

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gazyvaro 1 000 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens 40 ml koncentrāta flakons satur 1 000 mg obinutuzumaba (*obinutuzumab*), kas atbilst koncentrācijai 25 mg/ml pirms atšķaidīšanas.

Obinutuzumabs ir IgG1 apakšklases 2. tipa humanizēta anti-CD20 monoklonāla antivielas, kas iegūta, humanizējot parentālās peļu B-Ly1 antivielas, un sintezēta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu līnijā, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši brūns šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hroniska limfocitāze (HLL)

Gazyvaro kombinācijā ar hlorambucilu ir indicēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus, kuriem ir iepriekš neārstēta HLL un blakusslimības, kuru dēļ pilnas devas fludarabīnu saturoša terapija viņiem nav piemērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Folikulāra limfoma (FL)

Gazyvaro kombinācijā ar ķīmijterapiju, kam seko balstterapija ar Gazyvaro tiem pacientiem, kuriem konstatēta atbildes reakcija, indicēts, lai ārstētu pacientus ar iepriekš neārstētu progresējušu FL (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gazyvaro kombinācijā ar bendamustīnu, kam seko balstterapija ar Gazyvaro, indicēts, lai ārstētu pacientus ar FL, kuriem nebija atbildes reakcija vai slimība progresēja rituksimaba vai rituksimabu saturošas terapijas laikā, vai 6 mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas.

Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts (*lupus nephritis* – LN)

Gazyvaro kombinācijā ar mikofenolāta mofetilu (MMF) ir indicēts pieaugušu pacientu ar aktīvu III vai IV klases sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrītu (*lupus nephritis*; LN) ārstēšanai, ar vai bez vienlaicīga V klases sistēmiskās vilkēdes nefrīta.

4.2. Devas un lietošanas veids

Gazyvaro jālieto pieredzējuša ārsta stingrā uzraudzībā un vietā, kur nekavējoties pieejams viss reanimācijai nepieciešamais aprīkojums.

Devas

Audzēja sabrukšanas sindroma (ASS) profilakse un premedikācija

Pacientiem ar lielu audzēja slodzi un/vai lielu cirkulējošo limfocītu skaitu ($> 25 \times 10^9/l$), un/vai nieru darbības traucējumiem ($CrCl < 70 \text{ ml/min}$) ir palielināts ASS risks un nepieciešama profilakse. Profilaksei jāizmanto atbilstoša hidratācija un urikostatiska līdzekļa (piemēram, *allopurinola*) lietošana vai citu piemērotu zāļu, piemēram, urātoksidāzes (piemēram, *rasburikāzes*), ievadīšana, to sākot 12–24 stundas pirms Gazyvaro infūzijas uzsākšanas, atbilstoši pieņemtajai praksei (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja nepieciešams, pacientiem pirms katras nākamās infūzijas profilakse jāveic atkārtoti.

Infūzijas izraisītu reakciju (IIR) profilakse un premedikācija

Premedikācija IIR riska mazināšanai ir norādīta 1. tabulā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Premedikācija ar kortikosteroīdiem ir ieteicama pacientiem ar FL un ir obligāti nepieciešama pacientiem ar HLL pirmajā ciklā un pacientiem ar LN (skatīt 1. tabulu). Premedikācija turpmāko infūziju laikā un cita veida premedikācija jālieto, kā norādīts tālāk.

Gazyvaro intravenozas infūzijas laikā kā IIR simptoms var rasties hipotensija. Tādēļ jāapsver antihipertensīvās terapijas pārtraukšana 12 stundas pirms un katras Gazyvaro infūzijas laikā, kā arī pirmajā stundā pēc zāļu ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

1. tabula. Premedikācija, kas jāveic pirms Gazyvaro infūzijas, lai mazinātu IIR risku (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Indikācija/terapijas diena/cikls	Pacienti, kuriem nepieciešama premedikācija	Premedikācija	Lietošana
1. cikls: 1. diena HLL un FL	Visi pacienti	Intravenozi kortikosteroīdi ¹ (obligāti HLL gadījumā, ieteicams FL gadījumā)	Jāpabeidz vismaz 1 stundu pirms Gazyvaro infūzijas
		Pretsāpju/pretdrudža līdzeklis iekšķīgi ²	Vismaz 30 minūtes pirms Gazyvaro infūzijas
		Prethistamīna līdzeklis ³	
1. cikls: 2. diena tikai HLL	Visi pacienti	Intravenozi kortikosteroīdi ¹ (obligāti)	Jāpabeidz vismaz 1 stundu pirms Gazyvaro infūzijas
		Pretsāpju/pretdrudža līdzeklis iekšķīgi ²	Vismaz 30 minūtes pirms Gazyvaro infūzijas
		Prethistamīna līdzeklis ³	

Indikācija/terapijas diena/cikls	Pacienti, kuriem nepieciešama premedikācija	Premedikācija	Lietošana
Visas turpmākās infūzijas HLL un FL	Pacienti, kuriem, veicot iepriekšējo infūziju, nav bijis IIR	Pretsāpju/pretdrudža līdzeklis iekšķīgi ²	Vismaz 30 minūtes pirms Gazyvaro infūzijas
	Pacienti, kuriem, veicot iepriekšējo infūziju, bijusi (1. vai 2. pakāpes) IIR	Pretsāpju/pretdrudža līdzeklis iekšķīgi ² Prethistamīna līdzeklis ³	
	Pacienti, kuriem, veicot iepriekšējo infūziju, bijusi 3. pakāpes IIR VAI	Intravenozi kortikosteroīdi ^{1,4}	Jāpabeidz vismaz 1 stundu pirms Gazyvaro infūzijas
	Pacienti, kuriem pirms nākamā cikla limfocītu skaits ir $> 25 \times 10^9/l$	Pretsāpju/pretdrudža līdzeklis iekšķīgi ² Prethistamīna līdzeklis ³	Vismaz 30 minūtes pirms Gazyvaro infūzijas
LN	Visi pacienti	Intravenozi kortikosteroīdi ⁵	Jāpabeidz 30 līdz 60 minūtes pirms Gazyvaro infūzijas
		Pretsāpju/pretdrudža līdzeklis iekšķīgi ⁶	Sākot ar 6. devu, intravenozus kortikosteroīdus jāievada tikai tiem pacientiem, kuriem veicot iepriekšējo infūziju bijusi IIR
		Prethistamīna līdzeklis ³	

¹100 mg prednizona/prednizolona vai 20 mg deksametazona, vai 80 mg metilprednizolona. Hidrokortizonu nevajadzētu lietot, jo tas nebija efektīvs IIR rādītāja samazināšanā.

² piemēram, 1 000 mg acetaminofēna/paracetamola.

³ piemēram, 50 mg difenhidramīna.

⁴ Ja kortikosteroīdu ietverošu ķīmijterapiju lieto tajā pašā dienā, kad Gazyvaro, kortikosteroīdus var lietot perorāli, ja tos lieto vismaz 60 minūtes pirms Gazyvaro; tādā gadījumā papildu premedikācija ar i.v. ievadītiem kortikosteroīdiem nav nepieciešama.

⁵ 80 mg i.v. metilprednizolona.

⁶ 650–1 000 mg acetaminofēna/paracetamola.

Deva

Hroniska limfoleikoze (HLL, kombinācijā ar hlorambucilu¹)

Pacientiem ar HLL Gazyvaro ieteicamā deva kombinācijā ar hlorambucilu ir norādīta 2. tabulā.

1. cikls

Gazyvaro ieteicamā deva kombinācijā ar hlorambucilu ir 1 000 mg, ko ievada pirmā 28 dienu terapijas cikla 1. dienā un 2. dienā (vai 1. dienas turpinājumā), kā arī 8. dienā un 15. dienā.

1. un 2. dienas infūzijai jāsagatavo divi infūziju maisi (100 mg 1. dienai un 900 mg 2. dienai). Ja pirmā maisa saturu ievada bez infūzijas ātruma izmaiņām un pārtraukumiem, otrā maisa saturu drīkst ievadīt tajā pašā dienā (devas ievadīšana nav jāatliek, premedikācija nav jāatkārto), ja ir pietiekami daudz laika un visu infūzijas laiku ir iespējams nodrošināt atbilstošus apstākļus un medicīnisku uzraudzību. Ja pirmo 100 mg ievadīšanas laikā ir veiktas infūzijas ātruma izmaiņas vai bijuši pārtraukumi, otrā maisa saturs jāievada nākamā dienā.

2.–6. cikls

Gazyvaro ieteicamā deva kombinācijā ar hlorambucilu ir 1 000 mg, ko ievada katra terapijas cikla 1. dienā.

2. tabula. Gazyvaro deva, pacientiem ar HLL, kas jālieto 6 terapijas ciklus, no kuriem katrs ir 28 dienas ilgs

Cikls	Terapijas diena	Gazyvaro deva
1. cikls	1. diena	100 mg
	2. diena (vai 1. dienas turpinājums)	900 mg
	8. diena	1 000 mg
	15. diena	1 000 mg
2.–6. cikls	1. diena	1 000 mg

¹ Informāciju par hlorambucila devu skatīt 5.1. apakšpunktā.

Ārstēšanas ilgums

Seši terapijas cikli, katrs 28 dienas ilgs.

Novēlotas vai izlaistas devas

Ja plānotā Gazyvaro deva ir izlaista, tā jāievada pēc iespējas ātrāk; negaidiet līdz nākamajai plānotajai devai. Jāsaglabā plānotie Gazyvaro terapijas starplaiki starp devām.

Folikulāra limfoma

Pacientiem ar FL Gazyvaro ieteicamā deva kombinācijā ar ķīmijterapiju ir norādīta 3. tabulā.

Pacienti ar iepriekš neārstētu folikulāru limfomu

Indukcijas terapija (kombinācijā ar ķīmijterapiju²)

Gazyvaro jālieto kopā ar ķīmijterapiju pēc šādas shēmas:

- seši 28 dienu cikli kombinācijā ar bendamustīnu² vai
- seši 21 dienas cikli kombinācijā ar ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, vinkristīnu, prednizolonu (CHOP), pēc tam vēl 2 cikli lietojot tikai Gazyvaro, vai
- astoņi 21 dienas cikli kombinācijā ar ciklofosfamīdu, vinkristīnu un prednizonu/prednizolonu/metilprednizolonu (CVP).

Balstterapija

Pacientiem, kuriem panākta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija uz indukcijas terapiju ar Gazyvaro kombinācijā ar ķīmijterapiju (CHOP vai CVP vai bendamustīns), jāturpina lietot Gazyvaro 1 000 mg devā kā vienīgo balstterapijas līdzekli reizi 2 mēnešos 2 gadus vai līdz slimības progresēšanai (atkarībā no tā, kas notiek pirmais).

Pacienti ar folikulāru limfomu, kuriem nav bijusi atbildes reakcija vai kuriem slimība progresējusi rituksimaba vai rituksimabu ietverošas shēmas lietošanas laikā vai 6 mēnešus pēc tās.

Indukcijas terapija (kombinācijā ar bendamustīnu²)

Gazyvaro jālieto sešos 28 dienu ciklos kombinācijā ar bendamustīnu².

Balstterapija

Pacientiem, kuriem panākta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija uz indukcijas terapiju (t.i., pirmajiem 6 terapijas cikliem) ar Gazyvaro un bendamustīna kombināciju vai ir stabila slimība, jāturpina lietot Gazyvaro 1 000 mg kā vienīgo balstterapijas līdzekli reizi 2 mēnešos 2 gadus vai līdz slimības progresēšanai (atkarībā no tā, kas notiek pirmais).

3. tabula. Folikulāra limfoma: Gazyvaro deva, kas jālieto indukcijas terapijā, kam seko balstterapija

Cikls	Terapijas diena	Gazyvaro deva
1. cikls	1. diena	1 000 mg
	8. diena	1 000 mg
	15. diena	1 000 mg
2.–6. vai 2.–8. cikls	1. diena	1 000 mg
Balstterapija	Ik pēc 2 mēnešiem 2 gadus vai līdz slimības progresēšanai (atkarībā no tā, kas notiek pirmais)	1 000 mg

² Informāciju par bendamustīna devu skatīt 5.1. apakšpunktā.

Ārstēšanas ilgums

Aptuveni sešus mēnešus ilga indukcijas terapija (seši Gazyvaro terapijas cikli, katrs 28 dienas ilgs, lietojot kombinācijā ar bendamustīnu, vai astoņi Gazyvaro terapijas cikli, katrs 21 dienu ilgs, lietojot kombinācijā ar CHOP vai CVP), kam seko balstterapija, zāles ievadot vienu reizi divos mēnešos 2 gadus vai līdz slimības progresēšanai (atkarībā no tā, kas notiek pirmais).

Novēlotas vai izlaistas devas

Ja plānotā Gazyvaro deva netiek ievadīta, tā jāievada pēc iespējas ātrāk; neizlaidiet to un negaidiet līdz nākamajai plānotajai devai.

Ja pirms 1. cikla 8. dienas vai 1. cikla 15. dienas rodas toksicitāte, kuras dēļ nepieciešams atlikt ārstēšanu, šīs devas jālieto pēc toksicitātes izzušanas. Tādā gadījumā visas turpmākās vizītes un 2. cikla sākums jāpārceļ, lai pielāgotos kavējumam, kas radās 1. ciklā.

Balstterapijas laikā turpmākajām devām jā saglabā sākotnējais dozēšanas grafiks.

Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts

Ieteicamā Gazyvaro deva ir 1 000 mg intravenozi (skatīt 4. tabulu).

Gazyvaro jālieto kombinācijā ar mikofenolāta mofetilu.

4. tabula. Gazyvaro deva pacientiem ar sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrītu

Devas kārtas numurs	Ārstēšanas laiks	Deva
1.	Pirmā infūzija	1 000 mg
2.	2. nedēļa (divas nedēļas pēc 1. devas)	1 000 mg
3.	24. nedēļa	1 000 mg
4.	26. nedēļa (divas nedēļas pēc 3. devas)	1 000 mg
5.* un turpmāk	Ik pēc 6 mēnešiem	1 000 mg

*5. deva jāievada sešus mēnešus pēc 4. devas.

Pacienta stāvoklis un reakcija ir jānovērtē 76 nedēļā un turpmāk, un ir jāveic atbilstoša terapijas turpināšanas risku un ieguvumu analīze.

Novēlotas vai izlaistas devas

Ja plānotā Gazyvaro deva ir izlaista, tā jāievada pēc iespējas ātrāk – negaidiet līdz nākamajai plānotajai devai. Ievadīšanas grafiks ir jākoriģē, lai saglabātu atbilstošu intervālu starp devām.

Devas pielāgošana terapijas laikā (visām indikācijām)

Gazyvaro devu nav ieteicams samazināt.

Informāciju par rīcību simptomātisku nevēlamo blakusparādību (arī IIR) gadījumā skatīt turpmāk ("IIR ārstēšana" vai 4.4. apakšpunkts).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Gazyvaro drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar LN vecākiem par 65 gadiem, nav pierādīta.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [CrCl] 30–89 ml/min) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Gazyvaro drošums un efektivitāte pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 30 ml/min) nav pierādīta (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Gazyvaro drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pierādīta. Specifiskus ieteikumus par devu nevar sniegt.

Pediātriskā populācija

Gazyvaro drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Gazyvaro ir paredzēts intravenozai lietošanai. Tas pēc atšķaidīšanas jāievada intravenozas infūzijas veidā caur šim nolūkam paredzētu sistēmu (skatīt 6.6. apakšpunktu). Gazyvaro infūzijas nedrīkst ievadīt intravenozas vienmomenta vai bolus injekcijas veidā.

Ieteikumus par Gazyvaro atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Norādījumi par infūzijas ātrumu ir sniegti 5.–8. tabulā.

Hroniska limfoleikoze (HLL)

5. tabula. Hroniska limfoleikoze: standarta infūzijas ātrums, ja nav IIR/paaugstinātas jutības, un ieteikumi gadījumā, ja iepriekšējā infūzijā radusies IIR

Cikls	Terapijas diena	Infūzijas ātrums Infūzijas ātrumu var palielināt, ja pacients to panes. Informāciju par infūzijas laikā radušās IIR ārstēšanu skatīt sadaļā “IIR ārstēšana”.
1. cikls	1. diena (100 mg)	Ievadīt ar ātrumu 25 mg/h 4 stundu laikā. Nepalielināt infūzijas ātrumu.
	2. diena (jeb 1. dienas turpinājums) (900 mg)	Ja, veicot iepriekšējo infūziju, neradās IIR, ievadīt ar ātrumu 50 mg/h. Infūzijas ātrumu var palielināt pa 50 mg/h ik pēc 30 minūtēm līdz maksimālajam ātrumam 400 mg/h. Ja iepriekšējās infūzijas laikā pacientam radusies IIR, ievadīšanu sākt ar ātrumu 25 mg/h. Ik pēc 30 minūtēm infūzijas ātrumu var palielināt par soli līdz 50 mg/h; maksimālais ātrums ir 400 mg/h.
	8. diena (1 000 mg)	Ja, veicot iepriekšējo infūziju, galīgais infūzijas ātrums bija vismaz 100 mg/h un pacientam neradās IIR, infūzijas var sākt ar ātrumu 100 mg/h un to palielināt pa 100 mg/h ik pēc 30 minūtēm līdz maksimālajam ātrumam 400 mg/h. Ja iepriekšējās infūzijas laikā pacientam radās IIR, ievadīt ar ātrumu 50 mg/h. Ik pēc 30 minūtēm infūzijas ātrumu var palielināt par soli līdz 50 mg/h; maksimālais ātrums ir 400 mg/h.
	15. diena (1 000 mg)	
2.–6. cikls	1. diena (1 000 mg)	

Folikulāra limfoma (FL)

Gazyvaro 1. ciklā jāievada ar standarta infūzijas ātrumu (skatīt 6. tabulu). Pacientiem, kuriem 1. cikla laikā nerodas ≥ 3 . pakāpes infūzijas izraisītas reakcijas (IIR), Gazyvaro, sākot ar 2. ciklu, var ievadīt kā īsa (apmēram 90 minūtes) ilguma infūziju (ĪI) (skatīt 7. tabulu).

6. tabula. Folikulāra limfoma: standarta infūzijas ātrums un ieteikumi gadījumā, ja iepriekšējā infūzijā radusies IIR

Cikls	Terapijas diena	Infūzijas ātrums Infūzijas ātrumu var palielināt, ja pacients to panes. Informāciju par infūzijas laikā radušās IIR ārstēšanu skatīt sadaļā "IIR ārstēšana".
1. cikls	1. diena (1 000 mg)	Ievadīt ar ātrumu 50 mg/h. Infūzijas ātrumu var palielināt pa 50 mg/h ik pēc 30 minūtēm līdz maksimālajam ātrumam 400 mg/h.
	8. diena (1 000 mg)	Ja, veicot iepriekšējo infūziju, galīgais infūzijas ātrums bija vismaz 100 mg/h un pacientam neradās IIR vai radās 1. pakāpes IIR, infūzijas var sākt ar ātrumu 100 mg/h un to palielināt pa 100 mg/h ik pēc 30 minūtēm līdz maksimālajam ātrumam 400 mg/h.
	15. diena (1 000 mg)	
2.–6. vai 2.–8. cikls	1. diena (1 000 mg)	
Balstterapija	Ik pēc 2 mēnešiem 2 gadus vai līdz slimības progresēšanai (atkarībā no tā, kas notiek pirmais)	Ja iepriekšējās infūzijas laikā pacientam radās 2. vai augstākas pakāpes IIR, ievadīt ar ātrumu 50 mg/h. Ik pēc 30 minūtēm infūzijas ātrumu var palielināt par soli līdz 50 mg/h; maksimālais ātrums ir 400 mg/h.

7. tabula. Folikulāra limfoma: īsa ilguma infūzijas (ĪI) ātrums un ieteikumi gadījumā, ja iepriekšējā infūzijā radusies IIR

Cikls	Terapijas diena	Infūzijas ātrums Informāciju par infūzijas laikā radušos IIR ārstēšanu skatīt "IIR ārstēšana".
2.–6. vai 2.–8. cikls	1. diena (1 000 mg)	Ja 1. cikla laikā neradās ≥ 3 . pakāpes IIR: 100 mg/h 30 minūtes, tad 900 mg/h apmēram 60 minūtes.
Balstterapija	Ik pēc 2 mēnešiem 2 gadus vai līdz slimības progresēšanai (atkarībā no tā, kas notiek pirmais)	Ja iepriekšējās ĪI laikā radās 1.-2. pakāpes IIR, kuru simptomi nepārgāja, vai 3. pakāpes IIR, nākamo obinutuzumaba infūziju ievadiet standarta ātrumā (skatīt 6. tabulu).

Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts

Pirmā Gazyvaro infūzija jāievada ar standarta infūzijas ātrumu (skatīt 8. tabulu).

Pacienti, kuriem 1. cikla laikā nerodas ≥ 3 . pakāpes infūzijas izraisītas reakcijas, Gazyvaro, sākot ar 2. devu, var saņemt kā īsu (apmēram 90 minūtes) infūziju (skatīt 9. tabulu), turpinot premedikāciju.

8. tabula. Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts: standarta infūzijas ātrums

Devas kārtas numurs	Ārstēšanas laiks	Infūzijas ātrums
1.	Pirmā infūzija (1 000 mg)	Ievadīt ar ātrumu 50 mg/h. Infūzijas ātrumu var palielināt par 50 mg/h ik pēc 30 minūtēm līdz maksimālajam ātrumam 400 mg/h. Informāciju par infūzijas laikā radušos IIR ārstēšanu skatiet sadaļā IIR ārstēšana.
2.	2. nedēļa – <i>divas nedēļas pēc 1. devas</i> (1 000 mg)	Ievadīt ar ātrumu 100 mg/h. Infūzijas ātrumu var palielināt par 100 mg/h ik pēc 30 minūtēm līdz maksimālajam ātrumam 400 mg/h.
3.	24. nedēļa (1 000 mg)	
4.	26. nedēļa – <i>divas nedēļas pēc 3. devas</i> (1 000 mg)	
5* un turpmāk	Ik pēc 6 mēnešiem (1 000 mg)	

*5. deva jāievada sešus mēnešus pēc 4. devas.

9. tabula. Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts: īsas infūzijas (II) ātrums un ieteikumi gadījumā, ja iepriekšējā infūzijā radās IIR

Devas kārtas numurs	Infūzijas ātrums
1.	Skatīt 8. tabulu
2. un turpmāk	Ja iepriekšējās infūzijas laikā neradās ≥ 3 . pakāpes IIR: 100 mg/h 30 minūtes, tad 900 mg/h apmēram 60 minūtes. Ja iepriekšējās II laikā radās 1.–2. pakāpes IIR, kuru simptomi nepārgāja, vai 3. vai augstākas pakāpes IIR, Gazyvaro infūzija jāievada standarta ātrumā (skatīt 8. tabulu)

IIR ārstēšana

Lai ārstētu IIR, var būt uz laiku jāpārtrauc ārstēšana ar Gazyvaro, jāsamazina infūzijas ātrums vai pilnībā jāpārtrauc ārstēšana ar Gazyvaro, kā norādīts turpmāk (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Hroniska limfocitāze (HLL) un folikulāra limfoma (FL)

- 4. pakāpe (dzīvībai bīstama reakcija): jāaptur infūzija un pilnībā jāpārtrauc ārstēšana.
- 3. pakāpe (smaga reakcija): uz laiku jāpārtrauc infūzija un jāārstē simptomi. Pēc simptomu izzušanas infūziju var atsākt ar ātrumu, kas nepārsniedz pusi no iepriekš izmantotā ātruma (ātruma, kāds tika izmantots IIR rašanās laikā) un, ja pacientam nerodas IIR simptomi, infūzijas ātruma palielināšanu var atsākt ar terapijas devai atbilstošiem soļiem un intervāliem (skatīt 5.–7. tabulu). Pacienti ar HLL, kuriem pirmās dienas (1. cikla) devu ievada dalīti divās dienās, 1. dienā infūzijas ātrumu pēc 1 stundas atkal var palielināt līdz 25 mg/h, bet ne vairāk. Ja pacientam rodas otra 3. pakāpes IIR, infūzija jāaptur un terapija pilnībā jāpārtrauc.

- 1.–2. pakāpe (viegla līdz vidēji smaga reakcija): jāsamazina infūzijas ātrums un jāārstē simptomi. Infūziju var turpināt pēc simptomu izzušanas un, ja pacientam nerodas IIR simptomi, infūzijas ātruma palielināšanu var atsākt ar soļiem un starplaikiem, kas atbilst ārstēšanas devai (skatīt 5.–7. tabulu). Pacienti ar HLL, kuriem pirmās dienas (1. cikla) devu ievada dalīti divās dienās, 1. dienā infūzijas ātrumu pēc 1 stundas atkal var palielināt līdz 25 mg/h, bet ne vairāk.

II laikā radušās IIR

- 4. pakāpe (dzīvībai bīstama reakcija): jāaptur infūzija un terapija pilnīgi jāpārtrauc.
- 3. pakāpe (smaga reakcija): uz laiku jāaptur infūzija un jāārstē simptomi. Pēc simptomu izzušanas infūziju var atsākt ar ātrumu, kas nepārsniedz pusi no iepriekš izmantotā ātruma (ātruma, kāds tika izmantots IIR rašanās laikā) un nav lielāks par 400 mg/h. Ja pacientam pēc infūzijas atsākšanas rodas otra 3. pakāpes IIR, infūzija jāaptur un terapija pilnīgi jāpārtrauc. Ja pacients spēj pabeigt infūziju bez jaunām 3. pakāpes IIR, nākamā infūzija ir jāievada ātrumā, kas nepārsniedz standarta ātrumu.
- 1.–2. pakāpe (viegla līdz vidēji smaga reakcija): jāsamazina infūzijas ātrums un jāārstē simptomi. Infūziju var turpināt pēc simptomu izzušanas, un, ja pacientam nerodas IIR simptomi, infūzijas ātruma palielināšanu var atsākt ar terapijas devai atbilstošiem soļiem un intervāliem (skatīt 6.–7. tabulu).

Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts (LN)

- 4. pakāpe (dzīvībai bīstama reakcija): jāaptur infūzija un terapija pilnībā jāpārtrauc.
- 3. pakāpe (smaga reakcija): infūzija uz laiku jāpārtrauc un jāārstē simptomi. Pēc simptomu izzušanas infūziju var atsākt ar ātrumu, kas nepārsniedz pusi no iepriekšējā ātruma (ātruma, kāds tika izmantots IIR rašanās laikā), un, ja pacientam vairs nerodas nekādi IIR simptomi, infūzijas ātruma palielināšanu var atsākt ar terapijas devai atbilstošiem soļiem un intervāliem (skatīt 8. tabulu). Ja pacientam otro reizi rodas 3. pakāpes IIR, infūzija jāaptur un terapija pilnībā jāpārtrauc.
- 1.–2. pakāpe (viegla līdz vidēji smaga reakcija): infūzijas ātrums jāsamazina uz pusi no ātruma kāds tika izmantots reakcijas un simptomu ārstēšanas laikā. Pēc simptomu izzušanas infūziju var turpināt ar samazinātu ātrumu vēl 30 minūtes. Ja pacientam vairs nerodas nekādi IIR simptomi, infūzijas ātruma palielināšanu var atsākt ar terapijas devai atbilstošiem soļiem un intervāliem (skatīt 8. un 9. tabulu).

II laikā radušās IIR

- 4. pakāpe (dzīvībai bīstama reakcija): jāaptur infūzija un terapija pilnīgi jāpārtrauc.
- 3. pakāpe (smaga reakcija): infūzija uz laiku jāpārtrauc un jāārstē simptomi. Pēc simptomu izzušanas infūziju var atsākt ar ātrumu, kas nepārsniedz pusi no iepriekšējā ātruma (ātruma, kāds tika izmantots IIR rašanās laikā) un nav lielāks par 400 mg/h. Ja pacientam pēc infūzijas atsākšanas rodas otra 3. pakāpes IIR, infūzija jāaptur un terapija pilnīgi jāpārtrauc. Ja pacients spēj pabeigt infūziju bez jaunām 3. pakāpes IIR, nākamā infūzija ir jāievada ar ātrumu, kas nepārsniedz standarta ātrumu (skatīt 8. tabulu).
- 1.–2. pakāpe (viegla līdz vidēji smaga reakcija): jāsamazina infūzijas ātrums un jāārstē simptomi. Infūziju var turpināt pēc simptomu izzušanas, un, ja pacientam nerodas IIR simptomi, infūzijas ātruma palielināšanu var atsākt ar terapijas devai atbilstošiem soļiem un intervāliem (skatīt 8.–9. tabulu). Ja pacientam iepriekšējās 90 minūšu infūzijas laikā rodas simptomi, kas nepāriet vai 3. vai augstākas pakāpes IIR, visas turpmākās Gazyvaro infūzijas jāievada ar standarta infūzijas ātrumu (skatīt 8. tabulu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā ir norādīti atsevišķi onkoloģiskām (hroniskas limfoleikozes un folikulāras limfomas) un sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīta indikācijām.

Hroniska limfoleikoze (HLL) un folikulāra limfoma (FL)

Pamatojoties uz apakšgrupu analīzi pacientiem ar iepriekš neārstētu FL, efektivitātes dati pacientiem ar FLIPI indeksa vērtību 0-1 (zems risks) šobrīd ir neskaidri (skatīt 5.1. apakšpunktu). Izvēloties ārstēšanu šādiem pacientiem, rūpīgi jāapsver Gazyvaro un ķīmijterapijas kopējais drošuma profils un katra atsevišķa pacienta gadījums.

Infūzijas izraisītas reakcijas

Pacientiem, kuri saņem Gazyvaro, visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības (NBP) bija IIR, kas radās galvenokārt pirmo 1 000 mg infūzijas laikā. IIR var būt saistītas ar citokīnu atbrīvošanās sindromu, arī par kura rašanos ziņots, lietojot Gazyvaro. Pacientiem ar HLL, kuri saņēma kombinētu terapiju IIR novēršanai (atbilstoša kortikosteroīda, perorālā pretsāpju/prethistamīna līdzekļa deva, antihipertensīvo zāļu nelietošana pirmās infūzijas rītā un 1. cikla 1. dienas deva ievadīta 2 dienu laikā), kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā, novēroja visu pakāpju IIR sastopamības samazināšanos. 3.-4. pakāpes IIR rādītāji (kas noteikti, pamatojoties uz salīdzinoši nelielu skaitu pacientu), pirms un pēc IIR mazināšanas pasākumu īstenošanas bija līdzīgi. Jāveic IIR mazināšanas pasākumi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēc pirmo 1 000 mg infūzijas ar infūziju saistīto simptomu sastopamība un smaguma pakāpe būtiski samazinājās, un lielākajai daļai pacientu nākamajās Gazyvaro lietošanas reizēs nebija IIR (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lielākajai daļai pacientu, neatkarīgi no indikācijas, IIR bija vieglas līdz vidēji smagas un tās varēja novērst, palēninot vai uz laiku apturot pirmo infūziju, bet ziņots arī par smagām un dzīvībai bīstamām IIR, kuru gadījumā nepieciešama simptomātiska ārstēšana. IIR var būt klīniski neatšķiramas no imūnglobulīna E (IgE) mediētām alerģiskām reakcijām (piemēram, anafilakses). Pacientiem ar lielu audzēja slodzi un/vai lielu cirkulējošo limfocītu skaitu HLL gadījumā [$> 25 \times 10^9/l$] var būt paaugstināts smagu IIR risks. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) un pacientiem, kam Kumulatīvās slimības vērtēšanas skalas (*Cumulative Illness Rating Scale*; CIRS) punktu skaits ir > 6 un $CrCl < 70 \text{ ml/min}$, IIR, tai skaitā smagu IIR, risks ir augstāks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Informāciju par IIR ārstēšanu skatīt 4.2. apakšpunktā "Devas un lietošanas veids".

Pacienti nedrīkst saņemt turpmākas Gazyvaro infūzijas, ja viņiem rodas:

- akūti, dzīvībai bīstami respiratori simptomi;
- 4. pakāpes (t.i., dzīvībai bīstama) IIR vai
- 3. pakāpes (ilgstoša/recidivējoša) IIR otru reizi (pēc pirmās infūzijas atsākšanas vai nākamās infūzijas laikā).

Pacienti ar esošiem sirds vai plaušu darbības traucējumiem visu infūzijas laiku un pēc tās ir rūpīgi jāuzrauga. Gazyvaro intravenozo infūziju laikā var rasties hipotensija. Tādēļ jāapsver antihipertensīvās terapijas pārtraukšana 12 stundas pirms katras Gazyvaro infūzijas un tās laikā un pirmo stundu pēc zāļu ievadīšanas. Pacientiem ar akūtu hipertensīvās krīzes risku jānovērtē antihipertensīvo zāļu lietošanas pārtraukšanas sniegtie ieguvumi un risks.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ar Gazyvaro ārstētiem pacientiem ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām ar tūlītēju (piemēram, anafilakse) un vēlīnu (piemēram, seruma slimība) sākumu. Paaugstinātu jutību var būt grūti klīniski

atšķirt no IIR. Paaugstinātas jutības simptomi var rasties pēc iepriekšējas iedarbības un ļoti retos gadījumos līdz ar pirmo infūziju. Ja infūzijas laikā vai pēc tās rodas aizdomas par paaugstinātas jutības reakciju, infūzija ir jāaptur un ārstēšana pilnībā jāpārtrauc. Pacientus, kuriem ir diagnosticēta paaugstināta jutība pret obinutuzumabu, nedrīkst ārstēt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Audzēja sabrukšanas sindroms (ASS)

Lietojot Gazyvaro, ziņots par ASS. Pacientiem, kuriem iespējams ASS risks (piemēram, pacientiem ar lielu audzēja slodzi un/vai lielu cirkulējošo limfocītu skaitu [$> 25 \times 10^9/l$], un/vai nieru darbības traucējumiem [$CrCl < 70 \text{ ml/min}$]), jānodrošina piemērota profilakse. Profilaksei jāizmanto atbilstoša hidratācija un urikostatiska līdzekļa (piemēram, allopurinola) lietošana vai citu piemērotu zāļu, piemēram, urātoksidāzes (piemēram, rasburikāzes), ievadīšana, sākot 12–24 stundas pirms Gazyvaro infūzijas uzsākšanas, atbilstoši pieņemtajai praksei (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstēšanas pirmajās dienās visi pacienti ar palielinātu ASS risku rūpīgi jāuzrauga, īpašu uzmanību pievēršot nieru darbībai un kālija un urīnskābes līmenim. Jāievēro visas papildu vadlīnijas atbilstoši pieņemtai praksei. Lai ārstētu ASS, jānovērš elektrolītu novirzes, jākontrolē nieru darbība un šķidruma līdzsvars un jānodrošina uzturoša aprūpe, tai skaitā dialīze, ja nepieciešams.

Neitropēnija

Ārstēšanas laikā ar Gazyvaro ziņots par smagu un dzīvībai bīstamu neitropēniju, tai skaitā febrilu neitropēniju. Pacienti, kuriem rodas neitropēnija, rūpīgi jāuzrauga līdz neitropēnijas izzušanai, regulāri veicot laboratoriskas pārbaudes. Ja nepieciešama ārstēšana, tā jāveic saskaņā ar vietējām vadlīnijām, un jāapsver granulocītu kolonijstimulējošo faktoru (G-CSF) lietošana. Atbilstoši jāārstē jebkādas vienlaicīgas infekcijas pazīmes. Smagas vai dzīvībai bīstamas neitropēnijas gadījumā jāapsver devas ievadīšanas atlikšana. Pacientiem ar smagu neitropēniju, kas ilgst vairāk nekā 1 nedēļu, stingri ieteicama pretmikrobu profilakse visā terapijas laikā, līdz neitropēnija ir samazinājusies līdz 1. vai 2. pakāpei. Jāapsver arī pretvīrusu un pretsenīšu profilakse (skatīt 4.2. apakšpunktu). Var rasties arī vēlīna (rodas > 28 dienas pēc ārstēšanas pabeigšanas) vai ilgstoša neitropēnija (ilgst vairāk nekā 28 dienas pēc ārstēšanas pabeigšanas/pārtraukšanas). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) neitropēnijas risks ir augstāks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Trombocitopēnija

Ārstēšanas laikā ar Gazyvaro novērota smaga un dzīvībai bīstama trombocitopēnija, tai skaitā akūta trombocitopēnija (kas rodas 24 stundu laikā pēc infūzijas). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) trombocitopēnijas risks ir augstāks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar Gazyvaro ārstētiem pacientiem 1. ciklā ziņots arī par letāliem hemorāģiskiem traucējumiem. Skaidra saistība starp trombocitopēniju un hemorāģiskiem traucējumiem nav pierādīta.

Rūpīgi jākontrolē, vai pacientiem nerodas trombocitopēnija, īpaši pirmā cikla laikā; līdz traucējuma izzušanai regulāri jāveic laboratoriskas pārbaudes, un smagas vai dzīvībai bīstamas trombocitopēnijas gadījumā jāapsver devas atlikšana. Asins preparātu (t.i., trombocītu) transfūzija saskaņā ar iestādē spēkā esošo kārtību ir ārstējošā ārsta ziņā. Jāņem vērā jebkādi vienlaicīgi lietotie līdzekļi, kas var pastiprināt ar trombocitopēniju saistītos traucējumus, piemēram, trombocītu inhibitori un antikoagulantus, īpaši pirmā cikla laikā.

Koagulācijas traucējumi, tajā skaitā diseminēta intravazālā koagulācija (DIK)

Par DIK, tajā skaitā ar letālu iznākumu, ir ziņots klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzībā pacientiem, kuri saņem Gazyvaro. Vairumā iesaistīto gadījumu DIK bija slēpta, ar trombocītu un laboratorijas koagulācijas parametru subklīniskām (asimptomātiskām) izmaiņām, kas radās 1–2 dienu laikā pēc pirmās infūzijas ar spontānu izzušanu, parasti vienas vai divu nedēļu laikā, un nebija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana vai īpaša iejaukšanās. Dažos gadījumos notikumi bija saistīti ar infūzijas izraisītām reakcijām un/vai audzēja sabrukšanas sindromu. Specifiski DIK sākotnējie riska faktori netika noteikti. Pacientiem, par kuriem ir aizdomas, ka viņiem ir slēpta DIK, ir rūpīgi jānovēro koagulācijas parametri, tajā skaitā trombocīti, kā arī jāveic klīniska novērošana, lai

konstatētu acīmredzamas DIK pazīmes vai simptomus. Gazyvaro lietošana jāpārtrauc, tiklīdz rodas aizdomas par acīmredzamu DIK, un jāsāk attiecīga ārstēšana.

Esošu sirds darbības traucējumu pastiprināšanās

Pacientiem ar esošu sirds slimību ārstēšanas laikā ar Gazyvaro radās aritmijas (piemēram, priekškambaru fibrilācija un tahiaritmija), stenokardija, akūts koronārais sindroms, miokarda infarkts un sirds mazspēja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie traucējumi var rasties kā IIR un var būt letāli. Tādēļ pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds slimība, rūpīgi jāuzrauga. Turklāt hidratācija šiem pacientiem jāveic piesardzīgi, lai nepieļautu iespējamu šķidruma pārslodzi.

Infekcijas

Gazyvaro nedrīkst lietot aktīvas infekcijas gadījumā un, apsverot Gazyvaro lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir recidivējošas vai hroniskas infekcijas, jāievēro piesardzība. Ārstēšanas laikā ar Gazyvaro vai pēc tās pabeigšanas var rasties nopietnas bakteriālas, sēnīšu un jaunas vai reaktivētas vīrusu infekcijas. Ziņots par letāliem infekciju gadījumiem.

Pacientiem (HLL), kuriem CIRS > 6 un CrCl < 70 ml/min, infekciju, tai skaitā, smagu infekciju, risks ir augstāks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Folikulāras limfomas pētījumos visās pētījumu fāzēs, arī novērošanas fāzē, tika novērota augsta infekciju sastopamība; visaugstākā sastopamība tika novērota balstterapijas fāzē. Novērošanas fāzē vairāk 3.–5. pakāpes infekciju novēro pacientiem, kuri indukcijas fāzē saņēmuši Gazyvaro kopā ar bendamustīnu.

B hepatīta reaktivācija

Ar anti-CD20 antivielām, tai skaitā ar Gazyvaro ārstētiem pacientiem var notikt B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivācija, kas dažos gadījumos izraisa zibensveida hepatītu, aknu mazspēju un nāvi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Gazyvaro jāveic HBV skrīnings. Jānosaka vismaz B hepatīta virsmas antigēna (HBsAg) un B hepatīta serdes antivielu (HBcAb) statuss. Šīs analīzes var veikt, līdztekus nosakot citus piemērotus marķierus saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Pacientus, kuriem ir aktīvs B hepatīts, nedrīkst ārstēt ar Gazyvaro. Pacientiem, kuriem ir pozitīva B hepatīta seroloģiskā atrade, jākonsultējas ar aknu slimību speciālistiem pirms ārstēšanas uzsākšanas un viņi jāuzrauga un jāārstē saskaņā ar vietējiem medicīniskiem standartiem, lai nepieļautu hepatīta reaktivāciju.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Ar Gazyvaro ārstētiem pacientiem ziņots par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML) (skatīt 4.8. apakšpunktu). PML diagnoze jāapsver pacientam, kuram rodas jaunas vai mainās esošas neiroloģiskās izpausmes. PML simptomi ir nespecifiski un var būt dažādi atkarībā no skartā galvas smadzeņu apvidus. Bieži sastopami motori simptomi ar kortikospinālā trakta bojājuma pazīmēm (piemēram, muskuļu vājums, paralīze un jušanas traucējumi), jušanas patoloģijas, smadzenīšu simptomi un redzes lauka defekti. Var rasties dažas „kortikālas” pazīmes/simptomi (piemēram, afāzija vai vizuāli-telpiska dezorientācija). PML novērtēšana ietver, bet ne tikai, neirologa konsultāciju, galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklējumu (MRI) un lumbālpunkciju (cerebrospinalā šķidruma pārbaudi uz *John Cunningham* vīrusu DNS). Veicot iespējamās PML izmeklējumus, ārstēšana ar Gazyvaro ir jāpārtrauc un, ja tiek apstiprināta PML, ārstēšana ar Gazyvaro pilnībā jāpārtrauc. Jāapsver arī vienlaicīgi veiktas ķīmijterapijas vai imūnsupresīvās terapijas pārtraukšana vai devas samazināšana. Pacients jānosūta pie neirologa PML novērtēšanai un ārstēšanai.

Imunizācija

Imunizācijas ar dzīvām vai novājinātām vīrusu vakcīnām drošums pēc ārstēšanas ar Gazyvaro nav pētīts, un vakcinācija ar dzīvām vīrusu vakcīnām ārstēšanas laikā un līdz B šūnu skaita normalizācijai nav ieteicama.

Obinutuzumaba iedarbība in utero un zīdaiņu vakcinācija ar dzīvu vīrusu saturošām vakcīnām

Tā kā zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā ir pakļautas Gazyvaro iedarbībai, var būt samazināts B šūnu skaits, jākontrolē, vai zīdaiņiem nesamazinās B šūnu skaits, un vakcinācija ar dzīvu vīrusu saturošām vakcīnām jāatliek līdz brīdim, kad zīdaiņa B šūnu skaits ir normalizējies. Vakcinācijas drošums un veikšanas laiks jāpārrunā ar zīdaiņa ārstu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts (LN)

Infekcijas

Gazyvaro nedrīkst ievadīt aktīvas infekcijas gadījumā, un, apsverot Gazyvaro lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir recidivējošas vai hroniskas infekcijas, jāievēro piesardzība. Gazyvaro terapijas laikā un pēc tās pabeigšanas var rasties nopietnas bakteriālas, sēnīšu un jaunas vai reaktivētas vīrusu infekcijas. Ziņots par letāliem infekciju gadījumiem.

Visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Gazyvaro jāveic B hepatīta vīrusa (HBV) skrīnings. Jānosaka vismaz HBsAg statuss un HBcAb statuss. Šīs analīzes var veikt, līdztekus nosakot citus piemērotus marķierus saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Pacientus, kuriem ir aktīvs B hepatīts, nedrīkst ārstēt ar Gazyvaro. Pacienti, kuriem ir pozitīva B hepatīta seroloģiskā atrade, jākontrolē un jāārstē saskaņā ar vietējiem medicīniskajiem standartiem, lai novērstu hepatīta reaktivāciju.

Neitropēnija

Gazyvaro terapijas laikā ziņots par smagu un dzīvībai bīstamu neitropēniju, tai skaitā febrilu neitropēniju. Pacienti, kuriem rodas neitropēnija, rūpīgi jākontrolē līdz neitropēnijas izzušanai, regulāri veicot laboratoriskās pārbaudes. Ja nepieciešama ārstēšana, tā jāveic saskaņā ar vietējām vadlīnijām un jāapsver granulocītu kolonijstimulējošo faktoru (G-CSF) ievadīšana. Atbilstoši jāārstē jebkādas vienlaicīgas infekcijas pazīmes.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Pacientiem ar LN ar infūziju saistītas reakcijas (IIR) radās galvenokārt pirmo 1 000 mg infūzijas laikā. IIR parasti bija vieglas (1. pakāpe) līdz vidēji smagas (2. pakāpe), un tās varēja novērst, palēninot vai uz laiku apturot infūziju (skatīt sadaļu "IIR ārstēšana"). Tomēr tika ziņots arī par smagām (3. pakāpes) un dzīvībai bīstamām (4. pakāpes) IIR, kuru gadījumā bija nepieciešama simptomātiska ārstēšana. Informāciju par profilaksi skatīt 4.2. apakšpunktā.

Pacientiem nedrīkst veikt turpmākas Gazyvaro infūzijas, ja viņiem rodas:

- akūti, dzīvībai bīstami respiratori simptomi,
- 4. pakāpes (t.i., dzīvībai bīstama) IIR vai
- 3. pakāpes (ilgstoša/recidivējoša) IIR otro reizi (pēc pirmās infūzijas atsākšanas vai nākamās infūzijas laikā).

Pacienti ar iepriekš esošiem sirds vai plaušu darbības traucējumiem visu infūzijas laiku un pēc tās ir rūpīgi jākontrolē. Gazyvaro intravenozo infūziju laikā var rasties hipotensija. Tādēļ jāapsver antihipertensīvās terapijas pārtraukšana 12 stundas pirms katras Gazyvaro infūzijas un tās laikā, kā arī pirmo stundu pēc zāļu ievadīšanas. Pacientiem ar akūtu hipertensīvās krīzes risku jāizvērtē antihipertensīvo zāļu lietošanas pārtraukšanas ieguvumi un riski.

Progresīva multifokāla leukoencefalopātija (PML)

Pacientiem ar HLL un/vai FL, kuri ārstēti ar Gazyvaro (skatīt 4.8. apakšpunktu), ziņots par PML, un par to nav ziņots ar Gazyvaro ārstētiem pacientiem placebo kontrolētos LN pētījumos. PML diagnoze jāapsver ikvienam pacientam, kuram rodas jauni neiroloģiskie simptomi vai mainās esošās neiroloģiskās izpausmes. PML simptomi ir nespecifiski un var atšķirties atkarībā no skartā galvas smadzeņu apvidus. Bieži sastopami motoriski simptomi ar kortikospinālā trakta bojājuma pazīmēm

(piemēram, muskuļu vājums, paralīze un jušanas traucējumi), jušanas patoloģijas, smadzenīšu simptomi un redzes lauka defekti. Var rasties dažas "kortikālas" pazīmes/simptomi (piemēram, afāzija vai vizuāli-telpiska dezorientācija). PML novērtēšana ietver, bet neaprobežojas ar neirologa konsultāciju, galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklējumu (MRI) un lumbālpunkciju (cerebrospinalā šķidruma pārbaudi uz *John Cunningham* vīrusu DNS). Veicot iespējamās PML izmeklējumus, ārstēšana ar Gazyvaro ir jāpārtrauc un, ja tiek apstiprināta PML, ārstēšana ar Gazyvaro pilnībā jāpārtrauc. Jāapsver arī jebkādas vienlaicīgas ķīmijterapijas vai imūnsupresīvās terapijas pārtraukšana vai samazināšana. Pacients jānosūta pie neirologa PML novērtēšanai un ārstēšanai.

Imunizācija

Imunizācijas ar dzīvu vai novājinātu vīrusu vakcīnām drošums pēc ārstēšanas ar Gazyvaro nav pētīts, un vakcinācija ar dzīvām vīrusu vakcīnām ārstēšanas laikā un līdz B šūnu skaita normalizācijai nav ieteicama.

Obinutuzumaba iedarbība in utero un zīdaiņu vakcinācija ar dzīvu vīrusu saturošām vakcīnām
Tā kā zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā ir pakļautas Gazyvaro iedarbībai, var būt samazināts B šūnu skaits, jākontrolē, vai zīdaiņiem nesamazinās B šūnu skaits, un vakcinācija ar dzīvu vīrusu saturošām vakcīnām jāatliek līdz brīdim, kad zīdaiņa B šūnu skaits ir atjaunojies. Vakcinācijas drošums un veikšanas laiks jāpārrunā ar zīdaiņa ārstu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gazyvaro drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar LN vecākiem par 65 gadiem, nav pierādīta.

Nieru darbības traucējumi

Gazyvaro drošums un efektivitāte pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 30 ml/min) nav pierādīta.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli pētījumi par mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti, bet ierobežoti zāļu mijiedarbības apakšpētījumi veikti par iespējamu Gazyvaro un bendamustīna, CHOP, fludarabīna, ciklofosfamīda (FC) un hlorambucila mijiedarbību.

Mijiedarbības risku ar citām vienlaikus lietotām zālēm izslēgt nevar.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Obinutuzumabs nav citohroma P450 (CYP450), uridīndifosfātglikuroniltransferāzes (UGT) enzīmu un tādu transportvielu kā P-glikoproteīns substrāts, inhibitors vai induktors. Tādēļ nav paredzama farmakokinētiska mijiedarbība ar zālēm, kuras metabolizē šīs enzīmu sistēmas.

Lietošana vienlaicīgi ar Gazyvaro neietekmēja bendamustīna, FC, hlorambucila vai atsevišķu CHOP sastāvdaļu farmakokinētiku. Arī bendamustīnam, FC, hlorambucilam vai CHOP nebija novērojamas ietekmes uz Gazyvaro farmakokinētiku.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Obinutuzumaba imūnsupresīvās ietekmes dēļ ārstēšanas laikā un līdz B šūnu normalizācijai nav ieteicama vakcinācija ar dzīvu vīrusu saturošām vakcīnām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Obinutuzumaba kombinācija ar hlorambucilu, bendamustīnu, CHOP vai CVP var palielināt neitropēnijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu Gazyvaro terapijas laikā un 18 mēnešus pēc tās beigām jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Reproduktīvās spējas pētījums ar makaka sugas pērtiķiem nesniedza pierādījumus par toksisku ietekmi uz embriju/augli vai teratogēnu ietekmi, bet izraisīja pilnīgu B limfocītu zudumu pēcnācējiem. B šūnu skaits pēcnācējiem normalizējās un imunoloģiskā funkcija atjaunojās 6 mēnešu laikā pēc piedzimšanas. Obinutuzumaba koncentrācija serumā pēcnācējiem bija līdzīga kā mātītēm 28. dienā pēc dzemdībām, savukārt koncentrācija pienā tajā pašā dienā bija ļoti maza, un tas liecina, ka obinutuzumabs šķērso placentu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Datu par obinutuzumaba lietošanu grūtniecēm nav. Gazyvaro nedrīkst lietot grūtniecēm, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku.

