klínískri rannsókn (BO21223/GALLIUM) var lagt mat á 1202 sjúklinga með áður ómeðhöndlað, langt gengið hnúttótt eitilfrumuæxli af stigi 1-3a (II.-stigs umfangsmikill (bulky) sjúkdómur, III./IV.-stigs). Sjúklingar með hnúttótt eitilfrumuæxli af stigi 3b voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annaðhvort Gazyvaro (n=601 sjúklingur) eða rituximab (n=601 sjúklingur) ásamt krabbameinslyfjum (bendamustín, CHOP eða CVP), sem fylgt var eftir af viðhaldsmeðferð með Gazyvaro eða rituximabi hjá sjúklingum sem sýndu algera svörun eða hlutasvörun.

Gazyvaro var gefið með innrennsli í bláæð í skömmtum sem námu 1.000 mg á dögum 1, 8 og 15 í meðferðarlotu 1 og á degi 1 í síðari meðferðarlotum. Gefnar voru alls sex meðferðarlotur með

Gazyvaro (á 28 daga fresti) ásamt sex meðferðarlotum með bendamustíni og alls átta meðferðarlotur með Gazyvaro (á 21 dags fresti) ásamt sex meðferðarlotum með CHOP eða átta meðferðarlotum með CVP. Gazyvaro var gefið á undan krabbameinslyfjunum. Bendamustín var gefið í bláæð á dögum 1 og 2 í öllum meðferðarlotum (lotum 1-6) í skömmtum sem námu 90 mg/m²/dag þegar lyfið var gefið ásamt Gazyvaro. CHOP og CVP voru gefin í hefðbundnum skömmtum. Eftir meðferðarlotur 6-8 ásamt krabbameinslyfjum var sjúklingum sem svöruðu meðferðinni gefin viðhaldsmeðferð með Gazyvaro á 2 mánaða fresti þar til sjúkdómurinn versnaði eða í allt að 2 ár.

Meðferðarhóparnir voru sambærilegir hvað varðar lýðfræðileg gögn og einkenni við upphaf rannsóknarinnar; miðgildi aldurs var 59 ár, 81% voru af hvítum kynþætti, 53% voru kvenkyns, 79% voru með FLIPI-stig ≥ 2 og 7% voru með II. stigs umfangsmikinn (bulky) sjúkdóm, 35% voru með III. stigs sjúkdóm og 57% voru með IV. stigs sjúkdóm, 44% voru með umfangsmikinn (bulky) sjúkdóm (>7 cm), 34% voru með a.m.k. eitt B-einkenni við upphaf meðferðar og 97% voru með ECOG-færnistuðul 0-1 við upphaf meðferðar. 57% fengu bendamustín, 33% fengu CHOP og 10% fengu CVP krabbameinslyfjameðferð.

Niðurstöður varðandi virkni hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað hnútótt eitilfrumuæxli eru teknar saman í töflu 10. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versunar sjúkdóms er sýnt á mynd 5.

Tafla 10 Samantekt á niðurstöðum varðandi virkni hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað hnútótt eitilfrumuæxli í BO21223/GALLIUM rannsókninni

	Rituximab + krabbameinslyf, fylgt eftir með viðhaldsmeðferð með rituximabi N=601	Gazyvaro + krabbameinslyf, fylgt eftir með viðhaldsmeðferð með Gazyvaro N=601
Aðalendapunktur		
PFS að mati rannsakanda[§] (PFS-INV) frumgreining		
Fjöldi (%) sjúklinga sem fengu versnun	144 (24,0%)	101 (16,8%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,66 [0,51; 0,85]	
p-gildi (Log-Rank próf, lagskipt*)	0,0012	
Mat á 3 ára PFS [%] [95% öryggismörk]	73,3 [68,8; 77,2]	80,0 [75,9; 83,6]
PFS-INV lokagreining^{§§}		
Fjöldi (%) sjúklinga sem fengu versnun	244 (40,6%)	206 (34,3%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,77 [0,64; 0,93]	
p-gildi (Log-Rank próf, lagskipt*)	0,0055	
Mat á 3 ára PFS [%] [95% öryggismörk]	75,5 [71,8; 78,9]	82,4 [79,0; 85,3]
Mat á 7 ára PFS [%] [95% öryggismörk]	55,7 [51,3; 59,9]	63,4 [59,0; 67,4]

	Rituximab + krabbameinslyf, fylgt eftir með viðhaldsmeðferð með rituximabi N=601	Gazyvaro + krabbameinslyf, fylgt eftir með viðhaldsmeðferð með Gazyvaro N=601
Lykilendapunktur		
PFS að mati matsnefndar (PFS-IRC) frumgreining		
Fjöldi (%) sjúklinga sem fengu versnun	125 (20,8%)	93 (15,5%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,71 [0,54; 0,93]	
p-gildi (Log-Rank próf, lagskipt*)	0,0138	
Tími þar til skipt var um meðferð við eítílfrumuæxli[#] frumgreining		
Fjöldi (%) sjúklinga sem fékk aðra meðferð	111 (18,5%)	80 (13,3%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,68 [0,51; 0,91]	
p-gildi (Log-Rank próf, lagskipt*)	0,0094	
Heildarlífur[#] frumgreining		
Fjöldi (%) sjúklinga sem lést	46 (7,7%)	35 (5,8%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,75 [0,49; 1,17] [¶]	
p-gildi (Log-Rank próf, lagskipt*)	0,21 [¶]	
Heildarlífur lokagreining^{§§}		
Fjöldi (%) sjúklinga sem lést	86 (14,3%)	76 (12,6%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,86 [0,63; 1,18]	
p-gildi (Log-Rank próf, lagskipt*)	0,36	
Heildarsvörunarhlutfall^{**} við lok upphafsmeðferðar[‡] (að mati rannsakanda, tölvusneiðmynd)[#] frumgreining		
Sjúklingar sem svöruðu meðferð (%) (CR, PR)	522 (86,9%)	532 (88,5%)
Munur á svörunarhlutfalli (%) [95% öryggismörk]	1,7% [-2,1%; 5,5%]	
p-gildi (Cochran-Mantel-Haenszel próf)	0,33	
Alger svörun (CR)	143 (23,8%)	117 (19,5%)
Hlutasvörun (PR)	379 (63,1%)	415 (69,1%)

IRC: óháð matsnefnd; PFS: lífun án versunar sjúkdóms (progression-free survival)

* lagskipt eftir meðferðaráætlun með krabbameinslyfjum, FLIPI-áhættuhópum fyrir hnútótt eítílfrumuæxli, heimshluta

§ Marktæknistig (significance level) við þessa áfangagreiningu/frumgreiningu á virkni: 0,012, lokadagur gagnasöfnunar (data cut -off) 31. janúar 2016, miðgildi lengdar eftirfylgni 34/35 mánuðir

§§ Lokagreining, lokadagur gagnasöfnunar 30. júlí 2021, miðgildi lengdar eftirfylgni 94 mánuðir

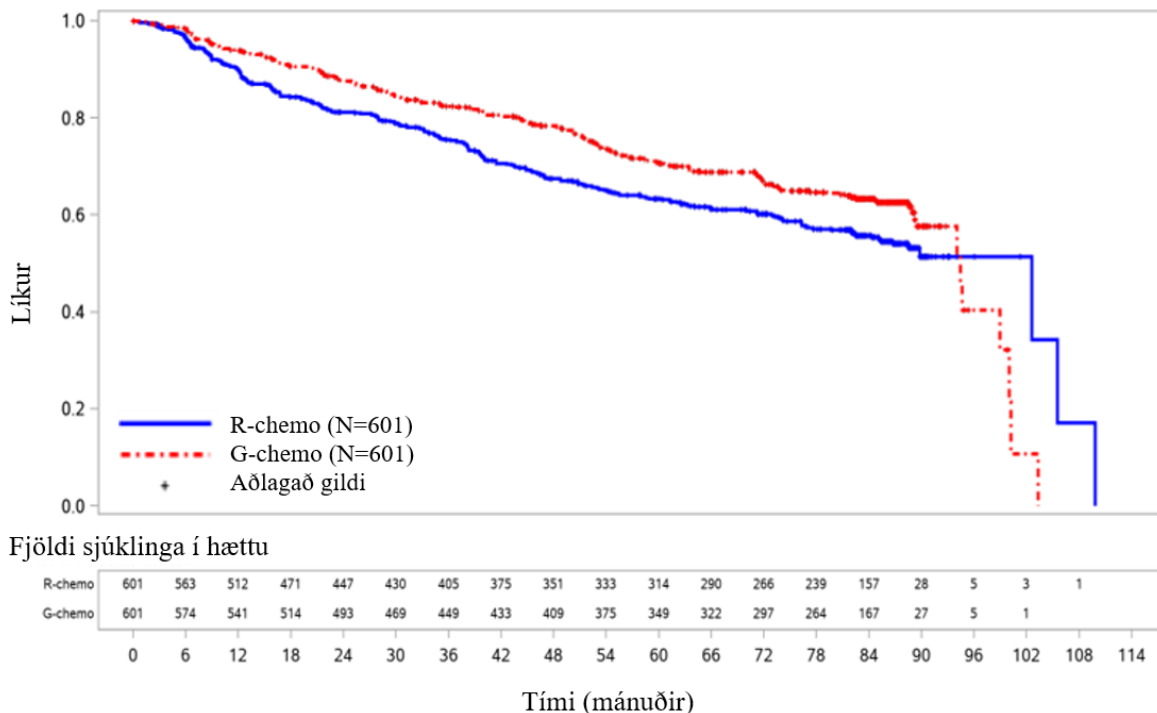
¶ Gögn ekki tilbúin. Miðgildi hafði ekki náðst þegar greining var framkvæmd

ekki leiðrétt með tilliti til fjölbreytni (multiplicity)

**Metið samkvæmt breyttum Cheson 2007 viðmiðum

‡ Lok upphafsmeðferðar = lok upphafshluta meðferðarinnar, tekur ekki til einlyfja viðhaldsmeðferðar

Mynd 5 Kaplan-Meier línurit yfir lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað hnútótt eitilfrumuæxli (rannsókn BO21223/GALLIUM), lokagreining*



R-Chemo: Rituximab ásamt krabbameinslyfjum, G-Chemo: Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum, HR: áhættuhlutfall, CI: öryggismörk
 * Lokagreining, lokadagur gagnasöfnunar 30. júlí 2021, miðgildi lengdar eftirfylgni 94 mánuðir

Niðurstöður greininga á undirhópum

Niðurstöður greininga á undirhópum (ekki leiðréttar með tilliti til fjölbreytni (multiplicity)) voru yfirleitt í samræmi við niðurstöður sem sást í öllu þýðinu með hnútótt eitilfrumuæxli, sem styður áreiðanleika heildargreiningarinnar (frumgreining, lokadagur gagnasöfnunar 31. janúar 2016). Undirhópar sem lagt var mat á voru m.a. skilgreindir út frá IPI, FLIPI, umfangsmiklum (bulky) sjúkdómi, B-einkennum við upphaf meðferðar, Ann Arbor-stigum og ECOG-færnistuðli við upphaf meðferðar. Hjá sjúklingum með FLIPI-stig 0-1 (lítill áhætta) sást enginn munur milli hópsins sem fékk Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum og hópsins sem fékk rituximab ásamt krabbameinslyfjum (lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda: áhættuhlutfall 1,17 (95% öryggismörk 0,63; 2,19, 40 tilvik þar sem sjúkdómurinn versnaði aftur). Þessi undirhópur var 21% (253/1202) af þýðinu með hnútótt eitilfrumuæxli sem ætlunin var að meðhöndla og sjúkdómurinn versnaði aftur hjá 16,3% (40/245) sjúklinganna. Könnunargreining á lifun án versnunar sjúkdóms hjá undirhópum, þvert á allar meðferðaráætlanir með krabbameinslyfjum (bendamustín, CHOP og CVP) var einnig í samræmi við niðurstöður fyrir hópinn sem fékk Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum. Áhættuhlutfall sem sást fyrir hvern undirhóp samkvæmt krabbameinslyfjameðferð var sem hér segir; CHOP (n=398): áhættuhlutfall 0,77 (95% öryggismörk: 0,50; 1,20), CVP (n=118): áhættuhlutfall 0,63 (95% öryggismörk: 0,32; 1,21), og bendamustín (n=686): áhættuhlutfall 0,61 (95% öryggismörk: 0,43; 0,86).

