

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Gazyvaro 1,000 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunjett wiehed ta' 40 mL koncentrat fih 1,000 mg obinutuzumab, li jikkorrispondu għal koncentrazzjoni ta' 25 mg/mL qabel id-dilwizzjoni.

Obinutuzumab huwa antikorp monoklonali umanizzat kontra CD20 tat-Tip II tas-sottoklassi IgG1, derivat permezz ta' umanizzazzjoni tal-antikorp originali B-Ly1 tal-ġurdien u magħmul f'razza ta' ċelluli tal-Ovarju tal-Hamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Likwidu ċar, bla kulur sa kemxejn fil-kannella.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Lewkimja limfoċitika kronika (CLL - *chronic lymphocytic leukaemia*)

Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'CLL mhux ikkurata qabel u b'komorbiditajiet li jagħmluhom mhux adattati għal doża shiha ta' terapija bbażata fuq fludarabine (ara sezzjoni 5.1).

Limfoma follikulari (FL - *follicular lymphoma*)

Gazyvaro flimkien ma' kimoterapija, segwit minn Gazyvaro bħala terapija ta' manteniment f'pazjenti li jilhqur rispons, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'FL avanzata mhux ittrattata minn qabel (ara sezzjoni 5.1).

Gazyvaro flimkien ma' bendamustine segwit minn Gazyvaro bħala manteniment huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'FL li ma kellhomx rispons jew li kellhom progressjoni matul jew sa 6 xhur wara trattament b'rituximab jew kors li fih rituximab.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Gazyvaro għandu jingħata taħt superviżjoni mill-qrib ta' tabib b'esperjenza u f'ambjent fejn hemm disponibbli b'mod immedjat faċilitajiet kompluti ta' risuxxitazzjoni.

Pożoloġija

Profilassi u medikazzjoni minn qabel għas-sindrome ta' lisi tat-tumur (TLS - tumor lysis syndrome)

Pazjenti b'piz ta' tumur kbir u/jew għadd għoli ta' limfoċiti fiċ-ċirkolazzjoni ($> 25 \times 10^9/L$) u/jew indeboliment renali ($CrCl < 70 \text{ mL/min}$) huma kkunsidrati f'riskju ta' TLS u għandhom jirċievu profilassi. Profilassi għandha tikkonsisti minn idratazzjoni adegwata u għoti ta' urikostatiki (eż. *allopurinol*), jew kura alternattiva addattata bħal urate oxidase (eż. *rasburicase*), li tibda

12-24 siegħa qabel il-bidu ta' infużjoni ta' Gazyvaro skont prattika standard (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom ikompli jirċievu profilassi ripetut qabel kull infużjoni sussegwenti, jekk dan ikun meqjus xieraq.

Profilassi u medikazzjoni minn qabel għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs - infusion related reactions)

Medikazzjoni minn qabel biex jitnaqqas ir-riskju ta' IRRs hija deskritta fil-qosor fit-Tabella 1 (ara wkoll sezzjoni 4.4). Medikazzjoni minn qabel b'kortikosteroidi hija rakkomandata għal pazjenti b'FL u obbligatorja għall-pazjenti b'CLL fl-ewwel ċiklu (ara Tabella 1). Medikazzjoni minn qabel għal infużjonijiet sussegwenti u medikazzjoni minn qabel oħra għandhom jingħataw kif deskritt hawn taht.

Pressjoni baxxa, bħala sintomu ta' IRRs, tista' ssehh waqt infużjonijiet fil-vini ta' Gazyvaro. Għalhekk, għandu jiġi kkunsidrat li ma jingħatawx sustanzi kontra l-pressjoni għolja għal 12-il siegħa qabel u waqt kull infużjoni ta' Gazyvaro u għall-ewwel siegħa wara l-ghoti (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 1 Medikazzjoni minn qabel li għandha tingħata qabel infużjoni ta' Gazyvaro biex jitnaqqas ir-riskju ta' IRRs f'pazjenti b'CLL u FL (ara sezzjoni 4.4)

Jum ta' ċiklu ta' kura	Pazjenti li jehtieġu medikazzjoni minn qabel	Medikazzjoni minn qabel	Għoti
Ċiklu 1: Jum 1 għal CLL u FL	Il-pazjenti kollha	Kortikosteroidi fil-vini ^{1,4} (obbligatori għal CLL, rakkomandati għal FL)	Kompluta mill-inqas siegħa qabel l-infużjoni ta' Gazyvaro
		Analġeżiku/antipiretiku orali ²	Mill-inqas 30 minuta qabel l-infużjoni ta' Gazyvaro
		Mediċina antistaminika ³	
Ċiklu 1: Jum 2 għal CLL biss	Il-pazjenti kollha	Kortikosteroidi fil-vini ¹ (obbligatori)	Kompluti mill-inqas siegħa qabel l-infużjoni ta' Gazyvaro
		Analġeżiku/antipiretiku orali ²	Mill-inqas 30 minuta qabel l-infużjoni ta' Gazyvaro
		Mediċina antistaminika ³	
L-infużjonijiet sussegwenti kollha għal CLL u FL	Pazjenti bl-ebda IRR waqt l-infużjoni ta' qabel	Analġeżiku/antipiretiku orali ²	Mill-inqas 30 minuta qabel l-infużjoni ta' Gazyvaro
	Pazjenti b'IRR (Grad 1 jew 2) waqt l-infużjoni ta' qabel	Analġeżiku/antipiretiku orali ² Mediċina antistaminika ³	
	Pazjenti b'IRR ta' Grad 3 waqt l-infużjoni ta' qabel JEW	Kortikosteroidi fil-vini ^{1,4}	Kompluti mill-inqas siegħa qabel l-infużjoni ta' Gazyvaro
	Pazjenti b'għadd ta' limfoċiti ta' >25 x 10 ⁹ /L qabel it-trattament li jmiss	Analġeżiku/antipiretiku orali ² Mediċina antistaminika ³	Mill-inqas 30 minuta qabel l-infużjoni ta' Gazyvaro

¹100 mg prednisone/prednisolone jew 20 mg dexamethasone jew 80 mg methylprednisolone.

Il-hydrocortisone m'għandux jintuża peress li ma kienx effettiv biex inaqqas ir-rati ta' IRR.

² eż. 1,000 mg acetaminophen/paracetamol

³ eż. 50 mg diphenhydramine

⁴ Jekk programm ta' kura kimoterapewtika li fih kortikosteroidi jingħata fl-istess jum bħal Gazyvaro, il-kortikosteroidi jista' jingħata bħala prodott mediċinali orali jekk jingħata mill-inqas 60 minuta qabel Gazyvaro, f'liema każ mhux mehtieġ li jingħata kortikosteroidi IV addizzjonali bħala mediċina minn qabel.

Doża

Lewkimja limfoċitika kronika (CLL - chronic lymphocytic leukaemia, f'kombinazzjoni ma' chlorambucil¹)

Għall-pazjenti b'CLL id-doża rakkomandata ta' Gazyvaro f'kombinazzjoni ma' chlorambucil tidher f'Tabella 2.

Ċiklu 1

Id-doża rakkomandata ta' Gazyvaro f'kombinazzjoni ma' chlorambucil hija 1,000 mg mogħtija matul Jum 1 u Jum 2, (jew Jum 1 ikompli), u f'Jum 8 u Jum 15 tal-ewwel ċiklu ta' kura ta' 28 jum.

Għandhom jiġu ppreparati żewġ boroż tal-infużjoni għall-infużjoni ta' Jiem 1 u 2 (100 mg għal Jum 1 u 900 mg għal Jum 2). Jekk l-ewwel borża titlesta mingħajr modifikazzjonijiet fir-rata tal-infużjoni jew interruzzjonijiet, it-tieni borża tista' tingħata fl-istess jum (mhux meħtieġ ittardjar fid-doża, u l-ebda ripetizzjoni ta' medikazzjoni minn qabel), sakemm ikun hemm il-ħin, il-kondizzjonijiet u sorveljanza medika xierqa matul l-infużjoni. Jekk ikun hemm xi modifikazzjonijiet fir-rata tal-infużjoni jew interruzzjonijiet matul l-ewwel 100 mg it-tieni borża għandha tingħata l-għada.

Ċikli 2 – 6

Id-doża rakkomandata ta' Gazyvaro f'kombinazzjoni ma' chlorambucil hija 1,000 mg mogħtija f'Jum 1 ta' kull ċiklu.

Tabella 2 Doża ta' Gazyvaro li għandha tingħata waqt 6 ċikli ta' kura li kull wieħed idum 28 gurnata għall-pazjenti b'CLL

Ċiklu	Jum ta' kura	Doża ta' Gazyvaro
Ċiklu 1	Jum 1	100 mg
	Jum 2 (jew Jum 1 ikompli)	900 mg
	Jum 8	1,000 mg
	Jum 15	1,000 mg
Ċikli 2-6	Jum 1	1,000 mg

¹Ara sezzjoni 5.1 għal tagħrif dwar id-doża ta' chlorambucil

Tul tal-kura

Sitt ċikli ta' kura, li kull wieħed idum 28 gurnata.

Doži ttardjati jew maqbuża

Jekk tinqabeż doża ippjanata ta' Gazyvaro, din għandha tingħata malajr kemm jista' jkun; tistennixx sad-doża ippjanata li jmiss. L-intervall ta' kura ippjanat għal Gazyvaro għandu jinżamm bejn id-doži.

Limfoma follikulari

Għall-pazjenti b'FL, id-doża rakkomandata ta' Gazyvaro f'kombinazzjoni ma' kimoterapija tidher f'Tabella 3.

Pazjenti b'limfoma follikulari mhux ittrattata minn qabel

Induzzjoni (flimkien ma' kimoterapija²)

Gazyvaro għandu jingħata ma' kimoterapija kif ġej:

- Sitt ċikli ta' 28 jum flimkien ma' bendamustine² jew,
- Sitt ċikli ta' 21 jum flimkien ma' cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP), segwiti minn 2 ċikli addizzjonali ta' Gazyvaro waħdu jew,
- Tmien ċikli ta' 21 jum flimkien ma' cyclophosphamide, vincristine, and prednisone/prednisolone/methylprednisolone (CVP).

Manteniment

Pazjenti li jiksbu rispons komplut jew parzjali għal trattament ta' induzzjoni b'Gazyvaro flimkien ma' kimoterapija (CHOP jew CVP jew bendamustine) għandhom ikomplu jirċievu Gazyvaro 1,000 mg bħala terapija ta' manteniment bħala sustanza waħedha darba kull xaharejn għal sentejn jew sal-progressjoni tal-marda (skont liema jsehh l-ewwel).

Pazjenti b'limfoma follikulari li ma rrispondewx jew li kellhom progressjoni matul jew sa 6 xhur wara trattament b'rituximab jew b'kors li fih rituximab

Induzzjoni (f'kombinazzjoni ma' bendamustine²)

Gazyvaro għandu jingħata f'sitt ċikli ta' 28 ġurnata flimkien ma' bendamustine².

Manteniment

Pazjenti li laħqu rispons komplut jew parzjali għal trattament ta' induzzjoni (jiġifieri l-ewwel 6 ċikli ta' trattament) b'Gazyvaro f'kombinazzjoni ma' bendamustine jew li jkollhom marda stabbli għandhom ikomplu jirċievu Gazyvaro 1,000 mg bħala terapija ta' manteniment b'sustanza waħedha darba kull xaharejn għal sentejn jew sal-progressjoni tal-marda (skont liema jsehh l-ewwel).

Table 3 **Limfoma Follikulari: Doża ta' Gazyvaro li għandha tingħata waqt trattament ta' induzzjoni, segwit minn trattament ta' manteniment**

Ċiklu	Jum tat-trattament	Doża ta' Gazyvaro
Ċiklu 1	Jum 1	1,000 mg
	Jum 8	1,000 mg
	Jum 15	1,000 mg
Ċikli 2–6 jew 2–8	Jum 1	1,000 mg
Manteniment	Kull xaharejn għal sentejn jew sal-progressjoni tal-marda (skont liema jsehh l-ewwel)	1,000 mg

² Ara sezzjoni 5.1 għal tagħrif dwar id-doża ta' bendamustine

Tul tat-trattament

Trattament ta' induzzjoni ta' madwar sitt xhur (sitt ċikli ta' trattament b'Gazyvaro, li kull wieħed idum 28 ġurnata meta ikkombinat ma' bendamustine, jew tmien ċikli ta' trattament b'Gazyvaro, li kull wieħed idum 21 ġurnata meta kkombinat ma' CHOP jew CVP) segwit minn manteniment darba kull xaharejn għal xaharejn jew sal-progressjoni tal-marda (skont liema jseħh l-ewwel).