Ja notikusi iedarbība grūtniecības laikā, zāļu farmakoloģisko īpašību dēļ zīdaiņiem var būt samazināts B šūnu skaits. Ja zīdaiņa māte grūtniecības laikā bijusi pakļauta Gazyvaro iedarbībai, jāapsver, vai zīdaiņa vakcinēšana ar dzīvu vīrusu saturošām vakcīnām nav jāatliek līdz brīdim, kad zīdaiņa B šūnu līmenis ir normas robežās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka obinutuzumabs izdalās mātes pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tā kā cilvēka imūnglobulīns G (IgG) izdalās mātes pienā un tā iespējamā uzsūkšanās un kaitējums zīdaiņim nav zināms, sievietēm jāiesaka pārtraukt barošanu ar krūti ārstēšanas ar Gazyvaro laikā un 18 mēnešus pēc pēdējās Gazyvaro devas lietošanas.

Fertilitāte

Specifiski pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu obinutuzumaba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar makaka sugas pērtiķiem nenovēroja nevēlamu ietekmi uz tēviņu un mātīšu reproduktīviem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Gazyvaro neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. IIR Gazyvaro pirmās infūzijas laikā rodas ļoti bieži, un pacientiem, kuriem rodas ar infūziju saistīti simptomi, jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav izzuduši.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas atsevišķi onkoloģiskām (hroniskas limfoleikozes un folikulāras limfomas) un sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīta indikācijām.

Hroniska limfoleikoze (HLL) un folikulāra limfoma (FL)

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās zāļu blakusparādības zemas malignitātes nehozdzina limfomas (zmNHL), tai skaitā FL, gadījumā konstatēja indukcijas, balstterapijas un novērošanas fāzē, bet HLL gadījumā — ārstēšanas un novērošanas laikā trijos pivotālos klīniskos pētījumos:

- BO21004/CLL11 (N=781): pacienti ar iepriekš neārstētu HLL;
- BO21223/GALLIUM (N=1390): pacienti ar iepriekš neārstētu zmNHL (86 % pacientu bija FL);

- GAO4753g/GADOLIN (N=409): pacienti ar zmNHL (81 % pacientu bija FL), kuriem nebija atbildes reakcija uz rituksimabu vai rituksimaba saturošu terapiju, vai arī slimība progresēja terapijas laikā vai 6 mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas.

Šajos klīniskajos pētījumos Gazyvaro lietoja kombinācijā ar hlorambucilu HLL ārstēšanā vai ar bendamustīnu, CHOP vai CVP, pēc tam lietojot balstterapiju ar Gazyvaro, zmNHL ārstēšanā. Pētījumos BO21223/GALLIUM un GAO4753g/GADOLIN tika iekļauti pacienti ar zmNHL, ieskaitot FL. Tādēļ, lai iegūtu visaptverošāku drošuma informāciju, tālāk aprakstītā NBP analīze tika veikta visai pētījuma populācijai (t.i., pacientiem ar zmNHL).

10. tabulā apkopotas visas, tajā skaitā pivotālajos pētījumos (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM GAO4753g/GADOLIN) novērotās NBP, kas, salīdzinot ar attiecīgo salīdzinājuma grupu, vismaz vienā pivotālajā pētījumā, radās biežāk (atšķirība $\geq 2\%$):

- pacientiem ar HLL, kuri saņēma Gazyvaro un hlorambucilu nekā tiem, kuri saņēma tikai hlorambucilu vai rituksimabu un hlorambucilu (pētījums BO21004/CLL11);
- pacientiem ar iepriekš neārstētu zmNHL, kuri saņēma Gazyvaro kopā ar ķīmijterapiju (bendamustīns, CHOP, CVP), pēc tam pacientiem, kuriem vērojama atbildes reakcija, lietojot balstterapiju ar Gazyvaro, nekā pacientiem, kuri saņēma rituksimabu kopā ar ķīmijterapiju, pēc tam pacientiem, kuriem vērojama atbildes reakcija, lietojot balstterapiju ar rituksimabu (pētījums BO21223/GALLIUM);
- pacientiem ar zmNHL, kuriem nebija atbildes reakcijas uz rituksimabu vai rituksimabu ietverošu shēmu vai kuriem slimība progresēja līdz 6 mēnešu laikā pēc tās un kuri saņēma Gazyvaro un bendamustīnu, un no kuriem turpmāk daži pacienti saņēma balstterapiju ar Gazyvaro, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai bendamustīnu (pētījums GAO4753g/GADOLIN).

10. tabulā norādītā sastopamība (visas pakāpes un 3.–5. pakāpe) ir lielākā NBP sastopamība, par kādu ziņots jebkurā no šiem trim pētījumiem.

Biežuma definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

10. tabula. Kopsavilkums par NBP, par kurām ziņots ar Gazyvaro + ķīmijterapiju* ārstētiem pacientiem[#]

Orgānu sistēmu klasifikācija Biežums	Visas pakāpes Gazyvaro + ķīmijterapija* (HLL, zmNHL), kam sekoja balstterapija ar Gazyvaro (zmNHL)	3.-5. pakāpe [†] Gazyvaro + ķīmijterapija* (HLL, zmNHL), kam sekoja balstterapija ar Gazyvaro (zmNHL)
Infekcijas un infestācijas		
Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcija, sinusīts [§] , urīnceļu infekcija, pneimonija [§] , <i>herpes zoster</i> [§] , nazofaringīts	
Bieži	Mutes dobuma herpes, rinīts, faringīts, plaušu infekcija, gripa	Urīnceļu infekcija, pneimonija, plaušu infekcija, augšējo elpceļu infekcija, sinusīts, <i>herpes zoster</i>
Retāk	B hepatīta reaktivācija	Nazofaringīts, rinīts, gripa, herpes infekcija mutes dobumā
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		
Bieži	Ādas plakanšūnu karcinoma, bazālo šūnu karcinoma	Ādas plakanšūnu karcinoma, bazālo šūnu karcinoma

Orgānu sistēmu klasifikācija Biežums	Visas pakāpes Gazyvaro + ķīmijterapija* (HLL, zmNHL), kam sekoja balstterapija ar Gazyvaro (zmNHL)	3.-5. pakāpe[†] Gazyvaro + ķīmijterapija* (HLL, zmNHL), kam sekoja balstterapija ar Gazyvaro (zmNHL)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Neitropēnija [§] , trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija	Neitropēnija, trombocitopēnija
Bieži	Febrila neitropēnija	Anēmija, leukopēnija, febrila neitropēnija
Retāk	Diseminēta intravazālā koagulācija ^{##}	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Bieži	Audzēja sabrukšanas sindroms, hiperurikēmija, hipokaliēmija	Audzēja sabrukšanas sindroms, hipokaliēmija
Retāk		Hiperurikēmija
Psihiskie traucējumi		
Ļoti bieži	Bezmiegs	
Bieži	Depresija, trauksme	
Retāk		Bezmiegs, depresija, trauksme
Nervu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Galvassāpes	
Retāk		Galvassāpes
Nav zināms	Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija	
Sirds funkcijas traucējumi		
Bieži	Priekškambaru fibrilācija	Priekškambaru fibrilācija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Bieži	Hipertensija	Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Ļoti bieži	Klepus [§]	
Bieži	Aizlikts deguns, rinoreja, orofaringeālas sāpes	
Retāk		Klepus, orofaringeālas sāpes
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Ļoti bieži	Caureja, aizcietējums [§]	
Bieži	Dispepsija, hemoroīdi, kuņģa un zarnu trakta perforācija	Caureja
Retāk		Aizcietējums, hemoroīdi
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Ļoti bieži	Alopēcija, nieze	
Bieži	Ekzēma	
Retāk		Nieze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Ļoti bieži	Artralģija [§] , muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs	
Bieži	Skeleta muskuļu sāpes krūšu kurvī, kaulu sāpes	Sāpes ekstremitātēs
Retāk		Artralģija, muguras sāpes, skeleta muskuļu sāpes krūšu kurvī, kaulu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Bieži	Dizūrija, urīna nesaturēšana	
Retāk		Dizūrija, urīna nesaturēšana
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Ļoti bieži	Paaugstināta ķermeņa temperatūra, astēnija, nogurums	
Bieži	Sāpes krūšu kurvī	Paaugstināta ķermeņa temperatūra, astēnija, nogurums
Retāk		Sāpes krūšu kurvī

Orgānu sistēmu klasifikācija Biezums	Visas pakāpes Gazyvaro + ķīmijterapija* (HLL, zmNHL), kam sekoja balstterapija ar Gazyvaro (zmNHL)	3.-5. pakāpe[†] Gazyvaro + ķīmijterapija* (HLL, zmNHL), kam sekoja balstterapija ar Gazyvaro (zmNHL)
Imūnās sistēmas traucējumi		
Reti	Citokīnu atbrīvošanās sindroms**	
Izmeklējumi		
Bieži	Samazināts leikocītu skaits, samazināts neitrofilo leikocītu skaits, palielināta ķermeņa masa	Samazināts leikocītu skaits, samazināts neitrofilo leikocītu skaits
Retāk	Hipogammaglobulinēmija	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
Ļoti bieži	IIR	IIR

[#] Norādīts tikai lielākais klīniskajos pētījumos novērotais biežums (pamatojoties uz pētījumu BO21004/iepriekš neārstētas HLL gadījumā, BO21223/iepriekš neārstētas progresējušas zmNHL gadījumā un GAO4753g/pretrituksimabu nejutīgas zmNHL gadījumā).

^{##} Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā pacientiem, kuri saņēma Gazyvaro, ir ziņots par diseminētu intravazālo koagulāciju (DIK), tajā skaitā letāliem iznākumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

[†] 5. pakāpes nevēlamās blakusparādības ar $\geq 2\%$ atšķirību starp terapijas grupām nekonstatēja.

* Ķīmijterapija: hlorambucils HLL gadījumā; bendamustīns, CHOP, CVP zmNHL, tai skaitā FL, gadījumā

[§] Novērotas arī balstterapijas laikā ar vismaz par 2% lielāku sastopamību Gazyvaro grupā (BO21223).

**Pamatojoties uz klīniskiem pētījumiem par lietošanu FL un HLL gadījumos.

Nevēlamo blakusparādību profils pacientiem ar FL abos pētījumos atbilda nevēlamo blakusparādību profilam visā zmNHL slimnieku grupā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nākamajās sadaļās norādītā sastopamība, ja tā attiecināta uz zmNHL, ir lielākā šīs NBP sastopamība, kas minēta kādā no pivotālajiem pētījumiem (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Pētījums MO40597 tika izstrādāts, lai raksturotu no 2. ciklu lietotu īsa ilguma (apmēram 90 minūtes ilgu) infūziju drošuma profilu pacientiem ar iepriekš neārstētu FL (skatīt 5.1. apakšpunktu "Farmakodinamiskās īpašības").

Infūzijas izraisītas reakcijas

Visbiežāk ziņotie ($\geq 5\%$) ar IIR saistītie simptomi bija slikta dūša, vemšana, caureja, galvassāpes, reibonis, nogurums, drebuļi, drudzis, hipotensija, pietvīkums, hipertensija, tahikardija, aizdusa, un diskomforta sajūta krūšu kurvī. Ziņots arī par elpceļu simptomiem, piemēram, bronhospazmu, balsenes un rīkles kairinājumu, sēcošu elpošanu, balsenes tūsku un kardioloģiskiem simptomiem, piemēram, priekškambaru mirgošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hroniska limfoleikoze

IIR sastopamība Gazyvaro un hlorambucila grupā bija lielāka nekā rituksimaba un hlorambucila grupā. Ievadot pirmos 1 000 mg Gazyvaro, IIR sastopamība bija 66% (20 % pacientu radās 3.–4. pakāpes IIR). Kopumā 7 % pacientu radās IIR, kuras dēļ bija jāpārtrauc Gazyvaro lietošana. IIR sastopamība, veicot turpmākās infūzijas, bija 3%, ievadot otro 1 000 mg devu, un 1 % turpmāk. Par 3.–5. pakāpes IIR ziņots tikai pirmo 1 000 mg infūzijas laikā 1. ciklā.

Pacientiem, kuri IIR novēršanai saņēma ieteicamo terapiju, kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā, tika novērots samazināts visu pakāpju IIR sastopamības biežums. 3.–4. pakāpes IIR (kas radās salīdzinoši maz pacientiem) biežums pirms un pēc profilaktisko pasākumu veikšanas bija līdzīgs.

Zemas malignitātes nehozdzina limfoma, ieskaitot folikulāru limfomu

3.–4. pakāpes IIR radās 12 % pacientu. Pirmā ciklā IIR kopējā sastopamība pacientiem Gazyvaro un ķīmijterapijas grupā bija lielāka nekā pacientiem salīdzinājuma grupā. Pacientiem, kuri saņēma Gazyvaro kopā ar ķīmijterapiju, IIR sastopamība bija lielākā 1. dienā, bet turpmākajās infūzijās tā pakāpeniski mazinājās. Šāda samazināšanās tendence turpinājās arī balstterapijas laikā, kad lietoja tikai Gazyvaro. Pēc 1. cikla IIR sastopamība turpmāko infūziju laikā Gazyvaro un attiecīgajā salīdzinājumā grupā bija līdzīga. Infūzijas izraisīta reakcija, kuras dēļ bija jāpārtrauc Gazyvaro lietošana, radās pavisam 4 % pacientu.

Īsa ilguma infūzija pacientiem ar folikulāro limfomu

Pētījumā MO40597, kurā tika vērtēts II drošums, pacientu, kuriem pēc II 2. ciklā radās jebkādas pakāpes IIR, īpatsvars bija lielāks, nekā to pacientu īpatsvars, kuriem IIR radās pēc standarta infūzijas pētījuma BO21223 2. ciklā (attiecīgi 10/99 [10,1 %], salīdzinot ar 23/529 [4,3 %]; pētnieks IIR saistīja ar jebkuru no terapijas komponentiem). Pēc II pētījuma MO40597 2. ciklā nevienam pacientam neradās ≥ 3. pakāpes IIR; 3/529 (0,6 %) pacientiem radās ≥ 3. pakāpes IIR pētījuma BO21223 2. ciklā. IIR pazīmes un simptomi bija līdzīgi abos pētījumos.

Pētījumā MO40597/GAZELLE novērotās infūzijas izraisītās reakcijas ir apkopotas 11. tabulā.

11. tabula. Pētījums MO40597/GAZELLE īsa ilguma infūzijas: infūzijas izraisītās reakcijas^a katrā no cikliem (drošuma vērtēšanas populācija)

CTCAE pakāpe	C1 kopā (standarta infūzija)	C1 ^b pa dienām				C2 ^c	C3	C4	C5	C6	C7	Visi indukcijas cikli
		1. diena	2. diena	8. diena	15. diena							
Visas pakāpes	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. pakāpe	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=cikls; CTCAE=vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); IIR=infūzijas izraisīta reakcija.

^a Infūzijas izraisīta reakcija ir jebkura reakcija, kas radās pētījuma terapijas infūzijas laikā un 24 stundu laikā pēc tās beigām un kuru pētnieks atzina par saistītu ar jebkuru no terapijas komponentiem.

^b C1 veido trīs infūzijas, kuras ievadīja standarta ātrumā ik pēc nedēļas.

^c Pacienti saņēma īsa ilguma infūzijas, sākot ar C2. Saucējs pie C2 un nākamajiem cikliem norāda, cik pacientu tajā saņēma II.

^d Pacienti, kuriem 1. cikla 2. dienā ievadīja bendamustīnu.

Neitropēnija un infekcijas

Hroniska limfocitāze

Gazyvaro un hlorambucila grupā neitropēnijas sastopamība (41 %) bija lielāka nekā rituksimaba un hlorambucila grupā; neitropēnija izzuda spontāni vai lietojot granulocītu kolonijstimulējošos faktorus. Infekcijas sastopamība bija 38 % Gazyvaro un hlorambucila grupā un 37 % rituksimaba un hlorambucila grupā (par 3.–5. pakāpes traucējumiem ziņots attiecīgi 12 % un 14 % un par letāliem gadījumiem < 1 % pacientu abās terapijas grupās). Ziņots arī par ilgstošas neitropēnijas (2 % Gazyvaro un hlorambucila grupā un 4 % rituksimaba un hlorambucila grupā) un vēlīnas neitropēnijas (16 % Gazyvaro un hlorambucila grupā un 12 % rituksimaba un hlorambucila grupā) gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zemas malignitātes nehozdzina limfoma, ieskaitot folikulāru limfomu

1.–4. pakāpes neitropēnijas sastopamība Gazyvaro un ķīmijterapijas grupā (50 %) bija lielāka nekā salīdzinājuma grupā, un lielāks risks bija indukcijas periodā. Ilgstošas neitropēnijas un vēlīnas neitropēnijas sastopamība bija attiecīgi 3 % un 8 %. Infekcijas sastopamība Gazyvaro un ķīmijterapijas grupā bija 81 % (3.–5. pakāpes notikumi novēroti 22 % pacientu, un letāli notikumi novēroti 3 % pacientu. Pacientiem, kuri saņēma G-CSF profilaksi, 3–5. pakāpes infekcijas radās retāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īsa ilguma infūzija pacientiem ar folikulāru limfomu

Pētījumā MO40597, kurā vērtēja ĪI drošumu, par neitropēniju kā nevēlamu blakusparādību ziņoja lielākai daļai pacientu, nekā pētījumā BO21223, kurā pacienti saņēma standarta ilguma infūziju (attiecīgi 69/113 [61,1 %], salīdzinot ar 247/595 [41,5 %] visu indukcijas laiku). Neitrofilo leukocītu skaita mediāna un diapazons bija līdzīgs abos pētījumos visos laika punktos. Par febrilu neitropēniju ziņoja vienlīdz lielai pacientu daļai gan pētījumā MO40597, gan BO21223 (attiecīgi 6/113 [5,3 %], salīdzinot ar 31/595 [5,2 %]). Par infekciju pētījumā MO40597 ziņoja retāk, nekā pētījumā BO21223 (attiecīgi 45/113 [39,8 %], salīdzinot ar 284/595 [47,7 %]).

Trombocitopēnija un hemorāģiski notikumi

Hroniska limfoleikoze

Trombocitopēnijas sastopamība Gazyvaro un hlorambucila grupā bija lielāka nekā rituksimaba un hlorambucila grupā (16 %, salīdzinot ar 7 %), īpaši pirmā cikla laikā. Četriem procentiem ar Gazyvaro un hlorambucilu ārstēto pacientu radās akūta trombocitopēnija (24 stundu laikā pēc Gazyvaro infūzijas) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hemorāģisku traucējumu vispārējā sastopamība ar Gazyvaro ārstēto grupā un ar rituksimabu ārstēto grupā bija līdzīga. Letālu hemorāģisku traucējumu skaits abās terapijas grupās bija līdzīgs; taču par visiem traucējumiem ar Gazyvaro ārstētiem pacientiem ziņots 1. ciklā. Nav ziņots par 5. pakāpes trombocitopēnijas gadījumiem. Skaidra saistība starp trombocitopēniju un hemorāģiskiem traucējumiem nav pierādīta.

Zemas malignitātes nehozdzina limfoma, ieskaitot folikulāru limfomu

Trombocitopēnijas sastopamība bija 15 %. Trombocitopēnija 1. ciklā biežāk radās Gazyvaro un ķīmijterapijas grupā. Trombocitopēniju, kas radās infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās beigām (akūta trombocitopēnija), pacientiem Gazyvaro un ķīmijterapijas grupā novēroja biežāk nekā salīdzinājuma grupā. Asiņošanas sastopamība visās ārstēšanas grupās bija līdzīga. Asiņošana un 3.–5. pakāpes asiņošana radās attiecīgi 12 % un 4 % pacientu. Asiņošana ar letālu iznākumu radās mazāk nekā 1 % pacientu; neviena no blakusparādībām, kurām bija letālas sekas, neradās 1. ciklā.

Īsa ilguma infūzija pacientiem ar folikulāru limfomu

Pētījumā MO40597, kurā vērtēja ĪI drošumu, par trombocitopēniju kā nevēlamu blakusparādību, ziņoja lielākai daļai pacientu, nekā pētījumā BO21223, kurā pacienti saņēma standarta ilguma infūziju (attiecīgi 21/113 [28,6 %], salīdzinot ar 63/595 [10,6 %], visu indukcijas laiku). Trombocītu skaita mediāna un diapazons bija līdzīgs abos pētījumos visos laika punktos. Neviena no pētījumā MO40597 ziņojumos minētajiem trombocitopēnijas gadījumiem nebija saistīts ar asiņošanu.

Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts

Drošuma profila kopsavilkums

Apkopotajos datos no placebo kontrolētiem pētījumiem, kuros piedalījās 200 pacienti ar sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrītu un, kuri tika ārstēti ar Gazyvaro, visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija augšējo elpceļu infekcija (29%), COVID-19 (22,5%) un urīnceļu infekcija (21%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

12. tabulā uzskaitītās NBP ir balstītas uz apkopotiem drošuma datiem no diviem klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās pacienti ar ISN/RPS 2003 III vai IV klases slimību, ar vai bez vienlaicīga V klases vilkēdes nefrīta līdz 76. nedēļai.

- REGENCY (CA41705): III fāzes pētījums, kurā piedalījās 136 pacienti, kuri tika ārstēti ar Gazyvaro un standarta terapiju ar mikofenolāta mofetilu (MMF) un kortikosteroīdiem.
- NOBILITY (WA29748): II fāzes pētījums, kurā piedalījās 64 pacienti, kuri tika ārstēti ar Gazyvaro un standarta terapiju ar MMF/mikofenolskābi un kortikosteroīdiem.

Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

12. tabula. NBP, par kurām ziņots ar Gazyvaro + standarta terapiju* ārstētiem pacientiem

Orgānu sistēmu klase Biežums	Visas pakāpes	3.–5. pakāpe
Infekcijas un infestācijas		
Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcija, COVID-19, urīnceļu infekcija, bronhīts,	
Bieži	Pneimonija, <i>herpes simplex</i>	COVID-19, urīnceļu infekcija, pneimonija
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
Ļoti bieži	IIR	
Bieži		IIR
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Neitropēnija	
Bieži		Neitropēnija
Izmeklējumi		
Ļoti bieži	Pazemināts imūnglobulīna M līmenis asinīs**	

*mikofenolāta mofetils (MMF) un kortikosteroīdi.

**Biežuma kategorija iegūta no laboratoriskajiem rādītājiem, kas iegūti parastās laboratoriskās kontroles ietvaros klīniskos pētījumos.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Par infekcijām ziņoja 72,0% pacientu Gazyvaro grupā un 61,7% pacientu placebo grupā. Visbiežāk ziņotās infekcijas bija augšējo un dziļo elpceļu infekcijas. Par 3.–5. smaguma pakāpes infekcijām ziņoja 11,5% pacientu Gazyvaro grupā, salīdzinot ar 9,8% pacientu placebo grupā. Par letāliem infekciju gadījumiem ziņots 1% pacientu Gazyvaro grupā un 0,5% pacientu placebo grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neitropēnija

Par neitropēniju un ar to saistītiem notikumiem ziņoja 14,0% pacientu Gazyvaro grupā un 6,2% pacientu placebo grupā. Par 3.–4. pakāpes neitropēniju ziņoja 7% ar Gazyvaro ārstēto pacientu, salīdzinot ar 0,5% pacientu placebo grupā. Lielākā daļa neitropēnijas un ar to saistīto notikumu izzuda/mazinājās spontāni vai lietojot granulocītu koloniju stimulējošos faktorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infūzijas izraisītas reakcijas

Par IIR tika ziņots 13,5% pacientu Gazyvaro grupā un 10,4% pacientu placebo grupā. Par 3.–4. pakāpes IIR ziņoja 1,5% pacientu Gazyvaro grupā, salīdzinot ar 0,5% pacientu placebo grupā. Visi 3.–4. pakāpes notikumi radās pirmās vai otrās infūzijas laikā vai pēc tās. IIR sastopamība un smaguma pakāpe turpmāko infūziju laikā samazinājās (skatīt 4.4. apakšpunktu). REGENCY pētījumā visbiežākās IIR pazīmes/simptomi bija galvassāpes, slikta dūša un vemšana. NOBILITY pētījumā visbiežākie IIR simptomi bija pireksija un tahikardija.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Hroniska limfoleikoze

Pivotālajā pētījumā BO21004/CLL11 46 % (156 no 336) pacientu ar HLL, kurus ārstēja ar Gazyvaro un hlorambucilu, bija 75 gadus vai vecāki (mediānais vecums 74 gadi). Šiem pacientiem radās nopietnākas nevēlamās blakusparādības nekā pacientiem līdz 75 gadu vecumam, kā arī nevēlamas blakusparādības ar letālu iznākumu.

Zemas malignitātes nehozdzina limfoma, ieskaitot folikulāru limfomu

Pivotālajos pētījumos (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) par zmNHL 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem nopietnākas blakusparādības un tādas blakusparādības, kuru dēļ bija nepieciešams pārtraukt ārstēšanu vai kuru rezultātā iestājās pacienta nāve, radās biežāk nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam.

Nieru darbības traucējumi

Hroniska limfoleikoze

Pivotālajā pētījumā BO21004/CLL11 27 % (90 no 336) pacientu, kurus ārstēja ar Gazyvaro un hlorambucilu, bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). Šiem pacientiem letālas nevēlamās blakusparādības un nopietnākas nevēlamās blakusparādības radās biežāk nekā pacientiem, kuriem CrCl bija $\geq 50 \text{ ml/min}$ (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ no šī pētījuma tika izslēgti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Zemas malignitātes nehozdzina limfoma, ieskaitot folikulāru limfomu

Pivotālajos pētījumos (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) par zmNHL attiecīgi 5 % pacientu (35 no 698) un 7 % pacientu (14 no 204) Gazyvaro grupā bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). Šiem pacientiem nopietnākas nevēlamās blakusparādības, 3.–5. pakāpes blakusparādības un blakusparādības, kuru dēļ bija nepieciešams pārtraukt ārstēšanu (tikai pacientiem BO21223 pētījumā), radās biežāk nekā pacientiem ar $\text{CrCl} \geq 50 \text{ ml/min}$ (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar $\text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$ no šiem pētījumiem tika izslēgti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts

Gazyvaro populācijas farmakokinētiskā analīze ($n=196$) liecināja, ka kreatinīna klīrenss neietekmē obinutuzumaba farmakokinētiku pacientiem ar LN. Obinutuzumaba farmakokinētika pacientiem ar viegļiem ($\text{CrCl} 60 - < 90 \text{ ml/min}$, $n=45$) vai vidēji smagiem ($\text{CrCl} 30 - < 60 \text{ ml/min}$, $n=17$) nieru darbības traucējumiem bija līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību. Gazyvaro drošums un efektivitāte pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav formāli pētīta.