Árangur sem sjúklingar skráðu

Samkvæmt svörum við FACT-Lym spurningalistanum sem safnað var meðan á meðferð stóð og á eftirfylgnitímanum, fundu sjúklingar í báðum meðferðarhópunum fyrir bata sem hafði klíníska þýðingu á einkennum sem tengdust eitilfrumuæxlinu, sem var skilgreindur sem ≥ 3 stiga fjölgun frá upphafi meðferðar á undirhópum fyrir eitilfrumuæxli, ≥ 6 stiga fjölgun frá upphafi meðferðar á TOI-stigum samkvæmt FACT-Lym spurningalistanum og ≥ 7 stiga fjölgun frá upphafi meðferðar á heildarstigum samkvæmt FACT-Lym spurningalistanum. Stig samkvæmt EQ-5D kvarðanum voru svipuð við upphaf meðferðar, meðan á meðferð stóð og meðan á eftirfylgni stóð. Enginn munur sem hafði þýðingu sást á meðferðarhópunum varðandi heilsutengd lífsgæði eða mælingar á heilsufari.

Vegna þess að um opna rannsókn var að ræða ber að gæta varúðar við túlkun upplýsinga sem sjúklingar skráðu sjálfir.

Sjúklingar með hnútótt eitilfrumuæxli sem ekki svöruðu meðferð með rítúximabi eða samsettri meðferð sem innihélt ritúximab, eða versnaði meðan á slíkri meðferð stóð eða allt að 6 mánuðum eftir að henni lauk (rannsókn GAO4753g/GADOLIN).

Í opinni, fjölsetra, slembiraðaðri III. stigs klínískri rannsókn (GAO4753g/GADOLIN) var lagt mat á 396 sjúklinga með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð sem ekki höfðu svarað meðferð með rítúximabi eða samsettri meðferð sem innihélt rítúximab (þ.m.t. einlyfjameðferð með rítúximabi sem hluti af upphafs- eða viðhaldsmeðferð) eða versnaði innan 6 mánaða eftir að síðasti skammtur af slíkri meðferð var gefinn. Sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annaðhvort bendamustín (B) eitt sér (n = 202) eða Gazyvaro ásamt bendamustíni (G+B) (n = 194) í 6 meðferðarlotur sem hver stóð í 28 daga. Sjúklingar í G+B-hópnum sem ekki hafði versnað (þ.e. sjúklingar með algera svörun (CR), hlutasvörun (PR) eða stöðugan sjúkdóm (SD)) við lok upphafsmeðferðar héldu áfram að fá viðhaldsmeðferð með Gazyvaro á tveggja mánaða fresti í tvö ár eða þar til sjúkdómurinn versnaði (hvor áfanginn sem náðist fyrr). Sjúklingum var lagskipt eftir heimshluta, undirgerð hægfara eitilfrumuæxlis sem ekki er af Hodgkins-gerð (hnútótt eða ekki hnútótt), skorti á svörun við rítúximabi (hvort meðferðin sem brást var einlyfjameðferð með rítúximabi eða samsett meðferð með rítúximabi og krabbameinslyfjum) og fjölda fyrri meðferða (≤ 2 eða >2).

Meðferðarhóparnir voru svipaðir með tilliti til lýðfræðilegra þátta og einkenna við upphaf meðferðar (miðgildi aldurs var 63 ár, meirihluti var af hvítum kynstofni [88%] og karlkyns [58%]). Meirihluti sjúklinga var með hnútótt eitilfrumuæxli (81%). Miðgildistími frá upphaflegri greiningu var 3 ár og miðgildisfjöldi fyrri meðferða var 2 (á bilinu 1 til 10); 44% sjúklinga höfðu gengist undir 1 fyrri meðferð og 34% sjúklinga höfðu gengist undir 2 fyrri meðferðir.

Gazyvaro var gefið með innrennsli í æð í skammtinum 1.000 mg á dögum 1, 8 og 15 í meðferðarlotu 1, á degi 1 í meðferðarlotum 2-6 og hjá sjúklingum sem ekki versnaði var lyfið gefið á tveggja mánaða fresti í tvö ár eða þar til sjúkdómurinn versnaði (hvor áfanginn sem náðist fyrr). Bendamustín var gefið í æð á dögum 1 og 2 í öllum meðferðarlotum (lotur 1-6) í skömmtum sem námu 90 mg/m²/dag ef lyfið var gefið ásamt Gazyvaro, en 120 mg/m²/day ef það var gefið eitt sér. Af sjúklingum í G+ B-hópnum fengu 79,4% allar sex meðferðarloturnar, en 66,7% sjúklinga í B-hópnum.

Frumgreining niðurstaðna, sem byggðist á mati óháðrar matsnefndar, sýndi fram á tölfræðilega marktæka 45% minnkun á hættu á versnun sjúkdóms eða dauða hjá sjúklingum með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð sem fengu Gazyvaro ásamt bendamustíni og viðhaldsmeðferð með Gazyvaro, borið saman við sjúklinga sem fengu eingöngu bendamustín. Minnkun á hættu á versnun sjúkdóms eða dauða hjá sjúklingum með hægfara eitilfrumuæxli sem er ekki af Hodgkins-gerð er vegna undirhóps sjúklinga með hnútótt eitilfrumuæxli.

Meirihluti sjúklinganna í GAO4753g-rannsókninni var með hnútótt eitilfrumuæxli (81.1%). Niðurstöður úr frumgreiningu varðandi virkni hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumuæxli eru sýndar í töflu 11 og myndum 6 og 8. 11,6% sjúklinganna var með eitilfrumuæxli á jaðarsvæðum (marginal zone lymphoma (MZL)) og 7,1% voru með smáfrumueitlakrabbamein (small lymphocytic lymphoma (SLL)). Meðal sjúklinga sem ekki voru með hnútótt eitilfrumukrabbamein var áhættuhlutfall fyrir PFS að mati óháðrar matsnefndar 0,94 [95% öryggisbil: 0,49; 1,90]. Ekki er hægt að draga ályktanir varðandi virkni hjá undirhópum sjúklinga með eitilfrumuæxli á jaðarsvæðum eða smáfrumueitlakrabbamein.

Við lokagreiningu var miðgildi tímalengdar sem fylgst var með sjúklingunum 45,9 mánuðir (á bilinu 0-100,9 mánuðir) fyrir sjúklinga með hnútótt eitilfrumuæxli í B-hópnum og 57,3 mánuðir (á bilinu 0,4-97,6 mánuðir) fyrir sjúklinga í G+B-hópnum, en miðað við frumgreiningu er það lenging á miðgildi tímalengdar sem fylgst var með sjúklingum um 25,6 mánuði í B-hópnum og 35,2 mánuði í G+B-hópnum. Við lokagreiningu var eingöngu greint frá mælibreytum sem rannsakendur mátu, þar sem mati óháðrar matsnefndar var ekki haldið áfram. Í heild voru niðurstöður varðandi verkun að mati

rannsakenda í samræmi við það sem sást í frumgreiningu. Heildarlifun hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumukrabbamein var stöðug við lengri eftirfylgni (sjá mynd 7); áhættuhlutfall fyrir dauðsföll var 0,71 (95% öryggisbil: 0,51; 0,98).

Tafla 11 Samantekt á niðurstöðum úr frumgreiningu varðandi virkni hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumuæxli[#] í GAO4753g/GADOLIN rannsókninni

	Bendamustín N=166	Gazyvaro + Bendamustín, fylgt eftir með viðhaldsmeðferð með Gazyvaro N= 155
	Miðgildislengd eftirfylgnitíma: 20 mánuðir	Miðgildislengd eftirfylgnitíma: 22 mánuðir
Aðalendapunktur hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumuæxli PFS að mati óháðrar matsnefndar (PFS-IRC)		
Fjöldi (%) sjúklinga sem fengu versnun	90 (54,2%)	54 (34,8%)
Miðgildi tíma fram að tilviki (mánuðir, 95% öryggisbil)	13,8 (11,4; 16,2)	NR (22,5;-)
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,48 (0,34; 0,68)	
p-gildi (Log-Rank próf, lagskipt*)	<0,0001	
Aukaendapunktur		
PFS að mati rannsakanda (PFS-INV)		
Fjöldi (%) sjúklinga sem fengu versnun	102 (61,4%)	62 (40,0%)
Miðgildi tíma fram að tilviki (mánuðir, 95% öryggisbil)	13,7 (11,0; 15,5)	29,2 (17,5;-)
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,48 (0,35; 0,67)	
p-gildi (Log-Rank próf, lagskipt*)	<0,0001	
Besta heildarsvörun (að mati óháðrar matsnefndar)[§]		
Fjöldi sjúklinga í greiningunni	161	153
Sjúklingar sem svöruðu meðferð (%) (CR/PR)	124 (77,0%)	122 (79,7%)
Munur á svörunarhlutfalli (95% öryggisbil)	2,72 (-6,74; 12,18)	
p- gildi (Cochran-Mantel-Haenszel próf)	0,6142	
Sjúklingar með heildarsvörun (%)	31 (19,3%)	24 (15,7%)
Sjúklingar með hlutasvörun (%)	93 (57,8%)	98 (64,1%)
Sjúklingar með stöðugan sjúkdóm (%)	18 (11,2%)	13 (8,5%)
Lengd svörunar (að mati óháðrar matsnefndar)		
Fjöldi sjúklinga í greiningunni	127	122
Fjöldi (%) sjúklinga sem hættu að svara	74 (58,3%)	36 (29,5%)
Miðgildislengd svörunar (mánuðir) (95% öryggisbil)	11,9 (8,8; 13,6)	NR (25,4;-)
HR (95% CI)	0,36 (0,24; 0,54)	
Heildarlifun (ekki enn fullbúin greining)		
Fjöldi (%) sjúklinga sem létust	36 (21,7%)	25 (16,1%)
Miðgildistími að andláti (mánuðir)	NR	NR
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,71 (0,43; 1,19)	
p-gildi (Log-Rank próf, lagskipt *)	0,1976	

