

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Gazyvaro 1 000 mg koncentratas infuziniam tirpalui

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Viename 40 ml koncentrato flakone yra 1 000 mg obinutuzumabo, atitinkančio 25 mg/ml koncentraciją prieš skiedimą.

Obinutuzumabas yra II tipo humanizuotas prieš CD20 antigeną nukreiptas IgG1 poklasio monokloninis antikūnas, gautas humanizuojant motininius B-Ly1 pelių antikūnus ir pagamintas rekombinantinės DNR technologijos būdu kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus, bespalvis ar šviesiai rusvas skystis.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

#### Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL)

Gazyvaro derinant su chlorambuciliu skirtas gydyti LLL sergantiems suaugusiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti ir kurie serga gretutinėmis ligomis, dėl kurių netinka visa fludarabino doze pagrįstas gydymas (žr. 5.1 skyrių).

#### Folikulinė limfoma (FL)

Gazyvaro derinant su chemoterapija skirtas gydyti išplitusia FL sergantiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti, vėliau tęsiant palaikomąjį gydymą vien Gazyvaro tiems pacientams, kuriems buvo pasiektas atsakas (žr. 5.1 skyrių).

Gazyvaro derinant su bendamustinu, vėliau tęsiant palaikomąjį gydymą Gazyvaro, skirtas gydyti FL sergantiems pacientams, kuriems nepasireiškė atsakas arba kuriems liga progresavo skiriant gydymą rituksimabu ar chemoterapija, kurios sudėtyje buvo rituksimabo, arba per 6 mėnesius nuo pastarojo gydymo pabaigos.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gazyvaro reikia skirti atidžiai prižiūrint patyrusiam gydytojui tokioje patalpoje, kurioje yra nedelsiant prieinamos visos paciento gaivinimui reikalingos priemonės.

#### Dozavimas

##### *Naviko irimo sindromo (NIS) profilaktika ir premedikacija*

Laikomasi nuomonės, kad pacientams, kuriems yra didelė naviko audinio masė ir (arba) kuriems yra didelis cirkuliuojančių limfocitų skaičius ( $> 25 \times 10^9/l$ ), ir (arba) kuriems sutrikusi inkstų veikla

(kreatinino klirensas [KrKl] < 70 ml/min.), yra padidėjusi NIS pasireiškimo rizika, todėl jiems reikia skirti profilaktinį gydymą. Remiantis įprastine praktika, prieš 12-24 valandas iki gydymo Gazyvaro infuzija pradžios profilaktiškai reikia skirti pakankamą skysčių kiekį bei urikostatikų (pvz., *alopurinolio*) ar tinkamą alternatyvų gydymą, pavyzdžiui, urato oksidazės (pvz., *rasburikazės*) (žr. 4.4 skyrių). Profilaktinį gydymą pacientams reikia skirti kartotinai prieš kiekvieną kitą vaistinio preparato infuziją, jeigu manoma, kad tai reikalinga.

#### *Su infuzija susijusių reakcijų (SISR) profilaktika ir premedikacija*

Siekiant sumažinti SISR pasireiškimo riziką skiriama premedikacija apibūdinama 1 lentelėje (taip pat žr. 4.4 skyrių). Premedikaciją kortikosteroidais pirmojo gydymo ciklo metu rekomenduojama skirti FL sergantiems pacientams, o ji būtina LLL sergantiems pacientams (žr. 1 lentelę). Premedikacija prieš sekančias infuzijas ir kitokia premedikacija turi būti skiriama kaip nurodyta toliau.

Gazyvaro infuzijos į veną metu gali pasireikšti hipotenzija, kaip SISR simptomas. Todėl reikia apsvarstyti galimybę neskirti antihipertenzinio gydymo likus 12 valandų iki kiekvienos Gazyvaro infuzijos, jų metu bei per pirmąją valandą po vaistinio preparato suleidimo (žr. 4.4 skyrių).

**1 lentelė. Premedikacija, kuri atliekama prieš Gazyvaro infuziją, siekiant sumažinti SISR pasireiškimo riziką LLL ir FL sergantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių)**

Gydymo ciklo diena	Pacientai, kuriems reikalinga premedikacija	Premedikacija	Vykdymas
<b>1-asis ciklas: 1-oji diena LLL ir FL sergantiems pacientams</b>	Visi pacientai	Intraveninis kortikosteroidas <sup>1,4</sup> (privalomas LLL sergantiems pacientams, rekomenduojamas FL sergantiems pacientams)	Užbaigti likus bent 1 valandai iki Gazyvaro infuzijos
		Geriamasis analgetikas - antipiretikas <sup>2</sup>	Skirti bent 30 minučių prieš Gazyvaro infuziją
		Antihistamininis vaistinis preparatas <sup>3</sup>	
<b>1-asis ciklas: 2-oji diena tik LLL sergantiems pacientams</b>	Visi pacientai	Intraveninis kortikosteroidas <sup>1</sup> (privalomas)	Užbaigti likus bent 1 valandai iki Gazyvaro infuzijos
		Geriamasis analgetikas - antipiretikas <sup>2</sup>	Skirti bent 30 minučių prieš Gazyvaro infuziją
		Antihistamininis vaistinis preparatas <sup>3</sup>	
<b>Visos vėlesnės infuzijos LLL ir FL sergantiems pacientams</b>	Pacientai, kuriems ankstesniosios infuzijos metu nepasireiškė SISR	Geriamasis analgetikas - antipiretikas <sup>2</sup>	Skirti bent 30 minučių prieš Gazyvaro infuziją
	Pacientai, kuriems ankstesniosios infuzijos metu pasireiškė 1-ojo ar 2-ojo laipsnių SISR	Geriamasis analgetikas - antipiretikas <sup>2</sup> Antihistamininis vaistinis preparatas <sup>3</sup>	
	Pacientai, kuriems ankstesniosios infuzijos metu pasireiškė 3-iojo laipsnio SISR	Intraveninis kortikosteroidas <sup>1,4</sup>	Užbaigti likus bent 1 valandai iki Gazyvaro infuzijos
	ARBA Pacientai, kuriems limfocitų skaičius prieš kitą infuziją yra $>25 \times 10^9/l$	Geriamasis analgetikas - antipiretikas <sup>2</sup> Antihistamininis vaistinis preparatas <sup>3</sup>	Skirti bent 30 minučių prieš Gazyvaro infuziją

<sup>1</sup> 100 mg prednizono ar prednizolono arba 20 mg deksametazono, arba 80 mg metilprednizolono.

Hidrokortizono vartoti negalima, kadangi jis nebuvo veiksmingas mažinant SISR pasireiškimo dažnį.

<sup>2</sup> pvz., 1 000 mg acetaminofeno (paracetamolio)

<sup>3</sup> pvz., 50 mg difenhidramino

<sup>4</sup> Jeigu kartu su Gazyvaro tą pačią dieną skiriama chemoterapijos schema, kurios sudėtyje yra kortikosteroido, galima paskirti geriamojo kortikosteroido, jeigu jo skiriama likus bent 60 minučių iki Gazyvaro vartojimo; tokiu atveju premedikacijai papildomo intraveninio kortikosteroido skirti nereikia.

*Dozė*

Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL, derinyje su chlorambuciliu<sup>1</sup>)

LLL sergantiems pacientams rekomenduojama Gazyvaro dozė derinyje su chlorambuciliu nurodyta 2 lentelėje.

1-asis ciklas

Rekomenduojama Gazyvaro dozė derinyje su chlorambuciliu yra 1 000 mg, kuri pirmojo 28 parų trukmės gydymo ciklo metu skiriama per 1-ąją ir 2-ąją paras (arba tęsiama per 1-ąją parą), kartojama 8-ąją parą bei 15-ąją parą.

1-osios ir 2-osios parų infuzijoms reikia paruošti du infuzijos maišelius (100 mg dozę 1-ajai parai ir 900 mg dozę 2-ajai parai). Jeigu pirmojo maišelio turinys sulašinamas nekeičiant infuzijos greičio ar jos nestabdant, antrojo maišelio turinį galima sulašinti tą pačią parą (nereikia atidėti dozės suleidimo, taip pat nereikia kartoti premedikacijos), su sąlyga, kad visai infuzijai atlikti pakaks laiko, bus užtikrinamos tinkamos sąlygos ir medicininė priežiūra. Jeigu pirmosios 100 mg dozės infuzijos metu buvo keičiamas jos greitis ar ji buvo sustabdyta, antrojo maišelio turinį būtina skirti kitą parą.

#### 2-asis – 6-asis ciklas

Rekomenduojama Gazyvaro dozė derinyje su chlorambuciliu yra 1 000 mg skiriant kiekvieno ciklo 1-ąją parą.

**2 lentelė. Gazyvaro dozė, kurią reikia skirti per 6 gydymo ciklus, kurių kiekvieno trukmė yra 28 paros, LLL sergantiems pacientams**

Ciklas	Gydymo diena	Gazyvaro dozė
1-asis ciklas	1-oji para	100 mg
	2-oji para (arba tęsiama 1-ąją parą)	900 mg
	8-oji para	1 000 mg
	15-oji para	1 000 mg
2-6-asis ciklai	1-oji para	1 000 mg

<sup>1</sup>Žr. 5.1 skyriuje pateiktą informaciją apie chlorambucilio dozę

#### Gydymo trukmė

Šeši gydymo ciklai, kurių kiekvieno trukmė yra po 28 paros.

#### Pavėluota ar praleista dozė

Jeigu buvo praleista sulašinti planuotą Gazyvaro dozę, ją reikia pradėti lašinti kaip galima greičiau; nelaukite iki kitos suplanuotos dozės skyrimo paros. Tarp Gazyvaro dozių vartojimo reikia išlaikyti suplanuotą intervalą.

#### Folikulinė limfoma

FL sergantiems pacientams rekomenduojama Gazyvaro dozė derinyje su chemoterapija yra nurodyta 3 lentelėje.

#### Folikuline limfoma sergantys pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydyti

##### *Gydymo indukcija (derinyje su chemoterapija<sup>2</sup>)*

Gazyvaro reikia skirti kartu su chemoterapija, kaip nurodyta toliau:

- šeši 28 parų trukmės ciklai derinyje su bendamustinu<sup>2</sup> arba
- šeši 21 paros trukmės ciklai derinyje su ciklofosfamidū, doksorubicinu, vinkristinu, prednizolonu (CHOP), vėliau skiriant 2 papildomus gydymo ciklus vien Gazyvaro, arba
- aštuoni 21 paros trukmės ciklai derinyje su ciklofosfamidū, vinkristinu ir prednizonu/prednizolonu/metilprednizolonu (CVP).

### *Palaikomasis gydymas*

Pacientams, kuriems nustatomas visiškas ar dalinis atsakas skiriant indukcinį gydymą Gazyvaro derinyje su chemoterapija (CHOP arba CVP, arba bendamustinu), reikia tęsti palaikomąjį gydymą skiriant Gazyvaro monoterapijos po 1 000 mg dozę kartą kas 2 mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau).

Folikuline limfoma sergantys pacientai, kuriems nepasireiškia atsakas arba kuriems nustatomas ligos progresavimas skiriant gydymą rituksimabu ar gydymo schemą, kurios sudėtyje yra rituksimabo, arba per 6 mėnesius po gydymo pabaigos

### *Gydymo indukcija (derinyje su bendamustinu<sup>2</sup>)*

Rekomenduojama skirti šešis 28 parų gydymo ciklus Gazyvaro derinyje su bendamustinu<sup>2</sup>.

### *Palaikomasis gydymas*

Pacientams, kuriems nustatomas visiškas ar dalinis atsakas skiriant indukcinį gydymą (t. y., pirmus 6 gydymo ciklus) Gazyvaro derinyje su bendamustinu arba kuriems nustatoma stabili ligos eiga, reikėtų tęsti palaikomąjį gydymą skiriant Gazyvaro monoterapijos po 1 000 mg dozę kartą kas 2 mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau).

### **3 lentelė. Folikulinė limfoma: Gazyvaro dozė, kurią reikia skirti indukciniam gydymui ir vėliau palaikomajam gydymui**

<b>Ciklas</b>	<b>Gydymo diena</b>	<b>Gazyvaro dozė</b>
1-asis ciklas	1-oji para	1 000 mg
	8-oji para	1 000 mg
	15-oji para	1 000 mg
2-asis–6-asis arba 2-asis–8-asis ciklai	1-oji para	1 000 mg
Palaikomasis gydymas	Kas 2 mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau)	1 000 mg

<sup>2</sup> Žr. 5.1 skyriuje informaciją apie bendamustino dozę

### Gydymo trukmė

Indukcinio gydymo trukmė yra maždaug šeši mėnesiai (skiriami šeši gydymo ciklai Gazyvaro, kurių kiekvieno trukmė yra po 28 paras, kai derinama su bendamustinu, arba aštuoni gydymo ciklai Gazyvaro, kurių kiekvieno trukmė yra po 21 parą, kai derinama su CHOP ar CVP), vėliau skiriant palaikomąjį gydymą kartą kas 2 mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau).

### Pavėluota ar praleista dozė

Jeigu buvo praleista sulašinti planuotą Gazyvaro dozę, ją reikia pradėti lašinti kaip galima greičiau; nepraleiskite šios dozės ar nelaukite iki kitos suplanuotos dozės skyrimo paros.

Jeigu prieš 1-ojo ciklo 8-ąją dieną arba prieš 1-ojo ciklo 15-ąją dieną pasireiškia toksinis poveikis, dėl kurio reikia atidėti gydymo skyrimą, šias dozes reikia sulašinti toksiniam poveikiui pasibaigus. Šiais

atvejais visi kiti vizitai ir 2-ojo ciklo pradžia persikels vėlesniam laikui, kad būtų priderinti prie 1-ojo ciklo vėlavimo.

Palaikomojo gydymo metu tarp atskirų dozių vartojimo reikia išlaikyti pradinį suplanuotą intervalą.

#### Dozės keitimas gydymo metu (visoms indikacijoms)

Gazyvaro dozės mažinti nerekomenduojama.

Apie simptomus sukėlusią nepageidaujamą reiškinį (įskaitant SISR) valdymą žiūrėkite toliau pateikiamą pastraipą („SISR valdymas“ arba 4.4 skyrių).

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyvi asmenys*

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

##### *Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas [KrKl] 30-89 ml/min.), dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min.), Gazyvaro saugumas ir veiksmingumas neištirti (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

##### *Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Gazyvaro saugumas ir veiksmingumas neištirti. Specialių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

##### *Vaikų populiacija*

Gazyvaro saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Gazyvaro skirtas leisti į veną. Praskiestą vaistinį preparatą reikia skirti intraveninės infuzijos būdu per atskirą infuzinę sistemą (žr. 6.6 skyrių). Gazyvaro į veną negalima suleisti iškart.

Gazyvaro skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Infuzijos greičio instrukcijos nurodytos 4-6 lentelėse.

*Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL)*

**4 lentelė. Lėtinė limfocitinė leukemija: įprastas infuzijos greitis, jeigu nepasireiškia SISR ar padidėjusio jautrumo reakcijų, ir rekomendacijos, jeigu ankstesnės infuzijos metu pasireiškė SISR**

<b>Ciklas</b>	<b>Gydymo diena</b>	<b>Infuzijos greitis</b> Infuzijos greitį galima didinti tik tuomet, jeigu pacientas gali tai toleruoti. Informacija apie infuzijos metu pasireiškiančių SISR valdymą, pateikiama skyrelyje „SISR valdymas“.
<b>1-asis ciklas</b>	1-oji para (100 mg)	Infuzuoti 25 mg/val. greičiu per 4 valandas. Infuzijos greičio nedidinti.
	2-oji para (arba tęsiama 1-ąją parą) (900 mg)	Jeigu ankstesniosios infuzijos metu nepasireiškė SISR, infuzuoti 50 mg/val. greičiu. Infuzijos greitį galima laipsniškai didinti po 50 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.  Jeigu pacientui ankstesniosios infuzijos metu pasireiškė SISR, infuziją pradėkite 25 mg/val. greičiu. Infuzijos greitį galima laipsniškai didinti ne daugiau kaip po 50 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.
	8-oji para (1 000 mg)	Jeigu ankstesniosios infuzijos metu, kai galutinis infuzijos greitis buvo 100 mg/val. ar didesnis, nepasireiškė SISR, infuzijas galima pradėti 100 mg/val. greičiu ir jį laipsniškai didinti po 100 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.
	15-oji para (1 000 mg)	
<b>2-6-asis ciklai</b>	1-oji para (1 000 mg)	Jeigu pacientui ankstesniosios infuzijos metu pasireiškė SISR, infuziją pradėkite 50 mg/val. greičiu. Infuzijos greitį galima laipsniškai didinti po 50 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.

*Folikulinė limfoma (FL)*

1-ojo ciklo metu Gazyvaro reikia leisti įprastiniu infuzijos greičiu (žr. 5 lentelę). Jeigu 1-ojo ciklo metu pacientams nepasireiškė  $\geq$  3-iojo laipsnio su infuzija susijusių reakcijų (SISR), nuo 2-ojo ciklo Gazyvaro galima leisti trumpos infuzijos būdu (maždaug per 90 minučių) (žr. 6 lentelę).



**5 lentelė. Folikulinė limfoma: įprastas infuzijos greitis ir rekomendacijos, jeigu ankstesnės infuzijos metu pasireiškė SISR**

<b>Ciklas</b>	<b>Gydymo diena</b>	<b>Infuzijos greitis</b> Infuzijos greitį galima didinti tik tuomet, jeigu pacientas gali tai toleruoti. Informacija apie infuzijos metu pasireiškiančių SISR valdymą, pateikiama skyrelyje „SISR valdymas“.
<b>1-asis ciklas</b>	1-oji para (1 000 mg)	Infuzuoti 50 mg/val. greičiu. Infuzijos greitį galima laipsniškai didinti po 50 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.
	8-oji para (1 000 mg)	Jeigu ankstesniosios infuzijos metu, kai galutinis infuzijos greitis buvo 100 mg/val. ar didesnis, nepasireiškė jokių SISR arba pasireiškė 1-ojo laipsnio SISR, infuzijas galima pradėti 100 mg/val. greičiu ir jį laipsniškai didinti po 100 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.
	15-oji para (1 000 mg)	
<b>2-asis – 6-asis arba 2-asis – 8-asis ciklai</b>	1-oji para (1 000 mg)	Jeigu pacientui ankstesniosios infuzijos metu pasireiškė 2-ojo ar didesnio laipsnio SISR, infuziją pradėkite 50 mg/val. greičiu. Infuzijos greitį galima laipsniškai didinti po 50 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.
<b>Palaikomasis gydymas</b>	Kas 2 mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau)	Jeigu pacientui ankstesniosios infuzijos metu pasireiškė 2-ojo ar didesnio laipsnio SISR, infuziją pradėkite 50 mg/val. greičiu. Infuzijos greitį galima laipsniškai didinti po 50 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.

**6 lentelė. Folikulinė limfoma: trumpa infuzija ir rekomendacijos, jeigu ankstesnės infuzijos metu pasireiškė SISR**

<b>Ciklas</b>	<b>Gydymo diena</b>	<b>Infuzijos greitis</b> Informacija apie infuzijos metu pasireiškiančių SISR valdymą, pateikiama skyrelyje „SISR valdymas“.
<b>2-asis – 6-asis arba 2-asis – 8-asis ciklai</b>	1-oji para (1 000 mg)	Jeigu 1-ojo ciklo metu nepasireiškė $\geq$ 3-iojo laipsnio SISR: Infuzuoti 100 mg/val. greičiu 30 minučių, tada 900 mg/val. greičiu maždaug 60 minučių.
<b>Palaikomasis gydymas</b>	Kas 2 mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau)	Jeigu ankstesnės trumpos infuzijos metu pasireiškė 1-2-ojo laipsnių SISR ir simptomai tęsiasi arba pasireiškė 3-iojo laipsnio SISR, kitą obinutuzumabo infuziją reikia skirti įprastu infuzijos greičiu (žr. 5 lentelę).

## SISR valdymas (visoms indikacijoms)

Pasireiškus SISR, gali reikėti laikinai nutraukti infuziją, sumažinti jos greitį arba visam laikui nutraukti gydymą Gazyvaro, kaip nurodyta toliau (taip pat žr. 4.4 skyrių).

- 4-ojo laipsnio (pavojingą gyvybei) SISR: infuziją būtina sustabdyti, o gydymą būtina visam laikui nutraukti.
- 3-iojo laipsnio (sunki) SISR: infuziją būtina laikinai sustabdyti ir gydyti pasireiškusius simptomus. Simptomams išnykus, infuziją galima vėl atnaujinti ne greitesniu greičiu kaip pusė anksčiau skirto greičio (t.y., tokio, kuris buvo skirtas tuomet, kai pasireiškė SISR) ir, jeigu pacientui nepasireiškia kokių nors SISR simptomų, infuzijos greitį vėl galima didinti tokiomis reikšmėmis ir intervalais, kad atitiktų skiriamą dozę (žr. 4-6 lenteles). LLL sergantiems pacientams, gaunantiems į dviejų dienų dozes padalintą 1-osios paros (1-ojo ciklo) infuziją, jos greitį po 1 valandos vėl galima padidinti iki 25 mg/val., tačiau daugiau greičio didinti negalima. Jeigu pacientui antrą kartą pasireiškia 3-iojo laipsnio SISR, infuziją būtina sustabdyti, o gydymą būtina visam laikui nutraukti.
- 1-2-ojo laipsnių (lengvos ar vidutinio sunkumo) SISR: infuzijos greitį būtina sumažinti ir gydyti pasireiškusius simptomus. Simptomams išnykus, infuziją galima toliau tęsti ir, jeigu pacientui nepasireiškia kokių nors SISR simptomų, infuzijos greitį vėl galima didinti tokiomis reikšmėmis ir intervalais, kad atitiktų skiriamą dozę (žr. 4-6 lenteles). LLL sergantiems pacientams, gaunantiems į dviejų dienų dozes padalintą 1-osios paros (1-ojo ciklo) infuziją, jos greitį po 1 valandos vėl galima padidinti iki 25 mg/val., tačiau daugiau greičio didinti negalima.

## SISR valdymas trumpos infuzijos metu

- 4-ojo laipsnio (pavojingą gyvybei) SISR: infuziją būtina sustabdyti, o gydymą būtina visam laikui nutraukti.
- 3-iojo laipsnio (sunki) SISR: infuziją būtina laikinai sustabdyti ir gydyti pasireiškusius simptomus. Simptomams išnykus, infuziją galima vėl atnaujinti ne greitesniu greičiu kaip pusė anksčiau skirto greičio (t.y., tokio, kuris buvo skirtas tuomet, kai pasireiškė SISR), bet ne didesniu kaip 400 mg/val. greičiu. Jeigu atnaujinus infuziją pacientui antrą kartą pasireiškė 3-iojo laipsnio SISR, infuziją būtina sustabdyti, o gydymą būtina visam laikui nutraukti. Jeigu pacientui galima užbaigti infuziją ir daugiau nepasireiškia 3-iojo laipsnio SISR, kitą infuziją būtina skirti ne didesniu nei įprastu infuzijos greičiu.
- 1-2-ojo laipsnių (lengvos ar vidutinio sunkumo) SISR: infuzijos greitį būtina sumažinti ir gydyti pasireiškusius simptomus. Simptomams išnykus, infuziją galima toliau tęsti ir, jeigu pacientui nepasireiškia kokių nors SISR simptomų, infuzijos greitį vėl galima didinti tokiomis reikšmėmis ir intervalais, kad atitiktų skiriamą dozę (žr. 5-6 lenteles).

## 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Siekiant pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą, paciento medicininiuose dokumentuose reikia aiškiai įrašyti prekinį paskirto preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Remiantis folikuline limfoma sergančių pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti, pogrūpių analize, nustatytas veiksmingumas FLIPI nedidelės rizikos (0-1) pacientams šiuo metu yra neįtikimas (žr. 5.1 skyrių). Parenkant gydymą šiems pacientams reikėtų atsižvelgti į bendrą kartu su chemoterapija skiriamo Gazyvaro saugumo duomenų pobūdį bei paciento specifinę situaciją.