Papildu drošuma informācija no klīniskajiem pētījumiem

Esošu sirdsdarbības traucējumu pastiprināšanās

Ārstējot ar Gazyvaro HLL un NHL gadījumā, radās aritmijas (piemēram, priekškambaru fibrilācija un tahiaritmija), stenokardijas, akūta koronārā sindroma, miokarda infarkta un sirds mazspējas gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šie traucējumi var rasties kā IIR un būt letāli.

Laboratoriskās novirzes

Neilgi pēc pirmās Gazyvaro infūzijas HLL gadījumā novērota īslaicīga aknu enzīmu (aspartāminotransferāzes [ASAT], alanīnaminotransferāzes [ALAT], sārmainās fosfatāzes) līmeņa paaugstināšanās.

Saskaņā ar apkopotiem LN datiem no placebo kontrolētiem pētījumiem obinutuzumaba terapijas rezultātā samazinājās kopējais imūnglobulīnu daudzums, ko galvenokārt noteica IgM samazināšanās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par pārdozēšanu cilvēkiem klīniskos pētījumos nav pieejama. Klīniskos pētījumos ar Gazyvaro vienā infūzijā ievadītas devas no 50 mg līdz 2000 mg, ieskaitot. Šajos pētījumos ziņotā nevēlamo blakusparādību sastopamība un intensitāte nebija atkarīga no devas.

Pacienti pārdozēšanas gadījumā infūzija nekavējoties jāpārtrauc vai jāsamazina un jānodrošina rūpīga uzraudzība. Jāapsver nepieciešamība regulāri kontrolēt asins šūnu skaitu un paaugstināto infekciju risku, kamēr pacientiem ir mazs B šūnu skaits.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas, ATKĶ kods: L01FA03

Darbības mehānisms

Obinutuzumabs ir rekombinanta monoklonāla humanizēta un glikoinženierijas ceļā iegūta IgG1 izotipa 2. tipa anti-CD20 anti viela. Tā ir specifiski vērsta pret CD20 transmembrānas antigēna ekstracelulāro cilpu uz ne-ļaudabīgu un ļaudabīgu pre-B un nobriedušu B limfocītu virsmas, bet ne uz asinsrades cilmes šūnu, pro-B šūnu, normālu plazmas šūnu vai citu normālu audu virsmas. Obinutuzumaba Fc daļas glikoinženierija nodrošina lielāku afinitāti pret FcγRIII receptoriem uz imūno efektoršūnu, piemēram, dabīgo galētājšūnu (NK; *natural killer*), makrofāgu un monocītu virsmas, salīdzinot ar neglikoinženietām antivielām.

Neklīniskos pētījumos obinutuzumabs inducē tiešu šūnu bojāeju un mediē no antivielām atkarīgo šūnu citotoksicitāti (ADCC; *antibody dependent cellular cytotoxicity*) un no antivielām atkarīgo šūnu fagocitozi (ADCP; *antibody dependent cellular phagocytosis*), piesaistot FcγRIII pozitīvas imūnās efektoršūnas. Turklāt *in vivo* obinutuzumabs mediē zemas pakāpes no komplementa atkarīgo citotoksicitāti (CDC; *complement dependent cytotoxicity*). Salīdzinot ar 1. tipa antivielām, 2. tipa

antivielai obinutuzumabam ekvivalentā devā ir raksturīga pastiprināta tiešas šūnu bojāejas ierosināšana un vienlaikus mazāka CDC. Obinutuzumabam kā glikoinženierētai antivielai ir raksturīga pastiprināta ADCC un ADCP, salīdzinot ar neglikoinženierētām antivielām ekvivalentā devā. Dzīvnieku modeļos obinutuzumabs mediē izteiktu B šūnu skaita samazināšanos un pretaudzēju efektivitāti.

Pivotālā klīniskā pētījumā pacientiem ar HLL (BO21004/CLL11), terapijas perioda beigās 91 % (40 no 44) novērtējamo ar Gazyvaro ārstēto pacientu bija samazinājies B šūnu skaits (definēts kā CD19+ B šūnu skaits $< 0,07 \times 10^9/l$), un tas saglabājās samazināts pirmajos sešos novērošanas mēnešos. B šūnu skaita atjaunošanos 12-18 mēnešu laikā novēroja līdz 35 % (14 no 40) pacientu bez progresējošas slimības un 13 % (5 no 40) pacientu ar progresējošu slimību.

Pivotālā klīniskā pētījumā pacientiem ar zmNHL (GAO4753/GADOLIN), terapijas perioda beigās 97 % (171 no 176) novērtējamo ar Gazyvaro ārstēto pacientu bija samazinājies B šūnu skaits, un 97 % (61 no 63) tas saglabājās samazināts vairāk par 6 mēnešiem pēc pēdējās devas saņemšanas. B šūnu skaita atjaunošanos 12-18 mēnešu laikā novēroja līdz 11 % (5 no 46) novērtējamo pacientu.

Pivotālā klīniskajā pētījumā pacientiem ar LN (CA41705/REGENCY), 4. nedēļā 99,2% (127 no 128) novērtējamo ar Gazyvaro ārstēto pacientu bija samazinājies B šūnu skaits (definēts kā CD19+ B šūnu skaits < 10 šūnas/ μl) un 76. nedēļā 95% (117 no 123) bija samazinājies B šūnu skaits. Cirkulējošo iepriekš neārstētu B, atmiņas B un plazmablastu/plazmas šūnu skaita samazināšanos novēroja līdz 4. nedēļai, un tā saglabājās zema līdz 76. nedēļai pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Hroniska limfoleikoze

Pacientiem ar iepriekš neārstētu HLL un blakusslimībām veica 3. fāzes, daudzcentru, atklātu, randomizētu, divu posmu, trīs grupu klīnisku pētījumu (BO21004/CLL11), kurā pētīja Gazyvaro un hlorambucila (GClb) efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar rituksimabu un hlorambucilu (RClb) vai tikai hlorambucilu (Clb).

Pirms iekļaušanas pētījumā pacientiem bija jābūt dokumentētai CD20+ HLL un vienam vai abiem šiem blakusslimību rādītājiem: blakusslimību rādītājs (CIRS) lielāks par 6 vai pavājināta nieru darbība, nosakot pēc CrCl < 70 ml/min. Pacientus a neatbilstošu aknu darbību (3. pakāpes aknu funkcionālo testu rezultāti pēc Nacionālā vēža institūta – Nevēlamo blakusparādību vispārējiem terminoloģijas kritērijiem (ASAT, ALAT $> 5 \times$ NAR > 2 nedēļas; bilirubīns $> 3 \times$ NAR) un neatbilstošu nieru darbību (CrCl < 30 ml/min) izslēdza no pētījuma. Pacientus, kuriem viens vai vairāki atsevišķa orgāna/sistēmas darbības traucējumu novērtējums saskaņā ar CIRS definīciju bija 4, izņemot acis, ausis, degunu, rīkli un balseni, izslēdza no pētījuma.

Kopumā 781 pacientu attiecībā 2:2:1 randomizēja ārstēšanai ar Gazyvaro un hlorambucilu, rituksimabu un hlorambucilu vai tikai hlorambucilu. 1.a posmā 356 pacientiem Gazyvaro un hlorambucilu salīdzināja ar hlorambucila monoterapiju, 2. posmā 663 pacientiem Gazyvaro un hlorambucilu salīdzināja ar rituksimabu un hlorambucilu.

Lielākajai daļai pacientu Gazyvaro ievadīja intravenozi kā 1 000 mg sākumdevu pirmā terapijas cikla 1., 8. un 15. dienā. Lai pacientiem mazinātu infūziju izraisītu reakciju rādītāju, veica izmaiņas un 140 pacientiem pirmo Gazyvaro devu ievadīja divu dienu laikā (1. dienā [100 mg] un 2. dienā [900 mg]) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Katrā nākamā terapijas ciklā (2.–6. ciklā) pacienti saņēma tikai 1 000 mg Gazyvaro 1. dienā. Hlorambucilu lietoja iekšķīgi pa 0,5 mg/kg ķermeņa masas visu terapijas ciklu (1.–6. cikla) 1. un 15. dienā.

Demogrāfiskie dati un sākotnējais raksturojums starp terapijas grupām bija labi līdzsvarots. Lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (95 %) un vīrieši (61 %). Mediānais vecums bija 73 gadi, 44 % bija 75 gadus veci vai vecāki. Sākotnēji 22 % pacientu bija A stadija pēc *Binet* klasifikācijas, 42 % - B stadija pēc *Binet* klasifikācijas un 36 % - C stadija pēc *Binet* klasifikācijas.

Mediānais blakusslimību novērtējuma punktu skaits bija 8, un 76 % pētījumā iekļauto pacientu blakusslimību novērtējuma punktu skaits bija lielāks par 6. Mediānais aprēķinātais CrCl bija 62 ml/min, un 66 % visu pacientu CrCl bija < 70 ml/min. Četrdesmit diviem procentiem pētījumā iekļauto pacientu bija gan CrCl < 70 ml/min, gan blakusslimību novērtējuma punktu skaits > 6. Trīsdesmit četri procenti pacientu pētījumā bija iekļauti tikai blakusslimību novērtējuma punktu skaita dēļ, bet 23 % pacientu bija iekļauti tikai pavājinātas nieru darbības dēļ.

Visbiežāk ziņotās blakusslimības (kā robežvērtību izmantojot 30 % vai lielāku rādītāju) pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas ir asinsvadu sistēmas traucējumi (73 %), sirds funkcijas traucējumi (46 %), kuņģa un zarnu trakta traucējumi (38 %), vielmaiņas un uztures traucējumi (40 %), nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi (38 %), skeleta muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi (33 %).

Efektivitātes rezultāti pacientiem ar iepriekš neārstētu HLL ir apkopoti 13. tabulā. *Kaplan-Meier* līknes dzīvildzei bez slimības progresēšanas (PFS) un kopējai dzīvildzei (OS) ir norādītas 1.–4. attēlā.

13. tabula. Pētījuma BO21004/CLL11 efektivitātes datu kopsavilkums

	1.a posms		2. posms	
	Hlorambucils N=118	Gazyvaro + hlorambucils N=238	Rituksimabs+ hlorambucils N=330	Gazyvaro + hlorambucils N=333
	Novērošanas laika mediāna 22,8 mēneši ^g		Novērošanas laika mediāna 18,7 mēneši ^g	
Primārais mērķa kritērijs				
<i>PFS pēc pētnieka vērtējuma (PFS-INV)^a</i>				
Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%)	96 (81,4 %)	93 (39,1 %)	199 (60,3 %)	104 (31,2 %)
Laika līdz notikumam mediāna (mēneši)	11,1	26,7	15,2	26,7
Riska attiecība (95 % TI)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p vērtība (Log-Rank tests, stratificēts ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji				
<i>PFS pēc IRC vērtējuma (PFS-IRC)^a</i>				
Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%)	90 (76,3 %)	89 (37,4 %)	183 (55,5 %)	103 (30,9 %)
Laika līdz notikumam mediāna (mēneši)	11,2	27,2	14,9	26,7
Riska attiecība (95 % TI)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p vērtība (Log-Rank tests, stratificēts ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Atbildes reakcijas rādītājs terapijas beigās</i>				
Analīzē iekļauto pacientu skaits	118	238	329	333
Pacienti ar atbildes reakciju (%)	37 (31,4 %)	184 (77,3 %)	214 (65,0 %)	261 (78,4 %)
Pacienti bez atbildes reakcijas (%)	81 (68,6 %)	54 (22,7 %)	115 (35,0 %)	72 (21,6 %)
Atbildes reakcijas biežuma atšķirība, (95 % TI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p vērtība (Chi kvadrāta tests)	< 0,0001		0,0001	
Pacientu ar pilnīgu atbildes reakciju skaits ^c (%)	0 (0,0 %)	53 (22,3 %)	23 (7,0 %)	69 (20,7 %)

	1.a posms		2. posms	
	Hlorambucils N=118	Gazyvaro + hlorambucils N=238	Rituksimabs+ hlorambucils N=330	Gazyvaro + hlorambucils N=333
	Novērošanas laika mediāna 22,8 mēneši ^g		Novērošanas laika mediāna 18,7 mēneši ^g	
Molekulārā remisija terapijas beigās^d				
Analīzē iekļauto pacientu skaits	90	168	244	239
MRD rādītājs negatīvs ^e (%)	0 (0 %)	45 (26,8 %)	6 (2,5 %)	61 (25,5 %)
MRD rādītājs pozitīvs ^f (%)	90 (100 %)	123 (73,2 %)	238 (97,5 %)	178 (74,5 %)
MRD rādītāju atšķirība, (95 % TI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Dzīvildze bez notikuma				
Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%)	103 (87,3 %)	104 (43,7 %)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Laiks līdz notikumam mediāna (mēneši)	10,8	26,1	14,3	26,1
Riska attiecība (95 % TI)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p vērtība (Log-Rank tests, stratificēts ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Laiks līdz jaunai pretleikozes terapijai				
Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%)	65 (55,1 %)	51 (21,4 %)	86 (26,1 %)	55 (16,5 %)
Laika līdz notikumam mediāna (mēneši)	14,8	NS	30,8	NS
Riska attiecība (95 % TI)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p vērtība (Log-Rank tests, stratificēts ^b)	< 0,0001		< 0,0018	
Kopējā dzīvildze				
Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%)	57 (48,3 %)	93 (39,1 %)	147 (44,5 %)	121 (36,3 %)
Laiks līdz notikumam mediāna (mēneši)	66,7	NS	73,1	NS**
Riska attiecība (95 % TI)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
p vērtība (Log-Rank tests, stratificēts ^b)	0,0196		0,0245	

IRC (*Independent Review Committee*): neatkarīga vērtēšanas komiteja; PFS (*progression free survival*): dzīvildze bez slimības progresēšanas; HR (*hazard ratio*): riska attiecība; TI: ticamības intervāli, MRD (*Minimal Residual Disease*): minimālā atlieku slimība, NS: nav sasniegts.

^a Definēts kā laiks kopš randomizācijas līdz pirmajam progresēšanas izpausmēm, recidīvam vai nāvei jebkāda cēloņa dēļ pēc pētnieka vērtējuma.

^b stratificēts pēc *Binet* stadijas pētījuma sākumā.

^c Ietver 11 pacientus GClb grupā ar pilnīgu atbildes reakciju un nepilnīgu kaulu smadzeņu atlabšanu.

^d Asinis un kaulu smadzenes kopā.

^e MRD negativitāte ir definēta kā par 0,0001 mazāks rezultāts.

^f Ietver pacientus ar pozitīvu MRD rādītāju un pacientus, kuriem slimība progresējusi vai kuri miruši pēc ārstēšanas pabeigšanas.

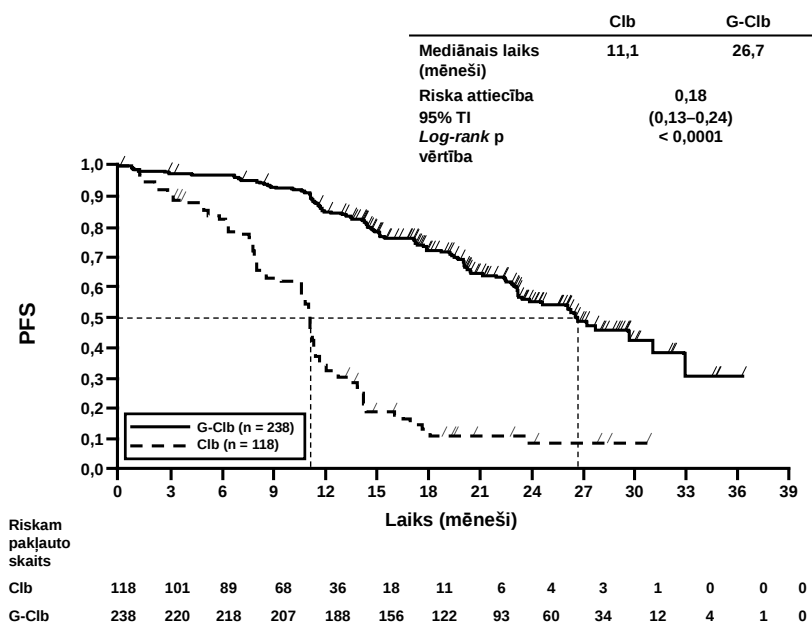
^g Kopējās dzīvildzes (OS) novērošanas laika mediāna atbilst 62,5 mēnešu ilgai novērošanas laika mediānai 1.a posmā un 59,4 mēnešus ilgai novērošanas laika mediānai 2. posmā.

Apakšgrupu analīzes rezultāti

Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) apakšgrupu analīzes rezultāti (t.i., dzimums, vecums, *Binet* stadijas, CrCl, CIRS novērtējuma punktu skaits, β2a mikroglobulīns, IGVH statuss, hromosomu patoloģijas, limfocītu skaits pētījuma sākumā) atbilda vispārējā ārstēt paredzēto pacientu

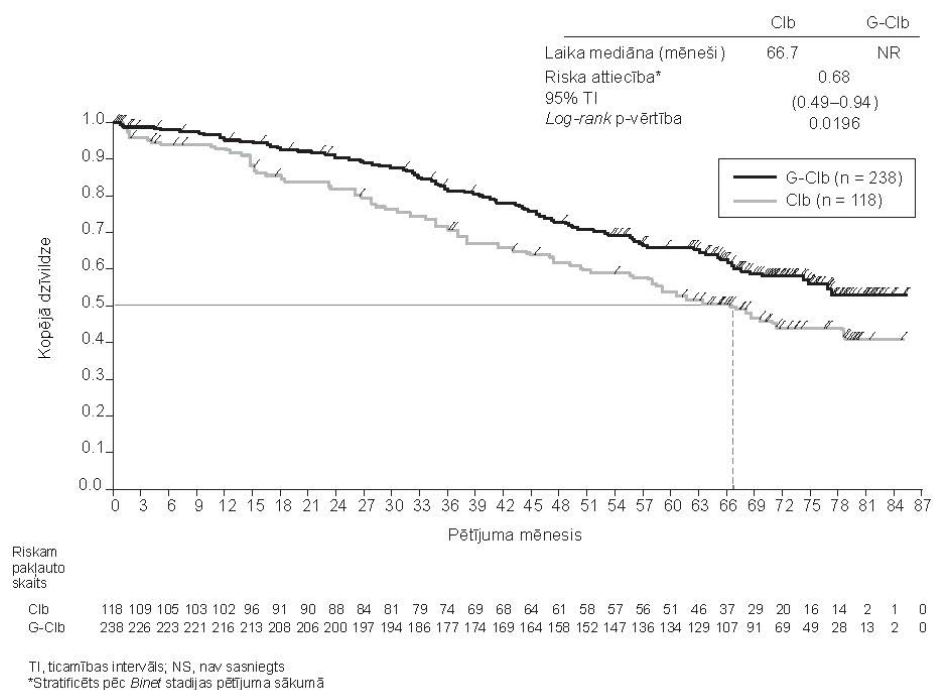
(*Intent-to-Treat*) populācijā konstatētajiem rezultātiem. Slimības progresēšanas vai nāves risks visās apakšgrupās, izņemot pacientus ar 17p delēciju, GClb grupā bija mazāks nekā RClb grupā un Clb grupā. Nelielā pacientu ar 17p delēciju apakšgrupā novēroja tikai pozitīvu tendenci, salīdzinot ar Clb (HR=0,42; p=0,0892); netika novērots ieguvums, salīdzinot ar RClb. Apakšgrupās slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanās bija robežās no 92 % līdz 58 %, GClb salīdzinot ar Clb, un no 72 % līdz 29 %, GClb, salīdzinot ar RClb.

1. attēls. Kaplan-Meier līkne pētnieka vērtētai PFS 1.a posmā pacientiem ar HLL (pētījums BO21004/CLL11)

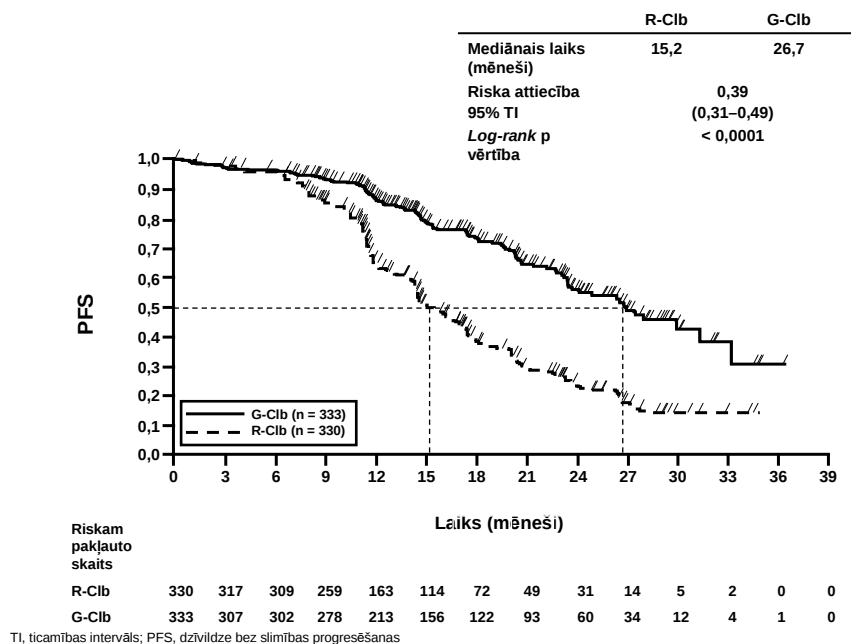


TI, ticamības intervāls; PFS, dzīvildze bez slimības progresēšanas

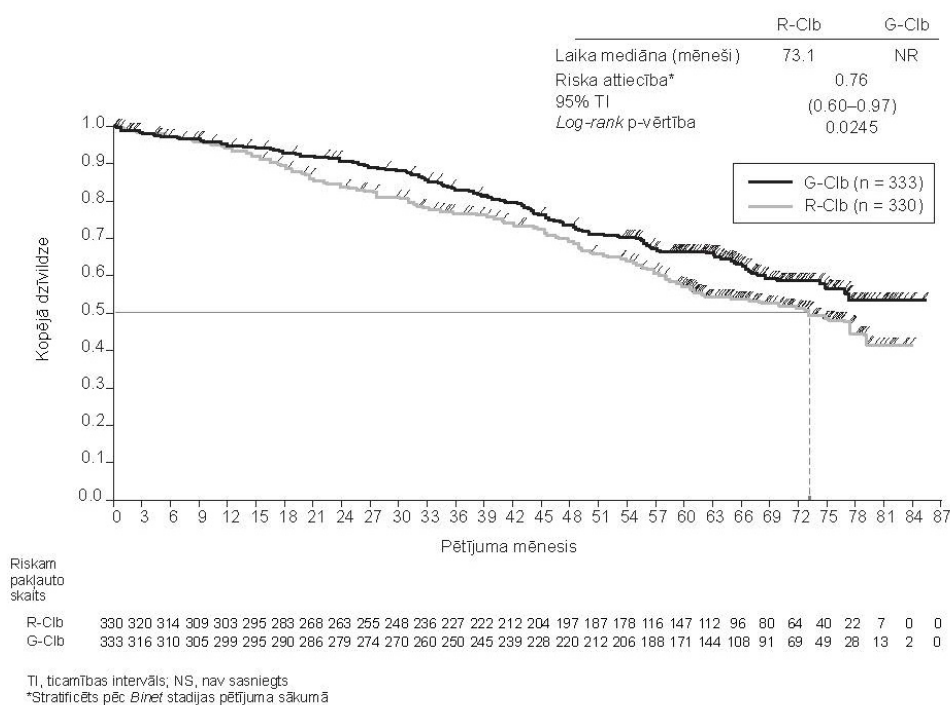
2. attēls. Kaplan-Meier līkne OS 1.a posmā pacientiem ar HLL (pētījums BO21004/CLL11)



3. attēls. Kaplan-Meier līkne pētnieka vērtētai PFS 2. posmā pacientiem ar HLL (pētījums BO21004/CLL11)



4. attēls Kaplan-Meier līkne OS 2. posmā pacientiem ar HLL (pētījums BO21004/CLL11)



Dzīves kvalitāte

QLQC30 un QLQ-CLL-16 aptaujās, ko veica ārstēšanas periodā, nenovēroja būtiskas atšķirības nevienā apakšskālā. Novērošanas laikā iegūtie dati, īpaši par hlorambucila monoterapijas grupu, ir ierobežoti. Taču līdz šim novērošanas laikā nav konstatētas nozīmīgas dzīves kvalitātes atšķirības.

Ar veselību saistītas dzīves kvalitātes novērtējumi attiecībā uz nespēku visā ārstēšanas periodā neliecina par statistiski nozīmīgu atšķirību, kas liecina, ka Gazyvaro pievienošana hlorambucila shēmai nepastiprina nogurumu pacientiem.

Folikulāra limfoma

Iepriekš neārstēta folikulāra limfoma (pētījums BO21223/GALLIUM)

III fāzes, nemaskētā, daudzcentru, randomizētā klīniskajā pētījumā (BO21223/GALLIUM) vērtēja 1202 pacientus ar iepriekš neārstētu 1 – 3a pakāpes progresējušu FL (II pakāpes masīva slimība, III/IV pakāpe). Pacienti ar 3b pakāpes FL netika iekļauti pētījumā. Pacienti tika randomizēti 1:1, lai saņemtu vai nu Gazyvaro (n=601 pacients), vai rituksimabu (n=601 pacients) kombinācijā ar ķīmijterapiju (bendamustīns, CHOP vai CVP), pēc tam pacientiem, kuriem panākta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija, lietoja Gazyvaro vai rituksimaba balstterapiju.