IRC: óháð matsnefnd; PFS: Lifun án versunar sjúkdóms; HR: Áhættuhlutfall; CI: Öryggisbil

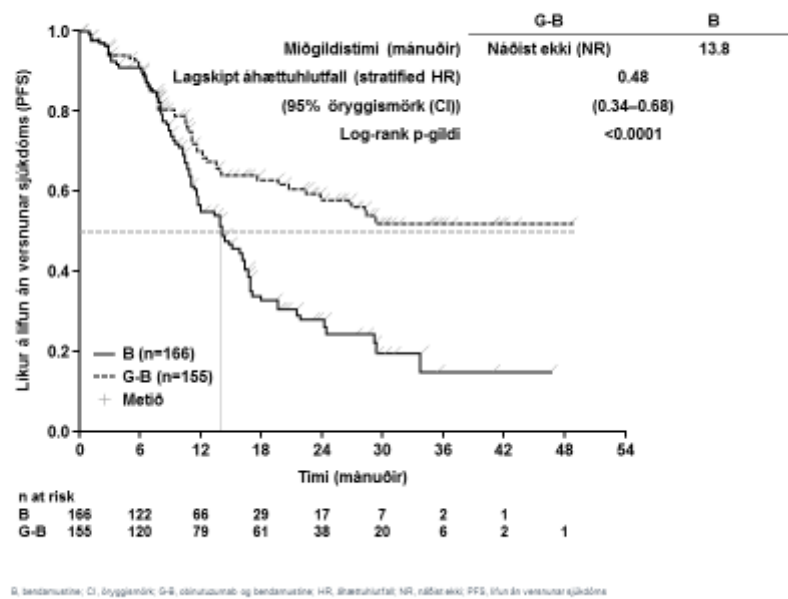
NR = Náðist ekki (not reached)

[#] Sjúklingar með hnútótt eitilfrumuæxli sem ekki svöruðu meðferð með rítúximabi eða samsettri meðferð sem innihélt ritúximab, eða versnaði meðan á slíkri meðferð stóð á fyrstu 6 mánuðum eftir að henni lauk

*Lagskipting greiningar var eftir því hvers konar meðferð hafði brugðist (einlyfjameðferð með rítúximabi eða rítúximab ásamt krabbameinslyfjum) og fjöldi fyrri meðferða (≤ 2 eða > 2). Rannsókninni var einnig lagskipt eftir því hvort æxli voru hnútótt eða ekki, en sú skipting á ekki við í greiningu undirhóps sjúklinga með hnútótt eitilfrumuæxli.

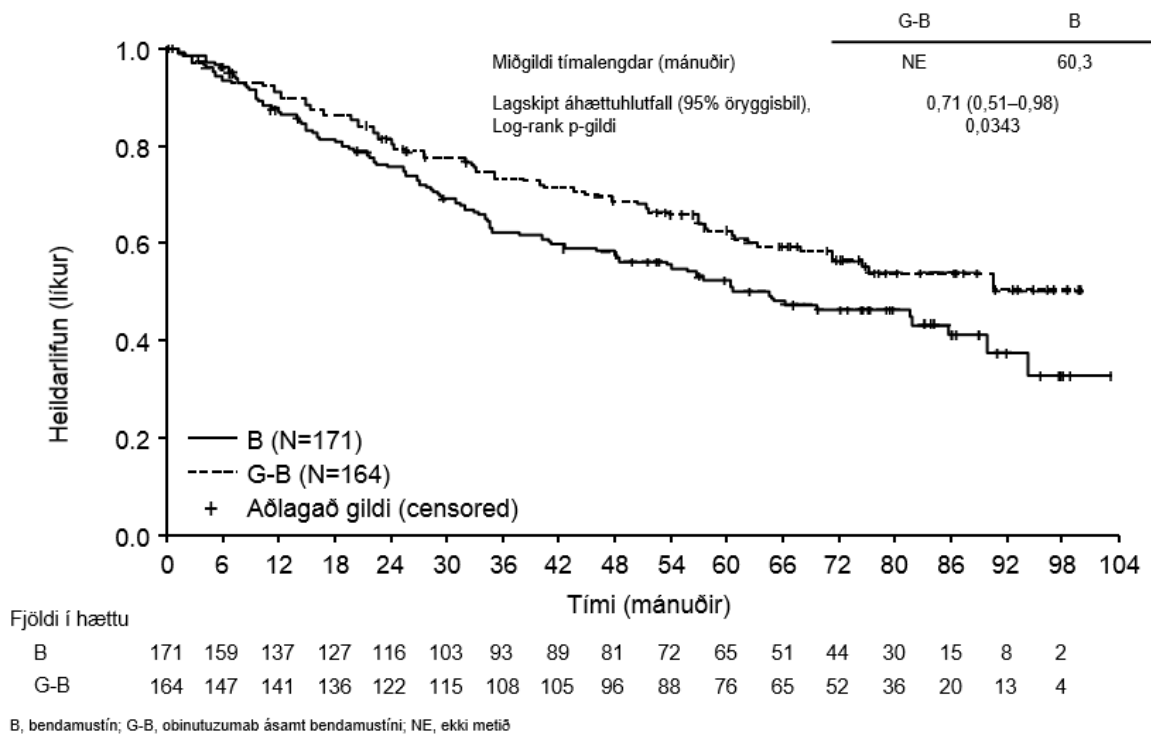
§ Besta svörun innan 12 mánaða eftir upphaf meðferðar

Mynd 6 Kaplan-Meier línurit yfir lifun án versunar sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumuæxli[#] (rannsókn GAO4753g/GADOLIN)



[#] Sjúklingar með hnútótt eitilfrumuæxli sem svöruðu ekki meðferð með ritúximabi eða samsettri meðferð sem innihélt rituximab, eða versnaði meðan á slíkri meðferð stóð á fyrstu 6 mánuðum eftir að henni lauk

Mynd 7 Kaplan-Meier línurit yfir heildarlifun samkvæmt lokagreiningu hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumuæxli (rannsókn GAO4753g/GADOLIN)



Niðurstöður greininga á undirhópum

Niðurstöður greininga á undirhópum voru yfirleitt í samræmi við niðurstöður sem sáust í öllu þýðinu með hnútótt eitilfrumuæxli, sem styður áreiðanleika heildargreiningarinnar.

Mynd 8 Lifun án versnunar sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar hjá undirhópum sjúklinga með hnútótt eitilfrumuæxli*[#] (rannsókn GAO4753g/GADOLIN)

Breytur við upphaf rannsóknar	Alls n	B (n = 166)			G-B (n = 155)			Áhættu- hlutfall	95% Wald öryggismörk	Hagstæðara	
		n	Tilvik	1 árs KM tölui	n	Tilvik	1 árs KM tölui			G-B	B
Allir sjúklingar	321	166	90	54,888	155	54	69,219	0,49	(0,35; 0,68)		
Kyn											
Karlkyns	180	95	47	55,028	85	28	72,507	0,49	(0,30; 0,78)		
Kvenkyns	141	71	43	54,593	70	26	65,083	0,50	(0,31; 0,82)		
Umfangsmikill (bulky) sjúkdómur við upphaf rannsóknar (6 cm mörk)											
Já	107	58	33	53,774	49	17	69,568	0,51	(0,28; 0,91)		
Nei	212	106	57	55,515	106	37	69,113	0,48	(0,32; 0,74)		
B einkenni (≥1) við upphaf rannsóknar											
Já	47	27	16	54,444	20	7	68,177	0,55	(0,22; 1,34)		
Nei	271	137	73	55,366	134	47	69,376	0,49	(0,34; 0,70)		
ECOG færnistuðull við upphaf rannsóknar											
0-1	304	157	85	55,820	147	50	70,512	0,47	(0,33; 0,67)		
2	15	7	4	41,667	8	4	50,000	1,02	(0,25; 4,17)		
Fjöldi fyrri meðferða											
≤2	255	130	74	55,100	125	41	69,826	0,43	(0,29; 0,63)		
>2	66	36	16	54,092	30	13	65,660	0,82	(0,39; 1,72)		
Svarar ekki											
R-einlyfjameðferð	64	39	20	63,982	25	8	82,143	0,34	(0,15; 0,80)		
R-krabbameinslyf sem upphafsmeðferð	120	64	34	48,448	56	20	72,098	0,50	(0,28; 0,87)		
R-viðhaldsmeðferð eftir upphafsmeðferð með krabbameinslyfjum	133	62	35	56,561	71	26	60,648	0,58	(0,35; 0,97)		
Tvöfaldur skortur á svörun											
Já	252	133	73	51,224	119	42	67,441	0,51	(0,34; 0,74)		
Nei	69	33	17	69,156	36	12	74,829	0,43	(0,20; 0,91)		

Ólagskipt áhættuhlutfall er sýnt, lógaritmískur kvarði á X-ás.

B, bendamustín; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group;

G-B, obinutuzumab ásamt bendamustíni; KM, Kaplan-Meier; R-krabbameinslyf, ritúximab ásamt krabbameinslyfjum;

R-viðhaldsmeðferð, viðhaldsmeðferð með ritúximabi; R-einlyfjameðferð, einlyfjameðferð með ritúximabi

0,03 0,1 0,3 1 3 10 30

*fyrirfram skilgreindar greiningar, sem gerðar voru á þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT-þýði), voru endurteknaðar á þýðinu með hnútótt eitilfrumuæxli; greining á tvöföldum skorti á svörun (double refractory) (þ.e. skorti á svörun við meðferðaráætlun sem innihélt alkýlerandi efni eða versnun meðan á slíkri meðferð stóð eða innan 6 mánaða eftir að síðasti skammtur af henni var gefinn) var gerð í könnunarskyni.

Sjúklingar með hnútótt eitilfrumuæxli sem svöruðu ekki meðferð með ritúximabi eða samsettri meðferð sem innihélt ritúximab, eða versnaði meðan á slíkri meðferð stóð á fyrstu 6 mánuðum eftir að henni lauk

MO40597 rannsóknin á innrennsli gefnu á stuttum tíma (GAZELLE)

Lagt var mat á öryggi við gjöf obinutuzumabs með innrennsli á stuttum tíma (u.þ.b. 90 mínútum) ásamt CHOP, CVP eða bendamustín krabbameinsmeðferð í fjölsetra, opinni, einarma rannsókn hjá 113 sjúklingum með áður ómeðhöndlað langt gengið hnútótt eitilfrumuæxli (MO40597/GAZELLE). Sjúklingar fengu fyrstu lotu af obinutuzumabi með venjulegum innrennslishraða á dögum 1, 8 og 15 í lotu 1. Sjúklingar sem ekki fundu fyrir neinum ≥3. stigs innrennslistengdum viðbrögðum í fyrstu lotu fengu innrennsli gefið á stuttum tíma frá og með lotu 2.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var hlutfall sjúklinga sem fundu fyrir ≥3. stigs innrennslistengdum viðbrögðum í tengslum við innrennsli gefið á stuttum tíma í lotu 2, af þeim sjúklingum sem áður höfðu fengið 3 innrennsli obinutuzumabs með venjulegum innrennslishraða í lotu 1 án þess að finna fyrir ≥3. stigs innrennslistengdum viðbrögðum.