## Su infuzija susijusios reakcijos

Dažniausios Gazyvaro vartojusiems pacientams pastebėtos nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) buvo SISR, kurių daugiausia pasireiškėdavo pirmosios 1 000 mg dozės infuzijos metu. SISR pasireiškimas gali būti susijęs su citokinų atpalaidavimo sindromu, kuris taip pat pastebėtas Gazyvaro vartojusiems pacientams. LLL sergantiems pacientams, kuriems SISR profilaktikai buvo skirtas priemonių derinys (pakankamos kortikosteroido, geriamojo analgetiko ar antihistamininio vaistinio preparato dozės, nebuvo skirta antihipertenzinių vaistų pirmosios infuzijos rytą, o 1-ojo ciklo 1-osios paros dozė buvo skirta per 2 paras), kaip nurodyta 4.2 skyriuje, pastebėtas visų laipsnių SISR pasireiškimo dažnio sumažėjimas. 3–4-ojo laipsnių SISR pasireiškimo dažniai (kurie apskaičiuoti remiantis santykinai nedideliu pacientų skaičiumi) buvo panašūs prieš pradėdant taikyti profilaktikos priemones ir po jų įdiegimo. Reikia laikytis SISR pasireiškimo mažinimo priemonių (žr. 4.2 skyrių). Su infuzija susijusių simptomų pasireiškimo dažnis ir sunkumas po pirmosios 1 000 mg dozės infuzijos pabaigos reikšmingai sumažėjo, o daugeliui pacientų kitų Gazyvaro infuzijų metu nepasireiškėdavo jokių SISR (žr. 4.8 skyrių).

Daugeliui pacientų, nepriklausomai nuo vaisto skyrimo indikacijos, SISR buvo lengvos ar vidutinio sunkumo, ir jos galėjo būti palengvinamos sulėtinus pirmosios infuzijos greitį ar laikinai ją sustabdžius, tačiau gauta pranešimų ir apie sunkių ar gyvybei pavojingų SISR pasireiškimą, dėl kurių reikėjo skirti simptominių gydymą. SISR kliniškai gali būti neatskiriamos nuo imunoglobulino E (IgE) sukeltų alerginių reakcijų (pvz., anafilaksijos). Pacientams, kuriems yra ryškūs ligos sukelti požymiai ir (arba) sergant LLL yra didelis cirkuliuojančių limfocitų skaičius [ $> 25 \times 10^9/l$ ], gali būti padidėjusi sunkių SISR pasireiškimo rizika. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (KrKl  $< 50$  ml/min.), bei pacientams, kuriems Bendrasis ligos įvertinimo balas (angl., *Cumulative Illness Rating Scale – CIRS*) yra  $> 6$  ir KrKl  $< 70$  ml/min., yra didesnė SISR, įskaitant sunkias SISR, pasireiškimo rizika (žr. 4.8 skyrių). Informacija apie SISR valdymą pateikiama 4.2 skyriuje „Dozavimas ir vartojimo metodas“.

Pacientams draudžiama daugiau skirti Gazyvaro infuzijų, jeigu jiems pasireiškia:

- ūminiai gyvybei pavojingi kvėpavimo sutrikimo simptomai,
- 4-ojo laipsnio (t.y., gyvybei pavojinga) SISR arba
- antrąjį kartą pasireiškia 3-iojo laipsnio (užsitęsusi ir/ar pasikartojusi) SISR (atnaujinus pirmąją infuziją arba kitų infuzijų metu).

Pacientų, kuriems anksčiau nustatyta širdies ar plaučių sutrikimų, būklę reikia atidžiai stebėti visos infuzijos metu ir po jos. Gazyvaro infuzijos į veną metu gali pasireikšti hipotenzija. Todėl reikia apsvarstyti galimybę neskirti antihipertenzinio gydymo likus 12 valandų iki kiekvienos Gazyvaro infuzijos, jų metu bei per pirmąją valandą po vaistinio preparato sulėidimo. Pacientams, kuriems yra didelė hipertenzinės krizės pasireiškimo rizika, reikia įvertinti antihipertenzinio gydymo nutraukimo naudą ir riziką.

## Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gauta pranešimų apie Gazyvaro vartojusiems pacientams pasireiškusias padidėjusio jautrumo reakcijas su greita pradžia (pvz., anafilaksines reakcijas) ir su uždelsta pradžia (pvz., seruminės ligos atvejus). Padidėjusio jautrumo reakcijas kliniškai gali būti sunku atskirti nuo SISR. Padidėjusio jautrumo reakcijų simptomų gali pasireikšti po anksčiau buvusios vaistinio preparato ekspozicijos ir labai retai pirmosios infuzijos metu. Jeigu infuzijos metu arba po jos įtariama padidėjusio jautrumo reakcija, infuziją būtina sustabdyti, o gydymą būtina visam laikui nutraukti. Draudžiama gydyti pacientus, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas obinutuzumabui (žr. 4.3 skyrių).

## Naviko irimo sindromas (NIS)

Gauta pranešimų apie Gazyvaro vartojusiems pacientams pasireiškusias NIS atvejus. Kai manoma, kad pacientams yra padidėjusi NIS pasireiškimo rizika (pvz., kai yra ryškūs ligos sukelti požymiai ir (arba) didelis cirkuliuojančių limfocitų skaičius [ $> 25 \times 10^9/l$ ]), ir (arba) sutrikusi inkstų veikla [KrKl  $< 70$  ml/min.]), jiems reikia skirti profilaktinį gydymą. Remiantis įprastine praktika, prieš 12-24

valandas iki gydymo Gazyvaro infuzija pradžios profilaktiškai reikia skirti pakankamą skysčių kiekį bei urikostatikų (pvz., alopurinolio) ar tinkamą alternatyvų gydymą, pavyzdžiui, urato oksidazės (pvz., rasburikazės) (žr. 4.2 skyrių). Visų pacientų, kuriems yra padidėjusi NIS pasireiškimo rizika, būklę reikia atidžiai stebėti pirmosiomis gydymo dienomis, ypatingą dėmesį atkreipiant į inkstų funkciją, kalio ir šlapimo rūgšties kiekius. Reikia laikytis visų papildomų rekomendacijų pagal įprastinę praktiką. Pasireiškus NIS, reikia koreguoti elektrolitų pusiausvyros sutrikimus, stebėti inkstų funkciją ir skysčių balansą bei prireikus skirti pagalbines gydymo priemones, įskaitant dializę.

### Neutropenija

Gauta pranešimų apie Gazyvaro vartojusiems pacientams pasireiškusius sunkios ir gyvybei pavojingos neutropenijos, įskaitant febrilinę neutropeniją, atvejus. Pacientų, kuriems pasireiškia neutropenija, būklę reikia atidžiai stebėti ir reguliariai atlikti laboratorinius tyrimus, kol šis reiškinys išnyks. Jeigu prireikia skirti gydymą, jis turi būti pradamas atsižvelgiant į vietines gydymo rekomendacijas, taip pat reikia apsvarstyti granuliocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių (angl. G-CSF) skyrimo klausimą. Reikia tinkamai gydyti bet kokius gretutinės infekcijos požymius. Pasireiškus sunkiai ar gyvybei pavojingai neutropenijai, reikia apsvarstyti dozės skyrimo atidėjimo klausimą. Griežtai rekomenduojama pacientams, kuriems pasireiškia sunki neutropenija (trunkanti ilgiau kaip 1 savaitę), visą gydymo laikotarpį profilaktiškai skirti antimikrobinių vaistinių preparatų, kol neutropenija palengvės iki 1-ojo ar 2-ojo laipsnio. Taip pat reikia apsvarstyti profilaktinio gydymo antivirusiniais ir priešgrybeliniais preparatais galimybę (žr. 4.2 skyrių). Gali pasireikšti vėlyvos pradžios neutropenija (atsiradusi praėjus > 28 dienoms nuo gydymo pabaigos) arba ilgalaikė neutropenija (trunkanti ilgiau kaip 28 dienas po gydymo pabaigos ar nutraukimo). Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (KrKl < 50 ml/min.), yra didesnė neutropenijos pasireiškimo rizika (žr. 4.8 skyrių).

### Trombocitopenija

Gydymo Gazyvaro metu pastebėta sunkios ir gyvybei pavojingos trombocitopenijos, įskaitant ūminės trombocitopenijos (pasireiškiančios per 24 valandas nuo infuzijos pabaigos), atvejų. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (KrKl < 50 ml/min.), yra didesnė trombocitopenijos pasireiškimo rizika (žr. 4.8 skyrių). Taip pat gauta pranešimų apie Gazyvaro vartojusiems pacientams 1-ojo ciklo metu pasireiškusius mirtinus kraujavimo atvejus. Aiškaus ryšio tarp trombocitopenijos pasireiškimo ir kraujavimo atvejų nenustatyta.

Pacientų būklę reikia atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia trombocitopenijos, ypatingai pirmojo ciklo metu; reikia reguliariai atlikti laboratorinius tyrimus, kol šis reiškinys išnyks, o pasireiškus sunkiai ar gyvybei pavojingai trombocitopenijai, reikia apsvarstyti dozės skyrimo atidėjimo klausimą. Kraujo preparatų perpylimą (t.y., trombocitų perpylimą) gydančio gydytojo sprendimu reikia atlikti vadovaujantis gydymo įstaigos praktika. Taip pat reikia apsvarstyti bet kurių kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie galėtų bloginti su trombocitopenija susijusius reiškinius, vartojimą, pavyzdžiui, trombocitų funkcijos inhibitorių ir antikoagulantų vartojimą, ypatingai pirmojo ciklo metu.

### Krešėjimo sutrikimai, įskaitant diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją (DIK)

Klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu stebėjimo laikotarpiu Gazyvaro vartojusiems pacientams buvo nustatyta DIK, įskaitant mirtį lėmusių, atvejų. Daugeliu atvejų pasireiškė užslėpta DIK su subklinikiniais (asimptominiiais) trombocitų ir laboratorinių krešėjimo tyrimų rodmenų pokyčiais, kurie pasireiškėdavo per 1-2 dienas po pirmosios infuzijos ir paprastai per vieną ar dvi savaites savaimė išnykdavo bei dėl kurių nereikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimo ar imtis specifinių intervencijų. Kai kuriais atvejais šie reiškiniai buvo susiję su SISR ir (arba) NIS pasireiškimu. Nebuvo nustatyta jokių specifinių pradinių su DIK pasireiškimu susijusių rizikos veiksnių. Pacientų, kuriems įtariamas užslėptos DIK pasireiškimas, būklę reikia atidžiai stebėti, jiems reikia atlikti krešėjimo, įskaitant trombocitų rodmenų, tyrimus bei stebėti dėl klinikinių akivaizdžios DIK požymių ar simptomų pasireiškimo. Pasireiškus pirmiesiems įtariamos akivaizdžios DIK požymiams, gydymą Gazyvaro reikia nutraukti bei skirti atitinkamą gydymą.

### Anksčiau nustatytos širdies ligos pablogėjimas

Pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta širdies liga, Gazyvaro vartojimo metu pasireiškė širdies ritmo sutrikimų (pvz., prieširdžių virpėjimo ir tachiaritmijų), krūtinės anginos, ūminio koronarinio sindromo, miokardo infarkto ir širdies nepakankamumo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Šie reiškiniai gali pasireikšti kaip SISR dalis ir jie gali būti mirtini. Todėl pacientų, kurie anksčiau sirgo širdies liga, būklę reikia atidžiai stebėti. Be to, šiems pacientams reikia atsargiai skirti skysčių, kad būtų išvengta galimo skysčių pertekliaus organizme.

### Infekcijos

Gazyvaro negalima skirti pacientams, kuriems yra aktyvi infekcija, o svarstant apie šio vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta pasikartojanti ar lėtinė infekcija, reikia laikytis atsargumo priemonių. Gydomo Gazyvaro metu ir po jo pabaigos gali pasireikšti sunkių bakterinių, grybelių sukeltų ir naujų ar suaktyvėjusių virusinių infekcijų. Gauta pranešimų apie mirtinų infekcijų atvejus.

Pacientams (sergantiems LLL), kuriems CIRS balas yra  $> 6$  ir  $KrKl < 70$  ml/min., yra didesnė infekcijų, įskaitant sunkias infekcijas, pasireiškimo rizika (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų su folikuline limfoma sergančiais pacientais duomenimis nustatytas didelis infekcijų pasireiškimo dažnis visų fazių tyrimų metu, įskaitant stebėjimo tyrimus; didžiausias infekcijų dažnis stebėtas palaikomojo gydymo laikotarpio metu. Būklės stebėjimo laikotarpio metu 3-5-iojo laipsnių infekcijų dažniau nustatyta tiems pacientams, kuriems gydymo indukcijos metu buvo skirta Gazyvaro kartu su bendamustinu.

### Hepatito B reaktyvavimasis

Pacientams, gydytiems prieš CD20 antigeną nukreiptais antikūnais, įskaitant Gazyvaro, gali pasireikšti hepatito B viruso (HBV) reaktyvavimasis, kai kuriais atvejais tai sukėlė žaibinį hepatitą, kepenų nepakankamumą ir mirtį (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą Gazyvaro visiems pacientams turi būti atliktas HBV nustatymo tyrimas. Visiems pacientams turi būti nustatyti bent hepatito B viruso paviršinio antigeno (HBsAg) ir antikūnų prieš hepatito B viruso šerdies antigeną (HBcAb) rodikliai. Be šių tyrimų gali būti nustatomi ir kiti reikalingi žymenys, laikantis vietinių rekomendacijų. Aktyvia hepatito B infekcija sergantiems pacientams gydymo Gazyvaro skirti negalima. Pacientai, kuriems nustatyta teigiamų hepatito B serologinių tyrimų rodiklių, prieš pradėdami gydymą turi pasikonsultuoti su kepenų ligų specialistais, o šių pacientų būklę reikia stebėti bei juos gydyti laikantis vietinių gydymo standartų, siekiant apsaugoti nuo hepatito B infekcijos atsinaujinimo.

### Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL)

Gauta pranešimų apie Gazyvaro vartojusiems pacientams pasireiškusių progresuojančios daugiažidinės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus (žr. 4.8 skyrių). Bet kuriam pacientui, kuriam pirmą kartą pasireiškia arba pakinta esami neurologiniai požymiai ar simptomai, reikia pagalvoti ir apie PDL diagnozę. PDL simptomai yra nespecifiniai ir gali skirtis priklausomai nuo pažeistos galvos smegenų srities. Dažnai pasireiškia motorinių simptomų su žievinio nugaros smegenų laido pažeidimo požymiais (pvz., raumenų silpnumas, paralyžius ir sutrikęs jutimas), pakitęs jutimas, smegenėlių pažeidimo simptomai ir regėjimo lauko defektai. Gali pasireikšti kai kurių požymių ar simptomų, kurie vadinami „žieviniais“ (pvz., afazija ar vizualinės erdvinės orientacijos sutrikimas). Įtarus PDL reikia atlikti toliau nurodytas diagnostines priemones, bet neapsiribojant tik šiomis: pacientą konsultuoti neurologui, atlikti galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografiją (MRT) ir juosmeninę punkciją (smegenų skystyje ištirti John Cunningham viruso DNR). Įtarus galimą PDL, tyrimų metu gydymą Gazyvaro reikia laikinai sustabdyti, o patvirtinus PDL atvejį, gydymą reikia visam laikui nutraukti. Taip pat reikia apsvaistyti bet kurios kartu vartojamos chemoterapijos ar imunitetą slopinančio gydymo nutraukimo ar sumažinimo klausimą. Pacientą reikia nukreipti neurologo konsultacijai būklei įvertinti ir PDL gydymui paskirti.

## Imunizacija

Skiepijimo gyvosiomis ar susilpnintomis vakcinomis nuo virusų saugumas po gydymo Gazyvaro netirtas, todėl skiepyti gyvosiomis vakcinomis nuo virusų nerekomenduojama gydymo metu ir tol, kol B ląstelių skaičius neatsistatys.

*Obinutuzumabo vartojimas nėščiosioms ir jų kūdikių skiepijimas gyvosiomis vakcinomis nuo virusų*

Dėl galimo B ląstelių skaičiaus sumažėjimo kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo Gazyvaro, reikia stebėti šių kūdikių būklę dėl B ląstelių sumažėjimo, o jų skiepijimą gyvosiomis vakcinomis nuo virusų reikia atidėti, kol B ląstelių skaičius kūdikių organizmuose atsistatys. Dėl skiepijimo saugumo ir atlikimo laiko reikia pasitarti su kūdikio gydytoju (žr. 4.6 skyrių).

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Specifinių vaistų sąveikos tyrimų neatlikta, tačiau atlikti riboti papildomi sąveikos tarp Gazyvaro ir bendamustino, CHOP, fludarabino ir ciklofosfamido (FC) bei chlorambucilio tyrimai.

Negalima atmesti sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais pasireiškimo rizikos.

#### Farmakokinetinė sąveika

Obinutuzumabas nėra citochromo P450 (CYP450), uridindifosfato gliukuroniltransferazės (UGT) fermentų ir nešiklių (tokių kaip P-glikoproteinas) substratas, inhibitorius ar induktorius. Todėl nesitikima jokios farmakokinetinės sąveikos su vaistiniais preparatais, kurie metabolizuojami šių fermentų sistemų.

Kartu skiriamas Gazyvaro neturėjo įtakos bendamustino, FC, chlorambucilio ar atskirų CHOP sudedamųjų dalių farmakokinetikai. Be to, nepastebėta akivaizdaus bendamustino, FC, chlorambucilio ar CHOP poveikio Gazyvaro farmakokinetikai.

#### Farmakodinaminė sąveika

Dėl imunitetą slopinančio obinutuzumabo poveikio gydymo metu ir tol, kol B ląstelių skaičius neatsistatys, nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis nuo virusų (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant obinutuzumabo kartu su chlorambuciliu, bendamustinu, CHOP ar CVP, gali padidėti neutropenijos pasireiškimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingos moterys

Vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Gazyvaro metu ir paskui 18 mėnesių po jo.

#### Nėštumas

Toksinio poveikio *cynomolgus* beždžionių reprodukcijai tyrimo duomenimis, nebuvo nustatyta jokio toksinio poveikio embrionams ar vaisiams bei teratogeninio poveikio, tačiau palikuonims nustatytas visiškas B limfocitų skaičiaus sumažėjimas. Per 6 mėnesius nuo atsivedimo palikuonims B ląstelių skaičius atsistatė iki normalių reikšmių ir imuninės sistemos veikla atsinaujino. 28-ąją dieną po atsivedimo obinutuzumabo koncentracija jauniklių serume buvo panaši į vaistinio preparato koncentraciją patelių organizmuose, tuo tarpu preparato koncentracija patelių piene tą pačią dieną buvo labai nedidelė, o tai rodytų, kad obinutuzumabas praeina per placentos barjerą (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie obinutuzumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Gazyvaro nėštumo metu vartoti negalima, nebent laukiama nauda viršija galimą riziką.

Jeigu vaistinio preparato buvo vartota nėštumo metu, dėl farmakologinio preparato poveikio kūdikiams galima tikėtis B ląstelių skaičiaus sumažėjimo. Todėl kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo Gazyvaro, skiepimą gyvosiomis vakcinomis reikėtų atidėti, kol B ląstelių skaičius kūdikių organizmuose taps normalus (žr. 4.4 skyrių).

### Žindymas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad obinutuzumabo išskiriama į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių).

Kadangi žmogaus imunoglobulino G (IgG) išskiriama į pieną, o vaistinio preparato absorbcija ir galima žala kūdikiui nėra žinomos, moterims reikia patarti nutraukti žindymą gydymo Gazyvaro metu ir 18 mėnesių po paskutiniosios Gazyvaro dozės vartojimo.

### Vaisingumas

Specifinių tyrimų su gyvūnais, norint įvertinti obinutuzumabo poveikį vislumui, nebuvo atlikta. Su *cynomolgus* beždžionėmis atlikto kartotinių dozių toksiškumo tyrimo metu nepageidaujamo poveikio patinų ir patelių reprodukcijos organams nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Gazyvaro gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pirmosios Gazyvaro infuzijos metu labai dažnai pasireiškia SISR, todėl su infuzija susijusių simptomų patiriantiems pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Atliekant klinikinius tyrimus aprašytos nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) buvo nustatytos trijų pagrindinių klinikinių tyrimų metu skiriant gydymo indukciją, palaikomąjį gydymą ir stebėjimo laikotarpiu pacientams, sergantiems vangios eigos (indolentine) ne Hodžkino limfoma (iNHL), įskaitant FL; o taip pat skiriant gydymą bei stebėjimo laikotarpiu LLL sergantiems pacientams:

- BO21004/CLL11 tyrimas (N = 781): LLL sergantys pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydyti;
- BO21223/GALLIUM tyrimas (N = 1390): iNHL sergantys pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydyti (86 % pacientų sirgo FL);
- GAO4753g/GADOLIN tyrimas (N = 409): iNHL sergantys pacientai (81 % pacientų nustatyta FL), kuriems nepasireiškė atsakas arba liga progresavo skiriant gydymą rituksimabu ar chemoterapija, kurios sudėtyje buvo rituksimabo, arba per 6 mėnesius nuo šio gydymo pabaigos.

Šių tyrimų metu buvo tiriamas Gazyvaro poveikis deriniuose su chlorambuciliu LLL sirgusiems pacientams ir su bendamustinu, CHOP ar CVP, vėliau skiriant palaikomąjį gydymą vien Gazyvaro, iNHL sirgusiems pacientams. Į tyrimus BO21223/GALLIUM ir GAO4753g/GADOLIN buvo įtraukiami iNHL (įskaitant FL) sirgę pacientai. Todėl siekiant pateikti kiek įmanoma išsamią saugumo duomenų informaciją, toliau pateikiama NRV duomenų analizė buvo atlikta visoje tiriamojoje populiacijoje (t. y., sirgusiems iNHL).

7 lentelėje apibendrinti duomenys apie visas NRV, įskaitant tas, kurios pasireiškė pagrindinių tyrimų (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) metu ir kurių dažniau (skirtumas  $\geq 2$  %) pastebėta tiriamojo vaistinio preparato vartojusiųjų grupėje nei atitinkamoje palyginamojoje grupėje bent viename iš šių pagrindinių tyrimų:

- Gazyvaro ir chlorambucilio derinio vartojusiems LLL sirgusiems pacientams, lyginant su vartojusiaisiais vien chlorambucilio arba rituksimabo ir chlorambucilio derinio (tyrimas BO21004/CLL11);

- iNHL sirgusiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti bei kuriems buvo paskirta Gazyvaro ir chemoterapija (bendamustinu, CHOP, CVP), vėliau tiems pacientams, kuriems buvo pasiektas atsakas, tęsiant palaikomąjį gydymą vien Gazyvaro, lyginant su vartojusiais rituksimabo ir chemoterapijos derinio, vėliau tiems pacientams, kuriems buvo pasiektas atsakas, tęsiant palaikomąjį gydymą vien rituksimabu (tyrimas BO21223/GALLIUM);
- iNHL sirgusiems pacientams, kuriems nepasireiškė atsakas arba liga progresavo skiriant gydymą rituksimabu ar chemoterapija, kurios sudėtyje buvo rituksimabo, arba per 6 mėnesius nuo šio gydymo pabaigos bei kurie vartojo Gazyvaro kartu su bendamustinu, o vėliau vien Gazyvaro palaikomajam gydymui vartojusiems kai kuriems pacientams, lyginant su vartojusiais vien bendamustino (tyrimas GAO4753g/GADOLIN).