Gazyvaro ievadīja intravenozas infūzijas veidā 1 000 mg devā 1., 8. un 15. dienā 1. ciklā un 1. dienā nākamajos ciklos. Kopā lietoja sešus Gazyvaro ciklus (katra cikla ilgums 28 dienas) kombinācijā ar sešiem bendamustīna cikliem, un kopā astoņus Gazyvaro ciklus (katra cikla ilgums 21 diena) lietoja kombinācijā ar sešiem CHOP cikliem vai astoņiem CVP cikliem. Gazyvaro ievadīja pirms ķīmijterapijas. Bendamustīnu ievadīja intravenozi visu ārstēšanas ciklu 1. un 2. dienā (1.–6. cikls) devā 90 mg/m² dienā, lietojot kombinācijā ar Gazyvaro. CHOP un CVP lietoja standarta devās. Pēc 6.–8. cikla, kad zāles bija lietotas kombinācijā ar ķīmijterapiju, pacienti, kuriem bija vērojama atbildes reakcija, saņēma balstterapiju ar Gazyvaro līdz slimības progresēšanai vai līdz 2 gadiem reizi 2 mēnešos.

Demogrāfiskie dati un pacientu populācijas sākotnējie rādītāji starp ārstēšanas grupām bija labi sabalansēti; vecuma mediāna bija 59 gadi, 81 % bija baltās rases pārstāvji, 53 % bija sievietes, 79 % FLIPI indeksa vērtība bija ≥ 2 un 7 % bija II slimības stadija (masīva slimība), 35 % bija III slimības stadija, bet 57 % bija IV slimības stadija, 44 % bija masīva slimība (> 7 cm), 34 % sākmstāvoklī bija vismaz viens B simptoms un 97 % sākotnējais ECOG funkcionālo spēju statuss bija 0-1. Piecdesmit septiņi procenti pacientu saņēma bendamustīnu, 33 % saņēma CHOP un 10 % saņēma CVP ķīmijterapiju.

Efektivitāti raksturojošie rezultāti pacientiem ar iepriekš neārstētu FL apkopoti 14. tabulā. 5. attēlā parādītas *Kaplan-Meier* līknes, kas raksturo dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS).

14. tabula. Kopsavilkums par efektivitāti pacientiem ar iepriekš neārstētu FL no pētījuma BO21223/ GALLIUM

	Rituksimabs + ķīmijterapija, pēc tam lietojot rituksimaba balstterapiju N=601	Gazyvaro + ķīmijterapija, pēc tam lietojot Gazyvaro balstterapiju N=601
Primārais mērķa kritērijs		
PFS^s pētnieka vērtējumā (PFS-INV) primārā analīze		
Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%)	144 (24,0 %)	101 (16,8 %)
HR [95 % TI]	0,66 [0,51; 0,85]	
p vērtība (<i>Log-Rank</i> tests, stratificēts*)	0,0012	
3 gadu prognozējamā PFS vērtība [%] [95 % TI]	73,3 [68,8; 77,2]	80,0 [75,9; 83,6]
PFS-INV galīgā analīze^{ss}		
Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%)	244 (40,6 %)	206 (34,3 %)
HR [95 % TI]	0,77 [0,64; 0,93]	
p vērtība (<i>Log-Rank</i> tests, stratificēts*)	0,0055	
3 gadu prognozējamā PFS vērtība [%] [95 % TI]	75,5 [71,8; 78,9]	82,4 [79,0; 85,3]
7 gadu prognozējamā PFS vērtība [%] [95 % TI]	55,7 [51,3; 59,9]	63,4 [59,0; 67,4]
Nozīmīgākie mērķa kritēriji		
PFS IRC vērtējumā (PFS-IRC) primārā analīze		
Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%)	125 (20,8 %)	93 (15,5 %)
HR [95 % TI]	0,71 [0,54; 0,93]	
p vērtība (<i>Log-Rank</i> tests, stratificēts*)	0,0138	
Laiks līdz nākamajai pretlimfomas terapijai[#] primārā analīze		
Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%)	111 (18,5 %)	80 (13,3 %)
HR [95 % TI]	0,68 [0,51; 0,91]	
p vērtība (<i>Log-Rank</i> tests, stratificēts*)	0,0094	
Kopējā dzīvildze[#] primārā analīze		

	Rituksimabs + ķīmijterapija, pēc tam lietojot rituksimaba balstterapiju N=601	Gazyvaro + ķīmijterapija, pēc tam lietojot Gazyvaro balstterapiju N=601
Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%) HR [95 % TI] p vērtība (<i>Log-Rank</i> tests, stratificēts*)	46 (7,7 %) 0,75 [0,49; 1,17] [†] 0,21 [†]	35 (5,8 %)
Kopējā dzīvildze galīgā analīzē^{§§} Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%) HR [95 % TI] p vērtība (<i>Log-Rank</i> tests, stratificēts*)	86 (14,3 %) 0,86 [0,63; 1,18] 0,36	76 (12,6 %)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs** indukcijas beigās[‡] (INV vērtējumā, DT) # primārā analīze Ir atbildes reakcija (%) (CR, PR) Atbildes reakcijas rādītāja atšķirība (%) [95 % TI] p vērtība (<i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests) Pilnīga atbildes reakcija (CR) Daļēja atbildes reakcija (PR)	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 %)

IRC (*Independent Review Committee*): neatkarīga vērtēšanas komiteja; PFS (*progression free survival*): dzīvildze bez slimības progresēšanas; HR (*hazard ratio*): riska attiecība; TI: ticamības intervāls

* Stratifikācijas faktori bija ķīmijterapijas shēma, FLIPI riska grupa folikulāras limfomas gadījumā, ģeogrāfiskais reģions.

[§] Nozīmīguma līmenis šajā efektivitātes starpposma analīzē/primārā analīzē: 0,012, datu apkopošanas datums 2016. gada 31. janvāris, novērošanas laika mediāna 34/35 mēneši.

^{§§} Galīgā analīze, datu apkopošanas datums 2021. gada 30. jūlijs, novērošanas laika mediāna 94 mēneši.

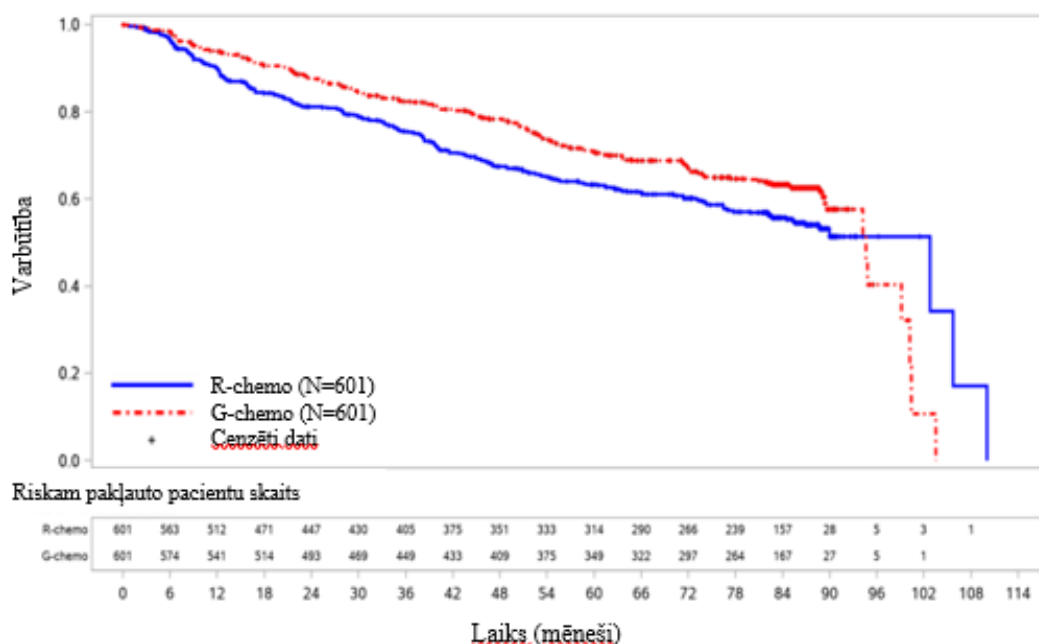
[†] Dati vēl nav pilnīgi. Analīzes laikā nebija sasniegta mediāna.

[#] Nav koriģēti multiplīcītātes dēļ.

^{**} Vērtēts pēc modificētiem *Cheson 2007* kritērijiem.

[‡] Indukcijas beigas = indukcijas fāzes beigas, neietver uzturošo monoterapiju.

5. attēls. Kaplan-Meier līkne INV vērtētai dzīvildzei bez slimības progresēšanas pacientiem ar iepriekš neārstētu FL (pētījums BO21223/GALLIUM), galīgā analīze*



R-Chemo: rituksimabs plus ķīmijterapija, G-Chemo: Gazyvaro plus ķīmijterapija, HR: riska attiecība, TI: ticamības intervāls
 *Galīgā analīze, datu apkopošanas datums 2021. gada 30. jūlijs, novērošanas laika mediāna 94 mēneši.

Apakšgrupu analīzes rezultāti

Apakšgrupu analīzes rezultāti (nav koriģēti multiplicitātes dēļ) kopumā bija atbilstoši FL populācijā novērotajiem rezultātiem, un tas liecina par rezultātu vispārējo stabilitāti (primārā analīze, datu apkopošanas datums 2016. gada 31. janvāris). Vērtētās apakšgrupas ietvēra IPI, FLIPI, masīvu slimību, B simptomus sākumstāvoklī, stadiju pēc *Ann Arbor* klasifikācijas un ECOG sākumstāvoklī. Pacientiem ar FLIPI indeksa vērtību 0-1 (zems risks), atšķirības starp Gazyvaro kopā ar ķīmijterapiju un rituksimabu kopā ar ķīmijterapiju netika novērotas (INV vērtētas PFS HR 1,17 (95 %TI 0,63, 2,19)). Šī apakšgrupa ietvēra 21 % no FL ITT populācijas (n=1202) un viņiem attīstījās 16,3 % PFS notikumu. Turklāt pētnieciskās PFS analīzes apakšgrupās atbilstoši ķīmijterapijas shēmai (bendamustīns, CHOP vai CVP) atbilda rezultātiem, kas novēroti Gazyvaro un ķīmijterapijas lietotājiem. Novērotās HR vērtības pēc ķīmijterapijas apakšgrupas bija šādas: CHOP (n=398): HR 0,77 (95 % TI: 0,50, 1,20), CVP (n=118): HR 0,63 (95 % TI: 0,32, 1,21), un bendamustīnam (n=686): HR 0,61 (95 % TI: 0,43, 0,86).

Pacientu ziņotais iznākums

Pamatojoties uz FACT-Lym anketām, kuras apkopāja ārstēšanas laikā un novērošanas fāzē, pacienti abās ārstēšanas grupās pieredzēja klīniski nozīmīgu ar limfomu saistīto simptomu samazinājumu, ko definēja kā ≥ 3 punktu palielinājumu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli limfomas apakšskalā, ≥ 6 punktu palielinājumu salīdzinājumā ar sākumstāvokli FACT Lym TOI un ≥ 7 punktu palielinājumu salīdzinājumā ar sākumstāvokli FACT Lym Total skalā. EQ-5D rādītāji sākumstāvoklī, ārstēšanas laikā un novērošanas fāzē bija līdzīgi. Starp grupām nekonstatēja nozīmīgas atšķirības HRQOL vai veselības stāvokļa rādītāju ziņā.

Atklātā plānojuma dēļ pacientu ziņotie iznākumi jāvērtē piesardzīgi.

Pacienti ar folikulāru limfomu, kuriem nav bijusi atbildes reakcija vai kuriem slimība progresējusi rituksimaba vai rituksimabu ietverošas shēmas lietošanas laikā vai līdz 6 mēnešu laikā pēc tās (pētījums GAO4753g/GADOLIN).

III fāzes, nemaskētā, daudzcentru, nejaušinātā klīniskā pētījumā (GAO4753g/GADOLIN) tika vērtēti 396 pacienti ar zmNHL, kuriem nebija atbildes reakcijas rituksimaba vai rituksimabu saturošas (tajā skaitā rituksimaba monoterapijas kā daļas no indukcijas terapijas vai balstterapijas) terapijas laikā vai kuru slimība progresēja 6 mēnešu laikā pēc pēdējās rituksimaba vai rituksimabu saturošas terapijas devas. Pacienti attiecībā 1:1 tika nejaušināti iedalīti vai nu bendamustīna monoterapijas (B) (n=202) grupā, vai Gazyvaro un bendamustīna kombinācijas (G+B) (n=194) grupā un saņēma sešus terapijas ciklus, katrs cikls bija 28 dienas. Pacienti G+B grupā, kuriem indukcijas terapijas beigās slimība nebija progresējusi (t.i., pacienti ar pilnīgu atbildes reakciju (CR), daļēju atbildes reakciju (PR) vai stabilu slimību (SS)) turpināja saņemt Gazyvaro balstterapiju reizi divos mēnešos divus gadus vai līdz slimības progresēšanai (atkarībā no tā, kas notika pirmais). Pacienti tika grupēti pēc reģiona, zmNHL apakštipa (folikulāra vai nefolikulāra), rituksimaba nejutības veida (nejūtība pret iepriekš saņemtu rituksimaba monoterapiju vai pret rituksimabu kombinācijā ar ķīmijterapiju) un iepriekš saņemto terapiju skaita (≤ 2 vai > 2).

Demogrāfiskie dati un raksturlielumi starp ārstēšanas grupām pētījuma sākumā bija labi līdzsvaroti (vecuma mediāna 63 gadi, vairums pacientu bija indoeiropieši [88 %] un vīrieši [58 %]). Vairumam pacientu bija folikulāra limfoma (81 %). Laika mediāna pēc sākotnējās diagnozes noteikšanas brīža bija 3 gadi, un iepriekš saņemto terapiju skaita mediāna bija 2 (diapazons no 1 līdz 10); 44 % pacientu iepriekš bija saņēmuši 1 terapiju, bet 34 % pacientu iepriekš bija saņēmuši 2 terapijas.

Gazyvaro tika ievadīts ar intravenozu infūziju kā 1 000 mg deva 1. cikla 1., 8. un 15. dienā un 2.-6. cikla 1. dienā, bet pacientiem, kuru slimība nebija progresējusi – vienu reizi ik pēc diviem mēnešiem divus gadus vai līdz slimības progresēšanai (atkarībā no tā, kas notika pirmais). Bendamustīns tika ievadīts intravenozi visu terapijas ciklu (1.-6. cikla) 1. un 2. dienā 90 mg/m² dienas devā, lietojot kombinācijā ar Gazyvaro, vai 120 mg/m² dienas devā, lietojot monoterapijā. Visus sešus terapijas ciklus G+B grupā saņēma 79,4 % pacientu salīdzinājumā ar 66,7 % pacientu B grupā.

Primārā analīze, pamatojoties uz neatkarīgas vērtēšanas komitejas (IRC) novērtējumu, parādīja, ka pacientiem ar zmNHL, kuri saņēma G+B, bet turpmāk – Gazyvaro balstterapiju, statistiski ticami par 45 % samazinājās slimības progresēšanas vai nāves iestāšanās risks salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma tikai bendamustīnu. Slimības progresēšanas vai nāves iestāšanās riska samazināšanās zmNHL pacientu populācijā ir saistīts ar pacientu ar FL apakšgrupu.

Vairumam pacientu pētījumā GAO4753g bija FL (81,1 %). Primārās analīzes efektivitātes rezultāti pacientiem ar FL norādīti 15. tabulā un 6. un 8. attēlā. 11,6 % pacientu bija marginālās zonas limfoma (MZL), bet 7,1 % pacientu bija mazu limfocītu limfoma (MLL). Nefolikulārās limfomas grupā IRC vērtētās PFS riska attiecība (RA) bija 0,94 [95 % TI: 0,49; 1,90]. Galīgus secinājumus par efektivitāti MZL un MLL pacientu apakšgrupā izdarīt nav iespējams.

Galīgajā analīzē novērošanas laika mediāna bija 45,9 mēneši (diapazons: 0-100,9 mēneši) FL pacientiem B grupā un 57,3 mēneši (diapazons: 0,4-97,6 mēneši) pacientiem G+B grupā, kas atbilst papildus 25,6 mēnešus un 35,2 mēnešus ilgai novērošanas mediānai, attiecīgi B un G+B grupā, kopš primārās analīzes. Galīgajā analīzē iekļāva tikai pētnieka (INV) novērtētos mērķa kritērijus, jo IRC novērtējums netika turpināts. Kopumā pētnieka novērtētās efektivitātes rezultāti atbilda tiem, kas tika novēroti primārajā analīzē. Kopējā dzīvildze (OS) pacientiem ar FL bija stabila arī ilgākas novērošanas gadījumā (skatīt 7. attēlu); nāves riska attiecība bija 0,71 (95 % TI: 0,51; 0,98).

15. tabula Pētījuma GAO4753g/GADOLIN primārās efektivitātes analīzes datu kopsavilkums pacientiem ar FL[#]

	Bendamustīns N=166	Gazyvaro + bendamustīns, kam seko balstterapija ar Gazyvaro N=155
	Novērošanas laika mediāna: 20 mēneši	Novērošanas laika mediāna: 22 mēneši
Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar FL		
PFS pēc IRC vērtējuma (PFS-IRC)		
Pacientu, kuriem bija notikums, skaits (%)	90 (54,2 %)	54 (34,8 %)
Laika līdz notikumam mediāna (mēneši, 95 % TI)	13,8 (11,4; 16,2)	NS (22,5;-)
HR (95 % TI)	0,48 (0,34; 0,68)	
p vērtība (Log-Rank tests, stratificēts*)	< 0,0001	
Sekundārie mērķa kritēriji		
PFS pēc pētnieka vērtējuma (PFS-INV)		
Pacientu, kuriem bija notikums, skaits (%)	102 (61,4 %)	62 (40,0 %)
Laika līdz notikumam mediāna, (mēneši, 95 % TI)	13,7 (11,0; 15,5)	29,2 (17,5;-)
HR (95 % TI)	0,48 (0,35; 0,67)	
p vērtība (Log-Rank tests, stratificēts*)	< 0,0001	
Labākā kopējā atbildes reakcija (BOR) (pēc IRC vērtējuma)[§]		
Analīzē iekļauto pacientu skaits	161	153
Pacienti, kuriem bija atbildes reakcija (%) (CR/PR)	124 (77,0 %)	122 (79,7 %)
Atbildes reakcijas biežuma atšķirība (95 % TI)	2,72 (-6,74; 12,18)	
p vērtība (Cochran-Mantel-Haenszel tests)	0,6142	
Pacienti, kuriem bija pilnīga atbildes reakcija (%)	31 (19,3 %)	24 (15,7 %)
Pacienti, kuriem bija daļēja atbildes reakcija (%)	93 (57,8 %)	98 (64,1 %)
Pacienti, kuriem bija stabila slimība (%)	18 (11,2 %)	13 (8,5 %)
Atbildes reakcijas ilgums (DOR; Duration of response) (pēc IRC vērtējuma)		
Analīzē iekļauto pacientu skaits	127	122
Pacientu, kuriem bija notikums, skaits (%)	74 (58,3 %)	36 (29,5 %)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (mēneši) (95 % TI)	11,9 (8,8; 13,6)	NS (25,4;-)
HR (95 % TI)	0,36 (0,24; 0,54)	
Kopējā dzīvildze (dati vēl nav galīgi)		
Pacientu, kuriem bija notikums, skaits (%)	36 (21,7 %)	25 (16,1 %)
Laika līdz notikumam mediāna (mēneši)	NS	NS
HR (95 % TI)	0,71 (0,43; 1,19)	
p vērtība (Log-Rank tests, stratificēts*)	0,1976	

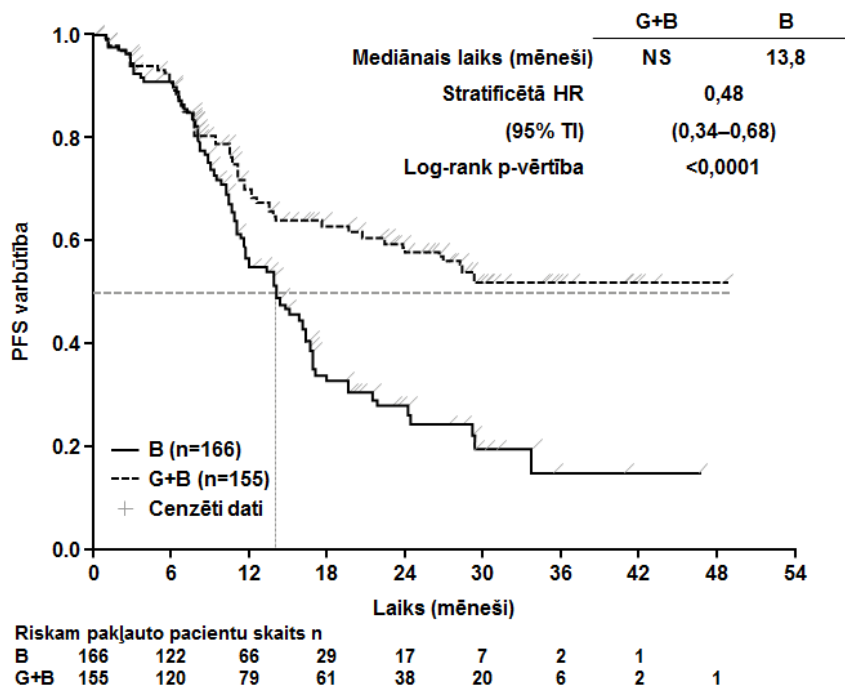
IRC: neatkarīga vērtēšanas komiteja; PFS: dzīvildze bez slimības progresēšanas; HR: risku attiecība; TI: ticamības intervāls, NS = nav sasniegts

[#] Pacienti ar FL, kuriem nebija atbildes reakcijas, vai kuriem slimība progresēja rituksimaba vai rituksimabu saturošas shēmas lietošanas laikā vai līdz 6 mēnešu laikā pēc tās.

*Stratifikācijas faktori analīzei bija nejutības veids (pret rituksimaba monoterapiju vai pret rituksimabu + ķīmijterapiju) un iepriekš saņemto terapiju skaits (≤ 2 vai > 2). Stratifikācijas faktors pētījumā bija arī folikulāra limfoma vai nefolikulāra limfoma, taču tas nav piemērojams apakšgrupu analīzei par pacientiem ar FL.

§ Labākā atbildes reakcija 12 mēnešu laikā pēc terapijas sākuma.

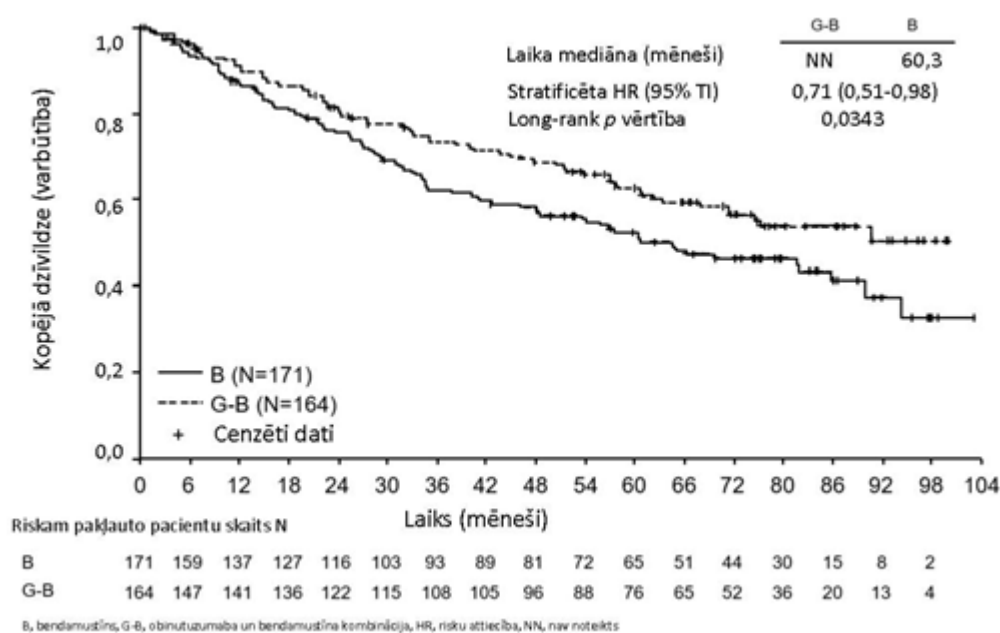
6. attēls. *Kaplan-Meier* līkne IRC vērtētai PFS pacientiem ar FL # (pētījums GAO4753g/GADOLIN)



B, bendamustīns; TI, ticamības intervāls; G+B, obinutuzumaba un bendamustīna kombinācija; HR, risku attiecība; NS, nav sasniegts; PFS, dzīvildze bez slimības progresēšanas

Pacienti ar FL, kuriem nebija atbildes reakcijas, vai kuriem slimība progresēja rituksimaba vai rituksimabu saturošas shēmas lietošanas laikā vai līdz 6 mēnešu laikā pēc tās.