Doži ttardjati jew maqbuża

Jekk tinqabeż doża ippjanata ta' Gazyvaro, din għandha tingħata malajr kemm jista' jkun; taqbiżx jew tistennix sad-doża ppjanata li jmiss.

Jekk isseħh tossiċità qabel Ċiklu 1 Jum 8 jew Ċiklu 1 Jum 15, li teħtieġ ittardjar tat-trattament, dawn id-doži għandhom jingħataw wara li t-tossiċità tgħaddi. F'kazijiet bħal dawn, il-visti sussegwenti kollha u l-bidu ta' Ċiklu 2 se jiġu mċaqlqa biex jakkomodaw l-ittardjar f'Ċiklu 1.

Matul il-manteniment, zomm l-iskeda ta' dożaġġ originali għal doži sussegwenti.

Modifikazzjonijiet fid-doża waqt il-kura (l-indikazzjonijiet kollha)

Mhux rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' Gazyvaro.

Għall-immaniġġjar ta' avvenimenti avversi sintomatiċi (inkluzi IRRs), ara l-paragrafu hawn taħt (Immaniġġjar ta' IRRs jew sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif sa moderat (tneħħija tal-kreatinina [CrCl - *creatinine clearance*] ta' 30-89 mL/min) (ara sezzjoni 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Gazyvaro ma ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl ta' < 30 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Gazyvaro ma ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied. Ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet speċifiċi ta' doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Gazyvaro fi tfal u adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. *Data* mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Gazyvaro huwa għall-użu fil-vini. Huwa għandu jingħata bħala infużjoni fil-vini permezz ta' linja apposta wara d-dilwizzjoni (ara sezzjoni 6.6). Infużjonijiet ta' Gazyvaro m'għandhomx jingħataw bħala push jew bolus fil-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni ta' Gazyvaro qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

Istruzzjonijiet dwar ir-rata tal-infużjoni huma murija f'Tabelli 4-6.

Tabella 4 Lewkimja Limfoċitika Kronika: Rata tal-infużjoni standard fl-assenza ta' IRRs/sensittività eċċessiva u rakkomandazzjonijiet f'każ li sehhet IRR mal-infużjoni ta' qabel

Ċiklu	Jum ta' kura	Rata tal-infużjoni Jekk il-pazjent jista' jittollera dan ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied. Għall-immaniġġjar ta' IRRs li jsehhu waqt l-infużjoni, irreferi għal "Immaniġġjar ta' IRRs".
Ċiklu 1	Jum 1 (100 mg)	Agħti b'rata ta' 25 mg/siegħa matul 4 sigħat. Iżżidx ir-rata tal-infużjoni.
	Jum 2 (jew Jum 1 ikompli) (900 mg)	Jekk ma sehhet l-ebda IRR waqt l-infużjoni ta' qabel, agħti b'rata ta' 50 mg/siegħa. Ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied b'inkrementi ta' 50 mg/siegħa kull 30 minuta sa rata massima ta' 400 mg/siegħa. Jekk il-pazjent kellu IRR matul l-infużjoni ta' qabel, ibda b'għoti ta' 25 mg/siegħa. Ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied f'inkrementi sa 50 mg/siegħa kull 30 minuta sa rata massima ta' 400 mg/siegħa.
	Jum 8 (1,000 mg)	Jekk ma sehhet l-ebda IRR waqt l-infużjoni ta' qabel, meta r-rata finali tal-infużjoni kienet 100 mg/siegħa jew aktar mgħaġġla, l-infużjonijiet jistgħu jinbnew b'rata ta' 100 mg/siegħa u jiżdiedu b'inkrementi ta' 100 mg/siegħa kull 30 minuta sa massimu ta' 400 mg/siegħa.
	Jum 15 (1,000 mg)	
Ċikli 2-6	Jum 1 (1,000 mg)	Jekk il-pazjent kellu IRR matul l-infużjoni ta' qabel għati b'rata ta' 50 mg/siegħa. Ir-rata tal-infużjoni tista' tiġi miżjuda f'inkrementi ta' 50 mg/siegħa kull 30 minuta sa rata massima ta' 400 mg/siegħa.

Limfoma follikulari (FL - follicular lymphoma)

Gazyvaro għandu jingħata bir-rata tal-infużjoni standard f'Ċiklu 1 (ara Tabella 5). Fil-pazjenti li ma jkollhomx reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs – *infusion-related reactions*) ta' Grad ≥ 3 matul Ċiklu 1, Gazyvaro jista' jingħata bħala infużjoni fuq perjodu qasir (SDI - *short duration infusion*) (madwar 90 minuta) minn Ċiklu 2 'il quddiem (ara Tabella 6).

Tabella 5 Limfoma Follikulari: Rata tal-infużjoni standard u rakkomandazzjonijiet f'każ li sehhet IRR mal-infużjoni ta' qabel

Ċiklu	Jum tat-trattament	Rata tal-infużjoni Jekk il-pazjent jista' jittollera din ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied. Għall-immaniġġjar ta' IRRs li jseħhu waqt l-infużjoni, irreferi għal "Immaniġġjar ta' IRRs".
Ċiklu 1	Jum 1 (1,000 mg)	Agħti b'rata ta' 50 mg/siegħa. Ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied b'inkrementi ta' 50 mg/siegħa kull 30 minuta sa rata massima ta' 400 mg/siegħa.
	Jum 8 (1,000 mg)	Jekk ma sehhet l-ebda IRR jew jekk sehhet IRR ta' Grad 1 waqt l-infużjoni ta' qabel, meta r-rata finali tal-infużjoni kienet 100 mg/siegħa jew aktar mgħaġġla, l-infużjonijiet jistgħu jinbdeu b'rata ta' 100 mg/siegħa u jiżdedu b'inkrementi ta' 100 mg/siegħa kull 30 minuta sa massimu ta' 400 mg/siegħa.
	Jum 15 (1,000 mg)	
Ċikli 2–6 jew 2–8	Day 1 (1,000 mg)	Jekk il-pazjent ikollu IRR ta' Grad 2 jew oghla matul l-infużjoni ta' qabel għati b'rata ta' 50 mg/siegħa. Ir-rata tal-infużjoni tista' tiġi miżjuda f'inkrementi ta' 50 mg/siegħa kull 30 minuta sa massimu ta' 400 mg/siegħa.
Manteniment	Kull xaharejn għal sentejn jew sal-progressjoni tal-marda (skont liema jseħh l-ewwel)	Jekk il-pazjent ikollu IRR ta' Grad 2 jew oghla matul l-infużjoni ta' qabel għati b'rata ta' 50 mg/siegħa. Ir-rata tal-infużjoni tista' tiġi miżjuda f'inkrementi ta' 50 mg/siegħa kull 30 minuta sa massimu ta' 400 mg/siegħa.

Tabella 6 Limfoma follikulari: Rata tal-infużjoni fuq perjodu qasir u rakkomandazzjonijiet f'każ li sehhet IRR mal-infużjoni ta' qabel

Ċiklu	Jum tat-trattament	Rata tal-infużjoni Għall-immaniġġjar ta' IRRs li jseħhu waqt l-infużjoni, irreferi għal "Immaniġġjar ta' IRRs".
Ċikli 2–6 jew 2–8	Jum 1 (1,000 mg)	Jekk ma sehhet l-ebda IRR ta' Grad ≥ 3 waqt Ċiklu 1: 100 mg/siegħa għal 30 minuta, imbagħad 900 mg/siegħa għal madwar 60 minuta.
Manteniment	Kull xahrejn għal sentejn jew sal-progressjoni tal-marda (skont liema jseħh l-ewwel)	Jekk sehħew IRR ta' Grad 1-2 b'sintomi li għadhom għaddejnin jew IRR ta' Grad 3 waqt l-infużjoni SDI preċedenti, agħti l-infużjoni li jmiss ta' obinutuzumab bir-rata standard (ara Tabella 5).

Immaniġġjar ta' IRRs (l-indikazzjonijiet kollha)

L-immaniġġjar tal-IRR għandu mnejn ikun jehtieg interruzzjoni temporanja, tnaqqis fir-rata tal-infużjoni, jew waqfien tal-kura ta' Gazyvaro kif spjegat taht (ara wkoll sezzjoni 4.4).

- Grad 4 (ta' periklu għall-ħajja): L-infużjoni għandha titwaqqaf u t-terapija għandha titwaqqaf b'mod permanenti.

- Grad 3 (severi): L-infużjoni għandha titwaqqaf b'mod temporanju u s-sintomi kkurati. Kif jgħaddu s-sintomi, l-infużjoni tista' terġa' tinbeda b'mhux aktar minn nofs ir-rata preċedenti (ir-rata li kienet qed tintuża meta seħħet l-IRR) u, jekk il-pazjent ma jkollu ebda sintomi ta' IRR, iż-żieda gradwali tar-rata tal-infużjoni tista' titkompla b'inkrementi u intervalli kif ikun xieraq għad-doża tal-kura (ara Tabelli 4-6). Għall-pazjenti b'CLL li qed jirċievu d-doża ta' Jum 1 (Ċiklu 1) maqsuma fuq jumejn, ir-rata tal-infużjoni ta' Jum 1 tista' terġa' tiġi miżjuda sa 25 mg/siegħa wara siegħa, iżda m'għandhiex tiżdied aktar.
L-infużjoni għandha titwaqqaf u t-terapija titwaqqaf b'mod permanenti jekk il-pazjent ikollu t-tieni okkorrenza ta' IRR ta' Grad 3.
- Grad 1-2 (ħfief sa moderati): Ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas u s-sintomi ikkurati. L-infużjoni tista' titkompla meta jgħaddu s-sintomi u, jekk il-pazjent ma jkollu l-ebda sintomi ta' IRR, iż-żieda gradwali tar-rata tal-infużjoni tista' titkompla b'inkrementi u intervalli kif ikun xieraq għad-doża ta' kura (ara Tabelli 4-6). Għall-pazjenti b'CLL li qed jirċievu id-doża ta' Jum 1 (Ċiklu 1) maqsuma fuq jumejn, ir-rata tal-infużjoni ta' Jum 1 tista' terġa' tiġi miżjuda sa 25 mg/siegħa wara siegħa, iżda m'għandhiex tiżdied aktar.

Immaniġġjar ta' IRRs li jseħħu waqt SDI

- Grad 4 (ta' periklu għall-ħajja): L-infużjoni għandha titwaqqaf u t-terapija għandha titwaqqaf b'mod permanenti.
- Grad 3 (severi): L-infużjoni għandha titwaqqaf b'mod temporanju u s-sintomi għandhom jiġu ttrattati. Kif jgħaddu s-sintomi, l-infużjoni tista' terġa' tinbeda b'mhux aktar minn nofs ir-rata preċedenti (ir-rata li kienet qed tintuża meta seħħet l-IRR) u mhux aktar minn 400 mg/siegħa. Jekk il-pazjent ikollu t-tieni IRR ta' Grad 3 wara li terġa' tinbeda l-infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf u t-terapija għandha titwaqqaf b'mod permanenti. Jekk il-pazjent ikun jista' jlesti l-infużjoni mingħajr aktar IRRs ta' Grad 3, l-infużjoni li jkun imiss għandha tingħata b'rata mhux oġhla mir-rata standard.
- Grad 1-2 (ħfief sa moderati): Ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas u s-sintomi għandhom jiġu ttrattati. L-infużjoni tista' titkompla meta jgħaddu s-sintomi u, jekk il-pazjent ma jkollu l-ebda sintomu ta' IRR, iż-żieda fir-rata tal-infużjoni tista' titkompla bl-inkrementi u l-intervalli kif ikun xieraq għad-doża tat-trattament (ara Tabelli 5-6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem kummerċjali u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati (jew imsemmija) b'mod ċar fil-fajl tal-pazjent.