7 lentelėje nurodyti NRV (visų sunkumo laipsnių ir 3-5-ojo laipsnių) dažniai yra didžiausias bet kuriame iš šių tyrimų nustatytas konkrečios NRV pasireiškimo dažnis.

Nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

**7 lentelė. NRV, kurių pastebėta Gazyvaro ir chemoterapijos\* derinio vartojusiems pacientams<sup>#</sup>, santrauka**

Organų sistemų klasė Dažnis	Visų laipsnių Gazyvaro + chemoterapija* (LLL, iNHL sirgusiems pacientams), vėliau skiriant vien Gazyvaro palaikomajam gydymui (iNHL sirgusiems pacientams)	3-5-ojo laipsnių <sup>†</sup> Gazyvaro + chemoterapija* (LLL, iNHL sirgusiems pacientams), vėliau skiriant vien Gazyvaro palaikomajam gydymui (iNHL sirgusiems pacientams)
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>		
Labai dažni	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sinusitas <sup>§</sup> , šlapimo takų infekcija, pneumonija <sup>§</sup> , juostinė pūslelinė <sup>§</sup> , nazofaringitas	
Dažni	Lūpų pūslelinė, rinitas, faringitas, plaučių infekcija, gripas	Šlapimo takų infekcija, pneumonija, plaučių infekcija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sinusitas, juostinė pūslelinė
Nedažni	Hepatito B reaktyvavimasis	Nazofaringitas, rinitas, gripas, lūpų pūslelinė
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>		
Dažni	Plokščialąstelinė odos karcinoma, odos pamatinių ląstelių karcinoma	Plokščialąstelinė odos karcinoma, odos pamatinių ląstelių karcinoma
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>		
Labai dažni	Neutropenija <sup>§</sup> , trombocitopenija, anemija, leukopenija	Neutropenija, trombocitopenija
Dažni	Febrilinė neutropenija	Anemija, leukopenija, febrilinė neutropenija
Nedažni	Diseminuota intravaskulinė koaguliacija <sup>##</sup>	
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>		
Dažni	Naviko irimo sindromas, hiperurikemija, hipokalemija	Naviko irimo sindromas, hipokalemija
Nedažni		Hiperurikemija
<b>Psichikos sutrikimai</b>		
Labai dažni	Nemiga	
Dažni	Depresija, nerimas	
Nedažni		Nemiga, depresija, nerimas



<b>Organų sistemų klasė Dažnis</b>	<b>Visų laipsnių Gazyvaro + chemoterapija* (LLL, iNHL sirgusiems pacientams), vėliau skiriant vien Gazyvaro palaikomajam gydymui (iNHL sirgusiems pacientams)</b>	<b>3-5-ojo laipsnių† Gazyvaro + chemoterapija* (LLL, iNHL sirgusiems pacientams), vėliau skiriant vien Gazyvaro palaikomajam gydymui (iNHL sirgusiems pacientams)</b>
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>		
Labai dažni	Galvos skausmas	
Nedažni		Galvos skausmas
Dažnis nežinomas	Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija	
<b>Širdies sutrikimai</b>		
Dažni	Prieširdžių virpėjimas	Prieširdžių virpėjimas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>		
Dažni	Hipertenzija	Hipertenzija
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>		
Labai dažni	Kosulys§	
Dažni	Nosies užgulimas, rinorėja, burnos ertmės ir ryklės skausmas	
Nedažni		Kosulys, burnos ertmės ir ryklės skausmas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		
Labai dažni	Viduriavimas, vidurių užkietėjimas§	
Dažni	Dispepsija, hemorojus, virškinimo trakto perforacija	Viduriavimas
Nedažni		Vidurių užkietėjimas, hemorojus
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>		
Labai dažni	Alopecija, niežulys	
Dažni	Egzema	
Nedažni		Niežulys
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>		
Labai dažni	Artralgija§, nugaros skausmas, galūnių skausmas	
Dažni	Krūtinės ląstos skeleto ir raumenų skausmas, kaulų skausmas	Galūnių skausmas
Nedažni		Artralgija, nugaros skausmas, krūtinės ląstos skeleto ir raumenų skausmas, kaulų skausmas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>		
Dažni	Dizurija, šlapimo nelaikymas	
Nedažni		Dizurija, šlapimo nelaikymas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		
Labai dažni	Karščiavimas, astenija, nuovargis	
Dažni	Krūtinės ląstos skausmas	Karščiavimas, astenija, nuovargis
Nedažni		Krūtinės ląstos skausmas
<b>Tyrimai</b>		
Dažni	Sumažėjęs leukocitų skaičius, sumažėjęs neutrofilų skaičius, padidėjęs kūno svoris	Sumažėjęs leukocitų skaičius, sumažėjęs neutrofilų skaičius
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>		
Labai dažni	SISR	SISR

# Nurodytas tik didžiausias klinikinių tyrimų metu pastebėtas dažnis (remiantis BO21004 tyrimu anksčiau negydytiems LLL sirgusiems pacientams, BO21223 tyrimu anksčiau negydytiems išplitusia iNHL sirgusiems pacientams ir GAO4753g tyrimu iNHL sirgusiems pacientams, kuriems nustatytas ligos atsparumas skiriant rituksimabo).

## Klinikinių tyrimų metu ir peregistraciniu stebėjimo laikotarpiu Gazyvaro vartojusiems pacientams buvo nustatyta diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos (DIK), įskaitant mirtį lėmusių, atvejų (žr. 4.4 skyrių).

† 5-ojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų, kurių pasireiškimo dažnio skirtumas tiriamosiose grupėse būtų  $\geq 2\%$ , nepastebėta.

\* Chemoterapija: chlorambucilis LLL sirgusiems pacientams; bendamustinas, CHOP, CVP iNHL (įskaitant FL) sirgusiems pacientams.

§ Taip pat nustatyta skiriant palaikomąjį gydymą, kai Gazyvaro vartojusių grupėje pasireiškimo dažnis buvo bent  $2\%$  didesnis (BO21223 tyrimas).

Abejų tyrimų duomenimis, FL sirgusiems pacientams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į nustatytąjį visoje iNHL sirgusių pacientų populiacijoje.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toliau pateiktuose poskyriuose nurodyti dažniai (jeigu minimi iNHL sirgę pacientai) reiškia didžiausią konkrečios NRV pasireiškimo dažnį, nustatytą bet kurio iš pagrindinių tyrimų (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) metu.

MO40597 tyrimas buvo atliktas siekiant apibūdinti nuo 2-ojo ciklo skiriamų trumpų infuzijų (maždaug 90 minučių trukmės) saugumo savybių pobūdį FL sergantiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti (žr. 5.1 skyrių „Farmakodinaminės savybės“).

#### Su infuzija susijusios reakcijos

Dažniausiai pasireiškę ( $\geq 5\%$ ) su SISR susiję simptomai buvo pykinimas, vėmimas, viduriavimas, galvos skausmas, galvos svaigimas, nuovargis, šaltkrėtis, karščiavimas, hipotenzija, paraudimas, hipertenzija, tachikardija, dusulys ir diskomforto pojūtis krūtinėje. Taip pat gauta pranešimų apie pasireiškusių kvėpavimo sutrikimų simptomus, pvz., bronchų spazmą, gerklų ir ryklės dirginimą, švokštimą, gerklų edemą, bei širdies sutrikimų simptomus, pvz., prieširdžių virpėjimą (žr. 4.4 skyrių).

#### *Lėtinė limfocitinė leukemija*

SISR pasireiškimo dažnis buvo didesnis Gazyvaro ir chlorambucilio derinio vartojusiųjų grupėje, lyginant su rituksimabo ir chlorambucilio derinio vartojusiais pacientais. SISR pasireiškimo dažnis pirmosios 1 000 mg Gazyvaro dozės infuzijos metu buvo 66 % (20 % pacientų pasireiškė 3-4-ojo laipsnių SISR). Iš viso 7 % pacientų dėl pasireiškusių SISR reikėjo nutraukti Gazyvaro vartojimą. Kitų infuzijų metu SISR dažnis buvo, atitinkamai, 3 % antrosios 1 000 mg dozės infuzijos metu ir 1 % vėlesnių infuzijų metu. Po pirmosios 1 000 mg dozės infuzijos 1-ojo ciklo metu jokių 3-5-ojo laipsnių SISR pastebėta nebuvo.

Pacientams, kuriems buvo skirtos rekomenduotos priemonės SISR išvengti, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, pastebėtas visų sunkumo laipsnių SISR pasireiškimo dažnio sumažėjimas. 3-4-ojo laipsnių SISR (kurių pastebėta santykinai nedaugeliui pacientų) pasireiškimo dažniai buvo panašūs, lyginant situacijas prieš profilaktinių priemonių įdiegimą ir po jų įdiegimo.

#### *Indolentinė ne Hodžkino limfoma, įskaitant folikulinę limfomą*

3-4-ojo laipsnių SISR pasireiškė 12 % pacientų. 1-ojo ciklo metu bendrasis SIRS pasireiškimo dažnis buvo didesnis Gazyvaro ir chemoterapijos derinio vartojusiems pacientams, lyginant su palyginamosios grupės pacientais. Gazyvaro ir chemoterapijos derinio vartojusiųjų grupėje SISR pasireiškimo dažnis buvo didžiausias 1-ąją dieną ir jis laipsniškai mažėjo skiriant vėlesnes infuzijas. Ši SISR dažnio mažėjimo tendencija buvo stebima ir palaikomojo gydymo metu skiriant vien Gazyvaro. Po 1-ojo ciklo SISR pasireiškimo dažnis kitų infuzijų metu tiek vartojusiųjų Gazyvaro, tiek atitinkamoje palyginamojoje grupėse buvo panašus. Iš viso 4 % pacientų pasireiškė tokių su infuzija susijusių reakcijų, dėl kurių reikėjo nutraukti Gazyvaro vartojimą.

#### *Trumpa infuzija folikuline limfoma sergantiems pacientams*

MO40597 tyrimo, kurio metu buvo vertinamos trumpos infuzijos saugumo savybės, duomenimis nustatyta, kad 2-ojo ciklo metu didesnei daliai pacientų pasireiškė bet kurio sunkumo laipsnio SISR, lyginant su pacientais, kuriems pasireiškė SISR 2-ojo ciklo metu po įprastu greičiu skirtos infuzijos BO21223 tyrimo duomenimis (atitinkamai 10 iš 99 [10,1 %], lyginant su 23 iš 529 [4,3 %]); SISR buvo priskirtos tyrėjo bet kuriam tiriamojo gydymo vaistiniam preparatui). MO40597 tyrimo duomenimis, nė vienam pacientui 2-ojo ciklo metu po trumpos infuzijos nepasireiškė  $\geq 3$ -iojo laipsnio SISR; BO21223 tyrimo duomenimis, 3 iš 529 (0,6 %) pacientų 2-ojo ciklo metu pasireiškė  $\geq 3$ -iojo laipsnio SISR. Abejų tyrimų metu pasireiškusių SISR simptomai ir požymiai buvo panašūs.

MO40597/GAZELLE tyrimo metu nustatytos su infuzija susijusios reakcijos apibendrintos 8 lentelėje.

**8 lentelė. MO40597/GAZELLE tyrimo metu skirta trumpa infuzija: su infuzija susijusios reakcijos<sup>a</sup> pagal pasireiškimo ciklą (saugumo savybių įvertinimo populiacija)**

Sunkumo laipsnis pagal CTCAE	C1 Bendrai (įprasta infuzija)	C1 <sup>b</sup> pagal dienas				C2 <sup>c</sup>	C3	C4	C5	C6	C7	Per visus indukcinio gydymo ciklus
		1-oji diena	2-oji diena <sup>d</sup>	8-oji diena	15-oji diena							
Visų laipsnių	65/113 (57,5 %)	57/113 (50,4 %)	4/51 (7,8 %)	6/112 (5,4 %)	5/111 (4,5 %)	13/110 (11,8 %)	9/108 (8,3 %)	7/108 (6,5 %)	6/107 (5,6 %)	5/105 (4,8 %)	2/55 (3,6 %)	71/113 (62,8 %)
≥ 3-iojo laipsnio	6/113 (5,3 %)	5/113 (4,4 %)	1/51 (2,0 %)	0	0	0	0	0	1/107 (0,9 %)	0	0	7/113 (6,2 %)

C – ciklas; CTCAE – Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); SISR – su infuzija susijusi reakcija.

<sup>a</sup> Su infuzija susijusios reakcijos apibrėžiamos kaip bet koks reiškinys, kuris pasireiškė tiriamojo vaistinio preparato infuzijos metu ar per 24 valandas po infuzijos pabaigos, kai tyrėjas jį įvertino kaip susijusį su bet kuriuo tiriamuoju vaistiniu preparatu.

<sup>b</sup> C1 ciklą sudaro trys infuzijos, kurios skiriamos įprastu greičiu kas savaitiniais intervalais.

<sup>c</sup> Pacientams trumpa infuzija buvo skiriama nuo 2-ojo ciklo (C2) ir toliau. C2 ir tolesniems ciklams nurodytas vardiklis nurodo pacientų skaičių, kuriems to ciklo metu buvo skirta trumpa infuzija.

<sup>d</sup> 1-ojo ciklo 2-ąją dieną pacientams buvo skiriama bendamustino.

### Neutropenija ir infekcijos

#### *Lėtinė limfocitinė leukemija*

Neutropenijos pasireiškimo dažnis buvo didesnis Gazyvaro ir chlorambucilio derinio vartojusiųjų grupėje (41 %), lyginant su rituksimabo ir chlorambucilio derinio vartojusiais pacientais; nustatyta, kad neutropenija praėjo savaime ar paskyrus granuliocitų kolonijas stimuliuojančiųjų faktorių. Infekcijų pasireiškimo dažnis buvo 38 % Gazyvaro ir chlorambucilio derinio vartojusiųjų grupėje bei 37 % rituksimabo ir chlorambucilio derinio vartojusių pacientų grupėje (3-5-ojo laipsnių reiškinių pastebėta, atitinkamai, 12 % ir 14 % pacientų, o mirtį lėmusių atvejų nustatyta < 1 % pacientų abejose tiriamosiose grupėse). Taip pat gauta pranešimų apie pasireiškusius ilgalaikės neutropenijos (2 % Gazyvaro ir chlorambucilio derinio vartojusiųjų grupėje ir 4 % rituksimabo ir chlorambucilio derinio vartojusių pacientų grupėje) bei vėlyvos pradžios neutropenijos (16 % Gazyvaro ir chlorambucilio derinio vartojusiųjų grupėje ir 12 % rituksimabo ir chlorambucilio derinio vartojusių pacientų grupėje) atvejus (žr. 4.4 skyrių).

#### *Indolentinė ne Hodžkino limfoma, įskaitant folikulinę limfomą*

1-4-ojo laipsnių neutropenijos pasireiškimo dažnis buvo didesnis Gazyvaro ir chemoterapijos derinio vartojusiųjų grupėje (50 %), lyginant su palyginamosios grupės pacientais, o šios nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo rizika buvo didesnė gydymo indukcijos metu. Ilgalaikės neutropenijos ir vėlyvos pradžios neutropenijos pasireiškimo dažnis buvo, atitinkamai, 3 % ir 8 %. Infekcijų pasireiškimo dažnis Gazyvaro ir chemoterapijos derinio vartojusiųjų grupėje buvo 81 % (3-5-ojo laipsnių reiškinių pastebėta 22 % pacientų, o mirtį lėmusių atvejų nustatyta 3 % pacientų). Pacientams, kuriems buvo skirtas profilaktinis gydymas G-CSF, nustatytas mažesnis 3-5-ojo laipsnių infekcijų dažnis (žr. 4.4 skyrių).

### *Trumpa infuzija folikuline limfoma sergantiems pacientams*

MO40597 tyrimo, kurio metu buvo vertinamos trumpos infuzijos saugumo savybės, duomenimis nustatyta, kad nepageidaujamas reiškinys neutropenija pasireiškė didesnei pacientų daliai, lyginant su BO21223 tyrimo duomenimis, kai pacientams buvo skirta įprastos trukmės infuzija (indukcinio gydymo metu reiškinys pasireiškė atitinkamai 69 iš 113 [61,1 %], lyginant su 247 iš 595 [41,5 %] pacientų). Abejų tyrimų duomenimis, visais tyrimų atlikimo laiko intervalais neutrofilų skaičiaus medianos ir intervalo reikšmės buvo panašios. Febrilinė neutropenija nustatyta panašiai daliai pacientų, dalyvavusių MO40597 ir BO21223 tyrimuose (atitinkamai 6 iš 113 [5,3 %], lyginant su 31 iš 595 [5,2 %]). MO40597 tyrimo metu infekcijų nustatyta rečiau nei BO21223 tyrimo metu (atitinkamai 45 iš 113 [39,8 %], lyginant su 284 iš 595 [47,7 %]).

### *Trombocitopenija ir kraujavimo atvejai*

#### *Lėtinė limfocitinė leukemija*

Trombocitopenijos pasireiškimo dažnis buvo didesnis Gazyvaro ir chlorambucilio derinio vartojusiųjų grupėje, lyginant su rituksimabo ir chlorambucilio derinio vartojusiais pacientais (16 % ir 7 %), ypatingai pirmojo ciklo metu. Keturiems procentams pacientų Gazyvaro ir chlorambucilio vartojusiųjų grupėje pasireiškė ūminė trombocitopenija (pastebėta per 24 valandas nuo Gazyvaro infuzijos pabaigos) (žr. 4.4 skyrių). Bendrasis kraujavimo atvejų dažnis Gazyvaro bei rituksimabo vartojusiųjų grupėse buvo panašus. Mirtinų kraujavimo atvejų skaičius abejose šiose tiriamosiose grupėse taip pat buvo proporcingas; tačiau visi šie atvejai Gazyvaro vartojusiųjų grupėje pasireiškė 1-ojo ciklo metu. Apie 5-ojo laipsnio trombocitopenijos reiškinįs pranešta nebuvo. Aiškaus priežastinio ryšio tarp trombocitopenijos pasireiškimo ir kraujavimo atvejų nenustatyta.

#### *Indolentinė ne Hodžkino limfoma, įskaitant folikulinę limfomą*

Trombocitopenijos pasireiškimo dažnis buvo 15 %. Gazyvaro ir chemoterapijos derinio vartojusiųjų grupėje trombocitopenija dažniau pasireiškė 1-ojo ciklo metu. Infuzijos metu arba per 24 valandas po jos pabaigos pasireiškianti trombocitopenija (ūminė trombocitopenija) dažniau nustatyta Gazyvaro ir chemoterapijos derinio vartojusiųjų grupėje nei palyginamosios grupės pacientams. Kraujavimo atvejų dažnis visose tiriamosiose grupėse buvo panašus. Kraujavimo atvejų ir 3-5-ojo laipsnių kraujavimo atvejų pasireiškė, atitinkamai, 12 % ir 4 % pacientų. Nors mirtį lėmusių kraujavimo atvejų nustatyta mažiau kaip 1 % pacientų, tačiau nė vieno mirtį lėmusios nepageidaujamo reiškinio nepasireiškė 1-ojo ciklo metu.

### *Trumpa infuzija folikuline limfoma sergantiems pacientams*

MO40597 tyrimo, kurio metu buvo vertinamos trumpos infuzijos saugumo savybės, duomenimis nustatyta, kad nepageidaujamas reiškinys trombocitopenija pasireiškė didesnei pacientų daliai, lyginant su BO21223 tyrimo duomenimis, kai pacientams buvo skirta įprastos trukmės infuzija (indukcinio gydymo metu reiškinys pasireiškė atitinkamai 21 iš 113 [28,6 %], lyginant su 63 iš 595 [10,6 %] pacientų). Abejų tyrimų duomenimis, visais tyrimų atlikimo laiko intervalais trombocitų skaičiaus medianos ir intervalo reikšmės buvo panašios. MO40597 tyrimo metu nė vienas pasireiškęs trombocitopenijos atvejis nebuvo susijęs su kraujavimo reiškiniais.

### *Ypatingos populiacijos*

#### *Senyvi asmenys*

#### *Lėtinė limfocitinė leukemija*

Pagrindinio BO21004/CLL11 tyrimo metu 46 % (156 iš 336) LLL sergančių pacientų, kuriems buvo skiriama Gazyvaro ir chlorambucilio derinio, buvo 75 metų ar vyresni (amžiaus mediana buvo 74 metai). Šiems pacientams pasireiškė daugiau sunkesnių ir mirtį lėmusių nepageidaujamų reiškinų, lyginant su < 75 metų pacientais.

### *Indolentinė ne Hodžkino limfoma, įskaitant folikulinę limfomą*

Pagrindinių (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) tyrimų su iNHL sirgusiais pacientais metu 65 metų ar vyresniems pacientams dažniau nei < 65 metų pacientams pasireiškė sunkių nepageidaujamų reiškinių ir tokių nepageidaujamų reiškinių, dėl kurių reikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimą ar kurie lėmė mirtį.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

#### *Lėtinė limfocitinė leukemija*

Pagrindinio BO21004/CLL11 tyrimo metu 27 % (90 iš 336) pacientų, kuriems buvo skiriama Gazyvaro ir chlorambucilio, buvo nustatytas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 50 ml/min.). Šiems pacientams pasireiškė daugiau sunkesnių ir mirtinų nepageidaujamų reiškinių, lyginant su tais pacientais, kuriems KrKl buvo ≥ 50 ml/min. (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius). Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems KrKl buvo < 30 ml/min. (žr. 5.1 skyrių).

### *Indolentinė ne Hodžkino limfoma, įskaitant folikulinę limfomą*

Pagrindinių (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) tyrimų su iNHL sirgusiais pacientais metu, atitinkamai, 5 % (35 iš 698) ir 7 % (14 iš 204) pacientų, kuriems buvo skiriama Gazyvaro, buvo nustatytas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 50 ml/min.). Šiems pacientams pasireiškė daugiau sunkių nepageidaujamų reiškinių, 3-5-ojo laipsnių nepageidaujamų reiškinių ir tokių nepageidaujamų reiškinių, dėl kurių reikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimą (tik BO21223 tyrime dalyvavusiems pacientams), lyginant su tais pacientais, kuriems KrKl buvo ≥ 50 ml/min. (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Į šiuos tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems KrKl buvo < 40 ml/min. (žr. 5.1 skyrių).

### *Papildoma saugumo informacija iš klinikinių tyrimų patirties*

#### *Anksčiau nustatytos širdies ligos pablogėjimas*

Gazyvaro vartojimo metu pacientams pasireiškė širdies ritmo sutrikimų (pvz., prieširdžių virpėjimo ir tachiaritmijų), krūtinės anginos, ūminio koronarinio sindromo, miokardo infarkto ir širdies nepakankamumo atvejų (žr. 4.4 skyrių). Šie reiškiniai gali pasireikšti kaip SISR dalis ir jie gali būti mirtini.

#### *Laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai*

Netrukus po pirmosios Gazyvaro infuzijos buvo pastebėta laikino kepenų fermentų (aspartatamino transferazės [AST], alaninamino transferazės [ALT], šarminės fosfatazės) aktyvumo padidėjimo atvejų.

### *Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas*

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Atliekant žmonių klinikinius tyrimus vaistinio preparato perdozavimo patirties nėra. Klinikinių Gazyvaro tyrimų metu vienos infuzijos būdu buvo skiriamos dozės nuo 50 mg iki 2 000 mg. Nenustatyta, kad šių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis ir intensyvumas priklausytų nuo vaistinio preparato dozės.