7. attēls. *Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier* līkne pacientiem ar FL galīgajā analīzē (pētījums GAO4753g/GADOLIN)

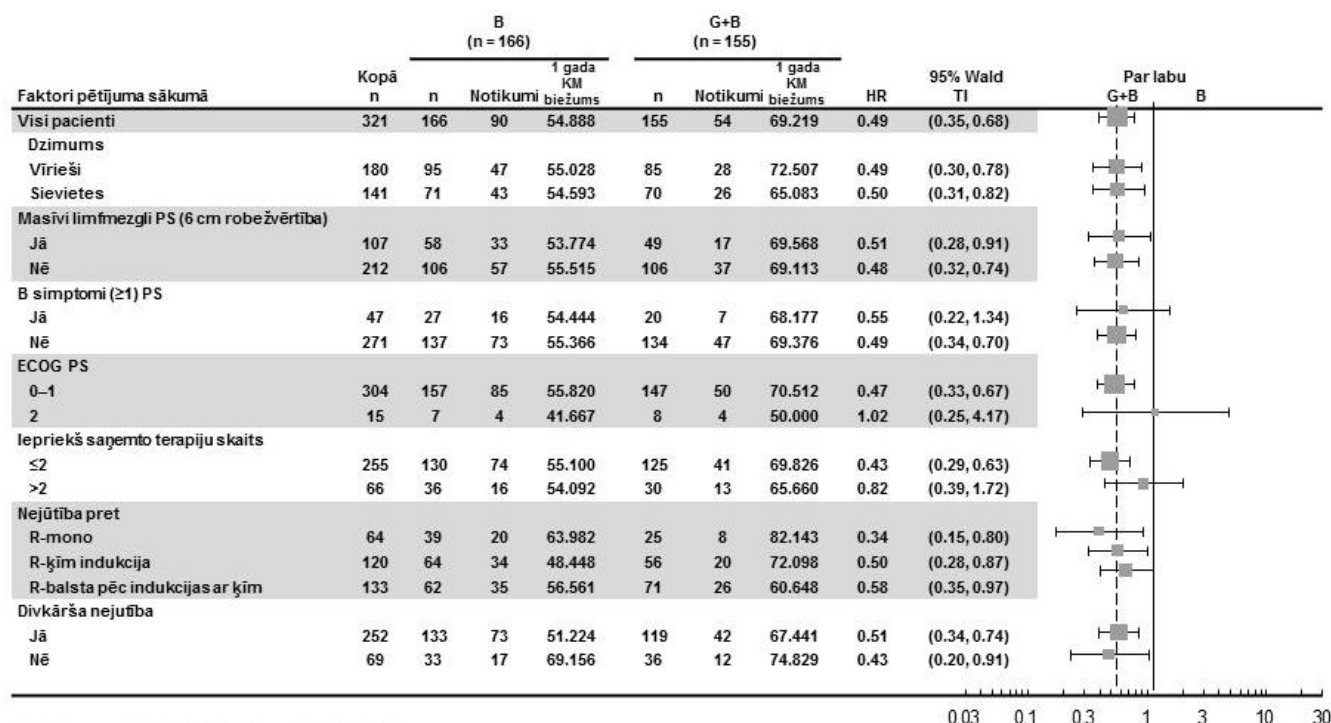


B, bendamustīns; G-B, obinutuzumaba un bendamustīna kombinācija; HR, risku attiecība; NN, nav noteikts

Apakšgrupu analīzes rezultāti

Apakšgrupu analīzes rezultāti bija saskanīgi ar FL slimnieku grupā iegūtajiem rezultātiem, un tas apliecina kopējā rezultāta robustumu.

8. attēls. IRC vērtēts PFS FL pacientu apakšgrupās*[#] (pētījums GAO4753g/GADOLIN)



Attēlota nesertificēta HR, X ass logaritmiskā skalā.

B, bendamustīns; PS, pētījuma sākums; ķīm, ķīmijterapija; TI, ticamības intervāls; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; G+B, obinutuzumaba un bendamustīna kombinācija; HR, risku attiecība; KM, Keplana-Meiera; R-ķīm, rituksimabs kopā ar ķīmijterapiju; R-balsta, rituksimaba balstīterapija; R-mono, rituksimaba monoterapija.

*Iepriekš iepļānotā analīze, kas tika veikta par ārstēt paredzēto (*intent to treat*, ITT) pētījuma populāciju, tika atkārtota FL pacientu grupā; analīze par divkārsu nejūtību (t.i., nav atbildes reakcijas pret alkilējošu līdzekli saturošu shēmu vai slimība progresē šādas terapijas laikā vai 6 mēnešu laikā pēc pēdējās devas) bija pētnieciska.

[#] Pacienti ar FL, kuriem nebija atbildes reakcijas, vai kuriem slimība progresēja rituksimaba vai rituksimabu saturošas shēmas lietošanas laikā vai līdz 6 mēnešu laikā pēc tās

Īsa ilguma infūzijas pētījums MO40597 (GAZELLE)

Obinutuzumaba īsa ilguma (apmēram 90 minūtes) infūzijas (ĪI) drošumu, ievadot kombinācijā ar CHOP, CVP vai bendamustīna ķīmijterapiju, vērtēja daudzcentru, atklātā, vienas grupas pētījumā par 113 pacientiem ar iepriekš neārstētu progresējošu folikulāru limfomu (pētījums MO40597/GAZELLE).

Pacientiem obinutuzumabs 1. ciklā tika ievadīts standarta infūzijas ātrumā cikla 1., 8. un 15. dienā.

Pacienti, kuriem 1. ciklā neradās ≥ 3. pakāpes IIR, sākot ar 2. ciklu saņēma ĪI.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem 2. ciklā radās ar ĪI saistītas ≥ 3. pakāpes IIR, no tiem, kuriem iepriekš 1. cikla laikā bija ievadītas 3 obinutuzumaba devas standarta infūzijas ātrumā, bet ≥ 3. pakāpes IIR nebija radušās.

Pacientiem, kuri saņēma ĪI 2. ciklā, ≥ 3. pakāpes IIR netika novērotas. Pēc 2. cikla tikai vienam pacientam attīstījās 3. pakāpes IIR (hipertensija 5. ciklā). Skatīt 4.8. apakšpunktu "Nevēlamās blakusparādības".

Pacientu ziņotie galarezultāti

Atklātā plānojuma dēļ pacientu ziņotie iznākumi jāvērtē piesardzīgi. Pamatojoties uz FACT-Lym aptauju un EQ-5D indeksa skalu, kas tika izpildīta terapijas laikā un novērošanas periodā, pivotālajā pētījumā ar veselību saistītā dzīves kvalitāte kopumā saglabājās, un starp grupām nebija nozīmīgas

atšķirības. Taču pacientiem ar FL Gazyvaro pievienošana terapijai ar bendamustīnu par 2,2 mēnešiem palielināja laiku līdz ar veselību saistītās dzīves kvalitātes pasliktinājumam, kā noteikts ar FACY-Lym TOI skalu (mediāna 5,6 un 7,8 mēneši attiecīgi B un G+B grupā, HR=0,83; 95 % TI: 0,60; 1,13).

Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts

Tika veikts III fāzes, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, paralēlu grupu, daudzcentru pētījums (CA41705/REGENCY) pacientiem ar ISN/RPS 2003 III vai IV klases, ar vai bez vienlaicīga V klases, sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrītu, kuri ārstēti ar mikofenolāta mofetilu (MMF) un kortikosteroīdus saturošu standarta terapiju.

Pacientiem bija aktīvs vai aktīvs/hronisks ISN/RPS 2003 III vai IV klases, ar vai bez vienlaicīgas V klases, proliferatīvs LN, kas noteikts ar nieru biopsiju, pašreizēju vai bijušu pozitīvu antinukleāro antivielu (ANA), urīna proteīna un kreatinīna attiecību (UPCR) ≥ 1 g/g, un viņi 6 mēnešus pirms skrīninga vai skrīninga laikā bija saņēmuši vismaz vienu devu pulsa metilprednizolona i.v. (≥ 250 mg) vai līdzvērtīgu terapiju LN ārstēšanai.

No pētījuma tika izslēgti pacienti ar aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m² vai kuriem nepieciešama dialīze vai transplantācija, ar sklerozi $> 50\%$ glomerulu nieru biopsijā, strauji progresējošu glomerulonefrītu, aktīvas infekcijas pazīmēm, saņēmuši anti-CD20 terapiju < 9 mēnešus pirms skrīninga vai tā laikā vai saņēmuši ciklofosfamīdu, takrolimu, ciklosporīnu vai voklosporīnu 2 mēnešu laikā pēc skrīninga vai tā laikā.

Kopumā 271 pacients tika randomizēts attiecībā 1:1, lai saņemtu Gazyvaro 1 000 mg vai placebo intravenozi kombinācijā ar MMF 2–2,5 g/dienā un kortikosteroīdu devas samazināšanas kursu, un tika novērtēts 76 nedēļas. Pacienti, kuri tika randomizēti, lai saņemtu Gazyvaro, tālāk tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu Gazyvaro 1 000 mg i.v. 1. dienā, 2., 24., 26., 50. un 52. nedēļā (1. grupa) vai Gazyvaro 1 000 mg i.v. 1. dienā, 2., 24., 26. un 52. nedēļā (2. grupa). Kopējie Gazyvaro efektivitātes dati par abām terapijas grupām ir parādīti 16. tabulā.

Visi pacienti iekšķīgi saņēma prednizonu 0,5 mg/kg/dienā (maksimāli 60 mg/dienā) un turpināja lietot šo devu līdz 2. nedēļai. Sākot ar 15. dienu, prednizona deva tika pakāpeniski samazināta, lai līdz 24. nedēļai sasniegtu mērķa devu 5 mg/dienā. Maza prednizona deva (5 mg/dienā) tika uzturēta no 24. nedēļas līdz 80. nedēļai.

Pacientu vecuma mediāna bija 31 gads; 84,5% bija sievietes, 57,6% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes, 47,6% bija baltās rases, 14,8% bija melnās rases jeb afroamerikāņu izcelsmes. Sadalījums pēc nieru biopsijas klases bija 39,5% III klases, 60,5% IV klases un 31,4% vienlaikus bija V klase. Vidējais (SN) aGFĀ sākumstāvoklī bija 102,3 ($\pm 30,8$) ml/min/1,73 m². Vidējā (SN) UPCR sākumstāvoklī bija 3,34 ($\pm 2,87$) mg/mg, un 42,2% pacientu sākumstāvoklī UPCR bija ≥ 3 mg/mg. Pētījuma sākumā 17% pacientu bija viegli (aGFĀ 60– < 90 ml/min/1,73 m²) un 11,4% bija vidēji smagi (aGFĀ 30– < 60 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumi.

Primārais iznākuma rādītājs bija to pacientu īpatsvars, kuri 76. nedēļā sasniedza pilnīgu nieru atbildes reakciju (CRR), kas definēta kā atbilstība visiem šiem kritērijiem: UPCR $< 0,5$ g/g; aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (aGFĀ) $\geq 85\%$ no sākumstāvokļa, kas aprēķināts, izmantojot 2009. gada hroniskas nieru slimības epidemioloģijas sadarbības (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; CKD-EPI) vienādojumu; bez šādiem vienlaicīgiem notikumiem: glābējterapija, ārstēšanas neveiksme, nāve vai agrīna pētījuma pārtraukšana.

Galvenie sekundārie galarezultāti ietvēra: pacientu daļu, kas sasniedza CRR, veiksmīgi samazinot prednizona devu 76. nedēļā, pacientu daļu, kas sasniedza proteīnūrisku atbildes reakciju 76. nedēļā, un pacientu daļu, kam līdz 76. nedēļai iestājās nāve vai bija ar nierēm saistīti notikumi.

Rezultāti

Pacientu ar sistēmiskās vilkēdes nefrītu īpatsvars, kas 76. nedēļā sasniedza CRR, bija ievērojami lielāks (46,4%) pacientiem, kuri tika ārstēti ar Gazyvaro kombinācijā ar standarta terapiju, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo kopā ar standarta terapiju (33,1%). Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 16. tabulā.

16. tabula. Efektivitātes rezultāti pieaugušajiem ar lupus nefrītu (REGENCY/CA41705)

	Placebo + standarta terapija[^] (N=136)	Gazyvaro + standarta terapija[^] (N=135)
<i>Primārais mērķa kritērijs</i>		
CRR 76. nedēļā (%)	33,1	46,4
Ārstēšanas atšķirība (95% TI)		13,40 (1,95; 24,84)
p-vērtība		0,0232
CRR sastāvdaļas:		
UPCR < 0,5	49 (36,0%)	64 (47,4%)
aGFĀ ≥ 85% no sākumstāvokļa	103 (75,7%)	113 (83,7%)
Nav starplaika notikumu	102 (75,0%)	120 (88,9%)
<i>Galvenie sekundārie mērķa kritēriji</i>		
CRR ar veiksmīgu prednizona devas samazināšanu 76. nedēļā (%)[*]	30,9	42,7
Ārstēšanas atšķirība (95% TI)		11,88 (0,57; 23,18)
p-vērtība		0,0421
Proteīnūriskā atbildes reakcija 76. nedēļā (%)[#]	41,9	55,5
Ārstēšanas atšķirība (95% TI)		13,68 (2,01; 25,36)
p-vērtība		0,0227

CRR: pilnīga nieru atbildes reakcija; TI: ticamības intervāls; UPCR: proteīnu un kreatinīna attiecība urīnā; aGFĀ: aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums.

[^]mikofenolāta mofetils (MMF) un kortikosteroīdi.

^{*}CRR 76. nedēļā, nesaņemot prednizona devas pakāpenisku samazināšanu > 7,5 mg/dienā vai līdzvērtīgu devu no 64. nedēļas līdz 76. nedēļai.

[#]UPCR < 0,8 g/g 76. nedēļā un starplaikā nav šādu notikumu: glābējterapija, ārstēšanas neveiksme, nāve vai agrīna pētījuma pārtraukšana.

Imūngenitāte

Imūngenitātes pārbaudes rezultāti ir ļoti atkarīgi no vairākiem faktoriem, tai skaitā testa jutības un specifiskuma, testa metodikas, testa robustuma attiecībā uz asinsritē esošo Gazyvaro/antivielas daudzumu, rīkošanās ar paraugu, parauga paņemšanas laika, vienlaicīgi lietotām zālēm un pamatslimības. Šo iemeslu dēļ antivielu pret Gazyvaro un antivielu pret citām zālēm sastopamības salīdzinājums var būt maldinošs.

Pacientus HLL pivotālajā pētījumā BO21004/CLL11 pārbaudīja vairākos laika punktos, nosakot anti-terapeitiskās antivielas (ATA) pret Gazyvaro. 8 no 140 ar Gazyvaro ārstētiem pacientiem randomizētajā fāzē un 2 no 6 ievadfāzē pēc 12 novērošanas mēnešiem ATA bija pozitīvas. Nevienam no šiem pacientiem neradās anafilaktiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas, ko uzskatītu par saistītām ar ATA, kā arī tās neietekmēja klīnisko atbildes reakciju.

Pacientiem ar zmNHL, kurus ārstēja pētījumā GAO4753g/GADOLIN, HAHA (*Human Anti-Human Antibody* - cilvēka anti-cilvēka antivielas) pēc terapijas uzsākšanas netika novērotas. Pētījumā BO21223/GALLIUM 1 no 565 pacientiem (0,2 % pēc terapijas uzsākšanas izmeklēto pacientu) pēc indukcijas pabeigšanas attīstījās HAHA. Lai gan HAHA klīniskā nozīme nav zināma, nevar izslēgt iespējamu sakarību starp HAHA un klīnisko norisi.

LN pētījumos ar Gazyvaro ārstētiem pacientiem, kopumā 12 no 200 pacientiem (6%) bija vismaz viens ADA pozitīvs paraugs, kas tika reģistrēts jebkurā brīdī pētījumu laikā. Sešām (3%) pētāmajām personām pētījuma sākumā tika reģistrēti ADA pozitīvi paraugi. Divi no 6 pacientiem, kuri pētījuma sākumā bija ADA pozitīvi, visu pētījumu laikā saglabāja ADA pozitīvu rezultātu, 1 pacientam bija viens ADA pozitīvs paraugs pēc pētījuma sākuma, bet pārējiem 3 pacientiem visi paraugi pēc pētījuma sākuma bija ADA negatīvi. Sešiem (3%) pacientiem, kuriem pētījuma sākuma paraugs bija ADA negatīvs, bija pozitīvs ADA titrs pēc pētījuma sākuma (terapijas izraisīts ADA). Nevienam no 12 pacientiem ar pozitīviem ADA titriem nevienā ārstēšanas perioda brīdī neradās IIR vai anafilaktiska vai hipersensitivitātes reakcija.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Gazyvaro visās pediatriskās populācijas apakšgrupās HLL un FL (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Gazyvaro vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar sistēmisko sarkano vilkēdi, ieskaitot LN (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lai analizētu FK datus par 469 zmNHL, 342 HLL un 130 difūzas lielo B šūnu limfomas (DLBCL) pacientiem no 1., 2. un 3. fāzes pētījumiem, kuri lietoja obinutuzumabu monoterapijā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, izveidoja populācijas farmakokinētikas (FK) modeli.

Lai analizētu FK datus par 196 pacientiem ar LN no II un III fāzes pētījumiem, kuri lietoja obinutuzumabu, izveidoja populācijas FK modeli.

Uzsūkšanās

Obinutuzumabu ievada intravenozi, tādēļ dati par uzsūkšanos nav piemērojami. Pētījumi, izmantojot citus ievadīšanas veidus, nav veikti. Izmantojot populācijas FK modeli, pēc 6. cikla 1. dienas infūzijas pacientiem ar HLL aprēķinātā mediānā C_{max} vērtība bija 465,7 µg/ml, un $AUC(\tau)$ bija 8961 µg•d/ml, bet pacientiem ar zmNHL aprēķinātā mediānā C_{max} vērtība bija 539,3 µg/ml un $AUC(\tau)$ vērtība bija 10956 µg•d/ml. Pamatojoties uz populācijas FK modeli LN pacientiem, aprēķinātā mediāna C_{max} līdzsvara stāvoklī bija 468 µg/ml un AUC līdzsvara stāvoklī bija 8 740 µg•d/ml.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas izklijes tilpums centrālajā nodalījumā (2,98 l pacientiem ar HLL, 2,97 l pacientiem ar zmNHL un 2,22 l pacientiem ar LN) ir aptuveni līdzīgs seruma tilpumam, kas liecina, ka izklijde notiek galvenokārt plazmā un zarnu šķidrumā.

Biotransformācija

Obinutuzumaba metabolisms nav tiešā veidā pētīts. Antivielas lielākoties tiek izvadītas katabolisma ceļā.

Eliminācija

Obinutuzumaba klīrenss 6. ciklā bija aptuveni 0,11 l dienā pacientiem ar HLL un 0,08 l dienā pacientiem ar zmNHL, un mediānais eliminācijas $t_{1/2}$ 26,4 dienas pacientiem ar HLL un 36,8 dienas pacientiem ar zmNHL. Obinutuzumaba eliminācija ietver divus paralēlus ceļus, kas raksturo klīrensu - lineāru klīrensa ceļu un nelineāru klīrensa ceļu, kas mainās atkarībā no laika. Sākotnējās ārstēšanas laikā dominē nelineārais laika gaitā mainīgais klīrensa ceļš un tādēļ tas ir galvenais klīrensa veids. Turpinot ārstēšanu, šī ceļa ietekme mazinās un sāk dominēt lineārais klīrensa ceļš. Tas liecina par mērķa mediētu zāļu izklijedi (TMDD; *target mediated drug disposition*), kur sākotnēji lielais CD20

šūnu skaits izraisa strauju obinutuzumaba izvadīšanu no asinsrites. Taču tad, kad lielākā daļa CD20 šūnu ir saistījušās ar obinutuzumabu, TMDD ietekme uz FK ir samazināta.

LN pacientiem obinutuzumaba līdzsvara koncentrācijas klīrenss bija aptuveni 0,13 l dienā, un eliminācijas $t_{1/2}$ mediāna bija 22,4 dienas. Obinutuzumaba eliminācija sastāv no diviem paralēliem klīrensa ceļiem: lineāra klīrensa ceļa un nelineāra klīrensa ceļa, kas mainās atkarībā no laika. Laika gaitā klīrenss mainās ar eksponenciālu samazināšanās koeficientu, kas, visticamāk, saistīts ar CD20 mērķa samazināšanos un proteīnūrijas uzlabošanās laika gaitā, un laika ziņā neatkarīgu klīrensu, kas saistīts ar IgG endogēno katabolisma procesu.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Populācijas farmakokinētikas analīzē konstatēja, ka dzimums ir kovariante, kas daļēji izskaidro mainību pacientu vidū – vīriešiem līdzsvara koncentrācijas klīrenss (CLss) ir par 22 % lielāks un izkļiedes tilpums (V) – par 9 % lielāks. Taču populācijas analīzes rezultāti liecina, ka iedarbības atšķirība nav nozīmīga (aprēķinātais mediānais AUC un C_{max} 6. ciklā pacientiem ar HLL sievietēm ir attiecīgi 11 282 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ un 578,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ un vīriešiem attiecīgi 8451 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ un 432,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, bet AUC un C_{max} zmNHL gadījumā ir attiecīgi 13172 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ un 635,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sievietēm un 9769 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ un 481,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ vīriešiem), kas liecina, ka, pamatojoties uz dzimumu, deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki

Hroniska limfoleikoze un folikulāra limfoma

Obinutuzumaba populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vecums neietekmēja obinutuzumaba farmakokinētiku. Nozīmīgas obinutuzumaba farmakokinētikas atšķirības pacientiem līdz 65 gadu vecumam (n=375), 65-75 gadus veciem pacientiem (n=265) un par 75 gadiem vecākiem pacientiem (n=171) nekonstatēja.

Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts

Pētījumi par obinutuzumaba farmakokinētiku ≥ 65 gadus veciem pacientiem nav veikti.

Pediātriskā populācija

Pētījumi par obinutuzumaba farmakokinētiku bērniem nav veikti.

Nieru darbības traucējumi

Hroniska limfoleikoze un folikulāra limfoma

Obinutuzumaba populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka kreatinīna klīrenss neietekmē obinutuzumaba farmakokinētiku. Obinutuzumaba farmakokinētika pacientiem ar viegliem (CrCl 50–89 ml/min, n=464) vai vidēji smagiem (CrCl 30–49 ml/min, n=106) nieru darbības traucējumiem bija līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību (CrCl ≥ 90 ml/min, n=383). Farmakokinētikas dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl 15–29 ml/min) ir ierobežoti (n=8), tādēļ ieteikumus par devām nevar sniegt.

Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts

Obinutuzumaba populācijas farmakokinētikas analīze (n=196) liecināja, ka kreatinīna klīrenss neietekmē farmakokinētiku pacientiem ar LN. Obinutuzumaba farmakokinētika pacientiem ar viegliem (CrCl 60–< 90 ml/min, n=45) vai vidēji smagiem (CrCl 30–< 60 ml/min, n=17) nieru darbības traucējumiem bija līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību.

Aknu darbības traucējumi

Oficiāls farmakokinētikas pētījums pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumi, lai noteiktu obinutuzumaba kancerogēno potenciālu nav veikti.

Specifiski pētījumi dzīvniekiem, lai novērtētu obinutuzumaba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar makaka sugas pērtiķiem obinutuzumabam nekonstatēja nelabvēlīgu ietekmi uz tēviņu un mātīšu reproduktīviem orgāniem.

Uzlabots pre- un postnatālās attīstības (ePPND; *enhanced pre and postnatal development*) toksicitātes pētījums ar grūsnām makaka sugas pērtiķu mātītēm neliecināja par teratogēnu ietekmi. Taču obinutuzumaba lietošana vienreiz nedēļā no 20. dienas pēc apaugļošanās līdz dzemdībām izraisīja pilnīgu B šūnu izzušanu pērtiķu mazuļiem, ievadot reizi nedēļā intravenozi obinutuzumaba devas 25 mg/kg un 50 mg/kg (2–5 reizes lielākas par klīnisko iedarbību, nosakot pēc C_{max} un AUC). Iedarbība uz pēcnācējiem 28. dienā pēc dzimšanas liecina, ka obinutuzumabs var šķērsot placētāro barjeru. Koncentrācija mazuļa serumā 28. dienā pēc dzimšanas bija koncentrācijai mātītes serumā atbilstošā diapazonā, bet koncentrācija pienā tajā pašā dienā bija ļoti zema (mazāk nekā 0,5 % no atbilstošā līmeņa mātītes serumā), kas liecina, ka mazuļi zāļu iedarbībai ir pakļauti *in utero*. B šūnu skaits normalizējās un imunoloģiskā funkcija atjaunojās 6 mēnešu laikā pēc dzimšanas.

26 nedēļas ilgajā pētījumā ar makaka sugas pērtiķiem konstatēja paaugstinātas jutības reakcijas, un tās bija saistītas ar humanizēto antivielu atzīšanu par svešām makaka sugas pērtiķu organismā (0,7-6 reizes lielāka iedarbība par klīnisko, nosakot pēc C_{max} un AUC līdzsvara koncentrācijas apstākļos pēc 5, 25 un 50 mg/kg lietošanas vienreiz nedēļā). Konstatēja akūtas anafilaktiskas vai anafilaktoīdas reakcijas un palielinātu sistēmiska iekaisuma un infiltrātu izplatību, kas atbilda imūno kompleksu mediētām paaugstinātas jutības reakcijām, piemēram, arterīts/periarterīts, glomerulonefrīts un serozs/adventīcijas iekaisums. Šo reakciju dēļ daļību pētījumā zāļu lietošanas un atlabšanas fāzēs neplānoti pārtrauca 6 no 36 ar obinutuzumabu ārstētiem dzīvniekiem; šīs izmaiņas bija daļēji atgriezeniskas. Toksisku ietekmi uz nierēm, kas būtu cēloniski saistīta ar obinutuzumabu, cilvēkiem nenovēroja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Trehalozes dihidrāts
Poloksamērs 188
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pēc atšķaidīšanas

Pēc atšķaidīšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām koncentrācijā no 0,4 līdz 20 mg/ml 72 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā un 48 stundas (ieskaitot infūzijas laiku) ≤ 30 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais infūziju šķīdums jāievada nekavējoties. Ja to nelieto uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst

pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

40 ml koncentrāta 50 ml caurspīdīga 1. hidrolītiskās klases stikla flakonā ar (butilgumijas) aizbāzni. Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par atšķaidīšanu

Gazyvaro jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi. Nekratīt flakonu. Jāizmanto sterila adata un šļirce, lai sagatavotu Gazyvaro.

HLL 2.–6. terapijas ciklam, visiem FL terapijas cikliem un visas LN ārstēšanas laikā

Atvelciet 40 ml koncentrāta no flakona un atšķaidiet polivinilhlorīda (PVH) vai ne-PVH poliolefīna infūziju maisos, kuros ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām.