Engin ≥3. stigs innrennslistengd viðbrögð komu fram hjá sjúklingum sem fengu innrennsli gefið á stuttum tíma í lotu 2. Eftir lotu 2 fann aðeins einn sjúklingur fyrir 3. stigs innrennslistengdum viðbrögðum (háþrýstingur í lotu 5). Sjá kafla 4.8 Aukaverkanir.

Árangur sem sjúklingar skráðu

Vegna þess að um opna rannsókn var að ræða ber að gæta varúðar við túlkun upplýsinga sem sjúklingar skráðu sjálfir. Heilsutengd lífsgæði, samkvæmt svörum við FACT-Lym spurningalistanum og skráninga á EQ-5D kvarðanum sem safnað var meðan á meðferð stóð og á eftirfylgnitímanum, héldust yfirleitt óbreytt í lykilorannsókninni og var enginn munur á meðferðarhópnum sem hafði þýðingu. Hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumuæxli seinkaði viðbót Gazyvaro við bendamustín þó versnun heilsutengdra lífsgæða um 2,2 mánuði samkvæmt TOI-stigun með FACT-Lym spurningalistanum (miðgildi var 5,6 mánuðir hjá B-hópnum en 7,8 mánuðir hjá G+B-hópnum, áhættuhlutfall = 0,83; 95% öryggismörk: 0,60; 1,13).

Ónæmingargeta

Niðurstöður mælinga á ónæmingargetu eru mjög háðar ýmsum þáttum, þ.m.t. næmi og sértækni prófa, prófaðferðum, þolmörkum prófa gagnvart magni af Gazyvaro/mótefnum í blóðrásinni, meðhöndlun sýna, tímasetningu sýnatöku, lyfjum sem notuð eru samhliða og undirliggjandi sjúkdómum. Af þessum ástæðum getur verið villandi að bera saman tíðni mótefna gegn Gazyvaro og tíðni mótefna gegn öðrum lyfjum.

Mótefni gegn Gazyvaro, sem gætu unnið gegn meðferðinni (anti-therapeutic antibodies, ATA) voru mæld á mörgum tímamörkum hjá sjúklingum sem tóku þátt í lykilorannsókninni á langvinnu eitilfrumuhvítblæði, BO21004/CLL11. Af þeim sjúklingum sem fengu Gazyvaro mældust ATA-mótefni hjá 8 af 140 sjúklingum í slembiraðaða hluta rannsóknarinnar og hjá 2 af 6 í inngangshluta rannsóknarinnar (run in phase) eftir 12 mánaða eftirfylgni. Enginn þessara sjúklinga fékk bráðaofnæmis- eða ofnæmisviðbrögð sem voru talin tengjast ATA og engin áhrif sáust á klíníska svörum.

Engin HAHA-mótefni (Human Anti-Human Antibody) sáust eftir upphaf meðferðarinnar hjá sjúklingum með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð, sem fengu meðferð í GAO4753g/GADOLIN-rannsókninni. Í BO21223/GALLIUM-rannsókninni hafði 1/565 sjúklingur (0,2% af sjúklingum, sem mótefni voru mæld hjá eftir upphaf meðferðarinnar) myndað HAHA-mótefni við lok upphafsmeðferðar. Þó klínísk þýðing HAHA-mótefna sé ekki þekkt er ekki hægt að útiloka hugsanlega fylgni milli HAHA-mótefna og klínískrar framvindu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Gazyvaro hjá öllum undirhópum barna við langvinnu eitilfrumuhvítblæði og hnútóttu eitilfrumuæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Líkan til þýðisgreininga á lyfjahvörfum var hannað til að greina lyfjahvarfagögn frá 469 sjúklingum með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð, 342 sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði og 130 sjúklingum með DLBCL-eitilfrumuæxli (diffuse large B-cell lymphoma), sem fengu obinutuzumab í rannsóknum á stigi I, II og III, eitt sér eða ásamt krabbameinslyfjum.

Frásög

Obinutuzumab er gefið í æð og frásög á því ekki við. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öðrum íkomuleiðum. Áætlað gildi C_{max} eftir innrennsli á degi 1 í lotu 6 hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði var samkvæmt líkaninu til þýðisgreininga á lyfjahvörfum 465,7 µg/ml og gildi $AUC(\tau)$ var 8961 µg•d/ml, en hjá sjúklingum með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð var áætlað gildi C_{max} 539,3 µg/ml og gildi $AUC(\tau)$ var 10956 µg•d/ml.

Dreifing

Eftir gjöf í æð nálgast dreifingarrúmmál miðhólfs (2,98 l hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði og 2,97 hjá sjúklingum með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-

gerð) rúmmál sermis, sem bendir til þess að dreifing takmarkist að mestu leyti við plasma og millifrumuvökva.

Umbrot

Umbrot obinutuzumab hefur ekki verið rannsakað sérstaklega. Brotthvarf mótefna verður einkum við niðurbrot þeirra.

Brotthvarf

Úthreinsun obinutuzumab var u.þ.b. 0,11 l/dag hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði og 0,08 l/dag hjá sjúklingum með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð og var miðgildi $t_{1/2}$ fyrir brotthvarf 26,4 dagar hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði og 36,8 dagar hjá sjúklingum með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð. Brotthvarf obinutuzumab verður með tveimur samhliða úthreinsunarleiðum, línulegri leið og ólínulegri leið sem breytist með tímanum. Við upphafsmeðferð er ólínulega úthreinsunarleiðin ráðandi og sér því um mest af úthreinsuninni. Þegar meðferð er haldið áfram dregur úr vægi þessarar leiðar og línulega úthreinsunarleiðin verður ráðandi. Þetta bendir til markstýrðra afdrifa lyfsins (target mediated drug disposition, TMDD), þar sem upphafleg ofgnótt CD20-frumna veldur hraðri fjarlægingu obinutuzumab úr blóðrás. Eftir að meirihluti CD20-frumna hefur bundist obinutuzumab er vægi TMDD í lyfjahvörfum hins vegar minnkað.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Við þýðisgreiningu á lyfjahvörfum reyndist kyn vera skýribreyta (covariate), sem skýrir að hluta til breytileika milli sjúklinga, en úthreinsun við jafnvægi var 22% meiri og dreifingarrúmmál 19% stærra hjá körlum. Niðurstöður úr þýðisgreiningunni sýndu þó að ekki er marktækur munur á útsetningu (hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði er áætlað miðgildi AUC í lotu 6 11.282 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ og áætlað miðgildi C_{max} er 578,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ hjá konum, en áætlað miðgildi AUC er 8.451 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ og áætlað miðgildi C_{max} er 432,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ hjá körlum, en hjá sjúklingum með hægfara eitilfrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð er áætlað miðgildi AUC í lotu 6 13.172 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ og áætlað miðgildi C_{max} 635,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ hjá konum, en miðgildi AUC er 9,769 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ og miðgildi C_{max} er 481,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ hjá körlum), sem bendir til þess að ekki sé ástæða til að breyta skömmtum eftir kyni.

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum obinutuzumab sýndi að aldur hafði ekki áhrif á lyfjahvörf obinutuzumab. Enginn marktækur munur sást á lyfjahvörfum obinutuzumab hjá sjúklingum <65 ára ($n=375$), sjúklingum á bilinu 65-75 ára ($n=265$) og sjúklingum >75 ára ($n=171$).

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum obinutuzumab hjá börnum.

Skert nýrnastarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum obinutuzumab sýndi að kreatínínúthreinsun hefur ekki áhrif á lyfjahvörf obinutuzumab. Lyfjahvörf obinutuzumab hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCl) 50-89 ml/mín. $n=464$) eða miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi (CrCl 30-49 ml/mín. $n=106$) voru svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/mín. $n=383$). Gögn um lyfjahvörf hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl 15-29 ml/mín.) eru takmörkuð ($n=8$) og því er ekki hægt að veita skammtaráðleggingar fyrir þann hóp.

Skert lifrarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum obinutuzumab.

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif obinutuzumab á frjósemi hjá dýrum. Í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta hjá cynomolgus öpum hafði obinutuzumab engin skaðleg áhrif á æxlunarfæri karl- eða kvendýra.

Nánari rannsókn á eituráhrifum á þroskun fyrir og eftir fæðingu (enhanced pre and postnatal development (ePPND) toxicity study) hjá þunguðum cynomolgus öpum sýndi engin merki um vanskapandi áhrif. Vikuleg skömmun obinutuzumabs frá degi 20 eftir getnað fram að fæðingu leiddi þó til algers skorts á B-eitilfrumum hjá apaungum, við vikulega skammta obinutuzumabs í æð sem námu 25 og 50 mg/kg (2-5 sinnum klínísk útsetning, miðað við C_{max} og AUC). Útsetning ungvíðis á degi 28 eftir fæðingu bendir til þess að obinutuzumab komist yfir blóð-fylgju þröskuld. Þéttni í sermi ungvíðis á degi 28 eftir fæðingu var svipuð og í sermi mæðra, en þéttni í mjólk á sama degi var mjög lítil (minni en 0,5% af þéttni í sermi sömu mæðra), sem bendir til þess að ungvíðið hafi verið útsett fyrir lyfinu í móðurkviði. B-frumur náðu aftur eðlilegum fjölda og starfsemi ónæmiskerfisins komst í eðlilegt horf innan 6 mánaða eftir fæðingu.

Í 26 vikna rannsókn hjá cynomolgus öpum komu fram ofnæmisviðbrögð og voru þau talin vera af völdum þess að manngerð mótefni voru metin framandi í cynomolgus öpum (0,7-6 sinnum klínísk útsetning, miðað við C_{max} og AUC við jafnvægi eftir gjöf vikulegra skammta sem námu 5, 25 og 50 mg/kg). Meðal einkenna voru bráð bráðaofnæmis- eða óþolseinkenni og aukin tíðni almennra bólgueinkenna og íferðar sem samrýmist ofnæmisviðbrögðum af völdum mótefnafléttna (immune-complex mediated hypersensitivity reactions) svo sem slagæðabólga (arteritis)/slagæðahýðisbólga (periarteritis), gauklabólga í nýrum og bólgu í himnum eða yfirborði vefja (serosal/adventitial inflammation). Þessi viðbrögð leiddu til þess að hætt var að gefa 6 af 36 dýrum sem fengið höfðu obinutuzumab á skömmunar- og endurheintartímabilinu lyfið fyrir en áætlað hafði verið; breytingarnar gengu til baka að hluta til. Hjá mönnum hefur ekki orðið vart við nein eituráhrif á nýru sem hafa orsakatengsl við notkun obinutuzumab.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidín
Histidín hýdróklóríð einhýdrat
Trehalósa tvíhýdrat
Poloxamer 188
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

3 ár.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lyfsins eftir þynningu í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð lausn fyrir stungulyf í þéttinni 0,4 mg/ml til 20 mg/ml í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C og síðan í 48 klukkustundir (þ.m.t. innrennslítími) við ≤30°C.