Pacientams, kuriems buvo perdozuota vaistinio preparato, reikia nedelsiant sustabdyti ar sulėtinti infuziją, o jų būklę atidžiai stebėti. Reikia apsvarstyti reguliaraus kraujo ląstelių skaičiaus nustatymo ir stebėjimo dėl padidėjusios infekcijų pasireiškimo rizikos, kol pacientams sumažėjęs B ląstelių skaičius, poreikį.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešvėžiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC15

#### Veikimo mechanizmas

Obinutuzumabas yra rekombinantinis, monokloninis, humanizuotas, biologinės inžinerijos būdu glikozilintas, II tipo, prieš CD20 antigeną nukreiptas, IgG1 izotipo antikūnas. Jis specifiskai jungiasi prie ekstraląstelinės CD20 transmembraninio antigeno kilpos; šis antigenas ekspresuojamas nepiktybinių ir piktybinių pre-B ir subrendusių B limfocitų paviršiaus, tačiau jo nebūna ant kraujodaros kamieninių ląstelių, pro-B ląstelių, normalių plazminių ląstelių ir kitų normalaus audinio ląstelių paviršiaus. Dėl biologinės inžinerijos būdu glikozilinto obinutuzumabo Fc domeno pasireiškia didesnis afinitetas ant imuninių efektorinių ląstelių (pvz., natūraliųjų kilerių [NK] ląstelių, makrofagų ir monocitų) esantiems FcγRIII receptoriams, lyginant su neglikozilintais antikūnais.

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, obinutuzumabas sutelkia FcγRIII turinčias imunines efektorines ląsteles ir tokiu būdu sukelia tiesioginę ląstelių žūtį bei skatina nuo antikūnų priklausomą toksinį poveikį ląstelėms (angl., *antibody dependent cellular cytotoxicity – ADCC*) ir nuo antikūnų priklausomą ląstelių fagocitozę (angl., *antibody dependent cellular phagocytosis – ADCP*). Be to, tyrimų *in vivo* duomenimis, obinutuzumabas skatina nedidelio laipsnio nuo komplemento priklausomą toksinį poveikį ląstelėms (angl., *complement dependent cytotoxicity – CDC*). Lyginant su I tipo antikūnais bei skiriant ekvivalentiškas dozes, II tipo antikūnui obinutuzumabui būdinga stipresnė tiesioginė ląstelių žūties indukcija ir kartu mažesnis CDC. Lyginant su neglikozilintais antikūnais bei skiriant ekvivalentiškas dozes, dėl biologinės inžinerijos būdu atlikto glikozilinimo obinutuzumabui būdingi stipresni ADCC bei ADCP. Gyvūnų modeliuose obinutuzumabas skatina ryškų B ląstelių skaičiaus mažėjimą ir priešvėžinį poveikį.

Pagrindinio klinikinio tyrimo su LLL sergančiais pacientais (BO21004/CLL11) duomenimis, 91 % (40 iš 44) ištirtų pacientų, kuriems buvo skirta Gazyvaro, tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo pabaigoje nustatytas B ląstelių skaičiaus sumažėjimas (apibrėžiamas kaip CD19+ B ląstelių skaičius  $< 0,07 \times 10^9/l$ ), ir šis skaičius išliko sumažėjęs pirmaisiais 6 stebėjimo laikotarpio mėnesiais. B ląstelių skaičiaus atsistatymas stebėtas po 12-18 stebėjimo laikotarpio mėnesių 35 % (14 iš 40) pacientų, kuriems nenustatyta ligos progresavimo, ir 13 % (5 iš 40) pacientų, kuriems nustatytas ligos progresavimas.

Pagrindinio klinikinio tyrimo su iNHL sergančiais pacientais (GAO4753/GADOLIN) duomenimis, 97 % (171 iš 176) ištirtų pacientų, kuriems buvo skirta Gazyvaro, tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo pabaigoje nustatytas B ląstelių skaičiaus sumažėjimas, o 97 % (61 iš 63) pacientų B ląstelių skaičius išliko sumažėjęs ilgiau kaip 6 mėnesius nuo paskutiniosios dozės vartojimo. B ląstelių skaičiaus atsistatymas stebėtas per 12-18 stebėjimo laikotarpio mėnesių 11 % (5 iš 46) ištirtų pacientų.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### Lėtinė limfocitinė leukemija

III fazės, tarptautinio, daugiacentrio, atvirojo, atsitiktinių imčių, dviejų etapų, trijų grupių klinikinio tyrimo (BO21004/CLL11) metu buvo tiriamas Gazyvaro ir chlorambucilio derinio (GC1b) veiksmingumas bei saugumas ir jie lyginti su rituksimabo ir chlorambucilio derinio (RC1b) ar vien

chlorambucilio (Clb) poveikiu anksčiau negydyta LLL ir gretutinėmis ligomis sergantiems pacientams.

Prieš įtraukiant į tyrimą pacientams turėjo būti dokumentais patvirtinta CD20+ LLL diagnozė bei vienas ar abu toliau nurodyti gretutinių medicininių būklių įvertinimai: gretutinių ligų įvertinimo (CIRS) balas didesnis nei 6 arba susilpnėjusią inkstų funkciją rodanti KrKl reikšmė < 70 ml/min. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta nepakankama kepenų funkcija (3-iojo laipsnio kepenų funkcijos tyrimų rodiklių nuokrypiu pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus [angl., *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events*] (AST, ALT aktyvumas > 5 kartus daugiau nei viršutinė normos riba [VNR] nustatoma > 2 savaites; bilirubino koncentracija > 3 x VNR)) arba nepakankama inkstų funkcija (KrKl < 30 ml/min.). Į tyrimą taip pat nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems pagal CIRS apibrėžimą vieno ar daugiau atskirų organų arba sistemų sutrikimas buvo įvertintas 4 balais, išskyrus akių, ausų, nosies, ryklės ir gerklų sistemų įvertinimą.

Į tyrimą iš viso buvo įtrauktas 781 pacientas; atsitiktine tvarka santykiu 2:2:1 pacientams buvo skiriama Gazyvaro ir chlorambucilio derinio, rituksimabo ir chlorambucilio derinio arba vien chlorambucilio. 1a etapo metu buvo lyginamas Gazyvaro ir chlorambucilio derinio bei vien chlorambucilio poveikis 356 pacientams, o 2-ojo etapo metu buvo lyginamas Gazyvaro ir chlorambucilio derinio bei rituksimabo ir chlorambucilio derinio poveikis 663 pacientams.

Daugeliui pacientų Gazyvaro buvo leidžiama į veną ir pirmojo gydymo ciklo metu 1-ąją, 8-ąją bei 15-ąją paromis buvo skiriama po pradinę 1 000 mg dozę. Siekiant sumažinti su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo dažnį, buvo įdiegta tyrimo pataisa ir 140 pacientų pirmoji Gazyvaro dozė buvo skirta per 2 paras (1-ąją parą [100 mg] ir 2-ąją parą [900 mg]) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Kiekvieno kito gydymo ciklo metu (nuo 2-ojo iki 6-ojo ciklų) pacientams buvo skiriama tik po 1 000 mg Gazyvaro dozę pirmosiomis paromis. Chlorambucilio buvo skiriama per burną po 0,5 mg/kg kūno svorio dozę 1-ąją ir 15-ąją visų gydymo ciklų paromis (nuo 1-ojo iki 6-ojo ciklų).

Demografiniai pacientų duomenys ir pradinės ypatybės visose tiriamosiose grupėse buvo panašūs. Daugelis pacientų buvo baltųjų rasės (95 %) ir vyriškosios lyties (61 %). Amžiaus mediana buvo 73 metai, o 44 % pacientų buvo 75 metų ar vyresni. Tyrimo pradžioje 22 % pacientų nustatyta ligos A stadija pagal Binet, 42 % pacientų – B stadija, o 36 % pacientų – C stadija pagal Binet.

Gretutinių ligų įvertinimo balo mediana buvo 8, o 76 % į tyrimą įtrauktų pacientų gretutinių ligų įvertinimo balas buvo didesnis kaip 6. Apskaičiuotojo KrKl mediana buvo 62 ml/min., o 66 % visų pacientų KrKl buvo < 70 ml/min. Keturiąsdešimt dviems procentams į tyrimą įtrauktų pacientų nustatytas tiek KrKl < 70 ml/min., tiek gretutinių ligų įvertinimo balas > 6. Trisdešimt keturi procentai pacientų į tyrimą buvo įtraukti remiantis tik gretutinių ligų įvertinimo balu, o 23 % pacientų buvo įtraukti remiantis tik sutrikusia inkstų funkcija.

Dažniausiai nustatytos gretutinės medicininės būklės (naudojant 30 % ir didesnę ribinę reikšmę) pagal MedDRA organų sistemų klasifikaciją buvo: kraujagyslių sutrikimai (73 %), širdies sutrikimai (46 %), virškinimo trakto sutrikimai (38 %), metabolizmo ir mitybos sutrikimai (40 %), inkstų ir šlapimo takų sutrikimai (38 %) bei skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai (33 %).

Veiksmingumo rezultatų santrauka anksčiau negydyta LLL sergantiems pacientams pateikiama 9 lentelėje. Išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) ir bendrojo išgyvenamumo (BI) rodiklių *Kaplan-Meier* kreivės pateiktos 1-4 pav.

**9 lentelė. BO21004/CLL11 tyrimo veiksmingumo rezultatų santrauka**

	1a etapas		2 etapas	
	<b>Chlorambu- cilis</b> N=118	<b>Gazyvaro + chlorambucilis</b> N= 238	<b>Rituksimabas + chlorambucilis</b> N= 330	<b>Gazyvaro + chlorambucilis</b> N= 333

	Stebėjimo laikotarpio mediana 22,8 mėnesių <sup>g</sup>		Stebėjimo laikotarpio mediana 18,7 mėnesių <sup>g</sup>	
<b>Pirminė vertinamoji baigtis</b>				
<b><i>Tyrėjo įvertintas IBLP (IBLP-TYR)<sup>a</sup></i></b>				
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%)	96 (81,4 %)	93 (39,1 %)	199 (60,3 %)	104 (31,2 %)
Laiko iki reiškinio pasireiškimo mediana (mėnesiais)	11,1	26,7	15,2	26,7
Rizikos santykis (95% PI)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas <sup>b</sup> )	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys</b>				
<b><i>Nepriklausomo komiteto įvertintas IBLP (IBLP-NK)<sup>a</sup></i></b>				
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%)	90 (76,3 %)	89 (37,4 %)	183 (55,5 %)	103 (30,9 %)
Laiko iki reiškinio pasireiškimo mediana (mėnesiais)	11,2	27,2	14,9	26,7
Rizikos santykis (95% PI)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas <sup>b</sup> )	< 0,0001		< 0,0001	
<b><i>Pacientų, kuriems gydymas tyrimo pabaigoje buvo veiksmingas, dažnis</i></b>				
Į analizę įtrauktų pacientų skaičius	118	238	329	333
Pacientų, kuriems gydymas buvo veiksmingas, dalis (%)	37 (31,4 %)	184 (77,3 %)	214 (65,0 %)	261 (78,4 %)
Pacientų, kuriems gydymas buvo neveiksmingas, dalis (%)	81 (68,6 %)	54 (22,7 %)	115 (35,0 %)	72 (21,6 %)
Atsako dažnio skirtumas (95% PI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p reikšmė (Chi kvadrato testas)	< 0,0001		0,0001	
Pacientų, kuriems pasireiškė visiškas atsakas, skaičius <sup>c</sup> (%)	0 (0,0 %)	53 (22,3 %)	23 (7,0 %)	69 (20,7 %)
<b><i>Molekulinė remisija gydymo pabaigoje<sup>d</sup></i></b>				
Į analizę įtrauktų pacientų skaičius	90	168	244	239
MLL neigiamas rezultatas <sup>e</sup> (%)	0 (0 %)	45 (26,8 %)	6 (2,5 %)	61 (25,5 %)
MLL teigiamas rezultatas <sup>f</sup> (%)	90 (100 %)	123 (73,2 %)	238 (97,5 %)	178 (74,5 %)
MLL dažnių skirtumas (95% PI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
<b><i>Išgyvenamumas be komplikacijų</i></b>				
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%)	103 (87,3 %)	104 (43,7 %)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Laiko iki reiškinio pasireiškimo mediana (mėnesiais)	10,8	26,1	14,3	26,1
Rizikos santykis (95% PI)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas <sup>b</sup> )	< 0,0001		< 0,0001	
<b><i>Laikas iki naujo gydymo nuo leukemijos paskyrimo</i></b>				
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%)	65 (55,1 %)	51 (21,4 %)	86 (26,1 %)	55 (16,5 %)



	1a etapas		2 etapas	
	Chlorambu- cilis N=118	Gazyvaro + chlorambucilis N= 238	Rituksimabas + chlorambucilis N= 330	Gazyvaro + chlorambucilis N= 333
	Stebėjimo laikotarpio mediana 22,8 mėnesių <sup>g</sup>		Stebėjimo laikotarpio mediana 18,7 mėnesių <sup>g</sup>	
Laiko iki reiškinio pasireiškimo mediana (mėnesiais)	14,8	NP	30,8	NP
Rizikos santykis (95% PI)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas <sup>b</sup> )	< 0,0001		< 0,0018	
<b>Bendrasis išgyvenamumas</b>				
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%)	57 (48,3 %)	93 (39,1 %)	147 (44,5 %)	121 (36,3 %)
Laiko iki reiškinio pasireiškimo mediana (mėnesiais)	66,7	NP	73,1	NP
Rizikos santykis (95% PI)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas <sup>b</sup> )	0,0196		0,0245	

NK – nepriklausomas komitetas; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; RS – rizikos santykis; PI – pasikliautinis intervalas; MLL – minimali liekamoji liga; NP – nepasiektas.

<sup>a</sup> Apibrėžiamas kaip laikas nuo randomizacijos iki tyrėjo įvertinto pirmojo ligos progresavimo ar atkryčio pasireiškimo arba mirties dėl bet kokios priežasties.

<sup>b</sup> stratifikuota atsižvelgiant į ligos stadiją pagal Binet tyrimo pradžioje.

<sup>c</sup> Įskaičiuota 11 pacientų GClb grupėje, kuriems pasireiškė visiškas atsakas ir kartu nevisiškas kaulų čiulpų atsistatymas.

<sup>d</sup> Apibendrinti kraujo ir kaulų čiulpų rodikliai.

<sup>e</sup> MLL neigiamas rezultatas apibrėžiamas kaip mažesnė nei 0,0001 reikšmė.

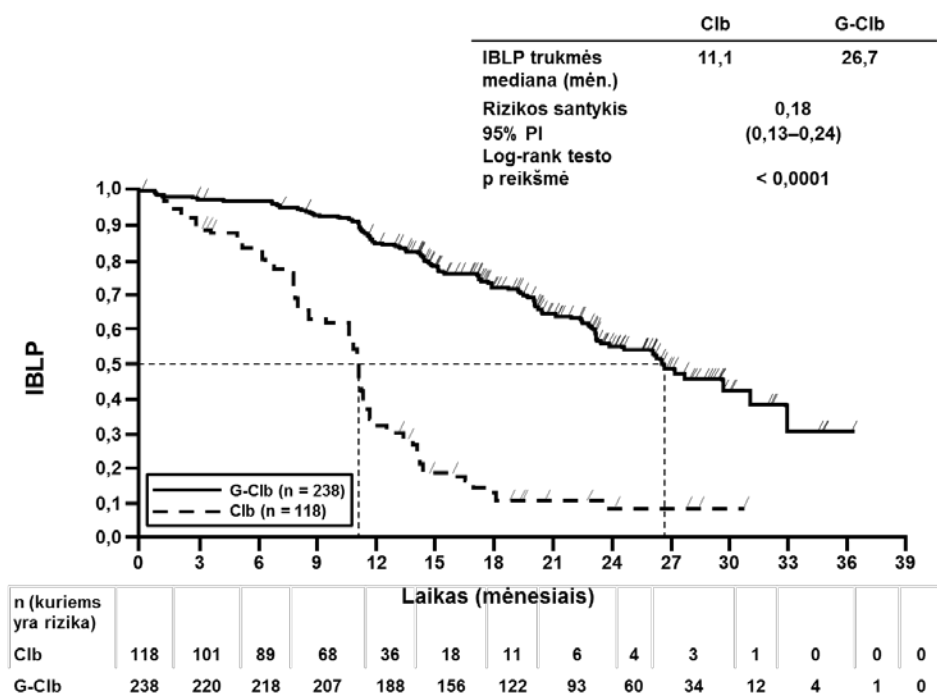
<sup>f</sup> Įskaičiuoti pacientai, kuriems nustatytas MLL teigiamas rezultatas arba kuriems liga progresavo ar kurie mirė prieš baigiant gydymą.

<sup>g</sup> Bendrojo išgyvenamumo (BI) duomenų stebėjimo laiko mediana atitinka 62,5 mėnesio stebėjimo laiko medianą 1a etapo metu ir 59,4 mėnesio stebėjimo laiko medianą 2-ojo etapo metu.

### Pogrūpių analizės rezultatai

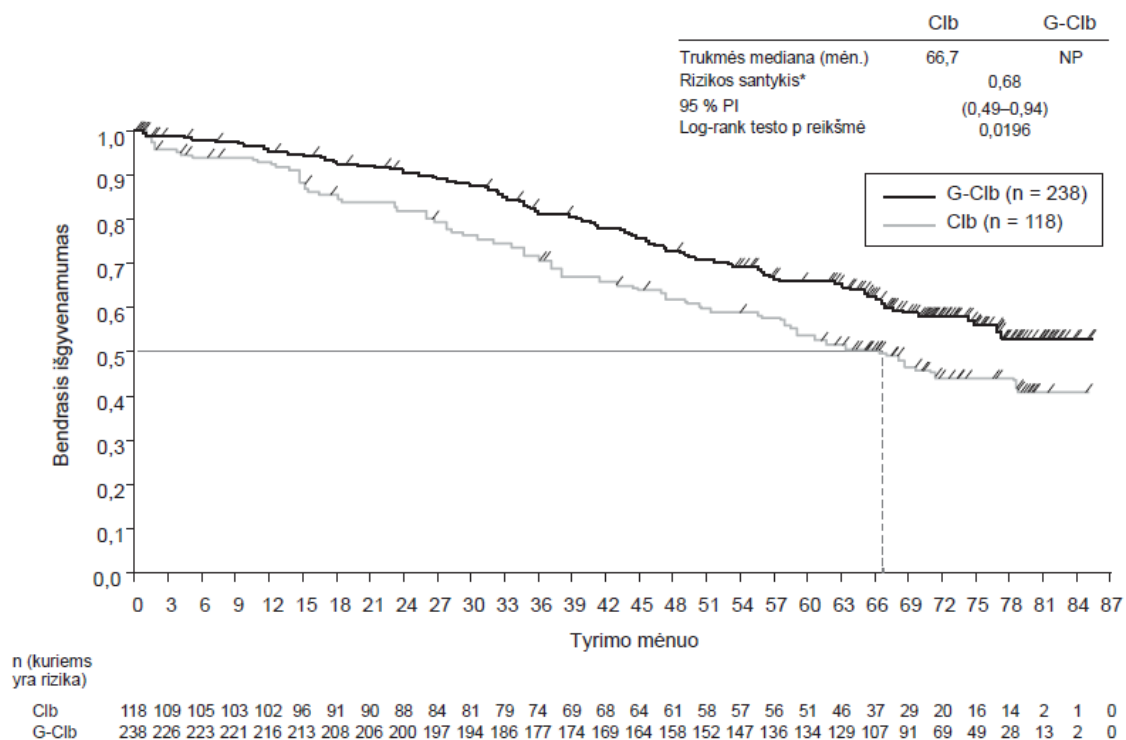
Išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) rodiklio analizės pacientų pogrupiuose rezultatai (t.y., pagal pacientų lytį, amžių, ligos stadiją pagal Binet, KrKl, CIRS balą, beta2-mikroglobulino kiekį, IGVH būklę, chromosomų pakitimus, limfocitų skaičių tyrimo pradžioje) buvo panašūs į rezultatus, nustatytus bendrojoje atrinktų gydyti (angl., *Intent-to-Treat*) pacientų populiacijoje. Visuose pogrupiuose, išskyrus tą pogrupį, kurio pacientams rasta 17p delecija, nustatytas ligos progresavimo ar mirties pasireiškimo rizikos sumažėjimas GClb grupėje, lyginant su RClb grupe ir Clb grupe. Nedideliame pacientų, kuriems nustatyta 17p delecija, pogrupyje stebėta tik teigiama tendencija lyginant su Clb grupe (RS = 0,42, p=0,0892); nestebėta jokios naudos lyginant su RClb šaka. Analizuojant pacientų pogrupius nustatyta, kad ligos progresavimo ar mirties pasireiškimo rizikos sumažėjimas svyravo nuo 92 % iki 58 % GClb grupėje, lyginant su Clb grupe, ir nuo 72 % iki 29 % GClb grupėje, lyginant su RClb grupe.

1 pav. Kaplan-Meier kreivė, rodanti tyrėjo įvertintą IBLP rodiklį 1a etapo metu LLL sirgusiems pacientams (BO21004/CLL11 tyrimas)



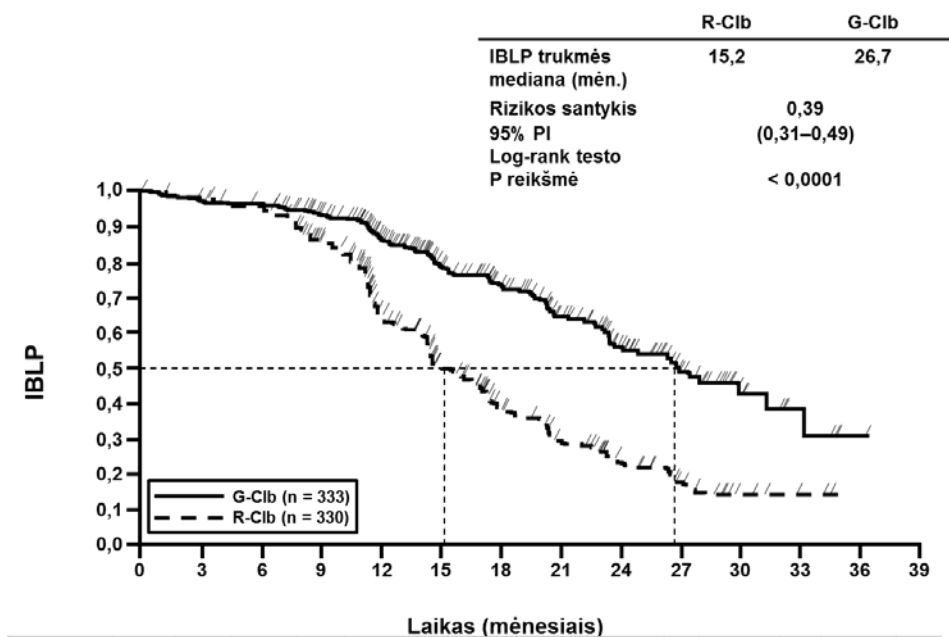
PI – pasikliautinis intervalas; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo

2 pav. Kaplan-Meier kreivė, rodanti BI rodiklį 1a etapo metu LLL sirgusiems pacientams (BO21004/CLL11 tyrimas)



PI – pasikliautinis intervalas; NP – nepasiektas.  
\*Stratifikuota pagal Binet stadiją tyrimo pradžioje.