Tikai HLL ārstēšanā – 1. terapijas ciklam

Lai atšķirtu divus sākotnējās 1 000 mg devas infūzijai sagatavotos maisus, ieteicams izmantot dažāda izmēra maisus, lai atšķirtu 100 mg devu 1. cikla 1. dienai un 900 mg devu 1. cikla 1. dienai (turpinājums) vai 2. dienai. Lai sagatavotu divus infūziju maisus, atvelciet 40 ml koncentrāta no flakona un atšķaidiet 4 ml 100 ml PVH vai ne-PVH poliolefīna infūziju maisā un atlikušos 36 ml 250 ml PVH vai ne-PVH poliolefīna infūziju maisā, kurā ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām. Skaidri marķējiet katru infūziju maisu. Informāciju par infūziju maisu uzglabāšanas apstākļiem skatīt 6.3. apakšpunktā.

17. tabula Gazyvaro atšķaidīšana (tikai HLL)

Terapijas diena	Lietojamā Gazyvaro deva	Nepieciešamais Gazyvaro koncentrāta daudzums	PVH vai ne-PVH poliolefīna infūziju maisa lielums
1. cikla 1. diena	100 mg	4 ml	100 ml
1. cikla 1. diena (turpinājums) vai 2. diena	900 mg	36 ml	250 ml
1. cikla 8. diena un turpmāk	1 000 mg	40 ml	250 ml

Neizmantojiet citus atšķaidīšanas līdzekļus, piemēram, (5 %) glikozes šķīdumu (skatīt 6.2. apakšpunktu).

Maiss uzmanīgi jāapgriež, lai samaisītu šķīdumu un izvairītos no pārmērīgas putošanās. Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst kratīt vai sasaldēt.

Parenterāli lietojamās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai tās nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa.

Pēc Gazyvaro atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām nenovēroja nesaderību starp Gazyvaro koncentrācijā no 0,4 līdz 20,0 mg/ml un

- PVH, polietilēna (PE), polipropilēna vai poliolefīna maisiem;
- PVH, poliuretāna (PUR) vai PE infūziju komplektiem;
- pēc izvēles lietojamiem sistēmu filtriem, kuru kontaktpvirsmā ir gatavota no poliētersulfona (PĒS), trīs virzienu noslēdzošu infūzijas palīgrīku, kas izgatavots no polikarbonāta (PK), un poliēteruretāna (PĒU) katetriem.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/937/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2014. gada 23. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 2. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
VĀCIJA

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gazyvaro 1000 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
obinutuzumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 40 ml koncentrāta flakons satur 1000 mg obinutuzumaba, kas atbilst koncentrācijai 25 mg/ml pirms atšķaidīšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Trehalozes dihidrāts
Poloksamērs 188
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1000 mg/40 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas
Nekratiet flakonu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/937/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Gazyvaro 1000 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
obinutuzumab
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1000 mg/40 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Gazyvaro 1 000 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai obinutuzumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Gazyvaro un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Gazyvaro lietošanas
3. Kā lieto Gazyvaro
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Gazyvaro
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Gazyvaro un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Gazyvaro

Gazyvaro satur aktīvo vielu obinutuzumabu, kas pieder zāļu grupai, ko dēvē par monoklonālām antivielām. Antivielas darbojas, saistoties pie specifiskiem mērķiem organismā.

Kādam nolūkam Gazyvaro lieto

Šīs zāles lieto pieaugušajiem vairāku dažādu slimību ārstēšanai. To skaitā ir:

- **Hroniska limfoleikoze (HLL)**
 - Gazyvaro lieto iepriekš neārstētiem HLL pacientiem, kuriem ir arī citas slimības, kas padara maz ticamu, ka šie pacienti varētu panest pilnu devu HLL ārstēšanā lietotu citu zāļu, ko sauc par fludarabīnu.
 - Gazyvaro tiek lietots kopā ar citu pretvēža līdzekli, ko sauc par hlorambucilu.
- **Folikulāra limfoma (FL)**
 - Gazyvaro lieto pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši nekāda veida ārstēšanu saistībā ar FL.
 - Gazyvaro lieto pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz viena veida ārstēšanu ar zālēm, ko sauc par rituksimabu, un kuriem FL šīs ārstēšanas laikā vai pēc tās ir atjaunojusies vai pastiprinājusies.
 - FL ārstēšanas sākumā Gazyvaro lieto kopā ar citām pretvēža zālēm.
 - Pēc tam Gazyvaro 2 gadus var lietot vienu pašu kā “balstterapiju”.
- **Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts (LN)**
 - Gazyvaro lieto kombinācijā ar mikofenolāta mofetilu (MMF) pieaugušu pacientu ar aktīvu III vai IV klases sistēmisku sarkano vilkēdi (*lupus nephritis*; LN – nieru iekaisums, ko izraisa vilkēde) ārstēšanai, ar vai bez vienlaicīgas V klases.

Kā Gazyvaro darbojas

- HLL un FL ir vēža veidi, kas ietekmē leukocītus, kurus sauc par B limfocītiem. Slimības ietekmētie B limfocīti pārāk ātri dalās un pārāk ilgi dzīvo. Gazyvaro piesaistās pie mērķiem uz slimības ietekmēto B limfocītu šūnu virsmas un izraisa to bojāeju.

- Ja pacienti ar HLL vai FL lieto Gazyvaro kopā ar citām pretvēža zālēm, palielinās laiks līdz slimības pasliktināšanās brīdim.
- LN ir nieru slimības veids, kad imūnsistēma kļūdaini uzbrūk paša organisma nierēm.
 - Gazyvaro samazina B limfocītu – imūnsistēmas šūnu veida, kas ir iesaistīts dažu LN simptomu izraisīšanā – daudzumu. Gazyvaro LN pacientiem lieto kopā ar citām zālēm. Tas palēnina vai aptur imūnsistēmas uzbrukumu veselām nieru šūnām.

2. Kas Jums jāzina pirms Gazyvaro lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Gazyvaro šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret obinutuzumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms Jums ievada Gazyvaro.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms Gazyvaro lietošanas, ja:

- Jums ir infekcija vai iepriekš ir bijusi ilgstoša vai atkārtota infekcija;
- Jūs kādreiz esat lietojis vai Jums tikušas ievadītas imūno sistēmu ietekmējošas zāles (piemēram, ķīmijterapiju vai imūnsupresantus);
- Jūs lietojat zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai vai asiņu šķidrināšanai – Jūsu ārstam var būt jāmaina šo zāļu lietošana;
- Jums kādreiz ir bijuši sirdsdarbības traucējumi;
- Jums kādreiz ir bijuši smadzeņu darbības traucējumi (piemēram, atmiņas traucējumi, apgrūtināta spēja kustēties vai jušanas sajūta, redzes traucējumi);
- Jums kādreiz ir bijuši elpošanas vai plaušu darbības traucējumi;
- Jums kādreiz ir bijis B hepatīts, noteikta veida aknu slimība.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms Gazyvaro lietošanas.

Konsultējieties ar ārstu arī tad, ja domājat, ka tuvākajā laikā Jums varētu būt nepieciešama kāda vakcinācija, tajā skaitā vakcinācija, kas nepieciešama, lai ceļotu uz citām valstīm. Dažas vakcīnas nedrīkst ievadīt reizē ar Gazyvaro vai vairākus mēnešus pēc Gazyvaro saņemšanas. Pirms Gazyvaro lietošanas ārsts pārbaudīs, vai Jums ir nepieciešamas kādas vakcīnas.

Pievērsiet uzmanību turpmāk norādītajām blakusparādībām

Gazyvaro var izraisīt dažas būtiskas nevēlamas blakusparādības, par kurām Jums nekavējoties jāpastāsta ārstam vai medmācai. Šādas blakusparādības ir:

Infūzijas izraisītas reakcijas

- Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmācai, ja Jums rodas kāda no 4. punkta sākumdaļā minētajām infūzijas izraisītām reakcijām. Infūzijas izraisītas reakcijas var rasties infūzijas laikā vai līdz 24 stundu laikā pēc infūzijas.
- Ja rodas infūzijas izraisīta reakcija, Jums var būt nepieciešama papildu ārstēšana vai infūzija var būt jāpārtrauc vai jāaptur. Kad šie simptomi izzūd vai mazinās, infūziju var turpināt. Šo reakciju iespējamība ir vislielākā pirmās infūzijas gadījumā. Ja Jums rodas smaga infūzijas reakcija, Jūsu ārsts var nolemt pārtraukt ārstēšanu ar Gazyvaro.
- Pirms katras Gazyvaro infūzijas Jums dos zāles, kas palīdz mazināt iespējamās infūzijas izraisītās reakcijas vai “audzēja sabrukšanas sindromu”. Audzēja sabrukšanas sindroms ir iespējami dzīvībai bīstama komplikācija, ko izraisa ķīmiskas pārmaiņas asinīs pēc bojā gājušo vēža šūnu sadalīšanās (skatīt 3. punktu).

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

- PML ir ļoti reti sastopama un dzīvībai bīstama galvas smadzeņu infekcija, par kuru ziņots, lietojot Gazyvaro.
- Ja Jums ir atmiņas zudums, grūtības runāt, grūtības staigāt vai redzes traucējumi, nekavējoties pastāstiet to ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums kāds no šiem simptomiem ir bijis pirms ārstēšanas ar Gazyvaro, nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat, ka simptomi mainās. Jums var būt nepieciešama medikamentoza ārstēšana.

Infekcijas

- Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pēc ārstēšanas ar Gazyvaro Jums rodas jebkādas infekcijas pazīmes (skatīt Infekcijas 4. punktā).

Bērni un pusaudži

Nelietojiet Gazyvaro bērniem vai jauniešiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par to lietošanu šajās vecuma grupās.

Citas zāles un Gazyvaro

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas uz bezrecepšu zālēm un augu izcelsmes zālēm.

Grūtniecība

- Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Viņi palīdzēs Jums novērtēt ieguvumu, ko rada Gazyvaro lietošanas turpināšana, un risku Jūsu bērnam.
- Ja Jums iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā ar Gazyvaro, pēc iespējas ātrāk informējiet ārstu vai medmāsu. Tas nepieciešams, jo ārstēšana ar Gazyvaro var ietekmēt Jūsu vai bērna veselību.

Barošana ar krūti

- Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Gazyvaro un 18 mēnešus pēc Gazyvaro lietošanas pārtraukšanas, jo neliels daudzums zāļu var izdalīties mātes pienā.

Kontracepcija

- Gazyvaro terapijas laikā lietojiet efektīvu pretapaugļošanās metodi.
- Turpiniet efektīvas pretapaugļošanās metodes lietošanu 18 mēnešus pēc Gazyvaro terapijas pārtraukšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Gazyvaro nav raksturīga ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, velosipēdu vai lietot instrumentus un apkalpot mehānismus. Taču tad, ja Jums rodas infūzijas izraisītas reakcijas (skatīt 4. punktu), nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu un neapkalpoiet mehānismus, kamēr šī reakcija nav izzudusi.

3. Kā lieto Gazyvaro

Kā Gazyvaro ievada

Gazyvaro ievada tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze ar šādu zāļu lietošanu. Šīs zāles ievada vēnā pilienveidā (intravenozas infūzijas veidā) vairāku stundu laikā.

Ārstēšana ar Gazyvaro

Hroniska limfoleikoze (HLL)

- Jums veiks 6 terapijas ciklus ar Gazyvaro kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, ko sauc par hlorambucilu. Katra cikla ilgums ir 28 dienas.
- Pirmā cikla 1. dienā Jums ļoti lēni ievadīs daļu no pirmās Gazyvaro devas – 100 miligramus (mg). Ārsts/medmāsa rūpīgi uzraudzīs, vai Jums nerodas infūzijas izraisīta reakcija.
- Ja pēc nelielas pirmās devas daļas ievadīšanas Jums neradīsies infūzijas izraisīta reakcija, atlikušo pirmās devas daļu (900 mg) Jums varēs ievadīt tajā pašā dienā.
- Ja pēc nelielas pirmās devas daļas ievadīšanas Jums radīsies infūzijas izraisīta reakcija, pirmās devas atlikušo daļu Jums ievadīs 2. dienā.

Standarta shēma ir aprakstīta turpmāk.

1. cikls – ietvers trīs Gazyvaro devas 28 dienu laikā:

- 1. diena – daļa no pirmās devas (100 mg);
- 2. vai 1. diena (turpinājums) – atlikusī pirmās devas daļa (900 mg);
- 8. diena – pilna deva (1 000 mg);
- 15. diena – pilna deva (1 000 mg).

2., 3., 4., 5. un 6. cikls – Jums ievadīs tikai vienu Gazyvaro devu 28 dienu laikā:

- 1. diena – pilna deva (1 000 mg).

Folikulāra limfoma (FL)

- Jums veiks 6 vai 8 terapijas ciklus ar Gazyvaro kombinācijā ar citām pretvēža zālēm – katra cikla ilgums ir 28 dienas vai 21 diena, atkarībā no tā, kādas citas pretvēža zāles lieto kopā ar Gazyvaro.
- Šai indukcijas terapijas fāzei sekos balstterapijas fāze – šajā laikā Gazyvaro Jums tiks ievadīts ik pēc 2 mēnešiem 2 gadus, kamēr vien slimība neprogresēs. Pamatojoties uz Jūsu slimības stāvokli pēc pirmajiem ārstēšanas cikliem, Jūsu ārsts lems, vai Jūs saņemsiet šīs zāles balstterapijas fāzē.
- Standarta shēma ir aprakstīta turpmāk.

Indukcijas terapijas fāze

1. cikls – ietvers trīs Gazyvaro devas 28 dienu vai 21 dienas ciklā, atkarībā no tā, kādas citas pretvēža zāles lieto kopā ar Gazyvaro:

- 1. diena – pilna deva (1 000 mg);
- 8. diena – pilna deva (1 000 mg);
- 15. diena – pilna deva (1 000 mg).

2.–6. vai 2.–8. cikls – Jums ievadīs tikai vienu Gazyvaro devu 28 dienu vai 21 dienas laikā, atkarībā no tā, kādas citas pretvēža zāles lieto kopā ar Gazyvaro:

- 1. diena – pilna deva (1 000 mg).

Balstterapijas fāze

- Pilna deva (1 000 mg) vienu reizi ik pēc 2 mēnešiem 2 gadus, kamēr vien Jūsu slimība neprogresē.

Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts (LN)

Jums ievadīs 1 000 mg Gazyvaro devu intravenozas infūzijas veidā, kā parādīts tabulā zemāk:

- 1. deva (pirmā infūzija): 1 000 mg;
- 2. deva (2. nedēļa, divas nedēļas pēc 1. devas): 1 000 mg;
- 3. deva (24. nedēļa): 1 000 mg;
- 4. deva (26. nedēļa, divas nedēļas pēc 3. devas): 1 000 mg;
- 5. deva (sešus mēnešus pēc 4. devas un pēc tam ik pēc sešiem mēnešiem): 1 000 mg.

Zāles, ko lieto pirms katras infūzijas

Pirms katras Gazyvaro infūzijas Jums dos zāles, lai mazinātu iespējamās infūzijas izraisītas reakcijas vai audzēja sabrukšanas sindroma iespēju. To vidū var būt:

- šķidrums;
- zāles drudža mazināšanai;
- zāles sāpju mazināšanai (analgētiskie līdzekļi);
- zāles iekaisuma mazināšanai (kortikosteroīdi);
- zāles alerģiskās reakcijas mazināšanai (prethistamīna līdzekļi);
- zāles audzēju sabrukšanas sindroma novēršanai (piemēram, allopurinols).

Ja tiek izlaista ārstēšana ar Gazyvaro

Ja esat izlaidis apmeklējumu, pēc iespējas ātrāk vienojieties par citu apmeklējuma laiku. Lai šīs zāles būtu maksimāli efektīvas, ir svarīgi ievērot dozēšanas shēmu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiņiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, ziņots par šādām blakusparādībām:

A. Ja Jums tiek ārstēta hroniska limfocitāze (HLL) vai folikulāra limfoma (FL)

Būtiskas nevēlamās blakusparādības

Infūzijas izraisītas reakcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās rodas kāds no turpmāk minētajiem simptomiem.

Visbiežāk ziņots par šādām reakcijām:

- slikta dūša;
- nogurums;
- reibonis;
- galvassāpes;
- caureja;
- drudzis, pietvīkums vai drebuļi;
- vemšana;

- elpas trūkums;
- pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens;
- ļoti ātra sirdsdarbība;
- diskomforta sajūta krūšu kurvī.

Retāk ziņots par šādām reakcijām:

- neregulāra sirdsdarbība;
- rīkles vai elpceļu pietūkums;
- sāpoša elpošana, apgrūtināta elpošana, saspringuma sajūta krūšu kurvī vai rīkles kairinājums.

Ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām reakcijām, nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

PML ir ļoti reti sastopama un dzīvībai bīstama galvas smadzeņu infekcija, par kuru ziņots, lietojot Gazyvaro.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmācai, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām:

- atmiņas zudums;
- grūtības runāt;
- grūtības staigāt;
- redzes traucējumi.

Ja Jums kāds no šiem simptomiem ir bijis pirms ārstēšanas ar Gazyvaro, nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērotas jebkādas to pārmaiņas. Jums var būt nepieciešama medikamentoza ārstēšana.

Infekcijas

Gazyvaro lietošanas laikā un pēc ārstēšanas ar Gazyvaro Jums vieglāk var rasties infekcijas. Bieži vien tā ir saaukstēšanās, bet ir bijuši arī smagāku infekciju gadījumi. Pacientiem, kuriem agrāk ir bijusi aknu slimība B hepatīts, ziņots arī par atkārtotu B hepatīta rašanos.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmācai, ja Gazyvaro lietošanas laikā vai pēc Gazyvaro ievadīšanas Jums rodas jebkādas infekcijas pazīmes. Tās var būt:

- drudzis;
- klepus;
- sāpes krūšu kurvī;
- nogurums;
- sāpīgi izsitumi;
- rīkles iekaisums;
- dedzinošas sāpes urinācijas laikā;
- vājuma sajūta vai slikta vispārējā pašsajūta.

Ja Jums pēc ārstēšanas ar Gazyvaro rodas kāda no šīm pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmācai. Ja pirms Gazyvaro terapijas uzsākšanas Jums ir bijušas infekcijas, kas turpina atkārtoties, vai ilgstošas infekcijas, pastāstiet par to ārstam vai medmācai.

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas kāda no turpmāk norādītajām blakusparādībām:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- drudzis;
- plaušu infekcija;
- galvassāpes;
- locītavu sāpes, muguras sāpes;
- nespēka sajūta;
- nogurums;
- sāpes rokās un kājās;
- caureja, aizcietējums;
- bezmiegs;
- matu izkrišana, nieze;
- urīnceļu infekcija, deguna un rīkles iekaisums, jostas roze;
- pārmaiņas asins analīzēs:
 - anēmija (mazs sarkano asins šūnu skaits);
 - mazs visu veidu balto asins šūnu (kopā) skaits;
 - mazs neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu paveids) skaits;
 - mazs trombocītu (asins šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt) skaits;
- augšējo elpceļu infekcija (deguna, rīkles, balsenes un deguna blakusdobumu infekcija), klepus.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- aukstumpumpas;
- depresija, trauksme;
- gripa;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- iesnas vai aizlikts deguns;
- ekzēma;
- sāpes mutē vai rīklē;
- krūšu kurvja muskuļu un kaulu sāpes;
- ādas vēzis (plakanšūnu karcinoma, bazālo šūnu karcinoma);
- kaulu sāpes;
- neregulāra sirds darbība (priekškambaru fibrilācija);
- urinēšanas traucējumi, urīna nesaturēšana;
- paaugstināts asinsspiediens;
- gremošanas traucējumi (piemēram, dedzināšana aiz krūšu kaula), hemoroīdi;
- pārmaiņas asins analīzēs:
 - mazs limfocītu (balto asins šūnu veids) skaits, drudzis, kas saistīts ar mazu neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaitu;
 - paaugstināts kālija, fosfātu vai urīnskābes līmenis, kas var izraisīt nieru darbības traucējumus (audzēja sabrukšanas sindroma ietvaros);
 - pazemināts kālija līmenis;
- caurums kuņģa vai zarnas sienā (kuņģa un zarnu trakta perforācija, īpaši tad, ja vēzis skar kādu no gremošanas sistēmas daļām).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- atipiska koagulācija, tajā skaitā nopietna slimība, kad trombi veidojas visā organismā (diseminēta intravazālā koagulācija);
- izmaiņas asins analīžu rezultātos: pazemināts imūnglobulīnu (antivielas, kas palīdz cīnīties ar infekcijām) līmenis.

Ja ievērojat kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām, pastāstiet par to ārstam vai medmāsai.

B. Ja Jums tiek ārstēts sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts (LN)

Būtiskas nevēlamās blakusparādības

Infekcijas

Gazyvaro lietošanas laikā un pēc ārstēšanas ar Gazyvaro Jums vieglāk var rasties infekcijas. Bieži vien tās ir saaukstēšanās, bet ir bijuši arī smagāku infekciju gadījumi.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Gazyvaro terapijas laikā vai pēc tās Jums rodas jebkādas infekcijas pazīmes. Tās var būt:

- šķaudīšana;
- iesnas vai pilošs deguns;
- drudzis;
- klepus;
- sāpes krūšu kurvī;
- nogurums;
- izsitumi;
- rīkles iekaisums;
- dedzinošas sāpes urinācijas laikā;
- gripai līdzīgi simptomi, vājuma sajūta vai slikta vispārējā pašsajūta.

Ja Jums pēc ārstēšanas ar Gazyvaro rodas kāda no šīm pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai. Ja pirms Gazyvaro terapijas uzsākšanas Jums ir bijušas infekcijas, kas turpina atkārtoties, vai ilgstošas infekcijas, pastāstiet par to ārstam vai medmāsai.

Neitropēnija

Neitropēnija ir saistīta ar zemu neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) līmeni asinīs. Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

- drudzis vai drebuļi;
- klepus;
- rīkles iekaisums;
- mutes čūlas infekciju dēļ;
- izmaiņas asins analīžu rezultātos.

Infūzijas izraisītas reakcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās rodas kāds no turpmāk minētajiem simptomiem:

- slikta dūša;
- nogurums;
- reibonis vai ģībonis;
- galvassāpes;
- caureja;
- drudzis, pietvīkums vai drebuļi;
- vemšana;
- elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana;
- pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens;
- ļoti ātra sirdsdarbība;
- diskomforta sajūta krūšu kurvī;
- sāpes vai diskomforts vēderā;

- apsārtums, pietūkums vai izdalījumi;
- locītavu sāpes, muskuļu sāpes.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

PML ir ļoti reta un dzīvībai bīstama galvas smadzeņu infekcija, par kuru ziņots, lietojot Gazyvaro citu indikāciju gadījumā.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

- atmiņas zudums;
- grūtības runāt;
- grūtības staigāt;
- redzes traucējumi.

Ja Jums kāds no šiem simptomiem ir bijis pirms ārstēšanas ar Gazyvaro, nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērotas jebkādas to pārmaiņas. Jums var būt nepieciešama medikamentoza ārstēšana.

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu iekaisums (bronhīts);
- izmaiņas asins analīžu rezultātos: pazemināts imūnglobulīnu (antivielas, kas palīdz cīnīties ar infekcijām) līmenis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu infekcija (pneimonija);
- *herpes simplex* vīrusa infekcija mutē (piemēram, aukstumpumpas) vai uz dzimumorgāniem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Gazyvaro

Gazyvaro uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā. Norādījumi par uzglabāšanu:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Zāles nedrīkst izmest kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Jūsu veselības aprūpes speciālists izmetīs zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Gazyvaro satur

- Aktīvā viela ir obinutuzumabs: 1 000 mg/40 ml flakonā, kas atbilst koncentrācijai 25 mg/ml pirms atšķaidīšanas.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, trehalozes dihidrāts, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām.

Gazyvaro ārējais izskats un iepakojums

Gazyvaro ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai – bezkrāsains līdz gaiši brūns šķidrums. Gazyvaro ir pieejamas iepakojumā pa 1 stikla flakonam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Devas

Gazyvaro jāievada pieredzējuša ārsta stingrā uzraudzībā un vietā, kur nekavējoties pieejams viss reanimācijai nepieciešamais aprīkojums.

Audzēja sabrukšanas sindroma (ASS) profilakse un premedikācija

Pacientiem ar lielu audzēja slodzi un/vai lielu cirkulējošo limfocītu skaitu ($> 25 \times 10^9/l$), un/vai nieru darbības traucējumiem ($CrCl < 70 \text{ ml/min}$) ir palielināts ASS risks un nepieciešama profilakse. Profilaksei jāizmanto atbilstoša hidratācija un urikostatiska līdzekļa (piemēram, *allopurinola*) lietošana vai citu piemērotu zāļu, piemēram, urātoksidāzes (piemēram, *rasburikāzes*), ievadīšana, to sākot 12-24 stundas pirms Gazyvaro infūzijas sākšanas, atbilstoši pieņemtajai praksei. Ārstēšanas pirmajās dienās visi pacienti ar palielinātu ASS risku rūpīgi jāuzrauga, īpašu uzmanību pievēršot nieru darbībai un kālija un urīnskābes līmenim. Jāievēro visas papildu vadlīnijas atbilstoši pieņemtai praksei. ASS netiek uzskatīts par potenciālu vai identificētu risku LN pacientiem.

Infūzijas izraisītu reakciju (IIR) profilakse un premedikācija

Premedikācija IIR riska mazināšanai ir norādīta 1. tabulā. Premedikācija ar kortikosteroīdiem ir ieteicama pacientiem ar FL un ir obligāti nepieciešama pacientiem ar HLL pirmajā ciklā un pacientiem ar LN (skatīt 1. tabulu). Premedikācija turpmāko infūziju laikā un cita veida premedikācija jālieto, kā norādīts tālāk.

Gazyvaro intravenozas infūzijas laikā kā IIR simptoms var rasties hipotensija. Tādēļ jāapsver antihipertensīvās terapijas pārtraukšana 12 stundas pirms un katras Gazyvaro infūzijas laikā, kā arī pirmajā stundā pēc zāļu ievadīšanas.