Abbażi ta' analiżi f'sottogrupp b'limfoma follikulari mhux ittrattata minn qabel, l-effikaċja f'pazjenti b'riskju baxx ta' FLIPI (0-1) hija attwalment inkonklużiva (ara sezzjoni 5.1). L-għażla terapewtika għal dawn il-pazjenti għandha tikkunsidra bir-reqqa l-profil ta' sigurtà globali ta' Gazyvaro flimkien ma' kimoterapija u s-sitwazzjoni speċifika tal-pazjent.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina (ADRs - *adverse drug reactions*) osservati b'mod frekwenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Gazyvaro kienu IRRs, li fil-biċċa l-kbira seħħew waqt l-infużjoni tal-ewwel 1,000 mg. IRRs jistgħu jkunu relatati ma' sindrome ta' reħa ta' ċitokina li ġie rrapportat ukoll f'pazjenti ttrattati b'Gazyvaro. F'pazjenti b'CLL li rċeview il-miżuri kombinati għall-prevenzjoni ta' IRRs (kortikosteroid adegwat, analġeżiċi/antistaminiċi orali, ommissjoni ta' mediċini kontra l-pessjoni għolja fl-għodwa tal-ewwel infużjoni, u d-doża ta' Ċiklu 1 Jum 1 mogħtija fuq jumejn) kif

deskritt f' sezzjoni 4.2, kienet osservata inċidenza inqas ta' IRRs ta' kull Grad. Ir-rati ta' IRRs ta' Grad 3-4 (li kienu bbażati fuq numru relattivament żgħir ta' pazjenti) kienu simili qabel u wara li ġew implimentati miżuri ta' mitigazzjoni. Għandhom jiġu segwiti miżuri ta' mitigazzjoni biex jitnaqqsu IRRs (ara sezzjoni 4.2). L-inċidenza u s-severità ta' sintomi relatati mal-infużjoni naqsu sostanzjalment wara li ġiet infuża l-ewwel 1,000 mg, bil-biċċa l-kbira tal-pazjenti ma jkollhom l-ebda IRRs matul għoti sussegwenti ta' Gazyvaro (ara sezzjoni 4.8).

Fil-maġġoranza tal-pazjenti, irrispettivament mill-indikazzjoni, l-IRRs kienu ħfief sa moderati u setgħu jiġu mmanigġjati bi tnaqqis jew twaqqif temporanju tal-ewwel infużjoni, iżda IRRs severi u ta' periklu għal hajja li kienu jeħtieġu kura sintomatika ġew irrappurtati wkoll. L-IRRs klinikament jistgħu ma jingharfux minn reazzjonijiet allergiċi medjati mill-immunoglobulina E (IgE) (eż. anafilassi). Pazjenti b'piż ta' tumur kbir u/jew għadd kbir ta' limfoċiti fiċ-ċirkolazzjoni f' CLL [$> 25 \times 10^9/L$] jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' IRRs severi. Pazjenti b'indeboliment renali (CrCl < 50 mL/min) u pazjenti li għandhom kemm Skala Kumulattiva tal-Punteġġ tal-Marda (CIRS - *Cumulative Illness Rating Scale*) ta' > 6 kif ukoll CrCl < 70 mL/min għandhom riskju akbar ta' IRRs, inkluż IRRs severi (ara sezzjoni 4.8). Għall-immanigġjar ta' IRRs ara sezzjoni 4.2. Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata.

Il-pazjenti m'għandhomx jirċievu aktar infużjonijiet ta' Gazyvaro jekk ikollhom:

- sintomi respiratorji akuti ta' periklu għall-hajja,
- IRR ta' Grad 4 (i.e. ta' periklu għall-hajja) jew,
- it-tieni okkorrenza ta' IRR ta' Grad 3 (fit-tul/rikorrenti) (wara li l-ewwel infużjoni tinbeda mill-ġdid jew matul infużjoni sussegwenti).

Pazjenti b'kondizzjonijiet kardijaċi jew pulmonari eżistenti minn qabel għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni matul l-infużjoni u fil-perjodu ta' wara l-infużjoni. Waqt infużjonijiet fil-vini ta' Gazyvaro jista' jkun hemm pressjoni baxxa. Għalhekk, għandu jiġi kkunsidrat li ma tingħatax kura kontra l-pressjoni għolja għal 12-il siegħa qabel u matul kull infużjoni ta' Gazyvaro u għall-ewwel siegħa wara l-għoti. Pazjenti b'riskju akut ta' kriżi ipertensiva għandhom jiġu evalwati għall-benefiċċji u r-riskji li ma tingħatalhomx il-medicina kontra l-pressjoni għolja.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jseħħu b'mod immedjat (eż. anafilassi) u aktar tard (eż. marda tas-serum) kienu rappurtati f'pazjenti kkurati b'Gazyvaro. Jista' jkun diffiċli biex sensittività eċċessiva tiġi klinikament distinta minn IRRs. Is-sintomi ta' sensittività eċċessiva jistgħu jseħħu wara esponiment minn qabel u rari ħafna bl-ewwel infużjoni. Jekk ikun hemm suspett ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva waqt jew wara infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf u l-kura għandha titwaqqaf b'mod permanenti. Pazjenti b'sensittività eċċessiva magħrufa għal obinutuzumab m'għandhomx jiġu kkurati (ara sezzjoni 4.3).

Sindrome tal-lisi tat-tumur (TLS - *tumour lysis syndrome*)

TLS kienet irrappurtata b'Gazyvaro. Pazjenti kkunsidrati li għandhom riskju ta' TLS (eż. pazjenti b'piż ta' tumur kbir u/jew għadd għoli ta' limfoċiti fiċ-ċirkolazzjoni [$> 25 \times 10^9/L$] u/jew indeboliment renali [CrCl < 70 mL/min]) għandhom jirċievu profilassi. Profilassi għandha tikkonsisti minn idratazzjoni adegwata u għoti ta' urikostatiki (eż. allopurinol), jew alternattiva addattata bħal urate oxidase (eż. rasburicase), li tibda 12-24 siegħa qabel l-infużjoni ta' Gazyvaro skont Prattika Standard (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti kollha kkunsidrati li huma f'riskju għandhom jiġu ssorveljati b'attenzjoni matul il-jiem tal-bidu tal-kura b'enfasi speċjali fuq il-funzjoni tal-kliwi, u l-valuri tal-potassium u ta' uric acid. Għandhom jiġu segwiti kwalunkwe linji gwida addizzjonali skont il-prattika standard. Għall-kura ta' TLS, ikkoreġi l-anormalitajiet tal-elettroliti, immonitorja l-funzjoni tal-kliwi u l-bilanċ tal-fluwidi, u aġhti kura ta' appoġġ, inkluż dijalisi kif indikat.

Newtropsenija

Waqt kura b'Gazyvaro kienet irrappurtata newtropsenija severa u ta' periklu għall-ħajja inkluż newtropsenija bid-deni. Pazjenti li jkollhom newtropsenija għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib b'testijiet regolari tal-laboratorju sakemm ifiequ. Jekk ikun hemm bżonn ta' kura din għandha tingħata skont il-linji gwida lokali u għandu jiġi kkunsidrat l-ghoti ta' fatturi li jstimulaw il-kolonji ta' granulociti (G-CSF - *granulocyte-colony stimulating factors*). Kwalunkwe sinjal ta' infezzjoni fl-istess waqt għandu jiġi kkurat kif xieraq. F'każ ta' newtropsenija severa jew ta' periklu għall-ħajja għandu jiġi kkunsidrat ittardjar tad-doża. Huwa rakkomandat ħafna li pazjenti b'newtropsenija severa li ddum aktar minn ġimgħa jirċievu profilassi kontra l-mikrobi matul il-perjodu tal-kura sakemm ikun hemm titjib għal Grad 1 jew 2. Għandha tiġi kkunsidata ukoll profilassi antivirali u kontra l-moffa (ara sezzjoni 4.2). Tista' sseħħ newtropsenija b'bidu ttardjat (li seħħet >28 ġurnata wara t-tmiem tal-kura) jew newtropsenija fit-tul (li ddum aktar minn 28 ġurnata wara li tintemm/titwaqqaf il-kura). Pazjenti b'indeboliment renali (CrCl < 50 mL/min) għandhom riskju akbar ta' newtropsenija (ara sezzjoni 4.8).

Tromboċitopenija

Waqt kura b'Gazyvaro kienet osservata tromboċitopenija severa u ta' periklu għall-ħajja inkluż tromboċitopenija akuta (li sseħħ fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni). Pazjenti b'indeboliment renali (CrCl < 50 mL/min) għandhom riskju akbar ta' tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.8). Kienu rrappurtati wkoll avvenimenti emorraġiċi fatali f'Ċiklu 1 f'pazjenti kkurati b'Gazyvaro. Ma gietx stabbilita relazzjoni ċara bejn tromboċitopenija u avvenimenti emorraġiċi.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal tromboċitopenija, speċjalment matul l-ewwel ċiklu; għandhom isiru testijiet tal-laboratorju b'mod regolari sakemm l-avveniment jgħaddi, u f'każ ta' tromboċitopenija severa jew ta' periklu għall-ħajja għandu jiġi kkunsidrat ittardjar tad-doża. Trasfużjoni ta' prodotti tad-demem (i.e. trasfużjoni tal-plejtlits) skont il-prattika istituzzjonali għandha ssir skont il-gudizzju tat-tabib li qed jikkura. Għandu jiġi kkunsidrat ukoll l-użu ta' kwalunkwe terapija fl-istess waqt li possibilment jistgħu jaggravaw avvenimenti relatati ma' tromboċitopenija, bħal inibituri tal-plejtlits u sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem, speċjalment matul l-ewwel ċiklu.

Anormalitajiet fil-koagulazzjoni li jinkludu koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (DIC - disseminated intravascular coagulation)

F'pazjenti li kienu qed jirċievu Gazyvaro, DIC inklużi avvenimenti fatali giet irrappurtata fi studji kliniċi u waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-maġġoranza tal-każijiet kienu jinvolvu DIC mhux evidenti, fejn bidliet subkliniċi (asintomatiċi) fil-plejtlits u fil-parametri tal-koagulazzjoni tal-laboratorju seħħew fi żmien ġurnata sa jumejn wara l-ewwel infużjoni u ġeneralment għaddew b'mod spontanju fi żmien ġimgħa sa ġimagħtejn, mingħajr il-htieġa li titwaqqaf il-medicina jew ta' intervent speċifiku. F'xi każijiet, l-avvenimenti kienu assoċjati ma' IRRs u/jew TLS. Ma giet identifikat l-ebda fattur ta' riskju speċifiku fil-linja bażi għal DIC. Il-pazjenti ssuspettati li jkollhom DIC mhux evidenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib bil-parametri tal-koagulazzjoni li jinkludu l-plejtlits u osservazzjoni klinika għal sinjali jew sintomi ta' DIC evidenti. Gazyvaro għandu jitwaqqaf mal-ewwel bidu ta' DIC evidenti ssuspettata u għandu jinbeda trattament xieraq.

Aggravar ta' kondizzjonijiet tal-qalb eżistenti minn qabel

F'pazjenti li għandhom mard tal-qalb, seħħew aritmiji (bħal fibrillazzjoni tal-atriju u takiarritmija), angina pektoris, sindrome koronarju akut, infart mijokardijaku u insuffiċjenza tal-qalb meta kkurati b'Gazyvaro (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu bħala parti minn IRR u jistgħu jkunu fatali. Għalhekk pazjenti bi storja ta' marda tal-qalb għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Barra dan dawn il-pazjenti għandhom jiġu idratati b'attenzjoni sabiex tiġi evitata l-possibiltà ta' ammont żejjed ta' fluwidu.

Infezzjonijiet

Gazyvaro m'għandux jingħata fil-preżenza ta' infezzjoni attiva u għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' Gazyvaro f'pazjenti bi storja medika ta' infezzjonijiet rikorrenti jew kroniċi. Infezzjonijiet serji batterjali, fungali, u infezzjonijiet virali godda jew attivati mill-ġdid jistgħu jseħħu waqt u wara li tintemm it-terapija b'Gazyvaro. Kienu rrappurtati infezzjonijiet fatali.

Pazjenti (CLL) li għandhom kemm CIRS > 6 kif ukoll CrCl < 70 mL/min għandhom riskju akbar ta' infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet severi (ara sezzjoni 4.8). Fl-istudji dwar limfoma follikulari, kienet osservata inċidenza għolja ta' infezzjonijiet fil-fażijiet kollha tal-istudji, inkluż is-segwitu; bl-oġġla inċidenza osservata fil-fażi ta' manteniment. Matul il-fażi ta' segwitu, infezzjonijiet ta' Grad 3-5 huma osservati aktar f'pazjenti li rċevew Gazyvaro flimkien ma' bendamustine fil-fażi ta' induzzjoni.

Attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B

Attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B (HBV - *Hepatitis B virus*), li f'xi każijiet wasslet għall-epatite fulminanti, insuffiċjenza epatika u mewt, tista' sseħħ f'pazjenti kkurati b'antikorpi kontra CD20 inkluż Gazyvaro (ara sezzjoni 4.8). Ittestjar għall-HBV għandu jsir fil-pazjenti kollha qabel ma tinbeda l-kura b'Gazyvaro. Bħala minimu dan għandu jinkludi l-istat tal-antigen tas-superfiċje tal-epatite B (HbsAg - *hepatitis B surface antigen*) u l-istat tal-antikorp tal-qalba tal-epatite B (HbcAb - *hepatitis B core antibody*). Dawn jistgħu jiġu kumplementati b'markaturi oħra xierqa skont il-linji gwida lokali. Pazjenti b'marda attiva tal-epatite B m'għandhomx jiġu kkurati b'Gazyvaro. Pazjenti b'seroloġija pożittiva għall-epatite B għandhom jikkonsultaw esperti tal-mard tal-fwied qabel jibdwew il-kura u għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigġjati skont standards mediċi lokali biex tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite.

Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*)

Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML) kienet irrappurtata f'pazjenti kkurati b'Gazyvaro (ara sezzjoni 4.8). Id-dijanjozi ta' PML għandha tiġi kkunsidrata fi kwalunkwe pazjent li jkollu manifestazzjonijiet newroloġiċi osservati għall-ewwel darba jew bidliet f'dawk eżistenti minn qabel. Is-sintomi ta' PML mhumiex speċifiċi u jistgħu jvarjaw skont ir-reġjun tal-moħħ affettwat. Sintomi motorji b'sejbiet fl-apparat kortikospinali (eż. dgħufija fil-muskoli, paralisi u disturbi fis-sensi), anormalitajiet fis-sensi, sintomi ċerebellari, u difetti fil-kamp viżiv huma komuni. Jistgħu jseħħu xi sinjali/sintomi meqjusa bħala "kortikali" (eż. afasja jew diżorjentament viżiv-spazjali). L-evalwazzjoni ta' PML tinkludi, iżda mhix limitata għal, konsultazzjoni ma' newrologu, immaġini b'risonanza manjetika (MRI - *magnetic resonance imaging*) tal-moħħ, u titqiba lumbari (ittestjar tal-fluwidu ċerebrospinali għad-DNA tal-virus John Cunningham). Terapija b'Gazyvaro għandha titwaqqaf matul l-investigazzjoni għal PML potenzjali u għandha titwaqqaf għal kollox f'każ ta' PML ikkonfermata. Għandu jiġi kkunsidrat ukoll twaqqif jew tnaqqis ta' kull kimoterapija jew terapija immunosoppressiva fl-istess waqt. Il-pazjent għandu jiġi riferut għand newrologu għall-valutazzjoni u l-kura ta' PML.

Tilqim

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini virali ħajjin jew attenwati wara terapija b'Gazyvaro ma gietx studjata u tilqim b'vaċċini virali ħajjin mhux rakkomandat waqt il-kura u sal-irkupru taċ-ċelluli B.

Esponiment in utero għal obinutuzumab u tilqim ta' trabi b'vaċċini b'virus ħaj

Minhabba li jista' jkun hemm tnaqqis fiċ-ċelluli B fi trabi ta' ommijiet li ġew esposti għal Gazyvaro waqt it-tqala, it-trabi għandhom jiġu mmonitorjati għal tnaqqis fiċ-ċelluli B u tilqim b'vaċċini b'virus ħaj għandu jiġi pospost sakemm l-għadd taċ-ċelluli B tat-tarbija jirkupra. Is-sigurtà u ż-żmien meta għandu jsir it-tilqim għandhom jiġu diskussi mat-tabib tat-tarbija (ara sezzjoni 4.6).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni bejn mediċina u ohra, għalkemm twettqu sotto-studji limitati ta' interazzjoni bejn mediċina u ohra għal Gazyvaro ma' bendamustine, CHOP, fludarabine u cyclophosphamide (FC), u chlorambucil.

Ma jistax jiġi eskluż riskju ta' interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali ohra użati fl-istess waqt.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Obinutuzumab mhux sottostrat, inibitur, jew induttur tal-enzimi taċ-ċitokromju P450 (CYP450), enzimi uridine diphosphate glucuronyltransferase (UGT) u trasportaturi bħal glikoproteina p. Għalhekk, mhux mistennija interazzjoni farmakokinetika ma' prodotti mediċinali magħrufa li huma metabolizzati minn dawn is-sistemi ta' enzimi.

L-għoti flimkien ma' Gazyvaro ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' bendamustine, FC, chlorambucil jew fuq il-komponenti individwali ta' CHOP. Barra dan, ma kienx hemm effetti evidenti ta' bendamustine, FC, chlorambucil jew CHOP fuq il-farmakokinetika ta' Gazyvaro.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Tilqim b'vaċċini virali ħajjin mhux rakkomandat waqt il-kura u qabel ma jirkupraw iċ-ċelluli B minhabba l-effett immunosoppressiv ta' obinutuzumab (ara sezzjoni 4.4).

Il-kombinazzjoni ta' obinutuzumab ma' chlorambucil, bendamustine, CHOP jew CVP tista' iżżid ir-riskju ta' newtropenija (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura u għal 18-il xahar wara l-kura b'Gazyvaro.

Tqala

Studju dwar ir-riproduzzjoni f'xadini cynomolgus ma wera l-ebda evidenza ta' effetti tossiku fuq l-embijuni/feti jew effetti teratoġeniċi iżda wassal għal tnaqqis komplut tal-limfoċiti B fil-frieħ. L-għadd ta' ċelluli B reġa' lura għal-livelli normali fil-frieħ, u l-funzjoni immunoloġika reġgħet lura għan-normal fi żmien 6 xhur mit-twelid. Il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' obinutuzumab fil-frieħ kienu simili għal daww f'ommijiet f'jum 28 wara t-twelid, filwaqt li konċentrazzjonijiet fil-halib fl-istess jum kienu baxxi ħafna, li jissuggerixxi li obinutuzumab jgħaddi mill-plaċenta (ara sezzjoni 5.3). M'hemmx data dwar l-użu ta' obinutuzumab f'nisa tqal. Gazyvaro m'għandux jingħata lil nisa tqal sakemm il-benefiċċju possibbli ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali.

F'każ ta' esponiment waqt it-tqala, jista' jkun mistenni tnaqqis komplut taċ-ċelluli B fi trabi minhabba l-kwalitajiet farmakoloġiċi tal-prodott. Għandu jiġi kkunsidrat li tilqim b'vaċċini ħajjin jiġi pospost fi trabi ta' ommijiet li kienu esposti għal Gazyvaro waqt it-tqala sakemm il-livelli taċ-ċelluli B tat-tarbija jkunu fil-firxa normali (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Studji fl-animali wrew li obinutuzumab jintreħa fil-halib tas-sider (ara sezzjoni 5.3).

Peress li immunoglobulina G (IgG - *immunoglobulin G*) umana tintreħa fil-halib tas-sider tal-bniedem u l-potenzjal ta' assorbiment u ħsara lit-tarbija mhux magħruf, in-nisa għandhom jingħataw parir biex iwaqqfu t-treddigh waqt terapija b'Gazyvaro u għal 18-il xahar wara l-aħħar doża ta' Gazyvaro.

Fertilità

Ma sarux studji speċifiċi fl-annimali biex jevalwaw l-effett ta' obinutuzumab fuq il-fertilità. Ma kinux osservati effetti avversi fuq l-organi riproduttivi maskili u femminili fi studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti f'xadini cynomolgus (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Gazyvaro m'ghandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. IRRs huma komuni ħafna matul l-ewwel infużjoni ta' Gazyvaro, u pazjenti li jkollhom sintomi relatati mal-infużjoni għandhom jiġu avżati biex ma jsuqux u ma jhaddmux magni qabel is-sintomi jbattu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs - *adverse drug reactions*) minn provi kliniċi kienu identifikati waqt l-induzzjoni, manteniment u segwitu għal Limfoma mhux ta' Hodgkin indolenti (iNHL - *indolent Non Hodgkin lymphoma*) inkluża FL; matul il-kura u fil-visti ta' wara għal CLL fit-tliet studji kliniċi piviali:

- BO21004/CLL11 (N=781): Pazjenti b'CLL mhux ittrattata minn qabel
- BO21223/GALLIUM (N=1390): Pazjenti b'iNHL mhux ittrattata minn qabel (86% tal-pazjenti kellhom FL)
- GAO4753g/ GADOLIN (N=409): Pazjenti b'iNHL (81% tal-pazjenti kellhom FL) li ma kellhom l-ebda rispons għal jew li kellhom progressjoni matul jew sa 6 xhur wara trattament b'rituximab jew b'kors li fih rituximab.

Dawn il-provi investigaw Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil għal CLL u ma'bendamustine, CHOP jew CVP segwit minn Gazyvaro bħala terapija ta' manteniment għal iNHL. L-istudji BO21223/GALLIUM u GAO4753g/GADOLIN irregistraw pazjenti b'iNHL inkluż FL. Għalhekk, sabiex tiġi pprovduta l-aktar informazzjoni komprensiva dwar is-sigurtà, l-analiżi tal-ADRs pprezentati f'dan li ġej twettqet fuq il-popolazzjoni kollha tal-istudju (jiġifieri iNHL).

Tabella 7 tiġbor fil-qosor l-ADRs kollha inkluż dawk tal-istudji piviali (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM GAO4753g/GADOLIN) li seħhew b'incidenza oghla (differenza ta' $\geq 2\%$) meta mqabbel mal-grupp rilevanti ta' paragun f'mill-inqas studju piviali wieħed fi

- Pazjenti b'CLL li kienu qed jirċievu Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil imqabbel ma' chlorambucil waħdu jew rituximab flimkien ma' chlorambucil (studju BO21004/CLL11)
- Pazjenti b'iNHL mhux ittrattata minn qabel li kienu qed jirċievu Gazyvaro flimkien ma' kimoterapija (bendamustine, CHOP, CVP) segwit minn Gazyvaro bħala manteniment f'pazjenti li kisbu rispons, imqabbel ma' rituximab flimkien ma' kimoterapija segwit minn rituximab bħala manteniment f'pazjenti li kisbu rispons (studju BO21223/GALLIUM)
- Pazjenti b'iNHL li ma kellhom l-ebda rispons għal jew li kellhom progressjoni matul jew sa 6 xhur wara trattament b'rituximab jew b'kors li fih rituximab li kienu qed jirċievu Gazyvaro flimkien ma' bendamustine, segwit f'xi pazjenti minn Gazyvaro bħala manteniment, imqabbel ma' bendamustine waħdu (studju GAO4753g/ GADOLIN)

Il-incidenzi pprezentati fit-Tabella 7 (gradi kollha u Gradi 3-5) huma l-ogħla incidenza ta' dik l-ADR irrappurtata minn kwalunkwe wieħed mit-tliet studji.

Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), u rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel.

Tabella 7 Sommarju ta' ADRs irrappurtati f'pazjenti[#] li kienu qed jirċievu Gazyvaro + kimoterapija*

Klassi tas-sistemi u tal-organi Frekwenza	Kull Grad Gazyvaro + kimoterapija* (CLL, iNHL)segwit minn Gazyvaro bhala manteniment (iNHL)	Grad 3-5 [†] Gazyvaro + kimoterapija* (CLL, iNHL)segwit minn Gazyvaro bhala manteniment (iNHL)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Komuni hafna	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, sinožite [§] , infezzjoni fl-apparat tal-awrina, pulmonite [§] , herpes zoster [§] , nażofaringite	
Komuni	Herpes orali, rinite, faringite, infezzjoni fil-pulmun, influwenza	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, pulmonite, infezzjoni fil-pulmun, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, sinožite, herpes zoster
Mhux komuni	Attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B	Nażofaringite, rinite, influwenza, herpes orali
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		
Komuni	Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda, karċinoma taċ-ċelluli tal-baži	Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda, karċinoma taċ-ċelluli tal-baži
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Komuni hafna	Newtropsenja [§] , tromboċitopenija, anemija, lewkopenija	Newtropsenja, tromboċitopenija
Komuni	Newtropsenja bid-deni	Anemija, lewkopenija, newtropsenja bid-deni
Mhux komuni	Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa ^{##}	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Komuni	Sindrome tal-lisi tat-tumur, iperuriċemija, ipokalmija	Sindrome tal-lisi tat-tumur, ipokalmija
Mhux komuni		Iperuriċemija
Disturbi psikjatriċi		
Komuni hafna	Insomnija	
Komuni	Depressjoni, ansjetà	
Mhux komuni		Insomnija, depressjoni, ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża		
Komuni hafna	Ugigh ta' ras	
Mhux komuni		Ugigh ta' ras
Mhux magħrufa	Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva	
Disturbi fil-qalb		
Komuni	Fibrillazzjoni tal-atriju	Fibrillazzjoni tal-atriju
Disturbi vaskulari		
Komuni	Pressjoni għolja	Pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Komuni hafna	Sogħla [§]	
Komuni	Kongestjoni fl-immieher, rinoreja, ugigh orofaringali	
Mhux komuni		Sogħla, ugigh orofaringali
Disturbi gastrointestinali		
Komuni hafna	Dijarea, stitikezza [§]	
Komuni	Dispepsja, murliti, perforazzjoni gastrointestinali	Dijarea
Mhux komuni		Stitikezza, murliti
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Komuni hafna	Alopeċja, ħakk	