Frá örverufræðilegum sjónarhóli á að nota tilbúna innrennslislausn tafarlaust. Ef það er ekki gert er geymslutími hennar við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt

ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema þynning hafi verið gerð við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

40 ml af þykkni í 50 ml hettuglasi (úr glæru gleri af tegund I) með tappa (úr bútýlgúmmí). Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þynningarleiðbeiningar

Heilbrigðisstarfsmaður á að útbúa Gazyvaro að viðhafðri smitgát. Hristið ekki hettuglasið. Nota á sæfða sprautunál og sprautu til að útbúa Gazyvaro.

Fyrir meðferðarlotur 2 – 6 við langvinnu eítílfrumuhvítblæði og allar meðferðarlotur við hnúttóttu eítílfrumuæxli

Draga á upp 40 ml af þykkni úr hettuglasinu og þynna í innrennslispokum úr pólývínýlklóríði (PVC) eða pólýólefini án PVC sem innihalda 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð lausn fyrir stungulyf.

Eingöngu fyrir meðferðarlotu 1 við langvinnu eítílfrumuhvítblæði

Til að tryggja aðgreiningu þeirra tveggja innrennslispoka sem notaðir eru fyrir upphaflega 1.000 mg skammtinn, er ráðlagt að nota misstóra poka til að aðgreina 100 mg skammtinn fyrir lotu 1, dag 1 og 900 mg skammtinn fyrir lotu 1, dag 1 (framhald) eða dag 2. Til að útbúa þessa tvo innrennslispoka á að draga upp 40 ml af þykkni úr hettuglasinu og þynna 4 ml í 100 ml innrennslispoka úr PVC eða pólýólefini án PVC, en þá 36 ml sem eftir eru í 250 ml innrennslispoka, og eiga pokarnir að vera úr PVC eða pólýólefini án PVC og innihalda 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð lausn fyrir stungulyf. Merkið hvorn poka greinilega. Sjá geymsluskilyrði innrennslispoka í kafla 6.3.

Skammtur af Gazyvaro sem á að gefa	Rúmmál af Gazyvaro þykkni sem draga þarf upp	Stærð innrennslispoka úr PVC eða pólýólefini
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1.000 mg	40 ml	250 ml

Ekki á að nota aðrar þynningarlausnir, svo sem glúkósalausn (5%) (sjá kafla 6.2).

Blanda á lausnina með því að hvolfa pokanum varlega til að forðast að lausnin freyði um of. Ekki má hrista eða frysta þynnta lausnina.

Skoða á lyf til gjafar í æð með tilliti til agna eða mislitunar áður en þau eru gefin.

Ekki hefur orðið vart við neinn ósamrýmanleika milli Gazyvaro í þéttni á bilinu 0,4 mg/ml til 20 mg/ml eftir þynningu Gazyvaro í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð lausn fyrir stungulyf og:

- innrennslispoka úr PVC, pólýetýleni (PE), pólýprópýleni eða pólýólefini
- innrennslisbúnaðar úr PVC, pólýúretani (PUR) eða PE

- viðbótarsúbúnaðar sem tengdur er innrennisslögum og er með yfirborð úr pólýetersúlfóni (PES) sem er í snertingu við lyfið, 3 rása innrennislöka úr pólýkarbonati (PC) eða æðaleggja úr pólýeterúretani (PEU).

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/937/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. júlí 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. apríl 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
ÞÝSKALAND

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Gazyvaro 1.000 mg innrennslisþykkni, lausn
obinutuzumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 40 ml hettuglas af þykkni inniheldur 1.000 mg af obinutuzumab, sem jafngildir þéttni sem
nemur 25 mg/ml fyrir þynningu.

3. HJÁLPAEFNI

Histidín
Histidín hýdróklóríð einhýdrat
Trehalósa tvíhýdrat
Poloxamer 188
Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1.000 mg/40 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Hristið ekki hettuglasið.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/937/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gazyvaro 1.000 mg innrennslisþykkni, lausn
obinutuzumab
Til notkunar í æð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1.000 mg/40 ml

6. ANNÆÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Gazyvaro 1.000 mg innrennslisþykkni, lausn obinutuzumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Gazyvaro og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Gazyvaro
3. Hvernig nota á Gazyvaro
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Gazyvaro
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Gazyvaro og við hverju það er notað

Hvað er Gazyvaro?

Gazyvaro inniheldur virka efnið obinutuzumab, sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast einstofna mótefni. Mótefni virka með því að festa sig við ákveðin „skotmörk“ í líkamanum.

Til hvers er Gazyvaro notað?

Hægt er að nota Gazyvaro við tveimur tegundum krabbameins hjá fullorðnum:

- **Langvinnt eítílfrumuhvítblæði**
 - Gazyvaro er notað handa sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð við langvinnu eítílfrumuhvítblæði og eru með aðra sjúkdóma sem gera það að verkum að ólíklegt er að þeir þoli fullan skammt af öðru krabbameinslyfi sem nefnist fludarabin.
 - Gazyvaro er notað ásamt öðru krabbameinslyfi sem nefnist chlorambucil.
- **Hnútótt eítílfrumuæxli**
 - Gazyvaro er notað handa sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð við hnútóttu eítílfrumuæxli.
 - Gazyvaro er notað handa sjúklingum sem hafa fengið a.m.k. eina fyrri meðferð með lyfi sem nefnist ritúxímab og þar sem sjúkdómurinn kom aftur eða versnaði meðan á þeirri meðferð stóð eða eftir að henni lauk.
 - Í upphafi meðferðar við hnútóttu eítílfrumuæxli er Gazyvaro notað ásamt öðrum krabbameinslyfjum.
 - Eftir það er hægt að nota Gazyvaro eitt sér í allt að 2 ár sem viðhaldsmeðferð.

Hvernig verkar Gazyvaro?

- Langvinnt eítílfrumuhvítblæði og hnútótt eítílfrumuæxli eru krabbameinsgerðir í hvítum blóðkornum sem nefnast B-eítílfrumur. Sjúkar B-eítílfrumur fjölga sér of hratt og lifa of lengi. Gazyvaro binst sameindum á yfirborði sjúkra B-eítílfrumna og veldur dauða þeirra.
- Þegar sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði eða hnútótt eítílfrumuæxli er gefið Gazyvaro ásamt öðrum krabbameinslyfjum seinkar það versnun sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að nota Gazyvaro

Ekki má nota Gazyvaro:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir obinutuzumab eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert í vafa skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið Gazyvaro.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Gazyvaro er notað ef:

- þú ert með sýkingu, eða hefur fengið langvarandi eða endurteknar sýkingar
- þú hefur einhvern tímann notað eða þér verið gefin lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (svo sem krabbameinslyf eða ónæmisbælandi lyf)
- þú notar lyf við of háum blóðþrýstingi eða blóðþynningarlyf – lækinn gæti þurft að breyta því hvernig þú notar þau
- þú hefur einhvern tímann fengið hjartakvilla
- þú hefur einhvern tímann fengið heilakvilla (svo sem minnisvandamál, vandamál við hreyfingu eða skynjun tilfinninga í líkamanum, sjónvandamál)
- þú hefur einhvern tímann fengið öndunarerfiðleika eða lungnakvilla
- þú hefur einhvern tímann fengið lifrabólgu B
- þú þarft eða veist að þú gætir bráðlega þurft að fá bólusetningu.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið Gazyvaro.

Fylgstu vel með eftirtöldum aukaverkunum:

Gazyvaro getur valdið alvarlegum aukaverkunum sem þú þarft að láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita af tafarlaust. Meðal þeirra eru:

Innrennslistengd viðbrögð

- Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef þú finnur fyrir einhverjum þeirra innrennslistengdu viðbrögðum sem talin eru upp efst í kafla 4. Innrennslistengd viðbrögð geta komið fram meðan á innrennsli stendur eða allt að 24 klukkustundum eftir innrennslið.
- Ef þú færð innrennslistengd viðbrögð gætir þú þurft á annarri meðferð að halda eða nauðsynlegt gæti verið að hægja á innrennslinu eða stöðva það. Þegar einkennin hætta eða batna er hægt að halda innrennslinu áfram. Líklegra er að þessi viðbrögð komi fram við fyrsta innrennsli. Ef þú færð mikil innrennsli viðbrögð gæti lækinn ákveðið að hætta meðferð með Gazyvaro.
- Fyrir hvert innrennsli Gazyvaro verða þér gefin lyf sem draga úr hugsanlegum innrennslistengdum viðbrögðum og æxlislýsuheilkenni. Æxlislýsuheilkenni er hugsanlega lífshættulegur fylgikvilli sem stafar af efnabreytingum í blóðinu vegna niðurbrots deyjandi krabbameinsfrumna (sjá kafla 3).

Ágeng fjölbreyttra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

- PML er mjög sjaldgæf og lífshættuleg heilasýking, sem tilkynnt hefur verið um í tengslum við notkun Gazyvaro.
- Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef þú finnur fyrir minnistapi, vandamálum við að tala, vandamálum við gang eða sjónvandamálum.
- Ef þú varst með einhver þessara einkenna áður en þú fékkst meðferð með Gazyvaro skaltu segja læknum tafarlaust frá því ef þú tekur eftir því að þau breytist. Þú gætir þurft á meðferð að halda.

Sýkingar

- Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef þú færð einhver einkenni sýkinga eftir meðferð þína með Gazyvaro (sjá „Sýkingar“ í kafla 4).

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum eða unglungum yngri en 18 ára Gazyvaro. Það er vegna þess að ekki liggja fyrir upplýsingar um notkun þess hjá þessum aldurshópum.

Notkun annarra lyfja samhliða Gazyvaro

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurta lyf.

Meðganga

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skalt þú láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita. Þau munu aðstoða þig við að meta ávinning þinn af því að halda áfram meðferð með Gazyvaro og áhættuna fyrir barnið.
- Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef þú verður þunguð meðan þú færð meðferð með Gazyvaro. Það er nauðsynlegt, þar sem meðferð með Gazyvaro getur haft áhrif á heilsu þína eða barnsins.

Brjóstgjöf

- Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Gazyvaro stendur eða í 18 mánuði eftir að meðferð með Gazyvaro er hætt. Það er vegna þess að lítið magn af lyfinu getur borist í brjóstamjólk þína.

Getnaðarvarnir

- Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan þú færð meðferð með Gazyvaro.
- Haltu áfram að nota örugga getnaðarvörn í 18 mánuði eftir að meðferð með Gazyvaro er hætt.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Gazyvaro hafi áhrif á hæfni þína til þess að aka, hjóla eða stjórna vélum eða tækjum. Ef þú færð innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4) ættir þú þó ekki að aka, hjóla eða stjórna vélum eða tækjum fyrir en þau eru liðin hjá.

3. Hvernig nota á Gazyvaro

Hvernig er Gazyvaro gefið?

Læknir með reynslu af slíkri meðferð mun gefa þér Gazyvaro. Lyfið er gefið í bláæð með dreypi (innrennsli í bláæð) á nokkrum klukkustundum.