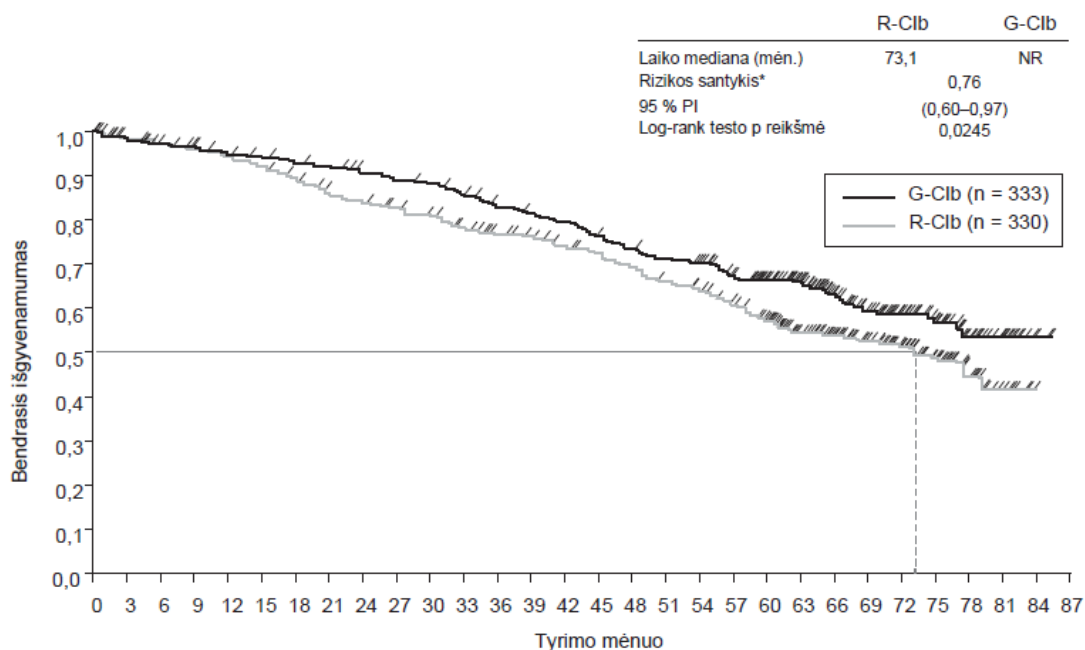
3 pav. Kaplan-Meier kreivė, rodanti tyrėjo įvertintą IBLP rodiklį 2-ojo etapo metu LLL sirgusiems pacientams (BO21004/CLL11 tyrimas)



n (kuriems yra rizika)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
R-C1b	330	317	309	259	163	114	72	49	31	14	5	2	0	0
G-C1b	333	307	302	278	213	156	122	93	60	34	12	4	1	0

PI – pasikliautinis intervalas; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo

4 pav. Kaplan-Meier kreivė, rodanti BI rodiklį 2-ojo etapo metu LLL sirgusiems pacientams (BO21004/CLL11 tyrimas)



n (kuriems yra rizika)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78	81	84	87
R-C1b	330	320	314	309	303	295	283	268	263	255	248	236	227	222	212	204	197	187	178	116	147	112	96	80	64	40	22	7	0	0
G-C1b	333	316	310	305	299	295	290	286	279	274	270	260	250	245	239	228	220	212	206	188	171	144	108	91	69	49	28	13	2	0

PI – pasikliautinis intervalas; NP – nepasiektas.  
\*Stratifikuota pagal Binet stadiją tyrimo pradžioje.

### *Gyvenimo kokybė*

Analizuojant tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo laikotarpiu vertintų QLQC30 ir QLQ-CLL-16 klausimynų rezultatus, nebuvo nustatyta jokių reikšmingų skirtumų kurioje nors skalės dalyje. Stebėjimo laikotarpiu surinktų duomenų, ypač vien chlorambucilio vartojusiųjų grupėje, yra nedaug. Tačiau iki šiol stebėjimo laikotarpiu nenustatyta žymių gyvenimo kokybės skirtumų.

Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimas, kuris buvo specifinis nuovargio analizei tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo laikotarpiu, neparodė statistiškai reikšmingų skirtumų, o tai leidžia teigti, kad prie gydymo chlorambuciliu pridėjus Gazyvaro pacientų patiriamas nuovargis nedidėja.

### *Folikulinė limfoma*

#### Folikuline limfoma sergantys pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydyti (BO21223/GALLIUM tyrimas)

III fazės, atvirojo, daugiacentrio, atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo (BO21223/GALLIUM) metu buvo tiriami 1 202 pacientai, kurie sirgo 1-3a laipsnio išplitusia (II stadijos, kai navikas buvo didelės apimties, arba III/IV stadijos) FL ir kurie anksčiau nebuvo gydyti. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, sirgę 3b laipsnio FL. Pacientams atsitiktine tvarka santykiu 1:1 kartu su chemoterapija (bendamustinu, CHOP ar CVP) buvo paskirtas arba Gazyvaro (n = 601), arba rituksimabas (n = 601), vėliau tiems pacientams, kuriems buvo pasiektas visiškas arba dalinis atsakas, tęsiant palaikomąjį gydymą Gazyvaro arba rituksimabu.

Gazyvaro buvo skiriama intraveninės infuzijos būdu, skiriant po 1 000 mg dozę 1-ojo ciklo 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis bei vėlesnių gydymo ciklų 1-osiomis dienomis. Iš viso buvo skiriami šeši gydymo Gazyvaro ciklai (kas 28 paras) kartu su šešiais gydymo bendamustinu ciklais arba iš viso aštuoni gydymo Gazyvaro ciklai (kas 21 parą) kartu su šešiais CHOP ciklais arba aštuoniais CVP ciklais. Gazyvaro buvo skiriama prieš chemoterapiją. Bendamustino buvo leidžiama į veną visų gydymo ciklų (1-6-ojo ciklų) 1-ąją ir 2-ąją dienomis, skiriant po 90 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozę per parą, kai jo skirta kartu su Gazyvaro. Buvo skiriamas įprastas CHOP ir CVP dozavimas. Po 6-8 ciklų, skirtų kartu su chemoterapija, tiems pacientams, kuriems buvo pasiektas atsakas, buvo tęsiamas palaikomasis gydymas Gazyvaro, jo skiriant kas 2 mėnesius iki ligos progresavimo arba iki dvejų metų trukmės.

Demografiniai pacientų populiacijos duomenys ir pradinės ypatybės tiriamosiose grupėse buvo panašūs; amžiaus mediana buvo 59 metai, 81 % buvo baltaodžiai, 53 % buvo moteriškosios lyties, 79 % nustatytas FLIPI balas buvo  $\geq 2$ , 7 % buvo nustatyta II stadija (kai navikas buvo didelės apimties), 35 % nustatyta III stadija, o 57 % nustatyta IV ligos stadija, 44 % pacientų navikas buvo didelės apimties ( $> 7$  cm), 34 % tyrimo pradžioje pasireiškė bent vienas B simptomas, o 97 % pacientų tyrimo pradžioje fizinės būklės įvertinimas pagal ECOG buvo 0-1. Penkiasdešimt septyniems procentams pacientų buvo skirta bendamustino, 33 % – CHOP, o 10 % – CVP chemoterapija.

Tyrimo veiksmingumo rezultatų FL sergantiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti, santrauka pateikiama 10 lentelėje. Išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) Kaplan-Meier kreivės pateiktos 5 pav.

**10 lentelė. BO21223/ GALLIUM tyrimo veiksmingumo rezultatų FL sergantiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti, santrauka**

	<b>Rituksimabas + chemoterapija, vėliau skiriant palaikomąjį gydymą vien rituksimabu N=601</b>	<b>Gazyvaro + chemoterapija, vėliau skiriant palaikomąjį gydymą vien Gazyvaro N=601</b>
<b>Pagrindinė vertinamoji baigtis</b>		

	<b>Rituksimabas + chemoterapija, vėliau skiriant palaikomąjį gydymą vien rituksimabu N=601</b>	<b>Gazyvaro + chemoterapija, vėliau skiriant palaikomąjį gydymą vien Gazyvaro N=601</b>
<b>Tyrėjo įvertintas IBLP<sup>§</sup> (IBLP-TYR), pirminė analizė</b>		
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%)	144 (24,0 %)	101 (16,8 %)
RS [95 % PI]	0,66 [0,51; 0,85]	
p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas*)	0,0012	
3 metų apskaičiuotasis IBLP [%] [95 % PI]	73,3 [68,8; 77,2]	80,0 [75,9; 83,6]
<b>IBLP-TYR, galutinė analizė<sup>§§</sup></b>		
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%)	244 (40,6 %)	206 (34,3 %)
RS [95 % PI]	0,77 [0,64; 0,93]	
p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas*)	0,0055	
3 metų apskaičiuotasis IBLP [%] [95 % PI]	75,5 [71,8; 78,9]	82,4 [79,0; 85,3]
7 metų apskaičiuotasis IBLP [%] [95 % PI]	55,7 [51,3; 59,9]	63,4 [59,0; 67,4]
<b>Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys</b>		
<b>NK įvertintas IBLP (IBLP-NK), pirminė analizė</b>		
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%)	125 (20,8 %)	93 (15,5 %)
RS [95 % PI]	0,71 [0,54; 0,93]	
p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas*)	0,0138	
<b>Laikas iki kito nuo limfomos gydymo paskyrimo<sup>#</sup>, pirminė analizė</b>		
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%)	111 (18,5 %)	80 (13,3 %)
RS [95 % PI]	0,68 [0,51; 0,91]	
p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas*)	0,0094	
<b>Bendrasis išgyvenamumas<sup>#</sup>, pirminė analizė</b>		
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%)	46 (7,7 %)	35 (5,8 %)
RS [95 % PI]	0,75 [0,49; 1,17] <sup>¶</sup>	
p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas*)	0,21 <sup>¶</sup>	

	<b>Rituksimabas + chemoterapija, vėliau skiriant palaikomąjį gydymą vien rituksimabu N=601</b>	<b>Gazyvaro + chemoterapija, vėliau skiriant palaikomąjį gydymą vien Gazyvaro N=601</b>
<b>Bendrasis išgyvenamumas, galutinė analizė<sup>§§</sup></b>  Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%) RS [95 % PI] p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas*)	86 (14,3 %)  0,86 [0,63; 1,18]  0,36	76 (12,6 %)     
<b>Bendrojo atsako dažnis** gydymo indukcijos pabaigoje<sup>‡</sup> (Tyrėjo įvertintas, CT)<sup>#</sup>, pirminė analizė</b>  Pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, skaičius (%) (VA, DA) Atsako dažnio skirtumas (%) [95 % PI] p reikšmė (Cochran-Mantel-Haenszel testas) Visiškas atsakas (VA) Dalinis atsakas (DA)	522 (86,9 %)  1,7 % [-2,1 %; 5,5 %]  0,33  143 (23,8 %) 379 (63,1 %)	532 (88,5 %)      117 (19,5 %) 415 (69,1 %)

NK – nepriklausomas komitetas; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; RS – rizikos santykis; PI – pasikliautinis intervalas.

\* Stratifikavimo veiksniai buvo chemoterapijos schema, folikulinės limfomos FLIPI rizikos grupė, geografinis regionas.

§ Šios tarpinės / pirminės veiksmingumo analizės metu nustatytas reikšmingumo lygmuo: 0,012; analizuoti iki 2016 m. sausio 31 d. surinkti duomenys; stebėjimo laikotarpio mediana 34/35 mėnesiai.

§§ Galutinė analizė; analizuoti iki 2021 m. liepos 30 d. surinkti duomenys; stebėjimo laikotarpio mediana 94 mėnesiai.

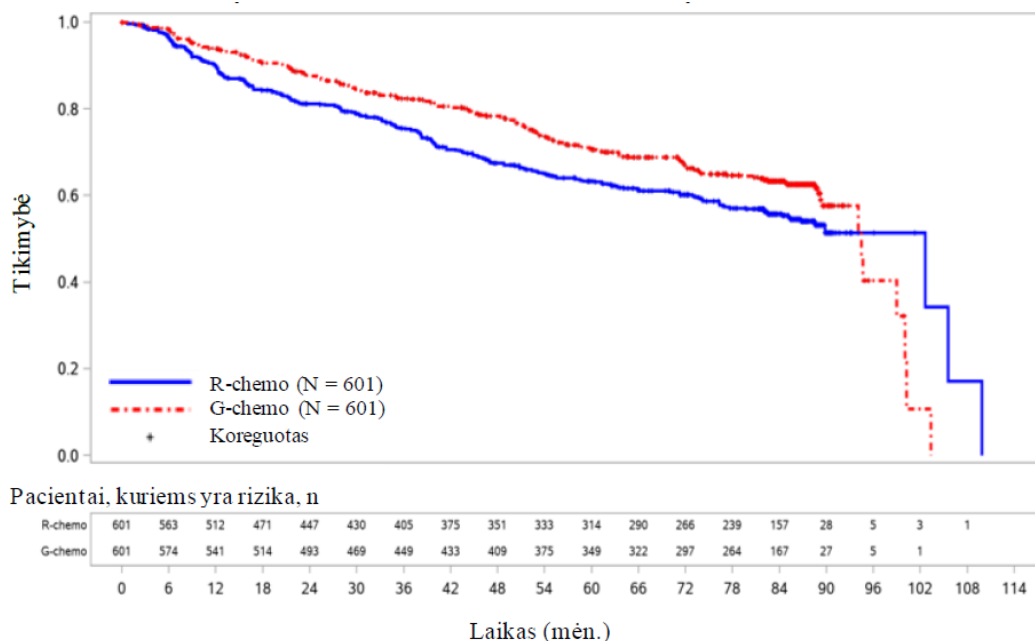
¶ Duomenys dar negalutiniai. Analizės atlikimo metu mediana nebuvo pasiekta.

# Nekoreguota pagal daugialypes reikšmes.

\*\*Įvertinta pagal modifikuotus Cheson 2007 kriterijus.

‡ Gydymo indukcijos pabaiga – tai indukcijos fazės pabaiga, neįskaitant palaikomojo gydymo monoterapija.

**5 pav. Kaplan-Meier kreivė, rodanti tyrėjo įvertintą išgyvenamumą be ligos progresavimo FL sergantiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti (BO21223/GALLIUM tyrimas); galutinė analizė\***



R-Chemo – rituksimabas su chemoterapija, G-Chemo – Gazyvaro su chemoterapija, RS – rizikos santykis, PI – pasikliautinis intervalas.

\* Galutinė analizė; analizuoti iki 2021 m. liepos 30 d. surinkti duomenys; stebėjimo laikotarpio mediana 94 mėnesiai.

#### *Pogrūpių analizės rezultatai*

Pogrūpių analizės rezultatai (nekoregavus pagal daugialypes reikšmes), iš esmės, atitiko visai FL sergančiųjų populiacijai nustatytus rezultatus, o tai patvirtina bendrųjų rezultatų tvirtumą (pirminė analizė; analizuoti iki 2016 m. sausio 31 d. surinkti duomenys). Tirti pogrūpiai buvo tokie: IPI, FLIPI, liga, kai navikas buvo didelės apimties, B simptomai tyrimo pradžioje, Ann Arbor stadija ir ECOG balas tyrimo pradžioje. Pacientams, kuriems FLIPI įvertintas 0-1 balais (nedidelė rizika), nebuvo nustatyta skirtumų tarp Gazyvaro ir chemoterapijos bei rituksimabo ir chemoterapijos vartojusiųjų grupių (tyrėjo įvertinto IBLP rodiklio RS 1,17 (95 % PI 0,63; 2,19, 40 IBLP atvejų). Šį pogrūpį sudarė 21 % (253/1202) FL sergančių ITT populiacijos pacientų ir jame pasireiškė 16,3 % (40/245) IBLP atvejų. Be to, žvalgamosios pogrūpių IBLP duomenų analizės pagal skirtą chemoterapijos schemą (bendamustinas, CHOP ir CVP) duomenys buvo panašūs į nustatytus rezultatus Gazyvaro ir chemoterapijos derinio vartojusiųjų populiacijoje. Nustatyti rizikos santykiai skirtingos chemoterapijos pogrūpiuose buvo tokie: CHOP (n=398): RS 0,77 (95 % PI: 0,50, 1,20), CVP (n=118): RS 0,63 (95 % PI: 0,32, 1,21) ir bendamustinas (n=686): RS 0,61 (95 % PI: 0,43, 0,86).

#### *Pacientų praneštos išeitys*

Remiantis FACT-Lym klausimyno, į kurį pacientai turėjo atsakyti gydymo ir būklės stebėjimo laikotarpiu metu, duomenimis abiejų tiriamųjų grupių pacientams nustatytas kliniškai reikšmingas su limfoma susijusių simptomų pagerėjimas, kuris apibrėžiamas kaip  $\geq 3$  balų įvertinimo padidėjimas nuo pradinių reikšmių Limfomos poskalėje,  $\geq 6$  balų įvertinimo padidėjimas nuo pradinių reikšmių FACT Lym TOI ir  $\geq 7$  balų įvertinimo padidėjimas nuo pradinių reikšmių FACT Lym Bendrojoje skalėje. Nustatyti EQ-5D praktiškumo balai buvo panašūs tyrimo pradžioje, gydymo laikotarpiu ir būklės stebėjimo laikotarpiu. Kliniškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių nebuvo nustatyta analizuojant HRQOL ir sveikatos būklės įverčius.

Dėl pasirinkto atvirojo tyrimo projekto pacientų praneštas išeitis reikėtų interpretuoti atsargiai.

Folikuline limfoma sergantys pacientai, kuriems nepasireiškia atsakas arba kuriems nustatomas ligos progresavimas skiriant gydymą rituksimabu ar gydymo schemą, kurios sudėtyje yra rituksimabo, arba per 6 mėnesius po pastarojo gydymo pabaigos (GAO4753g/GADOLIN tyrimas)

III fazės, atvirojo, daugiacentrio, atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo (GAO4753g/GADOLIN) metu buvo tiriami 396 pacientai, kurie sirgo iNHL ir kuriems nebuvo nustatyta atsako ankstesnio gydymo metu arba kuriems liga progresavo per 6 mėnesius nuo paskutiniosios rituksimabo ar chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo rituksimabo, dozės vartojimo (įskaitant rituksimabo monoterapiją, skirtą indukciniam ar palaikomajam gydymui). Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta arba vien bendamustino (B) (n = 202), arba Gazyvaro ir bendamustino derinio (G+B) (n = 194); tiriamųjų preparatų buvo skirti 6 ciklai, kurių kiekvieno trukmė buvo 28 dienos. G+B vartojusiųjų grupės pacientams, kuriems nepasireiškė ligos progresavimas (t. y., pacientams, kuriems nustatytas visiškas atsakas (VA), dalinis atsakas (DA) arba stabili ligos eiga (SL)), indukcinio gydymo laikotarpio pabaigoje buvo paskirtas tęstinis palaikomasis gydymas Gazyvaro, skiriant kartą kas du mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau). Pacientai buvo stratifikuoti pagal gyvenamąjį regioną, iNHL potipį (folikulinis ar ne folikulinis), atsparumo rituksimabui tipą (atsparumas anksčiau skirtai rituksimabo monoterapijai ar atsparumas rituksimabo ir chemoterapijos deriniui) bei anksčiau skirtų gydymo schemų skaičių ( $\leq 2$ , lyginant su  $> 2$ ).

Demografiniai pacientų duomenys ir pradinės ypatybės abejose tiriamosiose grupėse buvo panašūs (amžiaus mediana buvo 63 metai, daugelis pacientų buvo baltosios rasės [88 %] ir vyriškosios lyties [58 %]). Daugumai pacientų buvo nustatyta folikulinė limfoma (81 %). Laiko nuo pradinės diagnozės nustatymo mediana buvo 3 metai, o anksčiau skirtų gydymo schemų skaičiaus mediana buvo 2 (svyravo nuo 1 iki 10); 44 % pacientų anksčiau buvo skirta 1 gydymo schema, o 34 % pacientų anksčiau buvo skirtos 2 gydymo schemas.

Gazyvaro buvo skiriama intraveninės infuzijos būdu, iš viso skiriant po 1 000 mg dozę 1-ojo ciklo 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis, 2-6-ojo ciklą 1-osiomis dienomis, o pacientams, kuriems nenustatyta ligos progresavimo, skiriant minėtą dozę kartą kas du mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau). Bendamustino buvo leidžiama į veną visų gydymo ciklų (1-6-ojo ciklą) 1-ąją ir 2-ąją dienomis, skiriant po 90 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozę per parą (jei skirta kartu su Gazyvaro) arba po 120 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozę per parą (jei skirta vien šio preparato). G+B vartojusiųjų grupėje 79,4 % pacientų buvo skirti visi šeši gydymo ciklai, lyginant su 66,7 % pacientų vien B vartojusiųjų grupėje.

Nepriklausomam komitetui (NK) atlikus pirminę duomenų analizę, nustatytas statistiškai patikimas – 45 % – ligos progresavimo ar mirtingumo rizikos sumažėjimas pacientams, kuriems nustatyta iNHL ir kuriems buvo skiriama G+B, o vėliau palaikomasis gydymas Gazyvaro, lyginant su vien bendamustino vartojusiais pacientais. Ligos progresavimo ar mirtingumo rizikos sumažėjimas iNHL sirgusiųjų populiacijoje yra dėl FL sergančių pacientų pogrupio.

Daugeliui GAO4753g tyrime dalyvavusių pacientų buvo nustatyta FL (81,1 %). Atlikus pirminę duomenų analizę, FL sirgusiųjų populiacijoje nustatyti veiksmingumo rezultatai pateikiami 11 lentelėje bei 6 ir 8 pav. 11,6 % pacientų nustatyta ribinės (marginalinės) zonos limfoma (MZL), o 7,1 % pacientų – smulkių limfocitų limfoma (SLL). Ne FL sirgusiųjų populiacijoje Nepriklausomo komiteto nustatyto IBLP rodmens rizikos santykis (RS) buvo lygus 0,94 [95 % PI: 0,49; 1,90]. Nebuvo galima padaryti patikimų veiksmingumo duomenų išvadų MZL ir SLL sirgusiųjų pogrupiams.

Atlikta galutinė duomenų analizė, kai pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 45,9 mėnesio (svyravimo ribos: 0-100,9 mėnesio) FL sirgusiems pacientams B vartojusiųjų grupėje ir 57,3 mėnesio (svyravimo ribos: 0,4-97,6 mėnesio) G+B vartojusiųjų grupėje; o tai sudaro papildomą 25,6 mėnesio ir 35,2 mėnesio stebėjimo trukmės medianą atitinkamai B ir G+B vartojusiųjų grupėse nuo pirminės duomenų analizės atlikimo datos. Galutinėje duomenų analizėje buvo pateikiamos tik tyrėjo (TYR) įvertintos vertinamosios baigtys, kadangi nepriklausomo komiteto (NK) vertinimai nebuvo tęsiami. Apibendrinant, tyrėjų įvertinti veiksmingumo rezultatai buvo panašūs į nustatytuosius rezultatus pirminėje duomenų analizėje. Ilgesniu stebėjimo laikotarpiu bendrojo išgyvenamumo (BI) rodmuo FL



sirgusiems pacientams išliko stabilus (žr. 7 pav.); mirtingumo rizikos RS buvo lygus 0,71 (95 % PI: 0,51; 0,98).