Klassi tas-sistemi u tal-organi Frekwenza	Kull Grad Gazyvaro + kimoterapija* (CLL, iNHL)segwit minn Gazyvaro bhala manteniment (iNHL)	Grad 3-5 [†] Gazyvaro + kimoterapija* (CLL, iNHL)segwit minn Gazyvaro bhala manteniment (iNHL)
Komuni	Ekżema	
Mhux komuni		Ħakk
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		
Komuni ħafna	Artralġja [§] , uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estremajiet	
Komuni	Uġiġħ muskoluskeletali fis-sider, uġiġħ fl-ghadam	Uġiġħ fl-estremajiet
Mhux komuni		Artralġja, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ muskoluskeletali fis-sider, uġiġħ fl-ghadam
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		
Komuni	Disurja, inkontinenza tal-awrina	
Mhux komuni		Disurja, inkontinenza tal-awrina
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Komuni ħafna	Deni, Astenja, għeja	
Komuni	Uġiġħ fis-sider	Deni, astenja, għeja
Mhux komuni		Uġiġħ fis-sider
Disturbi fis-sistema immunitarja		
Rari	Sindrome ta' reħa ta' ċitokina**	
Investigazzjonijiet		
Komuni	Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-dem, tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili, žieda fil-piż	Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-dem, tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili
Mhux komuni	Ipogammaglobulinemija	
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		
Komuni ħafna	IRRs	IRRs

[#] L-ogħla frekwenza osservata fil-provi biss hija rrapportata (ibbażata fuq studji BO21004/CLL mhux ittrattata minn qabel, BO21223/Inhl avanzata mhux ittrattata qabel u GAO4753g/iNHL li ma rrispondietx għal rituximab)

^{##} Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa (DIC - disseminated intravascular coagulation) inkluzi avvenimenti fatali, ġiet irrappurtata fi studji kliniċi u waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li kienu qed jirċievu Gazyvaro (ara sezzjoni 4.4)

[†]Ma kinux osservati reazzjonijiet avversi ta' Grad 5 b'differenza ta' $\geq 2\%$ bejn il-gruppi ta' kura

* Kimoterapija: Chlorambucil f'CLL; bendamustine, CHOP, CVP f'iNHL inkluzi FL

[§] osservata wkoll matul trattament ta' manteniment b'incidenza mill-inqas 2% oghla fil-grupp ta' Gazyvaro (BO21223)

**Abbazi ta' esponimenti waqt provi kliniċi f'FL u CLL

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'FL kien konsistenti mal-popolazzjoni globali ta' iNHL fiż-żewġ studji .

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

L-incidenzi ppreżentati fis-sezzjonijiet li ġejjin jekk jirreferu għal iNHL huma l-ogħla incidenza ta' dik l-ADR irrappurtata minn kwalunkwe studju piviali (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

L-istudju MO40597 kien imfassal biex jikkarakterizza l-profil tas-sigurtà ta' infużjonijiet fuq perjodu qasir (madwar 90 minuta) minn Ċiklu 2, f'pazjenti b'FL li ma kinitx ġiet ittrattata fil-passat (ara sezzjoni 5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi).

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Is-sintomi assoċjati ma' IRR irrappurtati l-aktar frekwenti ($\geq 5\%$) kienu dardir, rimettar, dijarea, uġiġħ ta' ras, sturdament , għeja, sirdat, deni, pressjoni baxxa, fwawar, pressjoni għolja, takikardija, qtugħ ta' nifs, u skomdu fis-sider . Sintomi respiratorji bħal bronkospazmu, irritazzjoni fil-laringi u fil-grizmejn, tharhir, edima fil-laringi u sintomi kardijaċi bħal fibrillazzjoni tal-atriju kienu irrappurtati wkoll (ara sezzjoni 4.4).

Lewkimja Limfoċitika Kronika

L-inċidenza ta' IRRs kienet oghla fil-grupp ta' Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil meta mqabbel mal-grupp ta' rituximab flimkien ma' chlorambucil. L-inċidenza ta' IRRs kienet ta' 66% bl-infuzjoni tal-ewwel 1,000 mg ta' Gazyvaro (20% tal-pazjenti kellhom IRR ta' Grad 3-4). Globalment, 7% tal-pazjenti kellhom IRR li wasslet għat-twaqqif ta' Gazyvaro. L-inċidenza ta' IRRs b'infużjonijiet sussegwenti kienet ta' 3% bit-tieni doża ta' 1,000 mg u ta' 1% wara dan. Ma kinux irrappurtati IRRs ta' Grad 3-5 wara l-ewwel infużjonijiet ta' 1,000 mg ta' Ċiklu 1.

F'pazjenti li rċewew il-miżuri rakkomandati għall-prevenzjoni ta' IRRs kif deskritt fis-sezzjoni 4.2, kien osservat tnaqqis fl-inċidenza ta' IRRs ta' kull Grad. Ir-rati ta' IRRs ta' Grad 3-4 (li sehhew f'relattivament ftit pazjenti) kienu simili qabel u wara li ġew implimentati miżuri ta' mitigazzjoni.

Limfoma Mhux ta' Hodgkin Indolenti inkluż Limfoma Follikulari

IRRs ta' Grad 3-4 sehhew fi 12% tal-pazjenti. F'Ċiklu 1, l-inċidenza globali ta' IRRs kienet oghla f'pazjenti li jirċievu Gazyvaro flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' pazjenti fil-grupp ta' paragun. F'pazjenti li jirċievu Gazyvaro flimkien ma' kimoterapija, l-inċidenza ta' IRRs kienet l-ogħla f'Jum 1 u naqset gradwalment b'infużjonijiet sussegwenti. Din it-tendenza ta' tnaqqis kompliet matul it-terapija ta' manteniment b'Gazyvaro waħdu. Wara Ċiklu 1 l-inċidenza ta' IRRs f'infużjonijiet sussegwenti kienet komparabbli bejn il-grupp ta' Gazyvaro u l-grupp rilevanti ta' paragun. B'mod globali, 4% tal-pazjenti kellhom reazzjoni relatata mal-infużjoni li wasslet għal twaqqif ta' Gazyvaro.

Infużjoni fuq Perjodu Qasir f'pazjenti b'Limfoma Follikulari

Fl-istudju MO40597 li jevalwa s-sigurtà ta' SDI, proporzjon akbar ta' pazjenti kellhom IRRs ta' kwalunkwe grad f'Ċiklu 2 meta mqabbel mal-proporzjon li kellhom IRRs wara infużjoni standard f'Ċiklu 2 fl-istudju BO21223 (10/99 [10.1%] vs. 23/529 [4.3%] rispettivament; IRRs attribwiti mill-investigatur lil kwalunkwe komponent tat-terapija tal-istudju). L-ebda pazjent ma kellu IRRs ta' Grad ≥ 3 wara SDI f'Ċiklu 2 f'MO40597; 3/529 (0.6%) kellhom IRRs ta' Grad ≥ 3 f'Ċiklu 2 fl-istudju BO21223. Is-sintomi u s-sinjali ta' IRRs kienu simili fiż-żewġ studji.

Ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni osservati fl-Istudju MO40597/GAZELLE huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 8.

Tabella 8 Infużjoni fuq Perjodu Qasir fl-Istudju MO40597/GAZELLE: Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni^a skont iċ-Ċiklu (Popolazzjoni li Tista' Tiġi Evalwata ghas-Sigurtà)

Grad ta' CTCAE	Ċ1 Globali (infużjoni standard)	Ċ1 ^b skont il-jum				Ċ2 ^c	Ċ3	Ċ4	Ċ5	Ċ6	Ċ7	Matul iċ-ċikli kollha ta' induzzjoni
		Jum 1	Jum 2 ^d	Jum 8	Jum 15							
Kull Grad	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%)
Grad ≥3	6/113 (5.3%)	5/113 (4.4%)	1/51 (2.0%)	0	0	0	0	0	1/107 (0.9%)	0	0	7/113 (6.2%)

Ċ=ċiklu; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Kriterji tat-Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi); IRR=*infusion related reaction* (reazzjoni relatata mal-infużjoni)

^a Reazzjoni relatata mal-infużjoni ddefinita bħala kwalunkwe avveniment li seħħ matul jew fi żmien 24 siegħa mit-tmiem tal-infużjoni tat-trattament tal-istudju li tqies mill-investigatur bħala li kien relatat ma' kwalunkwe komponent tat-terapija.

^b Ċ1 kien magħmul minn tliet infużjonijiet bir-rata tal-infużjoni standard, mogħtija f'intervalli ta' kull ġimgħa

^c Il-pazjenti rċewew infużjoni fuq perjodu qasir minn Ċ2 'il quddiem. Id-denominatur f'Ċ2 u iċ-ċikli sussegwenti jirrappreżenta n-numru ta' pazjenti li rċewew SDI f'dak iċ-ċiklu.

^d Pazjenti ttrattati b'bendamustine f'Ċiklu 1 Jum 2.

Newtopenija u infezzjonijiet

Lewkimja Limfoċitika Kronika

L-inċidenza ta' newtopenija kienet oġhla fil-grupp ta' Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil (41%) meta mqabbel mal-grupp ta' rituximab flimkien ma' chlorambucil bin-newtopenija tgħaddi wahedha jew bl-użu ta' fatturi li jstimolaw il-kolonji ta' granulociti. L-inċidenza ta' infezzjoni kienet ta' 38% fil-grupp ta' Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil u ta' 37% fil-grupp ta' rituximab flimkien ma' chlorambucil (b'avvenimenti ta' Grad 3-5 irrappurtati fi 12% u 14%, rispettivament u avvenimenti fatali rrappurtati f'< 1% fiż-żewġ gruppi ta' kura). Kienu rrappurtati wkoll każijiet ta' newtopenija fit-tul (2% fil-grupp ta' Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil u 4% fil-grupp ta' rituximab flimkien ma' chlorambucil) u newtopenija b'bidu ttardjat (16% fil-grupp ta' Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil u 12% fil-grupp ta' rituximab flimkien ma' chlorambucil) (ara sezzjoni 4.4).

Limfoma Mhux ta' Hodgkin Indolenti inkluż Limfoma Follikulari

Fil-grupp ta' Gazyvaro flimkien ma' kimoterapija, l-inċidenza ta' newtopenija ta' Grad 1-4 (50%) kienet oġhla meta mqabbla mal-grupp ta' paragon b'riskju akbar waqt il-perjodu ta' induzzjoni. L-inċidenza ta' newtopenija mtawwla u newtopenija b'bidu ttardjat kienet ta' 3% u 8% rispettivament. L-inċidenza ta' infezzjoni kienet ta' 81% fil-grupp ta' Gazyvaro flimkien ma' kimoterapija (b'avvenimenti ta' Grad 3-5 irrappurtati fi 22% tal-pazjenti u avvenimenti fatali rrappurtati fi 3% tal-pazjenti). Pazjenti li rċewew profilassi b'G-CSF kellhom rata aktar baxxa ta' infezzjonijiet ta' Grad 3-5 (ara sezzjoni 4.4).

Infużjoni fuq Perjodu Qasir f'pazjenti b'Limfoma Follikulari

Fl-istudju MO40597, li jevalwa s-sigurtà ta' SDI, newtopenija giet irrappurtata bħala avveniment avvers fi proporzjon oġhla ta' pazjenti meta mqabbel mal-istudju BO21223 li fih il-pazjenti rċewew infużjoni fuq perjodu standard 69/113 [61.1%] vs 247/595 [41.5%], rispettivament, matul l-induzzjoni. Il-medjan u l-medda tal-valuri tal-għadd ta' newtrofili kienu simili fiż-żewġ studji f'kull punt ta' żmien. Newtopenija bid-deni giet irrappurtata fi proporzjon simili ta' pazjenti f'MO40597 u

BO21223 (6/113 [5.3%] vs 31/595 [5.2%], rispettivamente). Infezzjoni ġiet irrappurtata b'mod inqas frekwenti f'MO40597 milli f'BO21223 (45/113 [39.8%] vs 284/595 [47.7%], rispettivamente).

Tromboċitopenija u avvenimenti emorraġiċi

Lewkimja Limfoċitika Kronika

L-inċidenza ta' tromboċitopenija kienet oġġla fil-grupp ta' Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil meta mqabbel mal-grupp ta' rituximab flimkien ma' chlorambucil (16% vs. 7%) speċjalment matul l-ewwel ċiklu. Erbgħa fil-mija tal-pazjenti kkurati b'Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil kellhom tromboċitopenija akuta (li seħhet fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni ta' Gazyvaro) (ara sezzjoni 4.4). L-inċidenza globali ta' avvenimenti emorraġiċi kienet simili fil-grupp ikkurat b'Gazyvaro u fil-grupp ikkurat b'rituximab. In-numru ta' avvenimenti emorraġiċi fatali kien bilanċjat bejn il-gruppi ta' kura; madankollu, l-avvenimenti kollha f'pazjenti kkurati b'Gazyvaro kienu rrappurtati f'Ċiklu 1. Ma kienux irrappurtati avvenimenti ta' tromboċitopenija ta' Grad 5. Ma ġietx stabbilita relazzjoni ċara bejn tromboċitopenija u l-avvenimenti emorraġiċi.