Meðferð með Gazyvaro

Langvinnt eítílfrumuhvítblæði

- Þú munt fá 6 meðferðarlotur með Gazyvaro ásamt öðru krabbameinslyfi sem nefnist chlorambucil. Hver lota stendur í 28 daga.
- Á degi 1 í hverri lotu munt þú fá hluta af fyrsta 100 mg skammtinum af Gazyvaro mjög hægt. Læknirinn/hjúkrunarfræðingurinn mun fylgjast vandlega með því hvort þú færð innrennslistengd viðbrögð.
- Ef þú færð engin innrennslistengd viðbrögð eftir þennan hluta af fyrsta skammtinum gætir þú fengið afganginn af fyrsta skammtinum (900 mg) sama dag.
- Ef þú færð innrennslistengd viðbrögð eftir þennan hluta af fyrsta skammtinum munt þú fá afganginn af fyrsta skammtinum á degi 2.

Hér fyrir neðan er dæmigerð meðferðaráætlun.

Meðferðarlota 1 – í henni eru þrír skammtar af Gazyvaro á 28 dögum:

- Dagur 1 – hluti af fyrsta skammtinum (100 mg)
- Dagur 2 eða dagur 1 (framhald) – afgangurinn af fyrsta skammtinum (900 mg)
- Dagur 8 – fullur skammtur (1.000 mg)
- Dagur 15 – fullur skammtur (1.000 mg)

Meðferðarlotur 2, 3, 4, 5 og 6 – í þeim er aðeins einn skammtur af Gazyvaro á 28 dögum:

- Dagur 1 – fullur skammtur (1.000 mg).

Hnúttótt eítílfrumuæxli

- Þú munt fá 6 eða 8 meðferðarlotur með Gazyvaro ásamt öðrum krabbameinslyfjum - hver lota stendur í 28 eða 21 dag, eftir því hvaða önnur krabbameinslyf eru gefin ásamt Gazyvaro.
- Þessari undirbúningsmeðferð er fylgt eftir með viðhaldsmeðferð – meðan á henni stendur munt þú fá Gazyvaro á 2 mánaða fresti í allt að 2 ár, meðan sjúkdómurinn versnar ekki. Læknirinn mun ákveða hvort þú færð viðhaldsmeðferð og fer það eftir sjúkdómsástandi þínu eftir upphaflegu meðferðarloturnar.
- Hér fyrir neðan er dæmigerð meðferðaráætlun.

Upphafsméðferð

Meðferðarlota 1 – í henni eru þrír skammtar af Gazyvaro á 28 eða 21 degi, eftir því hvaða önnur krabbameinslyf eru gefin ásamt Gazyvaro:

- Dagur 1 – fullur skammtur (1.000 mg)
- Dagur 8 – fullur skammtur (1.000 mg)
- Dagur 15 – fullur skammtur (1.000 mg).

Meðferðarlotur 2-6 eða 2-8 – í þeim er aðeins einn skammtur af Gazyvaro á 28 eða 21 degi, eftir því hvaða önnur krabbameinslyf eru gefin ásamt Gazyvaro:

- Dagur 1 – fullur skammtur (1.000 mg).

Viðhaldsméðferð

- Fullur skammtur (1.000 mg) á 2 mánaða fresti í allt að 2 ár, meðan sjúkdómurinn versnar ekki.

Lyf sem gefin eru fyrir hvert innrennsli

Fyrir hvert innrennsli Gazyvaro munt þú fá lyf til að draga úr líkum á að þú fái innrennslistengd viðbrögð eða æxlislýsuheilkenni. Meðal þeirra geta verið:

- vökvar
- hitalækkandi lyf
- verkjalyf
- lyf sem draga úr bólgu (barksterar)
- lyf sem draga úr ofnæmisviðbrögðum (and-histamín)
- lyf til að koma í veg fyrir æxlislýsuheilkenni (svo sem allopurinol).

Ef þú missir af meðferð með Gazyvaro

Ef þú missir af lyfjagjöf á tilsettum tíma skaltu ákveða annan tíma eins fljótt og kostur er. Það er nauðsynlegt vegna þess að til þess að þetta lyf virki eins vel og kostur er, er mikilvægt að fylgja skammtaáætlun.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við notkun lyfsins:

Alvarlegar aukaverkanir

Innrennslistengd viðbrögð

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust ef þú færð einhver eftirtalinn einkenna meðan á innrennsli stendur eða í allt að 24 klukkustundir eftir innrennsli:

Oftast hefur verið tilkynnt um:

- ógleði
- þreytu
- sundl
- höfuðverk
- niðurgang
- hita, hitaþot eða kuldahroll
- uppköst
- mæði
- lágan eða háan blóðþrýsting
- mjög hraðan hjartslátt
- óþægindi fyrir brjósti

Sjaldnar hefur verið tilkynnt um:

- óreglulegan hjartslátt
- þota í koki eða öndunarvegi
- hvæsandi öndunarhljóð, öndunarerfiðleika, þyngsli fyrir brjósti eða ertingu í hálsi

Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef þú finnur fyrir einhverjum ofantalinna viðbrögðum.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga

PML er lífshættuleg heilasýking, sem örsjaldan hefur verið tilkynnt um í tengslum við notkun Gazyvaro.

Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef þú finnur fyrir

- minnistapi
- vandamálum við tal
- vandamálum við gang
- sjónvandamálum

Ef þú varst með einhver þessara einkenna áður en þú fékkst meðferð með Gazyvaro skaltu segja læknum tafarlaust frá því ef þú tekur eftir því að þau breytist. Þú gætir þurft á meðferð að halda.

Sýkingar

Þú gætir verið líklegri til að fá sýkingu meðan á meðferð með Gazyvaro stendur eða eftir að henni lýkur. Oft er þar um að ræða kvef, en dæmi eru um alvarlegri sýkingar. Einnig hefur verið tilkynnt um endurkomu lifrarsjúkdómsins lifrabólgu B hjá sjúklingum sem áður hafa fengið lifrabólgu B.

Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef þú færð einhver einkenni sýkinga meðan á meðferð með Gazyvaro stendur eða eftir að henni lýkur. Meðal þeirra eru:

- hiti
- hósti
- brjóstverkur
- þreyta
- sársaukafull útbrot
- eymsli í hálsi
- sviði við þvaglát
- máttleysi og almenn vanlíðan

Láttu lækinn vita ef þú varst með sögu um langvinnar eða endurkomnar sýkingar áður en þú fékkst meðferð með Gazyvaro.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna aukaverkana:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10)

- hiti
- lungnasýking
- höfuðverkur
- liðverkir, bakverkir
- máttleysistilfinning
- þreytutilfinning
- verkir í handleggjum og fótleggjum
- niðurgangur, hægðatregða
- svefnleysi
- hárlós, kláði
- sýkingar í þvagrás, bólga í nefi og koki, ristill

- breytingar á blóðprófum:
 - blóðleysi (minnkaður fjöldi rauðra blóðkorna)
 - minnkaður fjöldi allra tegunda hvíttra blóðfrumna (samanlagt)
 - minnkaður fjöldi daufkyrninga (tegund hvíttra blóðkorna)
 - minnkaður fjöldi blóðflagna (tegund blóðfrumna sem hjálpar til við blóðstorknun)
- sýkingar í efri hluta öndunarfæra (í nefi, koki, barkakýli og ennisholum), hósti

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)

- áblástur
- þunglyndi, kvíði
- flensa (inflúensa)
- þyngdaraukning
- nefrennsli eða nefstífla
- exem
- verkur í munni eða koki
- vöðva- og beinverkir í brjósti
- húðkrabbamein (flöguþekjukrabbamein, grunnfrumukrabbamein)
- beinverkir
- óreglulegur hjartsláttur (gáttatif)
- vandamál við þvagliát, þvagleki
- hár blóðþrýstingur
- meltingarvandamál (t.d. brjóstsviði), gyllinæð
- breytingar á blóðprófum:
 - minnkaður fjöldi eitilfrumna (tegund hvíttra blóðfrumna), hiti í tengslum við lítinn fjölda daufkyrninga (tegund hvíttra blóðfrumna)
 - aukin þéttni kalíums, fosfats eða þvagsýru – sem getur valdið nýrnakvillum (hluti æxlislýsuheilkennis)
 - minnkuð þéttni kalíums
- gat á maga eða þörmum (rof á meltingarvegi, einkum í tilvikum þar sem krabbameinið hefur áhrif á meltingarveginn)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- óeðlileg blóðstorknun, þ.m.t. alvarlegur kvilli með myndun blóðtappa víða í líkamanum (blóðstorkusótt)

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú finnur fyrir einhverjum ofantalinna aukaverkana.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Gazyvaro

Gazyvaro er geymt hjá heilbrigðisstarfsfólki á spítalanum. Geymsluskilyrði eru eftirfarandi:

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Geymið í látið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Heilbrigðisstarfsfólk mun farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Gazyvaro inniheldur

- Virka innihaldsefnið er obinutuzumab: 1.000 mg/40 ml í hverju hettuglasi sem svarar til 25 mg/ml fyrir þynningu.
- Önnur innihaldsefni eru histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, trehalósa tvíhýdrat, poloxamer 188 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Gazyvaro og pakkningastærðir

Gazyvaro innrennslisþykkni, lausn er litlaus eða brúnleitur vökvi. Gazyvaro er fánlegt í pakkningum sem innihalda 1 hettuglas úr gleri.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Skammtar

Gefa á Gazyvaro undir nánu eftirliti reynds læknis, við aðstæður þar sem allur búnaður til endurlífgunar er tiltækur tafarlaust.

Fyrirbyggjandi meðferð og lyfjaforgjöf fyrir æxlislýsuheilkenni (tumor lysis syndrome)

Sjúklingar með mikla æxlisbyrði (tumour burden) og/eða mikinn fjölda eítílfrumna í blóði ($> 25 \times 10^9/l$) og/eða skerta nýrnastarfsemi ($CrCl < 70$ ml/mín.) eru taldir vera í hættu á að fá æxlislýsuheilkenni og á að veita þeim fyrirbyggjandi meðferð. Fyrirbyggjandi meðferð á að felast í nægri vökvagjöf og gjöf lyfja sem hamla myndun þvagsýru (t.d. allopurinol), eða annarri viðeigandi meðferð svo sem með úrat oxídasa (t.d. *rasburicase*), hefja á meðferð 12-24 klukkustundum fyrir upphaf innrennslis Gazyvaro samkvæmt hefðbundnu verklagi. Á fyrstu dögum meðferðarinnar á að fylgjast vandlega með öllum sjúklingum sem taldir eru vera í hættu, með sérstakri áherslu á nýrnastarfsemi og þéttni kalíums og þvagsýru. Fylgja á öðrum leiðbeiningum í samræmi við hefðbundið verklag.

Fyrirbyggjandi og lyfjaforgjöf við innrennslisengdum viðbrögðum (IRRs)

Lyfjaforgjöf til að draga úr hættu á innrennslisengdum viðbrögðum er lýst í töflu 1. Lyfjaforgjöf með barksterum er ráðlögð hjá sjúklingum með hnútótt eítílfrumuæxli og skylda hjá sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði í fyrstu meðferðarlotu (sjá töflu 1). Gefa á lyfjaforgjöf við síðari innrennsli og aðra lyfjaforgjöf eins og lýst er hér fyrir neðan.