**11 lentelė. GAO4753g/GADOLIN tyrimo pirminės duomenų analizės metu gautų veiksmingumo rezultatų FL sergantiems pacientams<sup>#</sup> santrauka**

	<b>Bendamustinas N=166</b>	<b>Gazyvaro + Bendamustinas, vėliau skiriant palaikomąjį gydymą Gazyvaro N=155</b>
	<b>Stebėjimo laikotarpio mediana: 20 mėnesių</b>	<b>Stebėjimo laikotarpio mediana: 22 mėnesiai</b>
<b><i>Pagrindinė vertinamoji baigtis FL populiacijoje</i></b> <b>Nepriklausomo komiteto įvertintas IBLP (IBLP-NK)</b>		
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%)	90 (54,2 %)	54 (34,8 %)
Laiko iki reiškinio pasireiškimo mediana (mėnesiai, 95 % PI)	13,8 (11,4, 16,2)	NR (22,5,-)
Rizikos santykis (95% PI) p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas*)	0,48 (0,34, 0,68) < 0,0001	
<b><i>Antrinės vertinamosios baigtys</i></b> <b>Tyrėjo įvertintas IBLP (IBLP-TYR)</b>		
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%)	102 (61,4 %)	62 (40,0 %)
Laiko iki reiškinio pasireiškimo mediana (mėnesiai, 95 % PI)	13,7 (11,0, 15,5)	29,2 (17,5,-)
Rizikos santykis (95% PI) p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas*)	0,48 (0,35, 0,67) < 0,0001	
<b>Geriausias bendrasis atsakas (GBA) (NK vertinimu)<sup>§</sup></b>		
Į analizę įtrauktų pacientų skaičius	161	153
Pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, dalis (%) (VA/DA)	124 (77,0 %)	122 (79,7 %)
Atsako dažnio skirtumas (95 % PI) p reikšmė (Cochran-Mantel-Haenszel testas)	2,72 (-6,74, 12,18) 0,6142	
Pacientų, kuriems pasireiškė visiškas atsakas, dalis (%)	31 (19,3 %)	24 (15,7 %)
Pacientų, kuriems pasireiškė dalinis atsakas, dalis (%)	93 (57,8 %)	98 (64,1 %)
Pacientų, kuriems nustatyta stabili ligos eiga, dalis (%)	18 (11,2 %)	13 (8,5 %)

	<b>Bendamustinas N=166</b>	<b>Gazyvaro + Bendamustinas, vėliau skiriant palaikomąjį gydymą Gazyvaro N=155</b>
	<b>Stebėjimo laikotarpio mediana: 20 mėnesių</b>	<b>Stebėjimo laikotarpio mediana: 22 mėnesiai</b>
<b>Atsako trukmė (AT) (tyrėjo vertinimu)</b>		
Į analizę įtrauktų pacientų skaičius	127	122
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%)	74 (58,3 %)	36 (29,5 %)
Atsako trukmės mediana (mėn.) (95 % PI)	11,9 (8,8, 13,6)	NR (25,4,-)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,36 (0,24, 0,54)	
<b>Bendrasis išgyvenamumas (dar negalutiniai duomenys)</b>		
Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%)	36 (21,7 %)	25 (16,1 %)
Laiko iki reiškinio pasireiškimo mediana (mėnesiais)	NP	NP
Rizikos santykis (95 % PI)	0,71 (0,43, 1,19)	
p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas*)	0,1976	

NK – nepriklausomas komitetas; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; RS – rizikos santykis; PI – pasikliautinis intervalas.

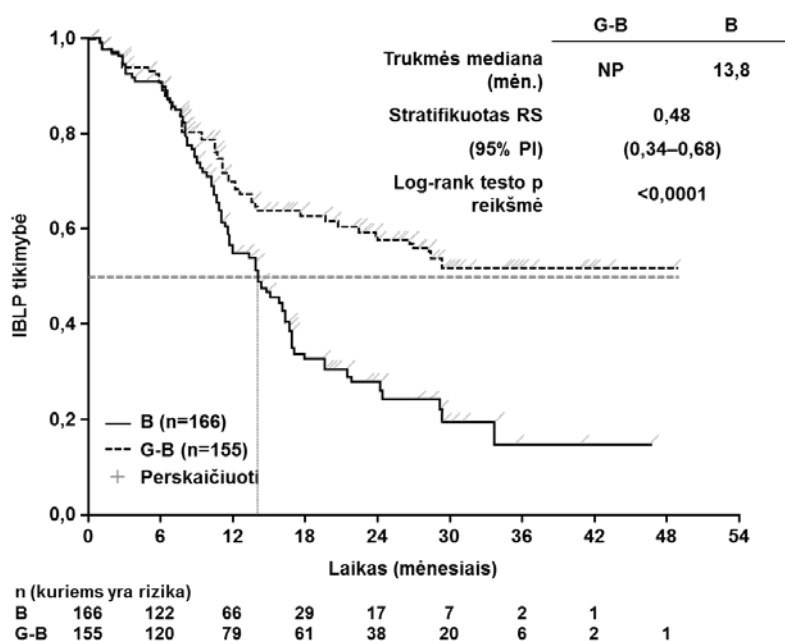
NP – nepasiektas.

# FL sergantys pacientai, kuriems nepasireiškė atsakas arba kuriems liga progresavo skiriant gydymą rituksimabu ar gydymo schemą, kurios sudėtyje yra rituksimabo, arba per 6 mėnesius po pastarojo gydymo pabaigos.

\*Stratifikavimo veiksniai analizei buvo atsparumo tipas (rituksimabo monoterapijai, lyginant su rituksimabui + chemoterapijai) ir anksčiau skirtas gydymas ( $\leq 2$  schemas, lyginant su  $> 2$  schemomis). Folikulinis potipis, lyginant su ne folikulinio potipiu šiame tyrime taip pat buvo stratifikavimo veiksnys, tačiau tai netaikytina analizuojant FL sirgusių pacientų pogrupį.

§ Geriausias atsakas per 12 mėnesių nuo gydymo pradžios.

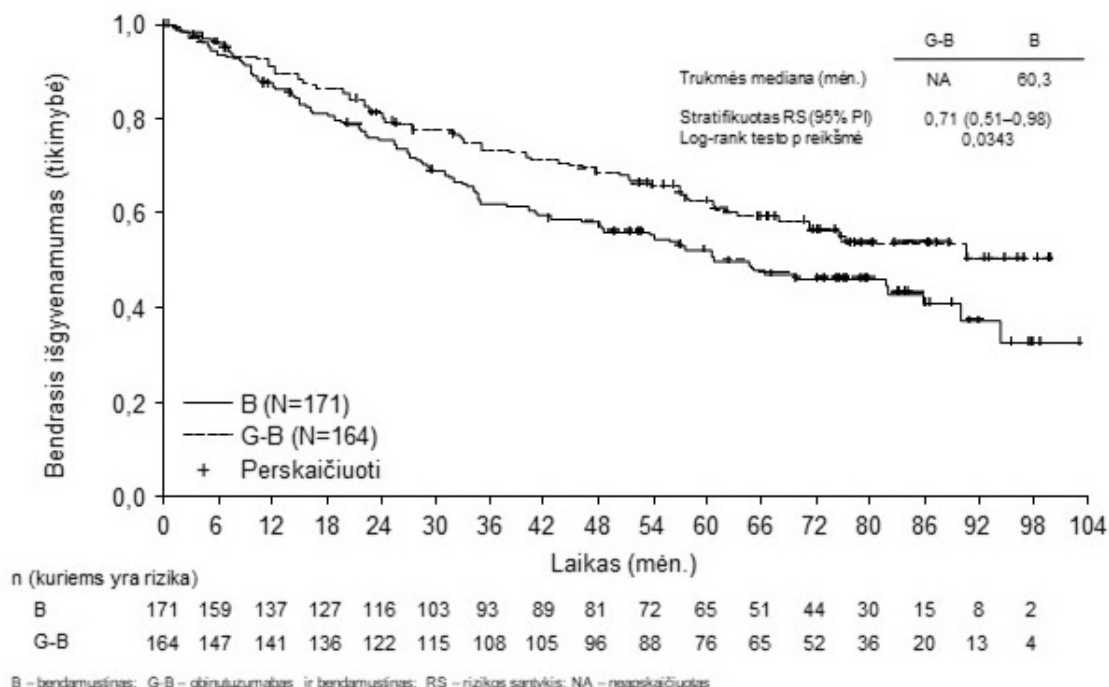
**6 pav. Kaplan-Meier kreivė, rodanti Nepriklausomo komiteto įvertintą IBLP rodiklį FL sergantiems pacientams<sup>#</sup> (GAO4753g/GADOLIN tyrimas)**



B - bendamustinis; PI - pasikliautinasis intervalas; G-B - obinutuzumabas ir bendamustinis; RS - rizikos santykis; NP - nepasiekta; IBLP - išgyvenamumas be ligos progresavimo

<sup>#</sup> FL sergantys pacientai, kuriems nepasireiškė atsakas arba kuriems liga progresavo skiriant gydymą rituksimabu ar gydymo schemą, kurios sudėtyje yra rituksimabo, arba per 6 mėnesius po pastarojo gydymo pabaigos.

**7 pav. Kaplan-Meier kreivė, rodanti galutinės duomenų analizės metu nustatytą Bendrojo išgyvenamumo rodmenį FL sergantiems pacientams (GAO4753g/GADOLIN tyrimas)**



B - bendamustinis; G-B - obinutuzumabas ir bendamustinis; RS - rizikos santykis; NA - neapskaičiuotas

#### Pogrūpių analizės rezultatai

Pogrūpių analizės rezultatai iš esmės atitinka FL populiacijai nustatytus rezultatus, o tai pagrindžia visų gautų duomenų tvirtumą.

## 8 pav. Nepriklausomo komiteto įvertintas IBLP rodiklis FL sergančių pacientų pogrupiuose\*\* (GAO4753g/GADOLIN tyrimas)

Pradiniai veiksniai	Viso n	B (n = 166)			G-B (n = 155)			RS	95% Wald PI	Palanku G-B
		n	Atvejų	1 metų KM sant	n	Atvejų	1 metų KM sant			
Visi pacientai	321	166	90	54,888	155	54	69,219	0,49	(0,35, 0,68)	
Lytis										
Vyriškoji	180	95	47	55,028	85	28	72,507	0,49	(0,30, 0,78)	
Moteriškoji	141	71	43	54,593	70	26	65,083	0,50	(0,31, 0,82)	
Didelis auglys TP (6 cm riba)										
Taip	107	58	33	53,774	49	17	69,568	0,51	(0,28, 0,91)	
Ne	212	106	57	55,515	106	37	69,113	0,48	(0,32, 0,74)	
B simptomai (≥1) TP										
Taip	47	27	16	54,444	20	7	68,177	0,55	(0,22, 1,34)	
Ne	271	137	73	55,366	134	47	69,376	0,49	(0,34, 0,70)	
ECOG skalės įvertinimas TP										
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)	
Anksčiau skirto gydymo schemų skaičius										
≤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)	
Atsparumas										
R-mono	64	39	20	63,982	25	8	82,143	0,34	(0,15, 0,80)	
R-chemo indukcijai	120	64	34	48,448	56	20	72,098	0,50	(0,28, 0,87)	
R-palaik. po chemo indukcijos	133	62	35	56,561	71	26	60,648	0,58	(0,35, 0,97)	
Dvigubas atsparumas										
Taip	252	133	73	51,224	119	42	67,441	0,51	(0,34, 0,74)	
Ne	69	33	17	69,156	36	12	74,829	0,43	(0,20, 0,91)	

Nurodytas nestratifikuotas RS. X ašyje – logaritminė skalė.

B – bendamustinis; chemo – chemoterapija; ECOG – angl. Eastern Cooperative Oncology Group skalė; G-B – obinutuzumabas ir bendamustinis; KM sant – Kaplan-Meier santykis; PI – pasikliautinis intervalas; R-chemo – rituksimabas ir chemoterapija; R-mono – rituksimabo monoterapija; R-palaik. – palaikomasis gydymas rituksimabu; RS – rizikos santykis; TP – tyrimo pradžioje.

\*Iš anksto suplanuota ketintų gydyti (angl. *Intent to treat – ITT*) populiacijos analizė buvo atlikta ir su FL populiacija; pacientų, kuriems nustatytas dvigubas atsparumas (t. y., kuriems nebuvo atsako skiriant chemoterapiją su alkilinančiu preparatu arba kuriems pasireiškė ligos progresavimas minėto gydymo metu ar per 6 mėnesius nuo paskutiniosios šio gydymo dozės vartojimo), duomenų analizė buvo žvalgomoji.

# FL sergantys pacientai, kuriems nepasireiškė atsakas arba kuriems liga progresavo skiriant gydymą rituksimabu ar gydymo schemą, kurios sudėtyje yra rituksimabo, arba per 6 mėnesius po pastarojo gydymo pabaigos.

### MO40597 (GAZELLE) tyrimo metu skirta trumpa infuzija

Trumpos obinutuzumabo infuzijos (maždaug 90 minučių trukmės) saugumo savybės, šio vaistinio preparato skiriant derinyje su CHOP, CVP ar bendamustino chemoterapija, buvo iširtos atlikus daugiacentrį, atvirąjį, vienos šakos tyrimą, kuriame dalyvavo 113 išplitusia folikuline limfoma sergančių pacientų, kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas (MO40597/GAZELLE tyrimą). Pirmojo ciklo metu 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis obinutuzumabo pacientams buvo leidžiama įprastiniu infuzijos greičiu. Pacientams, kuriems 1-ojo ciklo metu nepasireiškė jokių  $\geq 3$ -iojo laipsnio SISR, nuo 2-ojo ciklo buvo skiriamos trumpos infuzijos.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems 2-ojo ciklo metu pasireiškė su trumpa infuzija susijusių  $\geq 3$ -iojo laipsnio SISR, tarp tų pacientų, kuriems anksčiau 1-ojo ciklo metu obinutuzumabo buvo suleista tris kartus įprastiniu infuzijos greičiu ir kuriems nebuvo pasireiškė  $\geq 3$ -iojo laipsnio SISR.

2-ojo ciklo metu skiriant trumpą infuziją pacientams nebuvo nustatyta nė vienos  $\geq 3$ -iojo laipsnio SISR. Po 2-ojo ciklo tik vienam pacientui pasireiškė 3-iojo laipsnio SISR (5-ojo ciklo metu pasireiškė hipertenzija). Žr. 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“.

### Paciento praneštos išeitys

Dėl pasirinkto atvirojo tyrimo projekto pacientų praneštas išeitis reikėtų interpretuoti atsargiai. Remiantis gydymo ir stebėjimo laikotarpiais surinktais FACT-Lym klausimyno ir EQ-5D indekso skalės duomenimis nustatyta, kad su sveikata susijusios gyvenimo kokybės rodikliai pagrindinio tyrimo metu iš esmės nepakito, o reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių pacientų nenustatyta. Tačiau FL sirgusiems pacientams kartu su bendamustiniu paskyrus dar ir Gazyvaro, laikas iki su

sveikata susijusios gyvenimo kokybės pablogėjimo (įvertinto FACT-Lym TOI balu) pailgėjo 2,2 mėnesio (šio laiko mediana buvo, atitinkamai, 5,6 mėnesio ir 7,8 mėnesio vien B ir G+B vartojusiųjų grupėse; RS = 0,83; 95 % PI: 0,60, 1,13).

### *Imunogeniškas*

Imunogeniško tyrimų rezultatai labai priklauso nuo keleto veiksnių, įskaitant tyrimo metodo jautrumą ir specifiškumą, tyrimo metodologiją, duomenų tvirtumą priklausomai nuo cirkuliuojančiojo Gazyvaro ar antikūnų kiekio, mėginių tvarkymą, mėginių ėmimo laiką, kartu vartojamus vaistus ir gretutines ligas. Dėl šių priežasčių antikūnų prieš Gazyvaro susidarymo dažnio lyginimas su antikūnų prieš kitus preparatus dažniu gali būti klaidinantis.

Pagrindinio klinikinio tyrimo BO21004/CLL11 su LLL sergusiais pacientais metu kartotinai įvairiais laikotarpiais pacientams buvo tiriamas gydomasis savybes slopinančių antikūnų (angl., *anti-therapeutic antibodies – ATA*) prieš Gazyvaro buvimas. 8 iš 140 pacientų, kuriems Gazyvaro buvo skiriama atsitiktinių imčių fazės metu, ir 2 iš 6 pacientų, dalyvavusių parengiamojoje tyrimo fazėje, buvo nustatyti ATA antikūnai per 12 mėnesių stebėjimo laikotarpį. Nė vienam iš šių pacientų nepasireiškė anafilaksinių ar padidėjusio jautrumo reakcijų, kurios būtų laikomos susijusiomis su ATA buvimu, taip pat nebuvo paveiktas klinikinis atsakas.

Tyrimo GAO4753g/GADOLIN su iNHL sergusiais pacientais metu po vaistinio preparato paskyrimo nebuvo nustatyta HAHA (antikūnų prieš žmogaus baltymus, angl. *Human Anti-Human Antibody*). Tyrimo BO21223/GALLIUM metu 1 iš 565 pacientų (0,2 % pacientų, kuriems po tyrimo pradžios buvo atliktas ištyrimas) buvo nustatyta HAHA indukcinio laikotarpio pabaigoje. Klinikinė HAHA reikšmė nėra žinoma, tačiau galimo ryšio tarp HAHA susidarymo ir klinikinės ligos eigos atmesti negalima.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Gazyvaro tyrimų su visais vaikų, sergančių LLL ar FL, populiacijos pogrūpiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Buvo sukurtas populiacinės farmakokinetikos (FK) analizės modelis, siekiant įvertinti FK duomenis 469 iNHL, 342 LLL ir 130 difuzine didelių B ląstelių limfoma sergusiems pacientams, kuriems I fazės, II fazės ir III fazės tyrimų metu buvo skiriama vien obinutuzumabo arba šio preparato ir chemoterapijos derinio.

### Absorbcija

Obinutuzumabo leidžiama į veną, todėl duomenys apie absorbciją neaktualūs. Su kitokiais būdais vartojamam vaistiniu preparatu tyrimų neatlikta. Populiacinės FK modelio duomenimis, po 6-ojo ciklo 1-osios paros infuzijos skyrimo LLL sergantiems pacientams apskaičiuotoji  $C_{max}$  reikšmės mediana buvo 465,7  $\mu\text{g/ml}$ , o  $AUC(\tau)$  reikšmė buvo 8 961  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ , tuo tarpu iNHL sergantiems pacientams apskaičiuotosios  $C_{max}$  reikšmės mediana buvo 539,3  $\mu\text{g/ml}$ , o  $AUC(\tau)$  reikšmė buvo 10 956  $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ .

### Pasiskirstymas

Vaistinio preparato suleidus į veną, pasiskirstymo centrinėje ertmėje tūris (2,98 l LLL sergantiems pacientams ir 2,97 l iNHL sergantiems pacientams) apytiksliai lygus serumo tūriui, o tai rodo, kad pasiskirstymas daugiausia apsiriboja plazma ir intersticiniu skysčiu.

## Biotransformacija

Tiesioginių obinutuzumabo metabolizmo tyrimų neatlikta. Antikūnai daugiausia suardomi katabolizmo būdu.

## Eliminacija

Obinutuzumabo klirensas LLL sergantiems pacientams buvo maždaug 0,11 l per parą ir 0,08 l per parą iNHL sergantiems pacientams, o pusinės eliminacijos laiko reikšmės mediana buvo 26,4 dienų LLL sergantiems pacientams ir 36,8 dienų iNHL sergantiems pacientams. Obinutuzumabo eliminaciją sudaro du lygiagretūs klirenso procesai: tiesinis klirenso procesas ir netiesinis klirenso procesas (pastarasis kinta laiko atžvilgiu). Gydomo pradžioje dominuoja netiesinis laiko atžvilgiu kintantis klirenso procesas, taigi jis sudaro pagrindinę klirenso dalį. Tęsiant gydymą šio proceso įtaka mažėja ir ima vyrauti tiesinis klirenso procesas. Tai rodo nuo taikinio priklausomą vaisto dispoziciją (angl., *target mediated drug disposition – TMDD*), kai iš pradžių CD20 ląstelių gausa sukelia greitą obinutuzumabo pašalinimą iš sisteminės kraujotakos. Tačiau kai obinutuzumabas prisijungia prie daugumos CD20 ląstelių, TMDD įtaka FK sumenksta.

## Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, lytis yra kovariantinis veiksnys, kuris paaiškina kai kuriuos skirtumus tarp įvairių pacientų, pvz., vyrams nustatytas 22 % didesnis klirensas nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai (CL<sub>ss</sub>) ir 19 % didesnis pasiskirstymo tūris (V). Tačiau populiacinės analizės rezultatai rodo, kad ekspozicijos skirtumai skirtingų lyčių pacientams yra nereikšmingi (apskaičiuotosios AUC ir C<sub>max</sub> reikšmių medianos 6-ojo ciklo metu LLL sergantiems pacientams yra, atitinkamai, 11 282 μg•d/ml ir 578,9 μg/ml moterims bei 8 451 μg•d/ml ir 432,5 μg/ml vyrams, o AUC ir C<sub>max</sub> reikšmės iNHL sergantiems pacientams yra, atitinkamai, 13 172 μg•d/ml ir 635,7 μg/ml moterims bei 9 769 μg•d/ml ir 481,3 μg/ml vyrams), o tai reiškia, kad priklausomai nuo lyties dozės koreguoti nereikia.

## Senyvi asmenys

Populiacinės obinutuzumabo farmakokinetikos analizės duomenimis nustatyta, kad pacientų amžius neįtakoja vaistinio preparato farmakokinetikos. Nepastebėta reikšmingų obinutuzumabo farmakokinetikos skirtumų tarp < 65 metų pacientų (n = 375), pacientų, kurių amžius buvo 65-75 metai (n = 265), ir > 75 metų pacientų (n = 171).

## Vaikų populiacija

Obinutuzumabo farmakokinetikos tyrimų vaikų populiacijoje neatlikta.

## Sutrikusi inkstų funkcija

Populiacinės obinutuzumabo farmakokinetikos analizės duomenimis nustatyta, kad kreatinino klirensas neįtakoja vaistinio preparato farmakokinetikos. Nustatyta, kad obinutuzumabo farmakokinetika pacientų, kuriems buvo lengvas (KrKl 50-89 ml/min., n = 464) ar vidutinio sunkumo (KrKl nuo 30 iki 49 ml/min., n = 106) inkstų funkcijos sutrikimas, organizmuose buvo panaši į pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali (KrKl ≥ 90 ml/min., n = 383) farmakokinetikos rodiklius. Farmakokinetikos duomenų pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 15-29 ml/min.), yra nedaug (n = 8), todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

## Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems kepenų funkcija sutrikusi, formalių farmakokinetikos tyrimų neatlikta.

### 5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeninio obinutuzumabo poveikio nustatymo tyrimų nebuvo atlikta.

Specifinių tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti obinutuzumabo poveikį vaisingumui, neatlikta. Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su *cynomolgus* beždžionėmis metu nustatyta, kad obinutuzumabui nebūdingas nepageidaujamas poveikis patinų ir patelių reprodukciniais organams.

Išplėstinio su vaikingomis *cynomolgus* beždžionėmis atlikto toksinio poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi (ePPND) tyrimo duomenimis, teratogeninio preparato poveikio nenustatyta. Tačiau obinutuzumabo skiriant kas savaitę nuo 20-osios dienos po sueities iki atsivedimo, beždžionių jaunikliams pastebėtas visiškas B ląstelių skaičiaus sumažėjimas, kai kas savaitę į veną buvo leidžiamos 25 mg/kg ir 50 mg/kg kūno svorio obinutuzumabo dozės (2-5 kartus viršijančios klinikinę ekspoziciją, vertinant pagal  $C_{max}$  ir AUC rodiklius). 28-ąją dieną po atsivedimo jaunikliams nustatyta preparato ekspozicija rodo, kad obinutuzumabas gali praeiti per kraujo-placentos barjerą. 28-ąją dieną po atsivedimo jauniklių serume nustatyta vaistinio preparato koncentracija buvo patelių serume nustatytų koncentracijų ribose, tuo tarpu tą pačią dieną nustatyta vaistinio preparato koncentracija piene buvo labai maža (mažesnė kaip 0,5 % atitinkamo kiekio patelių serume), o tai rodytų, kad preparato ekspozicija jaunikliams privaldėjo atsirasti *in utero*. B ląstelių kiekis grįžo į normaliąsias ribas ir imuninės sistemos funkcija atsistatė per 6 mėnesius nuo atsivedimo.