Limfoma Mhux ta' Hodgkin Indolenti inkluż Limfoma Follikulari

L-inċidenza ta' tromboċitopenija kienet ta' 15%. Tromboċitopenija seħhet b'mod aktar frekwenti f'Ċiklu 1 fil-grupp ta' Gazyvaro flimkien ma' kimoterapija. Tromboċitopenija li sseħħ matul jew 24 siegħa wara li tispicċa l-infużjoni (tromboċitopenija akuta) kienet osservata b'mod aktar frekwenti f'pazjenti fil-grupp ta' Gazyvaro flimkien ma' kimoterapija milli fil-grupp ta' paragon. L-inċidenza ta' avvenimenti emorraġiċi kienet simili fost il-gruppi kollha ta' trattament. Avvenimenti emorraġiċi u avvenimenti emorraġiċi ta' Grad 3-5 seħhew fi 12% u 4% tal-pazjenti, rispettivament. Filwaqt li avvenimenti emorraġiċi fatali seħhew f'inqas minn 1% tal-pazjenti; l-ebda wiehed mill-avvenimenti avversi fatali ma seħħ f'Ċiklu 1.

Infużjoni fuq Perjodu Qasir f'pazjenti b'Limfoma Follikulari

Fl-istudju MO40597, li jevalwa s-sigurtà ta' SDI, tromboċitopenija ġiet irrappurtata bħala avveniment avvers fi proporzjon oġġla ta' pazjenti meta mqabbel mal-istudju BO21223 li fih il-pazjenti rċevew infużjoni fuq perjodu standard (21/113 [28.6%] vs 63/595 [10.6%], rispettivament, matul l-indużzjoni). Il-medjan u l-medda tal-valuri tal-ghadd ta' plejtlits kienu simili fiż-żewġ studji f'kull punt ta' żmien. L-ebda avveniment ta' tromboċitopenija rrappurtat f'MO40597 ma kien assoċjat ma' fsada.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Lewkimja Limfoċitika Kronika

Fl-istudju piviali BO21004/CLL11, 46% (156 minn 336) tal-pazjenti b'CLL ikkurati b'Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil kellhom 75 sena jew aktar (età medjana kienet ta' 74 sena). Dawn il-pazjenti kellhom aktar avvenimenti avversi serji u avvenimenti avversi li jwasslu għall-mewt minn dawk il-pazjenti b'età < 75 sena.

Limfoma Mhux ta' Hodgkin Indolenti inkluż Limfoma Follikulari

Fl-istudji piviali (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) dwar iNHL, pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar kellhom aktar każijiet avversi serji u każijiet avversi li jwasslu għal waqfien tat-trattament jew mewt milli minn pazjenti b'età ta' < 65 sena.

Indeboliment renali

Lewkimja Limfoċitika Kronika

Fl-istudju piviali BO21004/CLL11, 27% (90 minn 336) tal-pazjenti ikkurati b'Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil kellhom indeboliment renali moderat ($\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$). Dawn il-pazjenti kellhom aktar avvenimenti avversi serji u avvenimenti avversi li jwasslu għall-mewt minn pazjenti b' CrCl ta' $\geq 50 \text{ mL/min}$ (ara sezzjoni 4.2, 4.4 u 5.2). Pazjenti b' CrCl ta' $< 30 \text{ mL/min}$ kienu esklużi mill-istudju (ara sezzjoni 5.1).

Limfoma Mhux ta' Hodgkin Indolenti inkluż Limfoma Follikulari

Fl-istudji piviali (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) dwar iNHL, 5% (35 minn 698) u 7% (14 minn 204) tal-pazjenti ttrattati b'Gazyvaro, rispettivament, kellhom indeboliment renali moderat ($\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$). Dawn il-pazjenti kellhom aktar avvenimenti avversi serji, avvenimenti avversi ta' Grad 3 sa 5 u avvenimenti avversi li jwasslu għal waqfien tat-trattament (pazjenti f'BO21223 biss) minn pazjenti b' CrCl ta' $\geq 50 \text{ mL/min}$ (ara sezzjoni 4.2 u 5.2). Pazjenti b' CrCl ta' $< 40 \text{ mL/min}$ kienu esklużi mill-istudji (ara sezzjoni 5.1).

Informazzjoni addizzjonali dwar is-sigurtà mill-esperjenza minn studji kliniċi

Aggravar ta' kondizzjonijiet tal-qalb eżistenti minn qabel

Każijiet ta' aritmiji (bħal fibrillazzjoni tal-atriju u takiarritmija), angina pectoris, sindrome akut tal-koronarji, infart mijokardijaku u insuffiċjenza tal-qalb seħħew meta kkurati b'Gazyvaro (ara sezzjoni 4.4). Dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu bħala parti minn IRR u jistgħu jkunu fatali.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Elevazzjoni temporanja fl-enzimi tal-fwied (aspartate aminotransferase [AST], alanine aminotransferase [ALT], alkaline phosphatase) kienu osservati ftit wara l-ewwel infużjoni ta' Gazyvaro.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' **rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Mhix disponibbli esperjenza ta' doża eċċessiva minn studji kliniċi fil-bnedmin. Fi studji kliniċi b'Gazyvaro, ingħataw doži li varjaw minn 50 mg sa u inkluż 2,000 mg f'kull infużjoni. L-inċidenza u l-intensità tar-reazzjonijiet avversi rrappurtati f'dawn l-istudji ma dehrux li huma dipendenti mid-doża.

Pazjenti li jkollhom doża eċċessiva għandhom iwaqqfu jew inaqqsu l-infużjoni tagħhom immedjatament u għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib. Għandha tiġi kkunsidrata l-htieġa għal monitoraġġ regolari tal-ġhadd ta' ċelluli tad-demmu u għal riskju akbar ta' infezzjonijiet waqt li l-pazjenti jkollhom nuqqas ta' ċelluli B.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali,
Kodiċi ATC: L01FA03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Obinutuzumab huwa antikorp rikombinanti monoklonali umanizzat glycoengineered Tip II kontra CD20 tal-isotip IgG1. Huwa jimmira speċifikament iċ-ċirku ekstraċellulari tal-antigen CD20 transmembraniku fuq il-wiċċ ta' limfoċiti pre-B u B maturi mhux malinni u malinni, iżda mhux dak fuq ċelluli staminali ematopoetiċi, ċelluli pro-B, ċelluli normali tal-plażma jew tessuti normali ieħor. Glycoengineering tal-parti Fc ta' obinutuzumab tirriżulta f'affinità oghla għar-riċetturi FcγRIII fuq iċ-ċelluli ta' rispons immuni bħal ċelluli qattela naturali (NK - *natural killer*), makrofagi u monoċiti meta mqabbel ma' antikorpi mhux glycoengineered.

Fi studji mhux kliniċi, obinutuzumab jikkaguna mewta diretta taċ-ċelluli u jwassal għal ċitotossicità ċellulari dipendenti mill-antikorpi (ADCC - *antibody dependent cellular cytotoxicity*) u fagoċitosi ċellulari dipendenti mill-antikorpi (ADCP - *antibody dependent cellular phagocytosis*) permezz ta' reklutaġġ ta' ċelluli ta' rispons immuni pożittivi għal FcγRIII. Barra dan, *in vivo*, obinutuzumab jikkaguna grad baxx ta' ċitotossicità dipendenti fuq il-komplement (CDC - *complement dependent cytotoxicity*). Imqabbel mal-antikorpi tat-Tip I, obinutuzumab, antikorp tat-Tip II, huwa kkaratterizzat minn induzzjoni msaħħa ta' mewta diretta taċ-ċelluli bi tnaqqis fl-istess waqt f'CDC b'doża ekwivalenti. Obinutuzumab, bħala antikorp glycoengineered, huwa kkaratterizzat minn ADCC u ADCP imsaħħa meta mqabbel ma' antikorpi mhux glycoengineered b'doża ekwivalenti. F'mudelli ta' annimali obinutuzumab wassal għal tnaqqis qawwi ta' ċelluli B u effikaċja kontra t-tumuri.

Fl-istudju kliniku piviali f'pazjenti b'CLL (BO21004/CLL11), 91% (40 minn 44) tal-pazjenti li setgħu jiġu evalwati kkurati b'Gazyvaro kellhom nuqqas ta' ċelluli B (definit bħala għadd ta' ċelluli B $CD19^+ < 0.07 \times 10^9/L$) fl-aħħar tal-perjodu ta' kura u baqgħu hekk matul l-ewwel 6 xhur ta' segwitu. Irkupru taċ-ċelluli B kien osservat fi żmien 12-18-il xahar ta' segwitu f'35% (14 minn 40) tal-pazjenti mingħajr marda progressiva u fi 13% (5 minn 40) ta' dawk b'marda progressiva.

Fl-istudju kliniku piviali f'pazjenti b'iNHL (GAO4753/GADOLIN), 97% (171 minn 176) tal-pazjenti tttrattati b'Gazyvaro li setgħu jiġu evalwati kellhom nuqqas ta' ċelluli B fl-aħħar tal-perjodu ta' trattament, u 97% (61 minn 63) baqgħu b'dan in-nuqqas għal aktar minn 6 xhur wara l-aħħar doża. Irkupru taċ-ċelluli B kien osservat fi żmien 12-18-il xahar ta' segwitu fi 11% (5 minn 46) tal-pazjenti li setgħu jiġu evalwati.

Effikaċja klinika u sigurtà

Lewkimja Limfoċitika Kronika

Twettaq studju kliniku ta' Fażi III internazzjonali, multiċentriku, open label, randomised, b'żewġ stadji u bi tliet gruppi (BO21004/CLL11) li investiga l-effikaċja u s-sigurtà ta' Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil (GClb) imqabbel ma' rituximab flimkien ma' chlorambucil (RClb) jew chlorambucil (Clb) waħdu f'pazjenti b'CLL li ma kinux ikkurati qabel b'komorbiditajiet.

Qabel iddaħħlu fl-istudju, il-pazjenti ried ikollhom CD20+ CLL dokumentata, u waħda jew iż-żewġ miżuri li ġejjin ta' kondizzjonijiet mediċi fl-istess waqt: punteġġ ta' komorbidità (CIRS - *Cumulative Illness Rating Scale*) ta' aktar minn 6 jew funzjoni renali mnaqqsa kif imkejjet b'CrCl < 70 mL/min. Pazjenti b'funzjoni epatika inadegwata (Istitut Nazzjonali tal-Kanċer - Kriterji ta' Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi skont testijiet tal-funzjoni tal-fwied ta' Grad 3 (AST, ALT $> 5 \times$ ULN għal $> \text{gimagnetj}$; bilirubina $> 3 \times$ ULN) u funzjoni renali inadegwata (CrCl < 30 mL/min)) kienu esklużi. Pazjenti b'punteġġ ta' indeboliment ta' organu/sistema

individwali wiehed/wahda jew aktar ta' 4 kif evalwat mid-definizzjoni CIRS, eskluż l-ghajnejn, il-widnejn, l-imnieher, is-sistema tal-organi tal-grizmejn u laringi, kienu esklużi.

Total ta' 781 pazjent kienu randomised 2:2:1 biex jirċievu Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil, rituximab flimkien ma' chlorambucil jew chlorambucil wahdu. Stadju 1a qabbel Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil ma' chlorambucil wahdu f'356 pazjent u Stadju 2 qabbel Gazyvaro flimkien ma' chlorambucil ma' rituximab flimkien ma' chlorambucil f'663 pazjenti.

Fil-magġoranza tal-pazjenti, Gazyvaro ingħata fil-vini bħala doża tal-bidu ta' 1,000 mg mogħtija f'Jum 1, Jum 8 u Jum 15 tal-ewwel ċiklu ta' kura. Sabiex titnaqqas ir-rata ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni fil-pazjenti, giet implimentata emenda u 140 pazjent irċeview l-ewwel doża ta' Gazyvaro mogħtija fuq jumejn (Jum 1 [100 mg] u Jum 2 [900 mg]) (ara sezzjoni 4.2 u 4.4). Għal kull ċiklu ta' kura sussegwenti (Ċikli 2 sa 6), il-pazjenti rċeview Gazyvaro 1,000 mg f'Jum 1 biss. Chlorambucil ingħata b'mod orali b'doża ta' 0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem f'Jum 1 u Jum 15 taċ-ċikli kollha ta' kura (1 sa 6).