Lágþrýstingur, sem er einkenni innrennslisengdra viðbragða, getur komið fram meðan á innrennsli Gazyvaro í bláæð stendur. Því á að íhuga að sleppa gjöf lyfja gegn háþrýstingi í 12 klukkustundir fyrir hvert innrennsli Gazyvaro, meðan á því stendur og í eina klukkustund eftir lyfjagjöfina.

Tafla 1 Lyfjaforgjöf sem gefa á fyrir innrennsli Gazyvaro til að draga úr hættu á innrennslistengdum viðbrögðum hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði og hnútótt eitilfrumuæxli

Dagur í meðferðarlotu	Sjúklingar sem þurfa lyfjaforgjöf	Lyfjaforgjöf	Lyfjagjöf
Lota 1: Dagur 1 fyrir langvinnt eitilfrumuhvítblæði og hnútótt eitilfrumuæxli	Allir sjúklingar	Barksterar í æð ^{1,4} (skylda fyrir langvinnt eitilfrumuhvítblæði, ráðlagt fyrir hnútótt eitilfrumuæxli)	Lokið a.m.k. 1 klukkustund fyrir innrennsli Gazyvaro
		Verkja- og hitastillandi lyf til inntöku ²	A.m.k. 30 mínútum fyrir innrennsli Gazyvaro
		And-histamín ³	
Lota 1: Dagur 2 eingöngu fyrir langvinnt eitilfrumuhvítblæði	Allir sjúklingar	Barksterar í æð ¹ (skylda)	Lokið a.m.k. 1 klukkustund fyrir innrennsli Gazyvaro
		Verkja- og hitastillandi lyf til inntöku ²	A.m.k. 30 mínútum fyrir innrennsli Gazyvaro
		And-histamín ³	
Öll síðari innrennsli fyrir langvinnt eitilfrumuhvítblæði og hnútótt eitilfrumuæxli	Sjúklingar sem ekki fengu innrennslistengd viðbrögð við fyrra innrennsli	Verkja- og hitastillandi lyf til inntöku ²	A.m.k. 30 mínútum fyrir innrennsli Gazyvaro
	Sjúklingar sem fengu innrennslistengd viðbrögð af stigi 1 eða 2 við fyrra innrennsli	Verkja- og hitastillandi lyf til inntöku ² And-histamín ³	
	Sjúklingar sem fengu innrennslistengd viðbrögð af stigi 3 við fyrra innrennsli EÐA sjúklingar með fjölda eitilfrumna $>25 \times 10^9/l$ fyrir næstu meðferð	Barksterar í æð ^{1,4}	Lokið a.m.k. 1 klukkustund fyrir innrennsli Gazyvaro
		Verkja- og hitastillandi lyf til inntöku ² And-histamín ³	A.m.k. 30 mínútum fyrir innrennsli Gazyvaro

¹ 100 mg af prednisoni/prednisoloni eða 20 mg af dexamethasoni eða 80 mg af methylprednisoloni. Ekki á að nota hydrocortison, þar sem það hefur ekki reynst vel til að draga úr tíðni innrennslistengdra viðbragða.

² t.d. 1.000 mg af acetaminophen/paracetamóli

³ t.d. 50 mg af diphenhydramini

⁴ ef meðferð sem inniheldur barkstera er veitt sama dag og Gazyvaro er gefið er hægt að gefa barkstera til inntöku ef þeir eru gefnir a.m.k. 60 mínútum á undan Gazyvaro og þarf þá ekki að gefa lyfjaforgjöf með barksterum í æð.

Skammtar

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði (gefið ásamt chlorambucili¹)

Ráðlagðir skammtar af Gazyvaro þegar lyfið er gefið ásamt chlorambucili við langvinnu eitilfrumuhvítblæði eru sýndir í töflu 2.

Lota 1

Ráðlagður skammtur af Gazyvaro þegar lyfið er gefið ásamt chlorambucili er 1.000 mg sem gefin eru á degi 1 og degi 2 (eða sem framhaldslyfjagjöf á degi 1) og á degi 8 og degi 15 í fyrstu 28 daga meðferðarlotunni.

Útbúa á tvo innrennslispoka fyrir innrennsli á dögum 1 og 2 (100 mg á degi 1 og 900 mg á degi 2). Ef fyrri pokinn er gefinn án þess að innrennslisraða sé breytt eða innrennsli rofið má gefa síðari pokann seinna sama dag (óþarfi að bíða með skammtinn, ekki þarf að endurtaka lyfjaforgjöf), svo framarlega sem nægur tími er til þess, aðstaða er fyrir hendi og eftirliti læknis verður við komið allan tímann meðan á innrennslinu stendur. Ef gera þarf breytingar á innrennslisraða eða rjúfa innrennslið meðan fyrstu 100 mg eru gefin verður að gefa síðari pokann daginn eftir.

Lotur 2 - 6

Ráðlagður skammtur af Gazyvaro þegar lyfið er gefið ásamt chlorambucili er 1.000 mg sem gefin eru á degi 1 í hverri lotu.

Tafla 2 Skammtar af Gazyvaro sem gefa á í 6 meðferðarlotum sem hver stendur í 28 daga hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Lota	Meðferðardagur	Skammtur af Gazyvaro
Lota 1	Dagur 1	100 mg
	Dagur 2 (eða Dagur 1, framhald)	900 mg
	Dagur 8	1.000 mg
	Dagur 15	1.000 mg
Lotur 2 – 6	Dagur 1	1.000 mg

¹Skammtar af chlorambucili eru 0,5 mg/kg líkamspýngdar til inntöku á degi 1 og degi 15 í öllum meðferðarlotum

Meðferðarlengd

Sex meðferðarlotur, sem hver stendur í 28 daga.

Hnúttótt eitilfrumuæxli

Ráðlagðir skammtar af Gazyvaro þegar lyfið er gefið ásamt krabbameinslyfjum við hnúttóttu eitilfrumuæxli eru sýndir í töflu 3.

Sjúklingar með hnúttótt eitilfrumuæxli sem ekki hefur áður verið meðhöndlað

Upphafsméðferð (ásamt krabbameinslyfjum²)

Gefa á Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum sem hér segir:

- Sex 28-daga lotur ásamt bendamustíni² eða
- Sex 21-dags lotur ásamt cýklófosfamíði, doxórubicíni, vincristíni og prednisólóni (CHOP), fylgt eftir af 2 viðbótarlotum með Gazyvaro einu sér eða
- Átta 21-dags lotur ásamt cýklófosfamíði, vincristíni og prednisóni/prednisólóni/metýlprednisólóni (CVP).

Viðhaldsméðferð

Sjúklingar sem sýna algera svörun eða hlutasvörun við upphafsméðferð með Gazyvaro ásamt krabbameinslyfjum eiga að halda áfram að fá viðhaldsméðferð með 1.000 mg af Gazyvaro einu sér á 2 mánaða fresti í 2 ár eða þar til sjúkdómurinn versnar (hvor áfanginn sem næst fyrir).

Sjúklingar með hnútótt eitilfrumuæxli sem ekki svöruðu meðferð með ritúximabi eða samsettri meðferð sem innihélt rituximab, eða versnaði meðan á slíkri meðferð stóð eða á fyrstu 6 mánuðum eftir að henni lauk.

Upphafsméðferð (ásamt bendamustíni²)

Gefa á Gazyvaro í sex 28-daga lotum ásamt bendamustíni².

Viðhaldsméðferð

Sjúklingar sem sýna algebra svörun eða hlutasvörun við upphafsméðferð (þ.e. fyrstu 6 meðferðarlotunum) með Gazyvaro ásamt bendamustíni eða eru með stöðugan sjúkdóm eiga að halda áfram að fá viðhaldsméðferð með 1.000 mg af Gazyvaro einu sér einu sinni á 2 mánaða fresti í 2 ár eða þar til sjúkdómurinn versnar (hvor áfanginn sem næst fyrr).

Tafla 3 Hnútótt eitilfrumuæxli: Skammtar af Gazyvaro sem gefa á meðan á upphafsméðferð stendur og fylgt er eftir með viðhaldsméðferð

Lota	Meðferðardagur	Skammtur af Gazyvaro
Lota 1	Dagur 1	1.000 mg
	Dagur 8	1.000 mg
	Dagur 15	1.000 mg
Lotur 2–6 eða 2-8	Dagur 1	1.000 mg
Viðhaldsméðferð	Á 2 mánaða fresti í 2 ár eða þar til sjúkdómurinn versnar (hvor áfanginn sem næst fyrr)	1.000 mg

² Bendamustín 90 mg/m²/dag skammtur er gefinn í æð á degi 1 og 2 í öllum meðferðarlotum (lotur 1-6), CHOP og CVP er samkvæmt staðlaðri lyfjameðferð

Meðferðarlengd

Upphafsméðferð sem stendur í u.þ.b. sex mánuði (sex meðferðarlotur með Gazyvaro, sem hver stendur í 28 daga ef lyfið er gefið ásamt bendamustíni, eða átta meðferðarlotur með Gazyvaro, sem hver stendur í 21 dag ef lyfið er gefið ásamt CHOP eða CVP), fylgt eftir með viðhaldsméðferð á 2 mánaða fresti í 2 ár eða þar til sjúkdómurinn versnar (hvor áfanginn sem næst fyrr).

Lyfjagjöf

Gazyvaro er til notkunar í bláæð. Gefa á lyfið sem innrennsli í bláæð. Gefa á lyfið með innrennsli í bláæð um sér slöngu eftir þynningu. Ekki má gefa Gazyvaro með hraðri inndælingu í bláæð eða sem hleðsluskammt.

Sjá upplýsingar um þynningu Gazyvaro fyrir gjöf hér fyrir neðan.

Leiðbeiningar um innrennslisraða eru í töflum 4-6.

Langvinnt eítílfrumuhvítblæði

Tafla 4 Langvinnt eítílfrumuhvítblæði: Venjulegur innrennslisþraði ef ekki koma fram innrennslisþengd viðbrögð eða ofnæmisviðbrögð og ráðleggingar ef innrennslisþengd viðbrögð komu fram við fyrra innrennslis

Lota	Meðferðardagur	Innrennslisþraði Hægt er að auka innrennslisþraðann ef sjúklingurinn þolir það. Sjá kaflann „Meðferð við innrennslisþengdum viðbrögðum“ varðandi viðbrögð við innrennslisþengdum viðbrögðum.
Lota 1	Dagur 1 (100 mg)	Gefa á 25 mg/klst. í 4 klukkustundir. Ekki á að auka innrennslisþraðann.
	Dagur 2 (eða dagur 1, framhald) (900 mg)	Gefa á 50 mg/klst. ef ekki komu fram innrennslisþengd viðbrögð við fyrra innrennslis. Auka má innrennslisþraðann í 50 mg/klst. skrefum á 30 mínútna fresti, að hámarki í 400 mg/klst. Ef innrennslisþengd viðbrögð komu fram hjá sjúklingnum við fyrra innrennslis á að byrja á að gefa 25 mg/klst. Auka má innrennslisþraðann í allt að 50 mg/klst. skrefum á 30 mínútna fresti, að hámarki í 400 mg/klst.
	Dagur 8 (1.000 mg)	Ef ekki komu fram innrennslisþengd viðbrögð við fyrra innrennslis, sem gefið var með hraðanum 100 mg/klst. eða meira, má hefja innrennslis með hraðanum 100 mg/klst. og auka hann í 100 mg/klst. skrefum á 30 mínútna fresti, að hámarki í 400 mg/klst.
	Dagur 15 (1.000 mg)	
Lotur 2 – 6	Dagur 1 (1.000 mg)	Ef innrennslisþengd viðbrögð komu fram hjá sjúklingnum við fyrra innrennslis á að gefa 50 mg/klst. Auka má innrennslisþraðann í 50 mg/klst. skrefum á 30 mínútna fresti, að hámarki í 400 mg/klst.