26 savaičių trukmės su *cynomolgus* beždžionėmis atlikto tyrimo metu buvo pastebėta padidėjusio jautrumo reakcijų, kurios susietos su humanizuoto antikūno kaip svetimkūnio atpažinimu beždžionių organizmuose (ekspozicija 0,7-6 kartus viršijo klinikinę ekspoziciją, vertinant pagal  $C_{max}$  ir AUC rodiklius, nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai, kai kas savaitę buvo skiriamos 5 mg/kg, 25 mg/kg ir 50 mg/kg kūno svorio vaistinio preparato dozės). Šio tyrimo metu buvo pastebėta ūminių anafilaksinių ar anafilaktoidinių reakcijų bei padažnėjusio sisteminio uždegimo ir infiltratų susidarymo, kurie atitiktų imuninių kompleksų sukeliamas padidėjusio jautrumo reakcijas, pavyzdžiui, pastebėta arterito ar periarterito, glomerulonefrito ir serozinio dangalo ar adventicijos uždegimo atvejų. Šios reakcijos 6 iš 36 gyvūnų lėmė neplanuotą obinutuzumabo skyrimo nutraukimą dozės vartojimo ir dozavimo pertraukos metu; minėti pokyčiai iš dalies buvo grįžtami. Su žmonėmis atliktų tyrimų metu toksinio poveikio inkstams, kad būtų nustatytas priežastinis ryšys su obinutuzumabo vartojimu, nepastebėta.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas  
Histidino hidrochloridas monohidratas  
Trehalozė dihidratas  
Poloksameras 188  
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono

3 metai.

## Praskiesto tirpalo

Nustatyta, kad praskiestas tirpalas cheminiu ir fiziniu požiūriu išlieka stabilus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniame tirpale, kai jo koncentracija yra nuo 0,4 mg/ml iki 20 mg/ml, 24 valandas 2 °C-8 °C temperatūroje, ir vėliau 48 valandas (įskaitant infuzijos atlikimo laiką) ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštas infuzinis tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant. Jeigu jis iš karto nesuvartojamas, už paruošto tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas; 2 °C-8 °C temperatūroje paprastai turėtų būti laikoma ne ilgiau kaip 24 valandas, jei nebuvo skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

40 ml koncentrato tiekama 50 ml tūrio flakone (skaidraus I tipo stiklo) su kamščiu (butilo gumos). Pakuotėje yra 1 flakonai.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

#### Skiedimo instrukcijos

Gazyvaro turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas aseptikos sąlygomis. Flakono nepurtykite. Gazyvaro paruošimui naudokite sterilią adatą bei švirkštą.

*2 – 6 gydymo ciklamis LLL sergantiems pacientams ir visiems ciklamis FL sergantiems pacientams*  
Ištraukite 40 ml koncentrato iš flakono ir praskieskite polivinilchlorido (PVC) ar ne-PVC poliolefino infuzijos maišelyje, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas.

*1-ajam gydymo ciklui tik LLL sergantiems pacientams*

Siekiant užtikrinti, kad skirtųsi du infuzijos maišeliai, skirti pradinei 1 000 mg dozei, rekomenduojama naudoti skirtingo dydžio maišelius 100 mg dozei 1-ojo ciklo 1-ajai dienai ir 900 mg dozei 1-ojo ciklo 1-ajai dienai (infuzijos tęsiniai) arba 2-ajai dienai. Norint paruošti 2 infuzijos maišelius, ištraukite 40 ml koncentrato iš flakono ir jo 4 ml praskieskite 100 ml tūrio PVC arba ne-PVC poliolefino infuzijos maišelyje, o likusius 36 ml – 250 ml tūrio PVC arba ne-PVC poliolefino infuzijos maišelyje, kuriuose yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas. Aiškiai pažymėkite kiekvieną infuzijos maišelį. Infuzijos maišelių laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

<b>Reikalinga suleisti Gazyvaro dozė</b>	<b>Reikiamas Gazyvaro koncentrato kiekis</b>	<b>PVC arba ne-PVC poliolefino infuzijos maišelio tūris</b>
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1 000 mg	40 ml	250 ml

Praskiedimui nenaudokite kitų tirpalų, pavyzdžiui gliukozės (5 %) tirpalo (žr. 6.2 skyrių).

Norėdami sumaišyti tirpalą ir išvengti pernelyg didelio putojimo, maišelį švelniai pavartykite. Praskiesto tirpalo negalima purtyti ar šaldyti.



Prieš vartojimą parenteriniu būdu skiriamus vaistinius preparatus reikia apžiūrėti, ar juose nesusidarė dalelių ir ar nepakito jų spalva.

Nebuvo pastebėta 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu praskiesto Gazyvaro, kurio koncentracija svyravo nuo 0,4 mg/ml iki 20,0 mg/ml, nesuderinamumo su:

- PVC, polietileno (PE), polipropileno ar poliolefino maišeliais;
- PVC, poliuretano (PUR) ar PE infuzijos sistemomis;
- pasirenkamais infuzinių sistemų filtrais, kurių kontaktinį paviršių sudaro polietersulfonas (PES), 3 kryptių užsukama infuzijos priemonė, pagaminta iš polikarbonato (PC), ir iš polieteruretano (PEU) pagamintais kateteriais.

#### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/937/001

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2014 m. liepos 23 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2019 m. balandžio 2 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo (-u) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
82377 Penzberg  
VOKIETIJA

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, ir vėlesniuose jo atnaujinimuose.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Gazyvaro 1000 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
obinutuzumabas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename 40 ml koncentrato flakone yra 1 000 mg obinutuzumabo, atitinkančio 25 mg/ml koncentraciją prieš skiedimą.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Histidinas  
Histidino hidrochloridas monohidratas  
Trehalozė dihidratas  
Poloksameras 188  
Injekcinis vanduo

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

**Koncentratas infuziniam tirpalui**  
1000 mg/40 ml  
1 flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Praskiedus leisti į veną  
Flakono nepurtyti

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve  
Negalima užšaldyti  
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/937/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Gazyvaro 1000 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
obinutuzumabas  
Leisti į veną

**2. VARTOJIMO METODAS**

Praskiedus leisti į veną

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1000 mg/40 ml

**6. KITA**



## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Gazyvaro 1 000 mg koncentratas infuziniam tirpalui** obinutuzumabas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Gazyvaro ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Gazyvaro
3. Kaip skiriamas Gazyvaro
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Gazyvaro
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Gazyvaro ir kam jis vartojamas**

##### **Kas yra Gazyvaro**

Gazyvaro sudėtyje yra veikliosios medžiagos obinutuzumabo, kuris priklauso „monokloniniais antikūnais“ vadinamai vaistų grupei. Antikūnai veikia prisijungdami prie specifinių taikinių Jūsų organizme.

##### **Kam Gazyvaro vartojamas**

Gazyvaro gali būti vartojamas suaugusiesiems dviems skirtingiems vėžio tipams gydyti.

- **Lėtinei limfocitinei leukemijai** (taip pat vadinamai „LLL“)
  - Gazyvaro vartojamas pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas nuo LLL ir kuriems yra kitų ligų, dėl kurių, tikėtina, jie negalės gerai toleruoti visą fludarabinu vadinamo kito vaisto nuo LLL dozę.
  - Gazyvaro vartojamas kartu su chlorambuciliu vadinamu kitu vaistu nuo vėžio.
- **Folikulinei limfomai** (taip pat vadinamai „FL“)
  - Gazyvaro vartojamas pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas nuo FL.
  - Gazyvaro vartojamas pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas bent vienas gydymo rituksimabu vadinamu vaistu kursas ir kuriems šio gydymo metu ar po jo FL atsinaujino arba pablogėjo.
  - Gydymo nuo FL pradžioje Gazyvaro skiriamas kartu su kitais vaistais nuo vėžio.
  - Vėliau galima vartoti vien Gazyvaro iki 2 metų trukmės „palaikomajam gydymui“.

##### **Kaip Gazyvaro veikia**

- LLL ir FL yra vėžio tipai, kurie pažeidžia baltąsias kraujo ląsteles, vadinamas „B limfocitais“. Pakitę „B limfocitai“ dauginasi pernelyg greitai ir gyvuoja pernelyg ilgai. Gazyvaro jungiasi prie pakitusių „B limfocitų“ ląstelių paviršiaus taikinių ir sukelia jų žūtį.
- Kai LLL ar FL sergantiems pacientams Gazyvaro skiriamas kartu su kitais vaistais nuo vėžio, toks gydymas atitolina jų ligos pablogėjimą.

## 2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Gazyvaro

### Gazyvaro vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija obinutuzumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu dėl to nesate tikri, prieš Jums paskiriant Gazyvaro pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums skiriant Gazyvaro, jeigu:

- Jūs sergate infekcija arba anksčiau sirgote infekcija, kuri truko ilgai arba vis pasikartoja;
- Jūs anksčiau vartojote arba Jums buvo skirta imuninę sistemą pažeidžiančių vaistų (pavyzdžiui, chemoterapiją ar imuninę sistemą slopinančių preparatų);
- Jūs vartojate padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti arba kraujui skystinti skirtų vaistų – gydytojui gali reikėti pakeisti šių vaistų vartojimą;
- Jums anksčiau buvo širdies sutrikimų;
- Jums anksčiau buvo galvos smegenų veiklos sutrikimų (pavyzdžiui, sutrikusi atmintis, sutrikęs judėjimas ar pakitę kūno jutimai, sutrikęs regėjimas);
- Jums anksčiau buvo kvėpavimo ar plaučių sutrikimų;
- Jums anksčiau buvo nustatytas „hepatitas B“ – tam tikra kepenų liga;
- Jus ketinama skiepyti arba žinote, kad Jus gali reikėti skiepyti artimiausiu metu.

Jeigu Jums yra kuri nors iš anksčiau nurodytų būklių (arba dėl to nesate tikri), prieš Jums skiriant Gazyvaro pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

### Atkreipkite dėmesį į toliau nurodytus šalutinius reiškinius

Vartojant Gazyvaro gali pasireikšti kai kurių sunkių šalutinių reiškinių, apie kuriuos privalote kaip galima greičiau pasakyti gydytojui arba slaugytojui. Šie šalutiniai reiškiniai nurodyti toliau.

### Su infuzija susijusios reakcijos

- Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireikštų bet kuri 4 skyriaus pradžioje nurodyta su infuzija susijusi reakcija. Šių reakcijų gali atsirasti infuzijos metu arba per 24 valandas nuo infuzijos pabaigos.
- Jeigu pasireikštų su infuzija susijusi reakcija, Jums gali prireikti skirti papildomą gydymą arba infuziją gali reikėti sulėtinti ar sustabdyti. Infuziją galima vėl tęsti toliau, kai šie simptomai išnyksta ar palengvėja. Labiau tikėtina, kad šių reakcijų pasireikš pirmosios infuzijos metu. Gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą Gazyvaro, jeigu Jums pasireikš stiprių su infuzija susijusių reakcijų.
- Prieš kiekvieną Gazyvaro infuziją Jums bus skiriama vaistų, kurie padeda sumažinti tikimybę pasireikšti su infuzija susijusioms reakcijoms arba „naviko irimo sindromui“. „Naviko irimo sindromu“ vadinama gyvybei pavojinga komplikacija, kurią sukelia dėl žūstančių vėžinių ląstelių irimo atsirandantis cheminių medžiagų pusiausvyros pokytis kraujyje (žr. 3 skyrių).

### Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija (dar vadinama „PDL“)

- PDL yra labai reta, bet pavojinga gyvybei galvos smegenų infekcija, kuri buvo pastebėta vos keliems pacientams Gazyvaro vartojimo metu.
- Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireikštų atminties sutrikimas, ap sunkintas kalbėjimas, pasunkėjęs vaikščiojimas ar sutrikęs regėjimas.
- Jeigu bet kurių iš šių simptomų Jums jau buvo prieš pradėdant vartoti Gazyvaro, nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte bet kokius šių simptomų pokyčius. Jums gali reikėti skirti gydymą vaistais.

## **Infekcijos**

- Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums paskyrus gydymą Gazyvaro pasireikštų bet kokių infekcijos požymių (žr. 4 skyriuje poskyrį „Infekcijos“).

## **Vaikams ir paaugliams**

Neskirkite Gazyvaro vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų asmenims. Taip yra todėl, kad neturima jokios informacijos apie vaisto vartojimą šios amžiaus grupės pacientams.

## **Kiti vaistai ir Gazyvaro**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Tai taikoma be recepto įsigyjamiems vaistams ir augaliniams preparatams.

## **Nėštumas**

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Jie padės Jums įvertinti tolesnio Gazyvaro vartojimo naudą ir galimą žalą Jūsų kūdikiui.
- Jeigu pastotumėte gydymo Gazyvaro metu, kaip galėdama greičiau pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojui. Tai reikalinga dėl to, kad Gazyvaro vartojimas gali daryti žalingą įtaką Jūsų ir Jūsų kūdikio sveikatai.

## **Žindymo laikotarpis**

- Gazyvaro vartojimo metu ir dar 18 mėnesių po Gazyvaro vartojimo nutraukimo žindyti negalima. Taip yra todėl, kad nedidelis vaisto kiekis gali patekti į Jūsų pieną.

## **Kontracepcija**

- Gydymo Gazyvaro metu naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą.
- Tęskite šį veiksmingą kontracepcijos metodą dar 18 mėnesių nuo Gazyvaro vartojimo nutraukimo.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Mažai tikėtina, kad vartojant Gazyvaro galėtų sutrikti Jūsų gebėjimas vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti įrankius ar mechanizmus. Tačiau jeigu Jums pasireikštų su infuzija susijusių reakcijų (žr. 4 skyrių), nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ir nevaldykite įrankių ar mechanizmų, kol šios reakcijos nepraeis.

## **3. Kaip skiriamas Gazyvaro**

### **Kaip Gazyvaro skiriamas**

Gazyvaro skiriamas prižiūrint tokio gydymo patirties turinčiam gydytojui. Vaisto leidžiama į veną lašinės infuzijos būdu per keletą valandų.

### **Gydymas Gazyvaro**

#### **Lėtine limfocitine leukemija sergantiems pacientams**

- Jums bus skiriami 6 gydymo Gazyvaro ciklai kartu su chlorambuciliu vadinamu kitu vaistu nuo vėžio. Kiekvieno ciklo trukmė yra 28 paros.

- Pirmojo ciklo 1-ąją parą Jums bus skiriama dalis pirmosios Gazyvaro dozės, t. y., 100 miligramų (mg), kuri bus sulašinama labai lėtai. Gydytojas arba slaugytojas atidžiai stebės Jūsų būklę, ar nepasireiškia su infuzija susijusių reakcijų.
- Jeigu po nedidelės pirmosios dozės dalies infuzijos Jums nepasireikš su infuzija susijusių reakcijų, likusi pirmosios dozės dalis (900 mg) Jums gali būti skirta tą pačią parą.
- Jeigu po nedidelės pirmosios dozės dalies infuzijos Jums pasireikš su infuzija susijusių reakcijų, likusi pirmosios dozės dalis Jums bus skirta 2-ąją parą.

Įprastas dozavimo tvarkaraštis nurodytas toliau.

Pirmasis ciklas – jį sudaro trys Gazyvaro dozės, skiriamos per 28 dienas:

- 1-oji para – dalis pirmosios dozės (100 mg);
- 2-oji para arba tęsiama pirmąją parą – likusi pirmosios dozės dalis (900 mg);
- 8-oji para – visa dozė (1 000 mg);
- 15-oji para – visa dozė (1 000 mg).

2, 3, 4, 5 ir 6 ciklai – juos sudarys tik viena Gazyvaro dozė per 28 dienas:

- 1-oji para – visa dozė (1 000 mg).

### **Folikuline limfoma sergantiems pacientams**

- Jums bus skiriami 6 arba 8 gydymo Gazyvaro ciklai kartu su kitais vaistais nuo vėžio. Kiekvieno ciklo trukmė yra 28 paros arba 21 para, priklausomai nuo to, kuris kitas vaistas nuo vėžio yra skiriamas kartu su Gazyvaro.
- Vėliau po šio „indukcinio laikotarpio“ bus skiriamas „palaikomasis gydymas“, kurio metu Jums bus skiriama vien Gazyvaro kas 2 mėnesius iki dvejų metų, kol Jūsų liga neprogresuos. Atsižvelgdamas į Jūsų ligos situaciją po pradinių gydymo ciklų, gydytojas nuspręs, ar Jums tikslinga skirti tolesnį palaikomąjį gydymą.
- Įprastas dozavimo tvarkaraštis nurodytas toliau.

### **Indukcinio gydymo laikotarpis**

Pirmasis ciklas – jį sudaro trys Gazyvaro dozės, skiriamos per 28 dienas arba 21 dieną, priklausomai nuo to, kuris kitas vaistas nuo vėžio yra skiriamas kartu su Gazyvaro:

- 1-oji para – visa dozė (1 000 mg);
- 8-oji para – visa dozė (1 000 mg);
- 15-oji para – visa dozė (1 000 mg).

2-6-asis arba 2-8-asis ciklai – juos sudarys tik viena Gazyvaro dozė per 28 dienas arba 21 dieną, priklausomai nuo to, kuris kitas vaistas nuo vėžio yra skiriamas kartu su Gazyvaro:

- 1-oji para – visa dozė (1 000 mg).

### **Palaikomojo gydymo laikotarpis**

- Visa dozė (1 000 mg), skiriama kartą kas 2 mėnesius iki dvejų metų, kol Jūsų liga neprogresuos.

### **Prieš kiekvieną infuziją skiriami vaistai**

Prieš kiekvieną Gazyvaro infuziją Jums bus skiriama vaistų, kad būtų sumažinta su infuzija susijusių reakcijų ar naviko irimo sindromo pasireiškimo tikimybė. Šie vaistai gali būti tokie:

- skysčiai;
- karščiavimą mažinantys vaistai;
- vaistai nuo skausmo (analgetikai);
- uždegimą slopinantys vaistai (kortikosteroidai);
- alerginei reakcijai sumažinti skirti vaistai (antihistamininiai preparatai);
- nuo naviko irimo sindromo apsaugantys vaistai (pavyzdžiui, alopurinolis).

## **Jeigu bus praleistas Gazyvaro dozės skyrimas**

Jeigu pamiršite atvykti vaisto dozės skyrimo vizitui, tai padarykite kaip galėdami greičiau prisiminę. Taip yra todėl, kad norint, jog šis vaistas būtų kiek įmanoma veiksmingesnis, labai svarbu laikytis paskirto dozavimo tvarkaraščio.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šio vaisto pastebėta toliau išvardytų šalutinių reiškinių.

### **Sunkūs šalutiniai reiškiniai**

#### **Su infuzija susijusios reakcijos**

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu infuzijos metu arba per 24 valandas nuo infuzijos pabaigos Jums pasireiškėtų bet kuris iš toliau išvardytų simptomų.

Dažniausiai pastebėti reiškiniai:

- pykinimas;
- nuovargis;
- galvos svaigimas;
- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- karščiavimas, karščio pylimas ar šaltkrėtis;
- vėmimas;
- dusulys;
- sumažėjęs ar padidėjęs kraujospūdis;
- labai greitas širdies plakimas;
- diskomforto krūtinės ląstoje pojūtis.

Rečiau pastebėti reiškiniai:

- nereguliarus širdies plakimas;
- gerklės ir kvėpavimo takų patinimas;
- švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas, veržimo pojūtis krūtinėje ar gerklės dirginimas.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškėtų bet kuris iš anksčiau nurodytų reiškinių.

### **Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija**

PDL yra labai reta, bet pavojinga gyvybei galvos smegenų infekcija, kuri buvo pastebėta Gazyvaro vartojimo metu.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškėtų:

- atminties sutrikimas;
- apsunkintas kalbėjimas;
- pasunkėjęs vaikščiojimas;
- sutrikęs regėjimas.

Jeigu bet kurių iš šių simptomų Jums jau buvo prieš pradėdant vartoti Gazyvaro, nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte apie bet kokius šių simptomų pokyčius. Jums gali reikėti skirti gydymą vaistais.

## **Infekcijos**

Gydymo Gazyvaro metu ir po jo Jūs galite lengviau susirgti infekcijomis. Dažnai tai yra peršalimas, tačiau pastebėta ir sunkesnių infekcijų atvejų. Taip pat pastebėta „hepatitu B“ vadinamos tam tikros kepenų ligos atsinaujinimo atvejų tiems pacientams, kurie anksčiau sirgo hepatitu B.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu gydymo Gazyvaro metu ir po jo Jums pasireikštų bet kokių infekcijos simptomų. Šie simptomai gali būti tokie:

- karščiavimas;
- kosulys;
- krūtinės ląstos skausmas;
- nuovargis;
- skausmingas bėrimas;
- gerklės skausmas;
- deginantis skausmas šlapinantis;
- silpnumo ar bendro negalavimo pojūtis.

Jeigu prieš pradėdant skirti Gazyvaro Jums yra pasikartojanti ar lėtinė infekcija, pasakykite apie tai gydytojui.

## **Kiti galimi šalutiniai reiškiniai**

Pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pastebėtumėte bet kuriuos iš toliau išvardytų šalutinių reiškinų.

### **Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- karščiavimas;
- plaučių infekcija;
- galvos skausmas;
- sąnarių skausmas, nugaros skausmas;
- silpnumo pojūtis;
- nuovargio pojūtis;
- rankų ir kojų skausmas;
- viduriavimas, vidurių užkietėjimas;
- nemiga;
- plaukų slinkimas, niežulys;
- šlapimo takų infekcijos, nosies ir gerklės uždegimas, juostinė pūslelinė;
- kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai:
  - mažakraujystė (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius),
  - sumažėjęs visų tipų baltųjų kraujo ląstelių (bendras) skaičius,
  - sumažėjęs neutrofilų (tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių) skaičius,
  - sumažėjęs trombocitų (tam tikro tipo kraujo plokštelių, padedančių kraujui krešėti) skaičius;
- viršutinių kvėpavimo takų (nosies, ryklės, gerklės ir prienosinių ančių) infekcija, kosulys.

### **Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- lūpų pūslelinė;
- depresija, nerimas;
- gripas;
- padidėjęs kūno svoris;
- sloga ar nosies užgulimas;
- egzema;

- burnos ertmės ar ryklės skausmas;
- krūtinės ląstos raumenų ir kaulų skausmas;
- odos vėžys (ploščialąstelinė karcinoma, pamatinių ląstelių karcinoma);
- kaulų skausmas;
- nereguliarus širdies susitraukimų ritmas (prieširdžių virpėjimas);
- šlapinimosi sutrikimas, šlapimo nelaikymas;
- aukštas kraujo spaudimas;
- virškinimo sutrikimas (pavyzdžiui, rėmuo), hemorojus;
- kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai:
  - sumažėjęs limfocitų (tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių) skaičius, su sumažėjusiu neutrofilų (tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių) skaičiumi susijęs karščiavimas,
  - padidėjęs kalio, fosfatų ar šlapimo rūgšties kiekis – tai gali sukelti inkstų veiklos sutrikimą (naviko irimo sindromo pasireiškimo dalis),
  - sumažėjęs kalio kiekis,
- skrandžio ar žarnos prakiurimas (virškinimo trakto perforacija, ypatingai tuomet, kai vėžys pažeidžia virškinimo traktą).

#### **Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)**

- sutrikęs krešėjimas, įskaitant sunkią ligą, kai kraujo krešulių susidaro visame organizme (diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją).

Pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pastebėtumėte bet kurį iš anksčiau išvardytų šalutinių poveikių.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti Gazyvaro**

Gazyvaro bus laikomas sveikatos priežiūros specialistų ligoninėje ar klinikoje. Laikymo sąlygos nurodytos toliau:

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Sveikatos priežiūros specialistai tinkamai išmes visus nereikalingus vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.



## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Gazyvaro sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra obinutuzumabas: viename flakone yra 1 000 mg/40 ml tūrio koncentrato, atitinkančio 25 mg/ml koncentraciją prieš skiedimą.
- Pagalbinės medžiagos yra histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, trehalozė dihidratas, poloksameras 188 ir injekcinis vanduo.