Id-*data* demografika u l-karatteristiċi fil-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta' kura. Il-magġoranza tal-pazjenti kienu Kawkasi (95%) u rġiel (61%). L-età medjana kienet ta' 73 sena, b'44% b'età ta' 75 sena jew akbar. Fil-linja bażi, 22% tal-pazjenti kellhom Binet Stadju A, 42% kellhom Binet Stadju B u 36% kellhom Binet Stadju Ċ.

Il-punteġġ ta' komorbidità medjan kien ta' 8 u 76% tal-pazjenti rreġistrati kellhom punteġġ ta' komorbidità ta' aktar minn 6. CrCl medjana stmata kienet ta' 62 mL/min u 66% tal-pazjenti kollha kellhom CrCl < 70 mL/min. Tnejn u erbghin fil-mija tal-pazjenti rreġistrati kellhom kemm CrCl < 70 mL/min kif ukoll punteġġ ta' komorbidità ta' > 6. Erbgħa u tletin fil-mija tal-pazjenti kienu rreġistrati fuq il-punteġġ ta' komorbidità biss, u 23% tal-pazjenti kienu rreġistrati b'funzjoni renali indebolita biss.

L-aktar kondizzjonijiet mediċi eżistenti fl-istess waqt irrappurtati bl-aktar mod frekwenti (bl-użu ta' *cut off* ta' 30% jew ogħla), fis-sistemi tal-ġisem MedDRA huma: Disturbi vaskulari (73%), Disturbi fil-qalb (46%), disturbi gastrointestinali (38%), Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni (40%), Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinara (38%) Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi (33%).

Ir-riżultati tal-effikaċja għal pazjenti b'CLL mhux ittrattata minn qabel huma miġbura fil-qosor f'Tabella 9. Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression free survival*) u s-Sopravivenza Globali (OS - *Overall Survival*) huma murija f'Figuri 1-4.

Tabella 9 Sommarju tal-effikaċja minn studju BO21004/CLL11

	Stadju 1a		Stadju 2	
	Chlorambucil N=118	Gazyvaro + chlorambucil N= 238	Rituximab + chlorambucil N= 330	Gazyvaro + chlorambucil N= 333
	Żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 22.8 xhur ^g		Żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 18.7 xhur ^g	
Punt finali primarju				
PFS evalwata mill-investigatur (PFS-INV)^a				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	96 (81.4%)	93 (39.1%)	199 (60.3%)	104 (31.2%)
Żmien medjan sal-avveniment (xhur)	11.1	26.7	15.2	26.7
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.18 [0.13; 0.24]		0.39 [0.31; 0.49]	
Valur p (test Log-Rank, stratifikat ^b)	< 0.0001		< 0.0001	
Punti finali sekondarji ewlenin				
PFS evalwata minn IRC (PFS-IRC)^a				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	90 (76.3%)	89 (37.4%)	183 (55.5%)	103 (30.9%)
Żmien medjan sal-avveniment (xhur)	11.2	27.2	14.9	26.7
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.19 [0.14; 0.27]		0.42 [0.33; 0.54]	
Valur p (test Log-Rank, stratifikat ^b)	< 0.0001		< 0.0001	
Rata ta'rispons fit-tmiem tal-kura				
Numru ta' pazjenti inklużi fl-analizi	118	238	329	333
Dawk li rrispondew (%)	37 (31.4%)	184 (77.3%)	214 (65.0%)	261 (78.4%)
Dawk li ma rrispondewx (%)	81 (68.6%)	54 (22.7%)	115 (35.0%)	72 (21.6%)
Differenza fir-rata ta' rispons, (CI ta' 95%)	45.95 [35.6; 56.3]		13.33 [6.4; 20.3]	
Valur p (Test Chi-squared)	< 0.0001		0.0001	
Nru ta' dawk li rrispondew b'mod komplut ^c (%)	0 (0.0%)	53 (22.3%)	23 (7.0%)	69 (20.7%)
Remissjoni molekulari fit-tmiem tal-kura^d				
Numru ta' pazjenti inklużi fl-analizi	90	168	244	239
Negattivi għal MRD ^e (%)	0 (0%)	45 (26.8%)	6 (2.5%)	61 (25.5%)
Pożittivi għal MRD ^f (%)	90 (100%)	123 (73.2%)	238 (97.5%)	178 (74.5%)
Differenza fir-rati ta' MRD, (CI ta' 95%)	26.79 [19.5; 34.1]		23.06 [17.0; 29.1]	
Sopravivenza minghajr avveniment				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	103 (87.3%)	104 (43.7%)	208 (63.0 %)	118 (35.4 %)
Żmien medjan sal-avveniment (xhur)	10.8	26.1	14.3	26.1
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.19 [0.14; 0.25]		0.43 [0.34; 0.54]	
Valur p (test Log-Rank, stratifikat ^b)	< 0.0001		< 0.0001	
Żmien sa terapija ġdida kontra l-lewkimja				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	65 (55.1%)	51 (21.4%)	86 (26.1%)	55 (16.5%)
Żmien medjan sal-avveniment (xhur)	14.8	NR	30.8	NR
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.24 [0.16; 0.35]		0.59 [0.42; 0.82]	
Valur p (test Log-Rank, stratifikat ^b)	< 0.0001		< 0.0018	

	Stadju 1a		Stadju 2	
	Chlorambucil N=118	Gazyvaro + chlorambucil N= 238	Rituximab + chlorambucil N= 330	Gazyvaro + chlorambucil N= 333
	Żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 22.8 xhur ^g		Żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 18.7 xhur ^g	
Sopravivenza globali				
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	57 (48.3%)	93 (39.1%)	147 (44.5%)	121 (36.3%)
Żmien medjan sal-avveniment (xhur)	66.7	NR	73.1	NR
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.68 [0.49; 0.94]		0.76 [0.60; 0.97]	
Valur p (test Log-Rank, stratifikat ^b)	0.0196		0.0245	

IRC: Kumitat ta' Analizi Indipendenti; PFS: sopravivenza mingħajr progressjoni; HR: Proporzjon ta' Periklu, CI: Intervalli ta' Kunfidenza, MRD: Marda Residwa Minima, NR = Ma ntlahaqx

^a Definit bhala ż-żmien mir-randomisation sal-ewwel okkorrenza ta' progression, rikaduta jew mewt minn kwalunkwe kawża kif evalwat mill-investigatur

^b stratifikat skont l-istadju Binet fil-linja bażi

^c Inkluz 11-il pazjent fil-grupp GClb b'rispons komplut b'irkupru tal-mudullun mhux komplut

^d Demm u mudullun ikkombinati

^e Negattività għal MRD huwa definit bhala riżultat taħt 0.0001

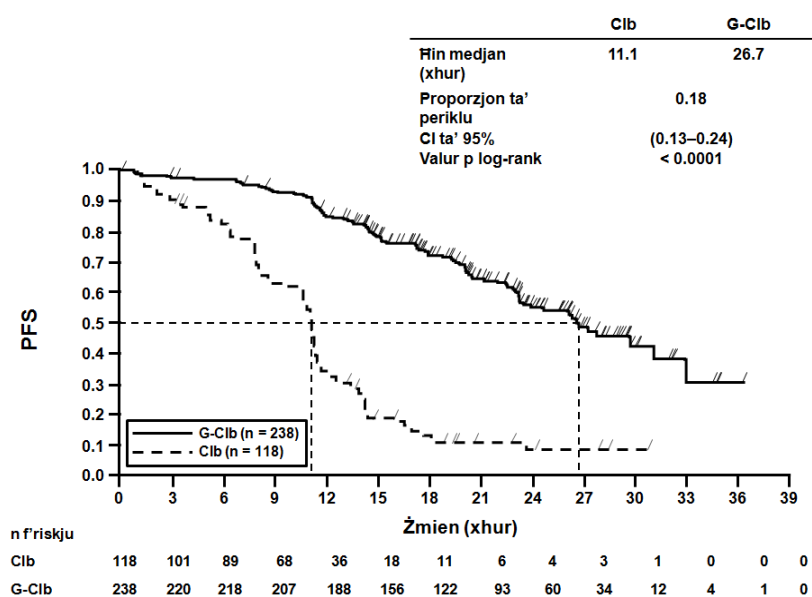
^f Jinkludi pazjenti pożittivi għal MRD u pazjenti li kellhom progressjoni jew mietu qabel it-tmiem tal-kura

^g Id-data taż-żmien medjan ta' osservazzjoni għas-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) tikkorrispondi għal 62.5 xhur ta' żmien medjan ta' osservazzjoni fi Stadju 1a u għal 59.4 xhur ta' żmien medjan ta' osservazzjoni fi Stadju 2.

Riżultati tal-analizi tas-sottogrupp

Riżultati tal-analizi tas-sottogrupp tas-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression free survival*) (i.e. sess, età, stadji Binet, CrCl, puntegg CIRS, beta2-microglobulin, stat IGVH, anormalitajiet tal-kromożomi, għadd ta' limfociti fil-linja bażi) kienu konsistenti mar-riżultati osservati fil-popolazzjoni globali b'Intenzjoni ta' Kura. Ir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew ta' mewt kien imnaqqas fil-grupp ta' GClb meta mqabbel mal-gruppi ta' RClb u Clb fis-sottogruppi kollha minbarra fis-sottogrupp ta' pazjenti bi tnehhija ta' 17p. Fis-sottogrupp żgħir ta' pazjenti bi tnehhija ta' 17p, kienet osservata biss xejra pożittiva meta mqabbel ma' Clb (HR=0.42, p=0.0892); ma kien osservat l-ebda benefiċċju meta mqabbel ma' RClb. Għas-sottogruppi, tnaqqis fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt varja minn 92% sa 58% għal GClb kontra Clb u 72% sa 29% għal GClb kontra RClb.

Figura 1 Kurva Kaplan-Meier tal-PFS evalwata mill-Investigatur mill-Istadju 1a f'pazjenti b'CLL (Studju BO21004/CLL11)



CI, intervall ta' kunfidenza; PFS, sopravivenza mingħajr progressjoni

Figura 2 Kurva Kaplan-Meier tal-OS mill-Istadju 1a f'pazjenti b'CLL (Studju BO21004/CLL11)

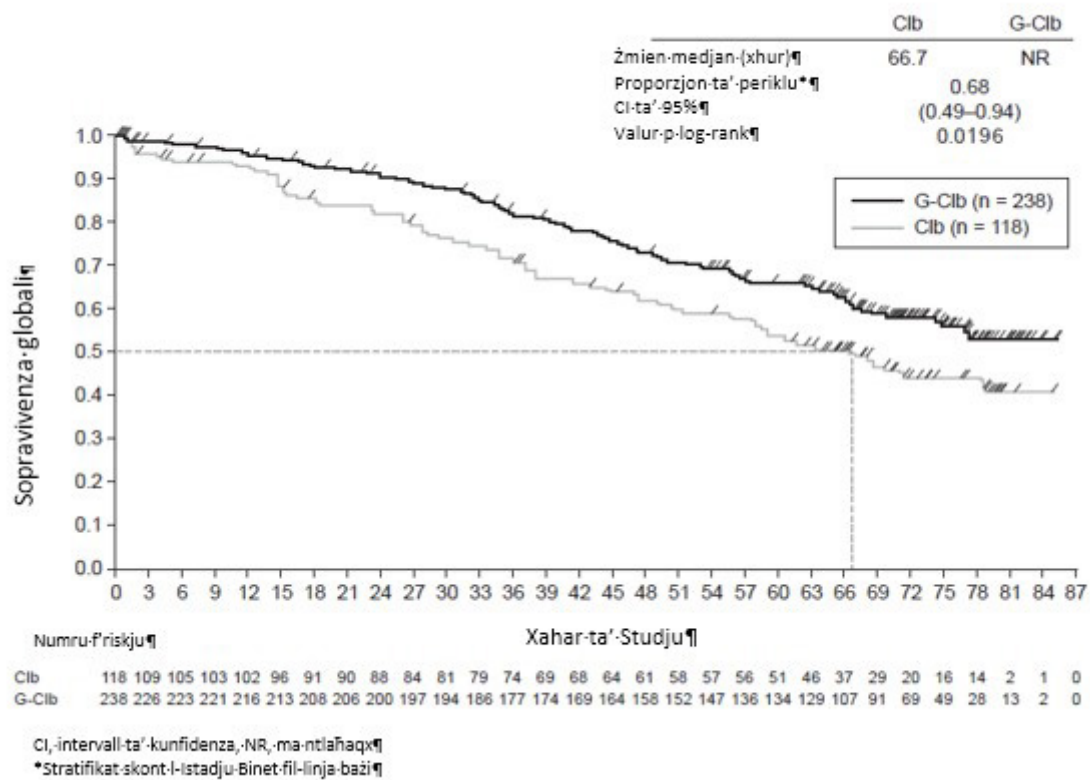


Figura 3 Kurva Kaplan-Meier tal-PFS evalwata mill-investigatur mill-Istadju 2 f'pazjenti b'CLL (Studju BO21004/CLL11)