1. tabula. Premedikācija, kas jāveic pirms Gazyvaro infūzijas, lai mazinātu IIR risku

Indikācija/terapijas diena/cikls	Pacienti, kuriem nepieciešama premedikācija	Premedikācija	Lietošana
1. cikls: 1. diena HLL un FL	Visi pacienti	Intravenozi kortikosteroīdi ^{1,4} (obligāti HLL gadījumā, ieteicami FL gadījumā)	Jāpabeidz vismaz 1 stundu pirms Gazyvaro infūzijas
		Pretsāpju/pretdrudža līdzeklis iekšķīgi ²	Vismaz 30 minūtes pirms Gazyvaro infūzijas
		Prethistamīna līdzeklis ³	
1. cikls: 2. diena tikai HLL	Visi pacienti	Intravenozi kortikosteroīdi ¹ (obligāti)	Jāpabeidz vismaz 1 stundu pirms Gazyvaro infūzijas
		Pretsāpju/pretdrudža līdzeklis iekšķīgi ²	Vismaz 30 minūtes pirms Gazyvaro infūzijas
		Prethistamīna līdzeklis ³	
Visas turpmākās infūzijas HLL un FL	Pacienti, kuriem, veicot iepriekšējo infūziju, nav bijis IIR	Pretsāpju/pretdrudža līdzeklis iekšķīgi ²	Vismaz 30 minūtes pirms Gazyvaro infūzijas
	Pacienti, kuriem, veicot iepriekšējo infūziju, bijusi (1. vai 2. pakāpes) IIR	Pretsāpju/pretdrudža līdzeklis iekšķīgi ² Prethistamīna līdzeklis ³	
	Pacienti, kuriem, veicot iepriekšējo infūziju, bijusi 3. pakāpes IIR VAI Pacienti, kuriem pirms nākamā cikla limfocītu skaits ir > 25 x 10 ⁹ /l	Intravenozi kortikosteroīdi ^{1,4}	Jāpabeidz vismaz 1 stundu pirms Gazyvaro infūzijas
		Pretsāpju/pretdrudža līdzeklis iekšķīgi ²	Vismaz 30 minūtes pirms Gazyvaro infūzijas
		Prethistamīna līdzeklis ³	
LN	Visi pacienti	Intravenozi kortikosteroīdi ⁵	Jāpabeidz 30 līdz 60 minūtes pirms Gazyvaro infūzijas
		Pretsāpju/pretdrudža līdzeklis iekšķīgi ⁶	<i>Sākot ar 6. devu, intravenozus kortikosteroīdus jāievada tikai tiem pacientiem, kuriem veicot iepriekšējo infūziju bijusi IIR.</i>
		Prethistamīna līdzeklis ³	

¹100 mg prednizona/prednizolona vai 20 mg deksametazona, vai 80 mg metilprednizolona. Hidrokortizonu nevajadzētu lietot, jo tas nebija efektīvs IIR rādītāju samazināšanā.

² piemēram, 1 000 mg acetaminofēna/paracetamola.

³ piemēram, 50 mg difenhidramīna.

⁴ Ja kortikosteroīdus ietverošu ķīmijterapijas shēmu lieto tajā pašā dienā, kad Gazyvaro, kortikosteroīdus var lietot perorāli, ja tos lieto vismaz 60 minūtes pirms Gazyvaro; tādā gadījumā papildu premedikācija ar i.v. ievadītiem kortikosteroīdiem nav nepieciešama.

⁵ 80 mg i.v. metilprednizolona.

⁶ 650–1 000 mg acetaminofēna/paracetamola.

Deva

Hroniska limfoleikoze (kombinācijā ar hlorambucilu¹)

Pacienti ar HLL Gazyvaro ieteicamā deva kombinācijā ar hlorambucilu ir norādīta 2. tabulā.

1. cikls

Gazyvaro ieteicamā deva kombinācijā ar hlorambucilu ir 1 000 mg, ko ievada pirmā 28 dienu terapijas cikla 1. dienā un 2. dienā (vai 1. dienas turpinājumā), kā arī 8. dienā un 15. dienā. 1. un 2. dienas infūzijai jā sagatavo divi infūziju maisi (100 mg 1. dienai un 900 mg 2. dienai). Ja pirmā maisa saturu ievada bez infūzijas ātruma izmaiņām un pārtraukumiem, otrā maisa saturu drīkst ievadīt tajā pašā dienā (devas ievadīšana nav jāatliek, premedikācija nav jāatkārto), ja ir pietiekami daudz laika un visu infūzijas laiku ir iespējams nodrošināt atbilstošus apstākļus un medicīnisku uzraudzību. Ja pirmo 100 mg ievadīšanas laikā ir veiktas infūzijas ātruma izmaiņas vai bijuši pārtraukumi, otrā maisa saturs jāievada nākamā dienā.

2.–6. cikls

Gazyvaro ieteicamā deva kombinācijā ar hlorambucilu ir 1 000 mg, ko ievada katra terapijas cikla 1. dienā.

2. tabula. Gazyvaro deva, pacientiem ar HLL, kas jālieto 6 terapijas ciklus, no kuriem katrs ir 28 dienas ilgs

Cikls	Terapijas diena	Gazyvaro deva
1. cikls	1. diena	100 mg
	2. diena (jeb 1. dienas turpinājums)	900 mg
	8. diena	1 000 mg
	15. diena	1 000 mg
2.–6. cikls	1. diena	1 000 mg

¹ Hlorambucilu lieto iekšķīgi pa 0,5 mg/kg ķermeņa masas katra terapijas cikla 1. dienā un 15. dienā.

Ārstēšanas ilgums

Seši terapijas cikli, katrs 28 dienas ilgs.

Folikulāra limfoma

Pacienti ar FL Gazyvaro ieteicamā deva kombinācijā ar ķīmijterapiju ir norādīta 3. tabulā.

Pacienti ar iepriekš neārstētu folikulāru limfomu

Indukcijas terapija (kombinācijā ar ķīmijterapiju²)

Gazyvaro jālieto kopā ar ķīmijterapiju pēc šādas shēmas:

- seši 28 dienu cikli kombinācijā ar bendamustīnu² vai
- seši 21 dienas cikli kombinācijā ar ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, vinkristīnu, prednizolonu (CHOP), pēc tam vēl 2 cikli lietojot tikai Gazyvaro, vai
- astoņi 21 dienas cikli kombinācijā ar ciklofosfamīdu, vinkristīnu un prednizonu/prednizolonu/metilprednizolonu (CVP).

Balstterapija

Pacientiem, kuriem panākta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija uz indukcijas terapiju ar Gazyvaro kombinācijā ar ķīmijterapiju, jāturpina saņemt Gazyvaro 1 000 mg devā viena līdzekļa balstterapijas veidā reizi 2 mēnešos 2 gadus vai līdz slimības progresēšanai (atkarībā no tā, kas notiek pirmais).

Pacienti ar folikulāru limfomu, kuriem nav bijusi atbildes reakcija vai kuriem slimība progresējusi rituksimaba vai rituksimabu ietverošas shēmas lietošanas laikā vai 6 mēnešus pēc tās.

Indukcijas terapija (kombinācijā ar bendamustīnu²)

Gazyvaro jālieto sešos 28 dienu ciklos kombinācijā ar bendamustīnu².

Balstterapija

Pacientiem, kuriem panākta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija pret indukcijas terapiju (t.i., pirmajiem 6 terapijas cikliem) ar Gazyvaro un bendamustīna kombināciju vai ir stabila slimība, jāturpina lietot Gazyvaro 1 000 mg kā balstterapija ar vienu līdzekli reizi 2 mēnešos 2 gadus vai līdz slimības progresēšanai (atkarībā no tā, kas notiek pirmais).

3. tabula. Folikulāra limfoma: Gazyvaro deva, kas jālieto indukcijas terapijā, kam seko balstterapija

Cikls	Terapijas diena	Gazyvaro deva
1. cikls	1. diena	1 000 mg
	8. diena	1 000 mg
	15. diena	1 000 mg
2.–6. vai 2.–8. cikls	1. diena	1 000 mg
Balstterapija	Ik pēc 2 mēnešiem 2 gadus vai līdz slimības progresēšanai (atkarībā no tā, kas notiek pirmais)	1 000 mg

² Bendamustīnu ievada intravenozi katra terapijas cikla (1.-6. cikls) 1. un 2. dienā pa 90 mg/m² dienā; CHOP un CVP saskaņā ar standarta shēmu.

Ārstēšanas ilgums

Aptuveni sešus mēnešus ilga indukcijas terapija (seši Gazyvaro terapijas cikli, katrs 28 dienas ilgs, lietojot kombinācijā ar bendamustīnu, vai astoņi Gazyvaro terapijas cikli, katrs 21 dienu ilgs, lietojot kombinācijā ar CHOP vai CVP), kam seko balstterapija, zāles ievadot vienu reizi 2 mēnešos 2 gadus vai līdz slimības progresēšanai (atkarībā no tā, kas notiek pirmais).

Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts

Ieteicamā Gazyvaro deva ir 1 000 mg, ievadot intravenozi, saskaņā ar 4. tabulu:

4. tabula. Gazyvaro deva pacientiem ar sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrītu

Devas kārtas numurs	Ārstēšanas laiks	Deva
1.	Pirmā infūzija	1 000 mg
2.	2. nedēļa <i>(divas nedēļas pēc 1. devas)</i>	1 000 mg
3.	24. nedēļa	1 000 mg
4.	26. nedēļa <i>(divas nedēļas pēc 3. devas)</i>	1 000 mg
5.* un turpmāk	Ik pēc 6 mēnešiem	1 000 mg

*5. deva jāievada sešus mēnešus pēc 4. devas.

Lietošanas veids

Gazyvaro ir paredzēts intravenozai lietošanai. Tas pēc atšķaidīšanas jāievada intravenozas infūzijas veidā caur šim nolūkam paredzētu sistēmu. Gazyvaro infūzijas nedrīkst ievadīt intravenozas vienmomenta vai bolus injekcijas veidā.

Norādījumus par Gazyvaro atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt tālāk.
Norādījumi par infūzijas ātrumu sniegti 4.–9. tabulā.

Hroniska limfoleikoze (HLL)

5. tabula. Hroniska limfoleikoze: standarta infūzijas ātrums pacientiem, ja nav IIR/paaugstinātas jutības, un ieteikumi gadījumā, ja iepriekšējā infūzijā radusies IIR

Cikls	Terapijas diena	Infūzijas ātrums
1. cikls	1. diena (100 mg)	Infūzijas ātrumu var palielināt, ja pacients to panes. Informāciju par infūzijas laikā radušās IIR ārstēšanu skatīt sadaļā IIR ārstēšana.
	2. diena (jeb 1. dienas turpinājums) (900 mg)	Ievadīt ar ātrumu 25 mg/h 4 stundu laikā. Nepalielināt infūzijas ātrumu. Ja, veicot iepriekšējo infūziju, neradās IIR, ievadīt ar ātrumu 50 mg/h. Infūzijas ātrumu var palielināt pa 50 mg/h ik pēc 30 minūtēm līdz maksimālajam ātrumam 400 mg/h. Ja iepriekšējās infūzijas laikā pacientam radusies IIR, ievadišanu sākt ar ātrumu 25 mg/h. Ik pēc 30 minūtēm infūzijas ātrumu var palielināt par soli līdz 50 mg/h; maksimālais ātrums ir 400 mg/h.
	8. diena (1 000 mg)	Ja, veicot iepriekšējo infūziju, galīgais infūzijas ātrums bija vismaz 100 mg/h un pacientam neradās IIR, infūzijas var sākt ar ātrumu 100 mg/h un to palielināt pa 100 mg/h ik pēc 30 minūtēm līdz maksimālajam ātrumam 400 mg/h.
	15. diena (1 000 mg)	
2.-6. cikls	1. diena (1 000 mg)	Ja iepriekšējās infūzijas laikā pacientam radās IIR, ievadīt ar ātrumu 50 mg/h. Ik pēc 30 minūtēm infūzijas ātrumu var palielināt par soli līdz 50 mg/h; maksimālais ātrums ir 400 mg/h.

Folikulāra limfoma (FL)

Gazyvaro 1. ciklā jāievada ar standarta infūzijas ātrumu (skatīt 6. tabulu). Pacientiem, kuriem 1. cikla laikā nerodas ≥ 3 . pakāpes infūzijas izraisītas reakcijas (IIR), Gazyvaro, sākot ar 2. ciklu, var ievadīt kā īsa (apmēram 90 minūtes) ilguma infūziju (ĪI) (skatīt 7. tabulu).

6. tabula. Folikulāra limfoma: standarta infūzijas ātrums un ieteikumi gadījumā, ja iepriekšējā infūzijā radusies IIR

Cikls	Terapijas diena	Infūzijas ātrums Infūzijas ātrumu var palielināt, ja pacients to panes. Informāciju par infūzijas laikā radušās IIR ārstēšanu skatīt sadaļā IIR ārstēšana.
1. cikls	1. diena (1 000 mg)	Ievadīt ar ātrumu 50 mg/h. Infūzijas ātrumu var palielināt pa 50 mg/h ik pēc 30 minūtēm līdz maksimālajam ātrumam 400 mg/h.
	8. diena (1 000 mg)	Ja, veicot iepriekšējo infūziju, galīgais infūzijas ātrums bija vismaz 100 mg/h un pacientam neradās IIR vai radās 1. pakāpes IIR, infūzijas var sākt ar ātrumu 100 mg/h un to palielināt pa 100 mg/h ik pēc 30 minūtēm līdz maksimālajam ātrumam 400 mg/h.
	15. diena (1 000 mg)	
2.–6. vai 2.–8. cikls	1. diena (1 000 mg)	
Balstterapija	Ik pēc 2 mēnešiem 2 gadus vai līdz slimības progresēšanai (atkarībā no tā, kas notiek pirmais)	Ja iepriekšējās infūzijas laikā pacientam radās 2. vai augstākas pakāpes IIR, ievadīt ar ātrumu 50 mg/h. Ik pēc 30 minūtēm infūzijas ātrumu var palielināt par soli līdz 50 mg/h; maksimālais ātrums ir 400 mg/h.

7. tabula. Folikulāra limfoma: īsa ilguma infūzijas (ĪI) ātrums un ieteikumi gadījumā, ja iepriekšējā infūzijā radusies IIR

Cikls	Terapijas diena	Infūzijas ātrums Informāciju par infūzijas laikā radušos IIR ārstēšanu skatīt IIR ārstēšana.
2.–6. vai 2.–8. cikls	1. diena (1 000 mg)	Ja 1. cikla laikā neradās ≥ 3 . pakāpes IIR: 100 mg/h 30 minūtes, tad 900 mg/h apmēram 60 minūtes.
Balstterapija	Ik pēc 2 mēnešiem 2 gadus vai līdz slimības progresēšanai (atkarībā no tā, kas notiek pirmais)	Ja iepriekšējās ĪI laikā radās 1.–2. pakāpes IIR, kuru simptomi nepārgāja, vai 3. pakāpes IIR, nākamo obinutuzumaba infūziju ievadiet standarta ātrumā (skatīt 6. tabulu).

Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts (LN)

Pirmā Gazyvaro infūzija jāveic ar standarta infūzijas ātrumu 1. devai (skatīt 8. tabulu).

Pacienti, kuriem iepriekšējās infūzijas laikā nerodas ≥ 3 . pakāpes infūzijas izraisītas reakcijas, Gazyvaro, sākot ar 2. devu, var saņemt kā īsu (apmēram 90 minūtes) infūziju (skatīt 9. tabulu), turpinot premedikāciju.

8. tabula. Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts: standarta infūzijas ātrums

Devas kārtas numurs	Ārstēšanas laiks	Infūzijas ātrums
1.	Pirmā infūzija (1 000 mg)	Ievadīt ar ātrumu 50 mg/h. Infūzijas ātrumu var palielināt par 50 mg/h ik pēc 30 minūtēm līdz maksimālajam ātrumam 400 mg/h. Informāciju par infūzijas laikā radušos IIR ārstēšanu skatiet sadaļā IIR ārstēšana.
2.	2. nedēļa – divas nedēļas pēc 1. devas (1 000 mg)	Ievadīt ar ātrumu 100 mg/h. Infūzijas ātrumu var palielināt par 100 mg/h ik pēc 30 minūtēm līdz maksimālajam ātrumam 400 mg/h.
3.	24. nedēļa (1 000 mg)	
4.	26. nedēļa – divas nedēļas pēc 3. devas (1 000 mg)	
5.* un turpmāk	Ik pēc 6 mēnešiem (1 000 mg)	

*5. deva jāievada sešus mēnešus pēc 4. devas.

9. tabula. Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts: īsas infūzijas (ĪI) ātrums un ieteikumi gadījumā, ja iepriekšējā infūzijā radās IIR

Devas kārtas numurs	Infūzijas ātrums
1.	Skatīt 8. tabulu
2. un turpmāk	Ja iepriekšējās infūzijas laikā neradās ≥ 3 . pakāpes IIR: 100 mg/h 30 minūtes, tad 900 mg/h apmēram 60 minūtes. Ja iepriekšējās ĪI laikā radās 1.–2. pakāpes IIR, kuru simptomi nepārgāja, vai 3. vai augstākas pakāpes IIR, Gazyvaro infūzija jāievada ar standarta ātrumu (skatīt 8. tabulu).

IIR ārstēšana

Lai ārstētu IIR, var būt uz laiku jāpārtrauc ārstēšana ar Gazyvaro, jāsamazina infūzijas ātrums vai pilnībā jāpārtrauc ārstēšana ar Gazyvaro, kā norādīts turpmāk.

Hroniska limfocitāze (HLL) un folikulāra limfoma (FL)

- 4. pakāpe (dzīvībai bīstama reakcija): jāaptur infūzija un pilnībā jāpārtrauc ārstēšana.
- 3. pakāpe (smaga reakcija): uz laiku jāpārtrauc infūzija un jāārstē simptomi. Pēc simptomu izzušanas infūziju var atsākt ar ātrumu, kas nepārsniedz pusi no iepriekš izmantotā ātruma (ātruma, kāds tika izmantots IIR rašanās laikā) un, ja pacientam nerodas IIR simptomi, infūzijas ātruma palielināšanu var atsākt ar terapijas devai atbilstošiem soļiem un intervāliem (skatīt 5.–7. tabulu). Pacienti ar HLL, kuriem pirmās dienas (1. cikla) devu ievada dalīti divās dienās, 1. dienā infūzijas ātrumu pēc 1 stundas atkal var palielināt līdz 25 mg/h, bet ne vairāk. Ja pacientam rodas otra 3. pakāpes IIR, infūzija jāaptur un terapija pilnībā jāpārtrauc.
- 1.-2. pakāpe (viegla līdz vidēji smaga reakcija): jāsamazina infūzijas ātrums un jāārstē simptomi. Infūziju var turpināt pēc simptomu izzušanas un, ja pacientam nerodas IIR simptomi, infūzijas ātruma palielināšanu var atsākt ar soļiem un starplaikiem, kas atbilst ārstēšanas devai (skatīt 5.–7. tabulu). Pacienti ar HLL, kuriem pirmās dienas (1. cikla) devu ievada dalīti divās dienās, 1. dienā infūzijas ātrumu pēc 1 stundas atkal var palielināt līdz 25 mg/h, bet ne vairāk.

II laikā radušās IIR

- 4. pakāpe (dzīvībai bīstama reakcija): jāaptur infūzija un terapija pilnīgi jāpārtrauc.
- 3. pakāpe (smaga reakcija): uz laiku jāaptur infūzija un jāārstē simptomi. Pēc simptomu izzušanas infūziju var atsākt ar ātrumu, kas nepārsniedz pusi no iepriekš izmantotā ātruma (ātruma, kāds tika izmantots IIR rašanās laikā) un nav lielāks par 400 mg/h.
Ja pacientam pēc infūzijas atsākšanas rodas otra 3. pakāpes IIR, infūzija jāaptur un terapija pilnīgi jāpārtrauc. Ja pacients spēj pabeigt infūziju bez jaunām 3. pakāpes IIR, nākamā infūzija ir jāievada ar ātrumu, kas nepārsniedz standarta ātrumu.
- 1.–2. pakāpe (viegla līdz vidēji smaga reakcija): jāsamazina infūzijas ātrums un jāārstē simptomi. Infūziju var turpināt pēc simptomu izzušanas, un, ja pacientam nerodas IIR simptomi, infūzijas ātruma palielināšanu var atsākt ar terapijas devai atbilstošiem soļiem un intervāliem (skatīt 5.–6. tabulu).

Sistēmiskās sarkanās vilkēdes nefrīts

- 4. pakāpe (dzīvībai bīstama reakcija): jāaptur infūzija un terapija pilnīgi jāpārtrauc.
- 3. pakāpe (smaga reakcija): uz laiku jāpārtrauc infūzija un jāārstē simptomi. Pēc simptomu izzušanas infūziju var atsākt ar ātrumu, kas nepārsniedz pusi no iepriekš izmantotā ātruma (ātruma, kāds tika izmantots IIR rašanās laikā), un, ja pacientam vairs nerodas IIR simptomi, infūzijas ātruma palielināšanu var atsākt ar terapijas devai atbilstošiem soļiem un intervāliem (skatīt 8. un 9. tabulu).
Ja pacientam rodas otra 3. pakāpes IIR, infūzija jāaptur un terapija pilnīgi jāpārtrauc.
- 1.–2. pakāpe (viegla līdz vidēji smaga reakcija): infūzijas ātrums jāsamazina uz pusi no ātruma, kāds tika izmantots reakcijas un ārstēto simptomu laikā. Pēc simptomu izzušanas infūziju ar samazināto ātrumu var turpināt vēl 30 minūtes. Ja pacientam vairs nerodas IIR simptomi, infūzijas ātruma palielināšanu var atsākt ar terapijas devai atbilstošiem soļiem un intervāliem (skatīt 8. un 9. tabulu).

II laikā radušās IIR

- 4. pakāpe (dzīvībai bīstama reakcija): jāaptur infūzija un terapija pilnīgi jāpārtrauc.
- 3. pakāpe (smaga reakcija): infūzija uz laiku jāpārtrauc un jāārstē simptomi. Pēc simptomu izzušanas infūziju var atsākt ar ātrumu, kas nepārsniedz pusi no iepriekšējā ātruma (ātruma, kāds tika izmantots IIR rašanās laikā) un nav lielāks par 400 mg/h.
Ja pacientam pēc infūzijas atsākšanas rodas otra 3. pakāpes IIR, infūzija jāaptur un terapija pilnīgi jāpārtrauc. Ja pacients spēj pabeigt infūziju bez jaunām 3. pakāpes IIR, nākamā infūzija ir jāievada ar ātrumu, kas nepārsniedz standarta ātrumu (skatīt 8. tabulu).
- 1.–2. pakāpe (viegla līdz vidēji smaga reakcija): jāsamazina infūzijas ātrums un jāārstē simptomi. Infūziju var turpināt pēc simptomu izzušanas, un, ja pacientam nerodas IIR simptomi, infūzijas ātruma palielināšanu var atsākt ar terapijas devai atbilstošiem soļiem un intervāliem (skatīt 8.–9. tabulu). Ja pacientam iepriekšējās 90 minūšu infūzijas laikā rodas simptomi, kas nepāriet vai 3. vai augstākas pakāpes IIR, visas turpmākās Gazyvaro infūzijas jāievada ar standarta infūzijas ātrumu (skatīt 8. tabulu).

Norādījumi par atšķaidīšanu

Gazyvaro jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi. Nekratīt flakonu. Jāizmanto sterila adata un šļirce, lai sagatavotu Gazyvaro.

HLL 2.–6. terapijas ciklam, visiem FL terapijas cikliem un visā LN ārstēšanas laikā

Atvelciet 40 ml koncentrāta no flakona un atšķaidiet polivinilhlorīda (PVH) vai ne-PVH poliolefinā infūziju maisos, kuros ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām.

Tikai HLL ārstēšanā – 1. terapijas ciklam

Lai atšķirtu divus sākotnējās 1 000 mg devas infūzijai sagatavotos maisus, ieteicams izmantot dažāda izmēra maisus, lai atšķirtu 100 mg devu 1. cikla 1. dienai un 900 mg devu 1. cikla 1. dienai (turpinājums) vai 2. dienai. Lai sagatavotu divus infūziju maisus, atvelciet 40 ml koncentrāta no flakona un atšķaidiet 4 ml 100 ml PVH vai ne-PVH poliolefīna infūziju maisā un atlikušos 36 ml 250 ml PVH vai ne-PVH poliolefīna infūziju maisā, kurā ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām. Skaidri marķējiet katru infūziju maisu.

10. tabula Gazyvaro atšķaidīšana (tikai HLL)

Terapijas diena	Lietojamā Gazyvaro deva	Nepieciešamais Gazyvaro koncentrāta daudzums	PVH vai ne-PVH poliolefīna infūziju maisa lielums
1. cikla 1. diena	100 mg	4 ml	100 ml
1. cikla 1. diena (turpinājums) vai 2. diena	900 mg	36 ml	250 ml
1. cikla 8. diena un turpmāk	1 000 mg	40 ml	250 ml

Pēc Gazyvaro atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām nenovēroja nesaderību starp Gazyvaro koncentrācijā no 0,4 līdz 20,0 mg/ml un

- PVH, polietilēna (PE), polipropilēna vai poliolefīna maisiem;
- PVH, poliuretāna (PUR) vai PE infūziju komplektiem;
- pēc izvēles lietojamiem sistēmu filtriem, kuru kontaktpvirsmā ir gatavota no poliētersulfona (PĒS), trīs virzienu noslēdzošu infūzijas palīgriku, kas izgatavots no polikarbonāta (PK), un poliēteruretāna (PĒU) katetriem.

Neizmantojiet citus atšķaidīšanas līdzekļus, piemēram, (5 %) glikozes šķīdumu.

Maiss uzmanīgi jāapgriež, lai samaisītu šķīdumu un izvairītos no pārmērīgas putošanās. Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst kratīt vai sasaldēt.

Pirms lietošanas parenterāli ievadāmās zāles jāpārbauda vizuāli, vai tās nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa.

Pēc atšķaidīšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām koncentrācijā no 0,4 līdz 20 mg/ml 72 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā un 48 stundas (ieskaitot infūzijas laiku) ≤ 30 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais infūziju šķīdums jāievada nekavējoties. Ja to nelieto uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.