### Gazyvaro išvaizda ir kiekis pakuotėje

Gazyvaro yra koncentratas infuziniam tirpalui, kuris yra bespalvis ar šviesiai rusvas skystis. Gazyvaro tiekiamas pakuotėje, kurioje yra 1 stiklinis flakonas.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

## Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

### Dozavimas

Gazyvaro reikia skirti atidžiai prižiūrint patyrusiam gydytojui tokioje patalpoje, kurioje yra nedelsiant prieinamos visos paciento gaivinimui reikalingos priemonės.

#### *Naviko irimo sindromo (NIS) profilaktika ir premedikacija*

Laikomasi nuomonės, kad pacientams, kuriems yra didelė naviko audinio masė ir (arba) kuriems yra didelis cirkuliuojančių limfocitų skaičius ( $> 25 \times 10^9/l$ ), ir (arba) kuriems sutrikusi inkstų veikla (KrKl  $< 70$  ml/min.), yra padidėjusi NIS pasireiškimo rizika, todėl jiems reikia skirti profilaktinį gydymą. Remiantis įprastine praktika, prieš 12-24 valandas iki Gazyvaro infuzijos pradžios profilaktiškai reikia skirti pakankamą skysčių kiekį bei urikostatikų (pvz., *alopurinolio*) ar tinkamą alternatyvų gydymą, pavyzdžiui, urato oksidazės (pvz., *rasburikazės*). Visų pacientų, kuriems yra padidėjusi NIS pasireiškimo rizika, būklę reikia atidžiai stebėti pirmosiomis gydymo dienomis, ypatingą dėmesį atkreipiant į inkstų funkciją, kalio ir šlapimo rūgšties kiekius. Reikia laikytis visų papildomų rekomendacijų pagal įprastinę praktiką.

#### *Su infuzija susijusių reakcijų (SISR) profilaktika ir premedikacija*

Siekiant sumažinti SISR pasireiškimo riziką skiriama premedikacija apibūdinama 1 lentelėje. Premedikaciją kortikosteroidais pirmojo gydymo ciklo metu rekomenduojama skirti FL sergantiems pacientams, o ji būtina LLL sergantiems pacientams (žr. 1 lentelę). Premedikacija prieš kitas infuzijas ir kitokia premedikacija turi būti skiriama kaip nurodyta toliau.

Gazyvaro infuzijos į veną metu gali pasireikšti hipotenzija, kaip SISR simptomas. Todėl likus 12 valandų iki kiekvienos Gazyvaro infuzijos, jų metu bei per pirmąją valandą po vaisto skyrimo reikėtų apsvarstyti, ar nebūtų tikslinga neskirti antihipertenzinio gydymo.

**1 lentelė. Premedikacija, kuri atliekama prieš Gazyvaro infuziją, siekiant sumažinti SISR pasireiškimo riziką LLL ir FL sergantiems pacientams**

Gydymo ciklo diena	Pacientai, kuriems reikalinga premedikacija	Premedikacija	Skirimas
<b>1-asis ciklas: 1-oji diena LLL ir FL sergantiems pacientams</b>	Visi pacientai	Intraveninis kortikosteroidas <sup>1,4</sup> (privalomas LLL sergantiems pacientams, rekomenduojamas FL sergantiems pacientams)	Užbaigti likus bent 1 valandai iki Gazyvaro infuzijos
		Geriamasis analgetikas - antipiretikas <sup>2</sup>	Skirti bent 30 minučių prieš Gazyvaro infuziją
		Antihistamininis vaistinis preparatas <sup>3</sup>	
<b>1-asis ciklas: 2-oji diena tik LLL sergantiems pacientams</b>	Visi pacientai	Intraveninis kortikosteroidas <sup>1</sup> (privalomas)	Užbaigti likus bent 1 valandai iki Gazyvaro infuzijos
		Geriamasis analgetikas - antipiretikas <sup>2</sup>	Skirti bent 30 minučių prieš Gazyvaro infuziją
		Antihistamininis vaistinis preparatas <sup>3</sup>	
<b>Visos kitos infuzijos LLL ir FL sergantiems pacientams</b>	Pacientai, kuriems ankstesniosios infuzijos metu nepasireiškė SISR	Geriamasis analgetikas - antipiretikas <sup>2</sup>	Skirti bent 30 minučių prieš Gazyvaro infuziją
	Pacientai, kuriems ankstesniosios infuzijos metu pasireiškė 1-ojo ar 2-ojo laipsnių SISR	Geriamasis analgetikas - antipiretikas <sup>2</sup> Antihistamininis vaistinis preparatas <sup>3</sup>	
	Pacientai, kuriems ankstesniosios infuzijos metu pasireiškė 3-iojo laipsnio SISR	Intraveninis kortikosteroidas <sup>1,4</sup>	Užbaigti likus bent 1 valandai iki Gazyvaro infuzijos
	ARBA Pacientai, kuriems limfocitų skaičius prieš kitą infuziją yra $>25 \times 10^9/l$	Geriamasis analgetikas - antipiretikas <sup>2</sup> Antihistamininis vaistinis preparatas <sup>3</sup>	Skirti bent 30 minučių prieš Gazyvaro infuziją

<sup>1</sup> 100 mg prednizono ar prednizolono arba 20 mg deksametazono, arba 80 mg metilprednizolono. Hidrokortizono vartoti negalima, kadangi jis nebuvo veiksmingas mažinant SISR pasireiškimo dažnį.

<sup>2</sup> pvz., 1 000 mg acetaminofeno (paracetamolio)

<sup>3</sup> pvz., 50 mg difenhidramino

<sup>4</sup> Jeigu kartu su Gazyvaro tą pačią dieną skiriama chemoterapijos schema, kurios sudėtyje yra kortikosteroido, galima paskirti geriamojo kortikosteroido, jeigu jo skiriama likus bent 60 minučių iki Gazyvaro vartojimo; tokiu atveju premedikacijai papildomo intraveninio kortikosteroido skirti nereikia.

*Dozė*

Lėtinė limfocitinė leukemija (derinyje su chlorambuciliu<sup>1</sup>)

LLL sergantiems pacientams rekomenduojama Gazyvaro dozė derinyje su chlorambuciliu nurodyta 2 lentelėje.

1-asis ciklas

Rekomenduojama Gazyvaro dozė derinyje su chlorambuciliu yra 1 000 mg, kuri pirmojo 28 parų trukmės gydymo ciklo metu skiriama per 1-ąją ir 2-ąją paras (arba tęsiama per 1-ąją parą), kartojama 8-ąją parą bei 15-ąją parą.

1-osios ir 2-osios parų infuzijoms reikia paruošti du infuzijos maišelius (100 mg dozę 1-ajai parai ir 900 mg dozę 2-ajai parai). Jeigu pirmojo maišelio turinys sulašinamas nekeičiant infuzijos greičio ar jos nestabdant, antrojo maišelio turinį galima sulašinti tą pačią parą (nereikia atidėti dozės suleidimo, taip pat nereikia kartoti premedikacijos), su sąlyga, kad visai infuzijai atlikti pakaks laiko, bus užtikrinamos tinkamos sąlygos ir medicininė priežiūra. Jeigu pirmosios 100 mg dozės infuzijos metu buvo keičiamas jos greitis ar ji buvo sustabdyta, antrojo maišelio turinį būtina skirti kitą parą.

### 2 – 6-asis ciklai

Rekomenduojama Gazyvaro dozė derinyje su chlorambuciliu yra 1 000 mg skiriant kiekvieno ciklo 1-ąją parą.

**2 lentelė. Gazyvaro dozė, kurią reikia skirti per 6 gydymo ciklus, kurių kiekvieno trukmė yra 28 paros, LLL sergantiems pacientams**

Ciklas	Gydymo diena	Gazyvaro dozė
1-asis ciklas	1-oji para	100 mg
	2-oji para (arba tęsiama 1-ąją parą)	900 mg
	8-oji para	1 000 mg
	15-oji para	1 000 mg
2-6-asis ciklai	1-oji para	1 000 mg

<sup>1</sup> Chlorambucilio skiriama per burną po 0,5 mg/kg kūno svorio dozę kiekvieno gydymo ciklo 1-ąją dieną ir 15-ąją dieną.

### Gydymo trukmė

Šeši gydymo ciklai, kurių kiekvieno trukmė yra po 28 paras.

### Folikulinė limfoma

FL sergantiems pacientams rekomenduojama Gazyvaro dozė derinyje su chemoterapija yra nurodyta 3 lentelėje.

### Folikuline limfoma sergantys pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydyti

#### *Gydymo indukcija (derinyje su chemoterapija<sup>2</sup>)*

Gazyvaro reikia skirti kartu su chemoterapija, kaip nurodyta toliau:

- šeši 28 parų trukmės ciklai derinyje su bendamustinu<sup>2</sup> arba
- šeši 21 paros trukmės ciklai derinyje su ciklofosfamidų, doksorubicinu, vinkristinu, prednizolonu (CHOP), vėliau skiriant 2 papildomus gydymo ciklus vien Gazyvaro, arba
- aštuoni 21 paros trukmės ciklai derinyje su ciklofosfamidų, vinkristinu, prednizonu/prednizolonu/metilprednizolonu (CVP).

#### *Palaikomasis gydymas*

Pacientams, kuriems nustatomas visiškas ar dalinis atsakas skiriant indukcinį gydymą Gazyvaro derinyje su chemoterapija, reikia tęsti palaikomąjį gydymą skiriant Gazyvaro monoterapijos po 1 000 mg dozę kartą kas 2 mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau).

Folikuline limfoma sergantys pacientai, kuriems nepasireiškia atsakas arba kuriems nustatomas ligos progresavimas skiriant gydymą rituksimabu ar gydymo schemą, kurios sudėtyje yra rituksimabo, arba per 6 mėnesius po pastarojo gydymo pabaigos

*Gydymo indukcija (derinyje su bendamustinu<sup>2</sup>)*

Rekomenduojama skirti šešis 28 parų gydymo ciklus Gazyvaro derinyje su bendamustinu<sup>2</sup>.

*Palaikomasis gydymas*

Pacientams, kuriems nustatomas visiškas ar dalinis atsakas skiriant indukcinį gydymą (t. y., pirmus 6 gydymo ciklus) Gazyvaro derinyje su bendamustinu arba kuriems nustatoma stabili ligos eiga, reikėtų tęsti palaikomąjį gydymą skiriant Gazyvaro monoterapijos po 1 000 mg dozę kartą kas 2 mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau).

**3 lentelė. Folikulinė limfoma: Gazyvaro dozė, kurią reikia skirti indukciniam gydymui ir vėliau palaikomajam gydymui**

Ciklas	Gydymo diena	Gazyvaro dozė
1-asis ciklas	1-oji para	1 000 mg
	8-oji para	1 000 mg
	15-ojo para	1 000 mg
2-asis–6-asis arba 2-asis–8-asis ciklai	1-oji para	1 000 mg
Palaikomasis gydymas	Kas 2 mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau)	1 000 mg

<sup>2</sup> Bendamustino skiriama į veną po 90 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus dozę per parą visų gydymo ciklų (1-6-ojo ciklų) 1-ąją ir 2-ąją dienomis; CHOP ir CVP skiriama įprastomis schemomis..

*Gydymo trukmė*

Indukcinio gydymo trukmė yra maždaug šeši mėnesiai (skiriami šeši gydymo ciklai Gazyvaro, kurių kiekvieno trukmė yra po 28 paras, kai derinama su bendamustinu, arba aštuoni gydymo ciklai Gazyvaro, kurių kiekvieno trukmė yra po 21 parą, kai derinama su CHOP ar CVP), vėliau skiriant palaikomąjį gydymą kartą kas 2 mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau).

Vartojimo metodas

Gazyvaro skirtas leisti į veną. Praskiesto vaisto reikia skirti intraveninės infuzijos būdu per atskirą infuzinę sistemą. Gazyvaro į veną negalima suleisti iškart.

Gazyvaro skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama toliau.

Infuzijos greičio instrukcijos nurodytos 4-6 lentelėse.

## Lėtinė limfocitinė leukemija

**4 lentelė. Lėtinė limfocitinė leukemija: įprastas infuzijos greitis, jeigu nepasireiškia SISR ar padidėjusio jautrumo reakcijų, ir rekomendacijos, jeigu ankstesnės infuzijos metu pasireiškė SISR**

<b>Ciklas</b>	<b>Gydymo diena</b>	<b>Infuzijos greitis</b> Infuzijos greitį galima didinti tik tuomet, jeigu pacientas gali tai toleruoti. Informacija apie infuzijos metu pasireiškiančių SISR valdymą, pateikiama skyrelyje „SISR valdymas“.
<b>1-asis ciklas</b>	1-oji para (100 mg)	Infuzuoti 25 mg/val. greičiu per 4 valandas. Infuzijos greičio nedidinti.
	2-oji para (arba tęsiama 1- ąją parą) (900 mg)	Jeigu ankstesniosios infuzijos metu nepasireiškė SISR, infuzuoti 50 mg/val. greičiu. Infuzijos greitį galima laipsniškai didinti po 50 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.  Jeigu pacientui ankstesniosios infuzijos metu pasireiškė SISR, infuziją pradėkite 25 mg/val. greičiu. Infuzijos greitį galima laipsniškai didinti ne daugiau kaip po 50 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.
	8-oji para (1 000 mg)	Jeigu ankstesniosios infuzijos metu, kai galutinis infuzijos greitis buvo 100 mg/val. ar didesnis, nepasireiškė SISR, infuzijas galima pradėti 100 mg/val. greičiu ir jį laipsniškai didinti po 100 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.
	15-oji para (1 000 mg)	
<b>2-6-asis ciklai</b>	1-oji para (1 000 mg)	Jeigu pacientui ankstesniosios infuzijos metu pasireiškė SISR, infuziją pradėkite 50 mg/val. greičiu. Infuzijos greitį galima laipsniškai didinti po 50 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.

## Folikulinė limfoma

1-ojo ciklo metu Gazyvaro reikia leisti įprastiniu infuzijos greičiu (žr. 5 lentelę). Jeigu 1-ojo ciklo metu pacientams nepasireiškė  $\geq$  3-iojo laipsnio su infuzija susijusių reakcijų (SISR), nuo 2-ojo ciklo Gazyvaro galima leisti trumpos infuzijos būdu (maždaug per 90 minučių) (žr. 6 lentelę).

**5 lentelė. Folikulinė limfoma: įprastas infuzijos greitis ir rekomendacijos, jeigu ankstesnės infuzijos metu pasireiškė SISR**

<b>Ciklas</b>	<b>Gydymo diena</b>	<b>Infuzijos greitis</b> Infuzijos greitį galima didinti tik tuomet, jeigu pacientas gali tai toleruoti. Informacija apie infuzijos metu pasireiškiančių SISR valdymą, pateikiama skyrelyje „SISR valdymas“.
<b>1-asis ciklas</b>	1-oji para (1 000 mg)	Infuzuoti 50 mg/val. greičiu. Infuzijos greitį galima laipsniškai didinti po 50 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.
	8-oji para (1 000 mg)	Jeigu ankstesniosios infuzijos metu, kai galutinis infuzijos greitis buvo 100 mg/val. ar didesnis, nepasireiškė jokių SISR arba pasireiškė 1-ojo laipsnio SISR, infuzijas galima pradėti 100 mg/val. greičiu ir jį laipsniškai didinti po 100 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.
	15-oji para (1 000 mg)	
<b>2-asis – 6-asis arba 2-asis – 8-asis ciklai</b>	1-oji para (1 000 mg)	Jeigu pacientui ankstesniosios infuzijos metu pasireiškė 2-ojo ar didesnio laipsnio SISR, infuziją pradėkite 50 mg/val. greičiu. Infuzijos greitį galima laipsniškai didinti po 50 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.
<b>Palaikomasis gydymas</b>	Kas 2 mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau)	Jeigu pacientui ankstesniosios infuzijos metu pasireiškė 2-ojo ar didesnio laipsnio SISR, infuziją pradėkite 50 mg/val. greičiu. Infuzijos greitį galima laipsniškai didinti po 50 mg/val. kas 30 minučių iki didžiausio 400 mg/val. greičio.

**6 lentelė. Folikulinė limfoma: trumpa infuzija ir rekomendacijos, jeigu ankstesnės infuzijos metu pasireiškė SISR**

<b>Ciklas</b>	<b>Gydymo diena</b>	<b>Infuzijos greitis</b> Informacija apie infuzijos metu pasireiškiančių SISR valdymą, pateikiama skyrelyje „SISR valdymas“.
<b>2-asis – 6-asis arba 2-asis – 8-asis ciklai</b>	1-oji para (1 000 mg)	Jeigu 1-ojo ciklo metu nepasireiškė $\geq$ 3-iojo laipsnio SISR: Infuzuoti 100 mg/val. greičiu 30 minučių, tada 900 mg/val. greičiu maždaug 60 minučių.
<b>Palaikomasis gydymas</b>	Kas 2 mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau)	Jeigu ankstesnės trumpos infuzijos metu pasireiškė 1-2-ojo laipsnių SISR ir simptomai tęsiasi arba pasireiškė 3-iojo laipsnio SISR, kitą obinutuzumabo infuziją reikia skirti įprastu infuzijos greičiu (žr. 5 lentelę).



## SISR valdymas (visoms indikacijoms)

Pasireiškus SISR, gali reikėti laikinai nutraukti infuziją, sumažinti jos greitį arba visam laikui nutraukti gydymą Gazyvaro, kaip nurodyta toliau.

- 4-ojo laipsnio (pavojinga gyvybei) SISR: infuziją būtina sustabdyti, o gydymą būtina visam laikui nutraukti.
- 3-iojo laipsnio (sunki) SISR: infuziją būtina laikinai sustabdyti ir gydyti pasireiškusius simptomus. Simptomams išnykus, infuziją galima vėl atnaujinti ne greitesniu greičiu kaip pusė anksčiau skirto greičio (t.y., tokio, kuris buvo skirtas tuomet, kai pasireiškė SISR) ir, jeigu pacientui nepasireiškia kokių nors SISR simptomų, infuzijos greitį vėl galima didinti tokiomis reikšmėmis ir intervalais, kad atitiktų skiriamą dozę (žr. 4-6 lenteles). LLL sergantiems pacientams, gaunantiems į dviejų dienų dozes padalintą 1-osios paros (1-ojo ciklo) infuziją, jos greitį po 1 valandos vėl galima padidinti iki 25 mg/val., tačiau daugiau greičio didinti negalima. Jeigu pacientui antrą kartą pasireiškia 3-iojo laipsnio SISR, infuziją būtina sustabdyti, o gydymą būtina visam laikui nutraukti.
- 1-2-ojo laipsnių (lengvos ar vidutinio sunkumo) SISR: infuzijos greitį būtina sumažinti ir gydyti pasireiškusius simptomus. Simptomams išnykus, infuziją galima toliau tęsti ir, jeigu pacientui nepasireiškia kokių nors SISR simptomų, infuzijos greitį vėl galima didinti tokiomis reikšmėmis ir intervalais, kad atitiktų skiriamą dozę (žr. 4-6 lenteles). LLL sergantiems pacientams, gaunantiems į dviejų dienų dozes padalintą 1-osios paros (1-ojo ciklo) infuziją, jos greitį po 1 valandos vėl galima padidinti iki 25 mg/val., tačiau daugiau greičio didinti negalima.

## SISR valdymas trumpos infuzijos metu

- 4-ojo laipsnio (pavojinga gyvybei) SISR: infuziją būtina sustabdyti, o gydymą būtina visam laikui nutraukti.
- 3-iojo laipsnio (sunki) SISR: infuziją būtina laikinai sustabdyti ir gydyti pasireiškusius simptomus. Simptomams išnykus, infuziją galima vėl atnaujinti ne greitesniu greičiu kaip pusė anksčiau skirto greičio (t.y., tokio, kuris buvo skirtas tuomet, kai pasireiškė SISR), bet ne didesniu kaip 400 mg/val. greičiu. Jeigu atnaujinus infuziją pacientui antrą kartą pasireiškė 3-iojo laipsnio SISR, infuziją būtina sustabdyti, o gydymą būtina visam laikui nutraukti. Jeigu pacientui galima užbaigti infuziją ir daugiau nepasireiškia 3-iojo laipsnio SISR, kitą infuziją būtina skirti ne didesniu nei įprastu infuzijos greičiu.
- 1-2-ojo laipsnių (lengvos ar vidutinio sunkumo) SISR: infuzijos greitį būtina sumažinti ir gydyti pasireiškusius simptomus. Simptomams išnykus, infuziją galima toliau tęsti ir, jeigu pacientui nepasireiškia kokių nors SISR simptomų, infuzijos greitį vėl galima didinti tokiomis reikšmėmis ir intervalais, kad atitiktų skiriamą dozę (žr. 5-6 lenteles).

## Skiedimo instrukcijos

Gazyvaro turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas aseptikos sąlygomis. Flakono nepurtykite. Gazyvaro paruošimui naudokite sterilią adatą bei švirkštą.

*2 – 6 gydymo ciklams LLL sergantiems pacientams ir visiems ciklams FL sergantiems pacientams*  
Ištraukite 40 ml koncentrato iš flakono ir praskieskite polivinilchlorido (PVC) ar ne-PVC poliolefino infuzijos maišelyje, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas.

### *1-ajam gydymo ciklui tik LLL sergantiems pacientams*

Siekiant užtikrinti, kad skirtųsi du infuzijos maišeliai, skirti pradinei 1 000 mg dozei, rekomenduojama naudoti skirtingo dydžio maišelius 100 mg dozei 1-ojo ciklo 1-ajai dienai ir 900 mg dozei 1-ojo ciklo 1-ajai dienai (infuzijos tęsiniai) arba 2-ajai dienai. Norint paruošti 2 infuzijos maišelius, ištraukite 40 ml koncentrato iš flakono ir jo 4 ml praskieskite 100 ml tūrio PVC arba ne-PVC poliolefino infuzijos maišelyje, o likusius 36 ml – 250 ml tūrio PVC arba ne-PVC poliolefino infuzijos maišelyje, kuriuose yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas. Aiškiai pažymėkite kiekvieną infuzijos maišelį.

<b>Reikalinga suleisti Gazyvaro dozė</b>	<b>Reikiamas Gazyvaro koncentrato kiekis</b>	<b>PVC arba ne-PVC poliolefino infuzijos maišelio tūris</b>
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1 000 mg	40 ml	250 ml

Nebuvo pastebėta 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu praskiesto Gazyvaro, kurio koncentracija svyravo nuo 0,4 mg/ml iki 20,0 mg/ml, nesuderinamumo su:

- PVC, polietileno (PE), polipropileno ar poliolefino maišeliais;
- PVC, poliuretano (PUR) ar PE infuzijos sistemomis;
- pasirenkamais infuzinių sistemų filtrais, kurių kontaktinį paviršių sudaro polietersulfonas (PES), 3 krypčių užsukama infuzijos priemonė, pagaminta iš polikarbonato (PC), ir iš polieteruretano (PEU) pagamintais kateteriais.

Praskiedimui nenaudokite kitų tirpalų, pavyzdžiui gliukozės (5 %) tirpalo.

Norėdami sumaišyti tirpalą ir išvengti pernelyg didelio putojimo, maišelį švelniai pavartykite. Praskiesto tirpalo negalima purtyti ar šaldyti.

Prieš vartojimą parenteriniu būdu skiriamus vaistinius preparatus reikia apžiūrėti, ar juose nesudarė dalelių ir ar nepakito jų spalva.

Nustatyta, kad praskiestas tirpalas cheminiu ir fiziniu požiūriu išlieka stabilus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniame tirpale, kai jo koncentracija yra nuo 0,4 mg/ml iki 20 mg/ml, 24 valandas 2 °C -8 °C temperatūroje, ir vėliau 48 valandas (įskaitant infuzijos atlikimo laiką) ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštas infuzinis tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant. Jeigu jis iš karto nesuvartojamas, už paruošto tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas; 2 °C-8 °C temperatūroje paprastai turėtų būti laikoma ne ilgiau kaip 24 valandas, jei nebuvo skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

#### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.