Hnúttótt eítílfrumuæxli

Gefa á Gazyvaro með venjulegum innrennslisþraða í lotu 1 (sjá töflu 5). Hjá sjúklingum sem ekki finna fyrir ≥ 3 . stigs innrennslisþengdum viðbrögðum í lotu 1 má gefa Gazyvaro með innrennslis á stuttum tíma (u.þ.b. 90 mínútum) frá og með lotu 2 (sjá töflu 6).

Tafla 5 Hnúttótt eitilfrumuæxli: Venjulegur innrennslishraði og ráðleggingar ef innrennslistengd viðbrögð komu fram við fyrra innrennsli

Lota	Meðferðardagur	Innrennslishraði Hægt er að auka innrennslishraðann ef sjúklingurinn þolir það. Sjá kaflann „Meðferð við innrennslistengdum viðbrögðum“ varðandi viðbrögð við innrennslistengdum viðbrögðum
Lota 1	Dagur 1 (1.000 mg)	Innrennslishraðinn á að vera 50 mg/klst. Auka má hraðann um 50 mg/klst. á 30 mínútna fresti, að hámarki í 400 mg/klst.
	Dagur 8 (1.000 mg)	Ef engin innrennslistengd viðbrögð eða 1. stigs innrennslistengd viðbrögð komu fram við fyrra innrennsli, þar sem lokainnrennslishraði var 100 mg/klst. eða meira, má hefja innrennsli með hraðanum 100 mg/klst. og auka hann um 100 mg/klst. á 30 mínútna fresti, að hámarki í 400 mg/klst.
	Dagur 15 (1.000 mg)	
Lotur 2 – 6 eða 2 – 8	Dagur 1 (1.000 mg)	
Viðhaldsmeðferð	Á 2 mánaða fresti í 2 ár eða þar til sjúkdómurinn versnar (hvor áfanginn sem næst fyrr)	Ef 2. stigs innrennslistengd viðbrögð komu fram hjá sjúklingnum við fyrra innrennsli á að gefa 50 mg/klst. Auka má innrennslishraðann í 50 mg/klst. skrefum á 30 mínútna fresti, að hámarki í 400 mg/klst.

Tafla 6 Hnúttótt eitilfrumuæxli: Hraði innrennslis sem gefið er á stuttum tíma og ráðleggingar ef innrennslitengd viðbrögð komu fram við fyrra innrennslis

Lota	Meðferðardagur	Innrennslishraði Sjá kaflann „Meðferð við innrennslitengdum viðbrögðum“ varðandi viðbrögð við innrennslitengdum viðbrögðum.
Lotur 2 – 6 eða 2 – 8	Dagur 1 (1.000 mg)	Ef engin ≥ 3 . stigs innrennslitengd viðbrögð komu fram í lotu 1: 100 mg/klst. í 30 mínútur, síðan 900 mg/klst í u.þ.b. 60 mínútur.
Viðhaldsmeðferð	Á 2 mánaða fresti í 2 ár eða þar til sjúkdómurinn versnar (hvor áfanginn sem næst fyrr)	Ef 1.-2. stigs innrennslitengd viðbrögð með viðvarandi einkennum eða 3. stigs innrennslitengd viðbrögð komu fram við fyrra innrennslis sem gefið var á stuttum tíma á að gefa næsta innrennslis obinutuzumabs á venjulegum hraða (sjá töflu 5).

Meðferð við innrennslitengdum viðbrögðum (allar ábendingar)

Meðferð við innrennslitengdum viðbrögðum getur krafist þess að gert sé hlé á innrennslinu, dregið úr hraða þess eða meðferð með Gazyvaro sé hætt, eins og lýst er hér fyrir neðan (sjá einnig kafla 4.4).

- Stig 4 (lífshættuleg): Stöðva verður innrennslid og hætta meðferðinni fyrir fullt og allt.
- Stig 3 (alvarleg): Gera verður hlé á innrennslinu og meðhöndla einkennin. Þegar einkennin eru gengin til baka má hefja innrennslis á ný, en ekki með meira en hálfum fyrri hraða (þeim innrennslishraða sem notaður var þegar viðbrögðin komu fram), og ef ekki koma fram frekari innrennslitengd viðbrögð hjá sjúklingnum má aftur auka innrennslishraðann í þeim skrefum og með því millibili sem á við viðkomandi meðferðarskammt (sjá töflur 4-6). Hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem fá skammt fyrsta meðferðardags (í meðferðarlotu 1) á tveimur dögum má auka innrennslishraðann á degi 1 aftur í allt að 25 mg/klst. eftir 1 klukkustund, en ekki umfram það.
Ef innrennslitengd viðbrögð af stigi 3 koma fram á ný hjá sjúklingnum verður að hætta innrennslinu og hætta meðferðinni fyrir fullt og allt.
- Stig 1-2 (væg eða miðlungi alvarleg): Draga á úr innrennslishraðanum og meðhöndla einkennin. Þegar einkennin eru gengin til baka má halda innrennslinu áfram, og ef ekki koma fram frekari innrennslitengd viðbrögð hjá sjúklingnum má aftur auka innrennslishraðann í þeim skrefum og með því millibili sem á við viðkomandi meðferðarskammt (sjá töflur 4-6). Hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem fá skammt fyrsta meðferðardags (í meðferðarlotu 1) á tveimur dögum má auka innrennslishraðann á degi 1 í allt að 25 mg/klst. eftir 1 klukkustund, en ekki umfram það.

Viðbrögð við innrennslitengdum viðbrögðum sem koma fram við innrennslis gefið á stuttum tíma

- 4. stigs (lífshættuleg): Stöðva verður innrennslid og hætta meðferðinni fyrir fullt og allt.

- 3. stigs (alvarleg): Gera verður hlé á innrennslinu og meðhöndla einkenni. Þegar einkenni eru gengin til baka er hægt að hefja innrennslið á ný með að hámarki hálfum fyrri innrennslisraða (hraðinn sem notaður var þegar innrennslistengdu viðbrögðin komu fram), að hámarki 400 mg/klst.
Ef 3. stigs innrennslistengd viðbrögð koma fram á ný hjá sjúklingnum eftir að innrennslið er hafið á ný verður að stöðva innrennslið og hætta meðferðinni fyrir fullt og allt. Ef sjúklingurinn nær að fá allt innrennslið án þess að frekari 3. stigs innrennslistengd viðbrögð komi fram má hraði næsta innrennslis ekki vera meiri en venjulegur hraði.
- 1.-2. stigs (væg eða miðlungi alvarleg): Minnka verður innrennslisraðann og meðhöndla einkenni. Þegar einkenni eru gengin til baka er hægt að hefja innrennslið á ný og ef engin frekari einkenni innrennslistengdra viðbragða koma fram hjá sjúklingnum má halda áfram að auka innrennslisraðann í þeim skrefum og með þeim millibilum sem eru viðeigandi fyrir skammtastærðina sem notuð er (sjá töflur 5-6).

Þynningarleiðbeiningar

Heilbrigðisstarfsmaður á að útbúa Gazyvaro að viðhafðri smitgát. Ekki má hrista hettuglasið. Nota á sæfða sprautunál og sprautu til að útbúa Gazyvaro.

Fyrir meðferðarlotur 2 – 6 við langvinnu eitilfrumuhvítblæði og allar meðferðarlotur við hnúttóttu eitilfrumuæxli

Draga á upp 40 ml af þykkni úr hettuglasinu og þynna í innrennslispokum úr pólývínýl klóríði (PVC) eða pólýólefini án PVC sem innihalda sæfða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð lausn fyrir stungulyf.

Eingöngu fyrir meðferðarlotu 1 við langvinnu eitilfrumuhvítblæði

Til að tryggja aðgreiningu þeirra tveggja innrennslispoka sem notaðir eru fyrir upphaflega 1000 mg skammtinn, er ráðlagt að nota misstóra poka til að aðgreina 100 mg skammtinn fyrir lotu 1, dag 1 og 900 mg skammtinn fyrir lotu 1, dag 1 (framhald) eða dag 2. Til að útbúa þessa tvo innrennslispoka á að draga upp 40 ml af Gazyvaro þykkni úr hettuglasinu og þynna 4 ml í 100 ml PVC innrennslispoka eða innrennslispoka án PVC en þá 36 ml sem eftir eru í 250 ml innrennslispoka, og eiga pokarnir að vera úr PVC eða pólýólefini án PVC og innihalda 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð lausn fyrir stungulyf. Merkið hvorn poka greinilega.

Skammtur af Gazyvaro sem á að gefa	Rúmmál af Gazyvaro þykkni	Stærð innrennslispoka úr PVC eða pólýólefini
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Ekki hefur orðið vart við neinn ósamrýmanleika milli Gazyvaro í þéttni á bilinu 0,4 mg/ml til 20 mg/ml eftir þynningu Gazyvaro í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð lausn fyrir stungulyf og:

- innrennslispoka úr PVC, pólýetýleni (PE), pólýprópýleni eða pólýólefini
- innrennslisbúnaðar úr PVC, pólýúretani (PUR) eða PE
- viðbótarsúbúnaðar sem tengdur er innrennslisslögum og er með yfirborð úr pólýetersúlfóni (PES) sem er í snertingu við lyfið, 3 rása innrennslisloka úr pólýkarbonati (PC) eða æðaleggja úr pólýeterúretani (PEU).

Ekki á að nota aðrar þynningarlausnir, svo sem glúkósalausn (5%).

Til að lausnin blandist skal hvolfá pokanum varlega til að koma í veg fyrir froðumyndun. Ekki má hrista eða frýsta blandaða lausn.

Skoða á lyf til gjafar í æð með tilliti til agna eða mislitunar áður en þau eru gefin.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lyfsins eftir þynningu í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð lausn fyrir stungulyf í þéttinni 0,4 mg/ml til 20 mg/ml í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C og síðan í 48 klukkustundir (þ.m.t. innrennslistími) við stofuhita ($\leq 30^\circ\text{C}$).

Frá örverufræðilegum sjónarhóli á að nota tilbúna innrennslislausn tafarlaust. Ef það er ekki gert er geymslutími hennar við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema þynning hafi verið gerð við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.