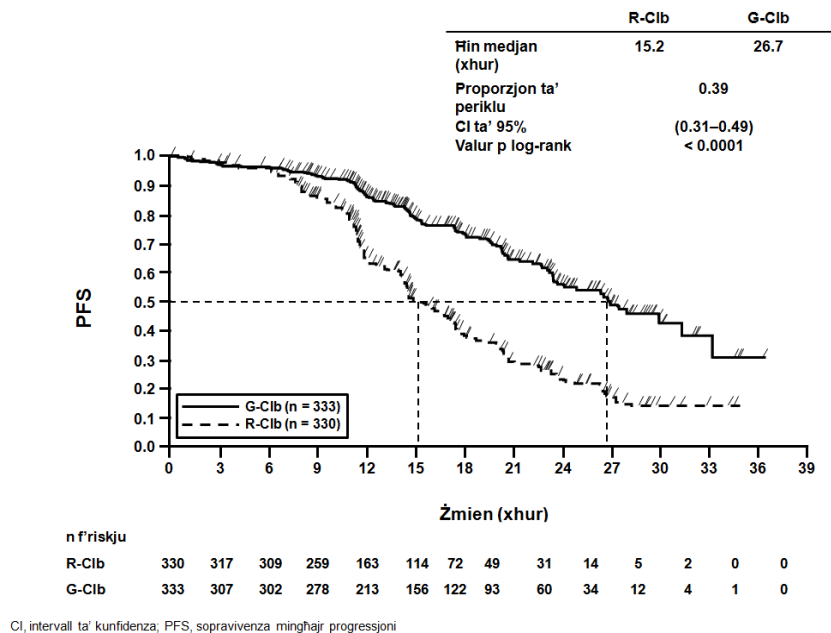
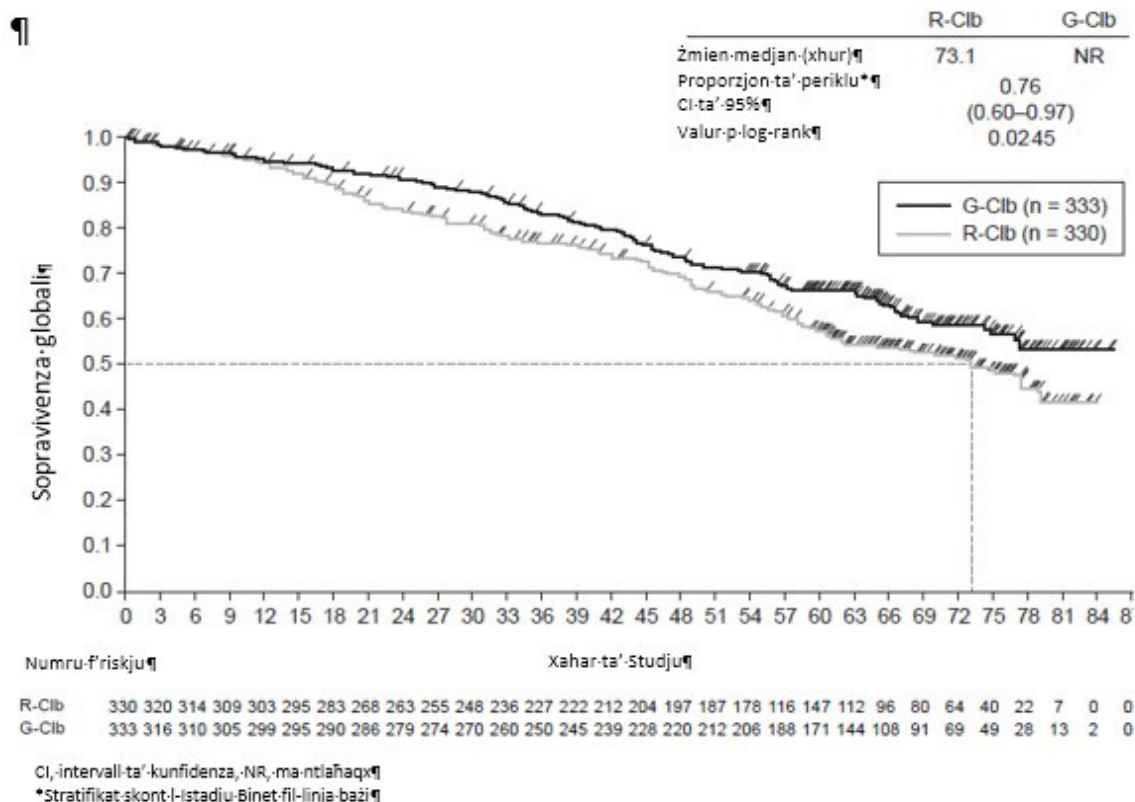


Figura 4 Kurva Kaplan-Meier tal-OS minn Stadju 2 f'pazjenti b'CLL (Studju BO21004/CLL11)



Kwalità tal-hajja

Fil-kwestjonarji QLQC30 u QLQ-CLL-16 li saru matul il-perjodu ta' kura, ma kienet osservata l-ebda differenza sostanzjali fi kwalunkwe wiehed mis-sottoskali. *Data* waqt segwitu, speċjalment għall-grupp ta' chlorambucil wahdu, hija limitata. Madankollu, sal-lum ma ġew identifikati l-ebda differenzi notevoli fil-kwalità tal-hajja waqt is-segwitu.

Valutazzjonijiet tal-kwalità tal-hajja relatati mas-saħħa, speċifiki għall-għeja matul il-perjodu ta' kura, ma juru l-ebda differenza statistikament sinifikanti li tissuggerixxi li ż-żieda ta' Gazyvaro mal-kors ta' chlorambucil ma żżidx l-esperjenza ta' għeja għall-pazjenti.

Limfoma follikulari

Limfoma follikulari mhux ittrattata minn qabel (studju BO21223/GALLIUM)

Fi studju kliniku ta' fażi III, *open label*, b'aktar minn ċentru wiehed u randomised (BO21223/GALLIUM), ġew evalwati 1202 pazjent b'FL avanzata ta' Grad 1-3a (marda fi stadju II b'massa kbira, stadju III/IV) mhux ittrattata minn qabel. Pazjenti b'FL ta' Grad 3b kienu esklużi mill-istudju. Il-pazjenti kienu randomised 1:1 biex jirċievu Gazyvaro (n=601 pazjent) jew rituximab (n=601 pazjent) flimkien ma' kimoterapija (bendamustine, CHOP jew CVP), segwit minn manteniment b'Gazyvaro jew rituximab f'pazjenti li kisbu rispons komplut jew parzjali.

Gazyvaro ingħata bħala infużjoni fil-vini bħala doża ta' 1,000 mg f'Jiem 1, 8 u 15 ta' Ċiklu 1, u f'Jum 1 ta' ċikli sussegwenti. B'kollox, ingħataw sitt ċikli ta' Gazyvaro (kull 28 jum) flimkien ma' sitt ċikli ta' bendamustine, u total ta' tmien ċikli ta' Gazyvaro (kull 21 jum) ingħataw flimkien ma' sitt ċikli ta' CHOP jew tmien ċikli ta' CVP. Gazyvaro ngħata qabel il-kimoterapija. Bendamustine ngħata fil-vini f'Jiem 1 u 2 għaċ-ċikli ta' trattament kollha (Ċikli 1-6) b'doża ta' 90 mg/m²/jum meta ngħata flimkien ma' Gazyvaro. Ingħata dożaġġ standard ta' CHOP u CVP. Wara Ċikli 6-8, flimkien ma' kimoterapija, il-pazjenti li rrispondew irċievew terapija ta' manteniment b'Gazyvaro kull xaharejn sal-progressjoni tal-marda jew sa sentejn.

Id-data demografika u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-popolazzjoni ta' pazjenti kienu bbalanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta' trattament; età medjana kienet ta' 59 sena, 81% kienu Kawkasi, 53% kienu nisa, 79% kellhom punteġġ FLIPI ta' ≥ 2 u 7% kellhom marda fi Stadju II (massa kbira), 35% kellhom marda fi Stadju III u 57% kellhom marda fi Stadju IV, 44% kellhom marda b'massa kbira (> 7 ċm), 34% kellhom tal-anqas sintomu B wiehed fil-linja bażi u 97% kellhom stat ta' prestazzjoni ta' ECOG ta' 0-1 fil-linja bażi. Sebgha u ħamsin fil-mija rċevew bendamustine, 33% irċevew CHOP, u 10% irċevew kimoterapija CVP.

Riżultati tal-effikaċja għall-pazjenti b'FL mhux ittrattata minn qabel huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 10. Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) huma murija fil-Figura 5.

Tabella 10 Sommarju tal-effikaċja f'pazjenti b'FL mhux ittrattata minn qabel mill-istudju BO21223/GALLIUM

	Rituximab + Kimoterapija segwit minn rituximab bhala manteniment N=601	Gazyvaro + Kimoterapija segwit minn Gazyvaro bhala manteniment N=601
<i>Punt finali primarju</i>		
Analizi primarja tal-PFS evalwata mill-investigatur^s (PFS-INV)		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	144 (24.0%)	101 (16.8%)
HR [CI ta' 95%]	0.66 [0.51, 0.85]	
Valur p (test Log-Rank, stratifikat*)	0.0012	
Stima ta' PFS ta' 3 snin [%] [CI ta' 95%]	73.3 [68.8, 77.2]	80.0 [75.9, 83.6]
Analizi finali tal-PFS-INV^{s§}		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	244 (40.6%)	206 (34.3%)
HR [CI ta' 95%]	0.77 [0.64, 0.93]	
Valur p (test Log-Rank, stratifikat*)	0.0055	
Stima ta' PFS ta' 3 snin [%] [CI ta' 95%]	75.5 [71.8, 78.9]	82.4 [79.0, 85.3]
Stima ta' PFS ta' 7 snin [%] [CI ta' 95%]	55.7 [51.3, 59.9]	63.4 [59.0, 67.4]

	Rituximab + Kimoterapija segwit minn rituximab bhala manteniment N=601	Gazyvaro + Kimoterapija segwit minn Gazyvaro bhala manteniment N=601
Punti Finali Ewlenin		
Analizi primarja tal-PFS evalwata minn IRC (PFS-IRC)		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	125 (20.8%)	93 (15.5%)
HR [CI ta' 95%]	0.71 [0.54, 0.93]	
Valur p (test Log-Rank, stratifikat*)	0.0138	
Analizi primarja taż-żmien sat-terapija li jmiss kontra l-limfoma[#]		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	111 (18.5%)	80 (13.3%)
HR [CI ta' 95%]	0.68 [0.51, 0.91]	
Valur p (test Log-Rank, stratifikat*)	0.0094	
Analizi primarja tas-Sopravivenza Globali[#]		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	46 (7.7%)	35 (5.8%)
HR [CI ta' 95%]	0.75 [0.49, 1.17] [¶]	
Valur p (test Log-Rank, stratifikat*)	0.21 [¶]	
Analizi finali tas-Sopravivenza Globali^{§§}		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	86 (14.3%)	76 (12.6%)
HR [CI ta' 95%]	0.86 [0.63, 1.18]	
Valur p (test Log-Rank, stratifikat*)	0.36	
Analizi primarja tar-Rata ta' Rispons Globali** fi Tmiem l-Induzzjoni[‡] (CT, evalwata mill-investigatur)[#]		
Dawk li rrispondew (%) (CR, PR)	522 (86.9%)	532 (88.5%)
Differenza fir-rata ta' rispons (%) [CI ta' 95%]	1.7% [-2.1%, 5.5%]	
Valur p (Test Cochran-Mantel-Haenszel)	0.33	
Rispons Komplut (CR)	143 (23.8%)	117 (19.5%)
Rispons Parzjali (PR)	379 (63.1%)	415 (69.1%)

IRC: Kumitat ta' Analizi Indipendenti; PFS: sopravivenza minghajr progressjoni; HR: Proporzjon ta' Periklu; CI: Intervalli ta' Kunfidenza

* Fatturi ta' stratifikazzjoni kienu l-kors ta' kimoterapija, grupp ta' riskju FLIPI għal limfoma follikulari, reġjun ġeografiku

[§] Livell ta' sinifikanza f'din l-analizi interim tal-effikaċja/analizi primarja: 0.012, data ta' meta waqfet tingabar id-data 31 ta' Jannar 2016, żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 34/35 xahar

^{§§} Analizi finali, data ta' meta waqfet tingabar id-data 30 ta' Lulju 2021, żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 94 xahar

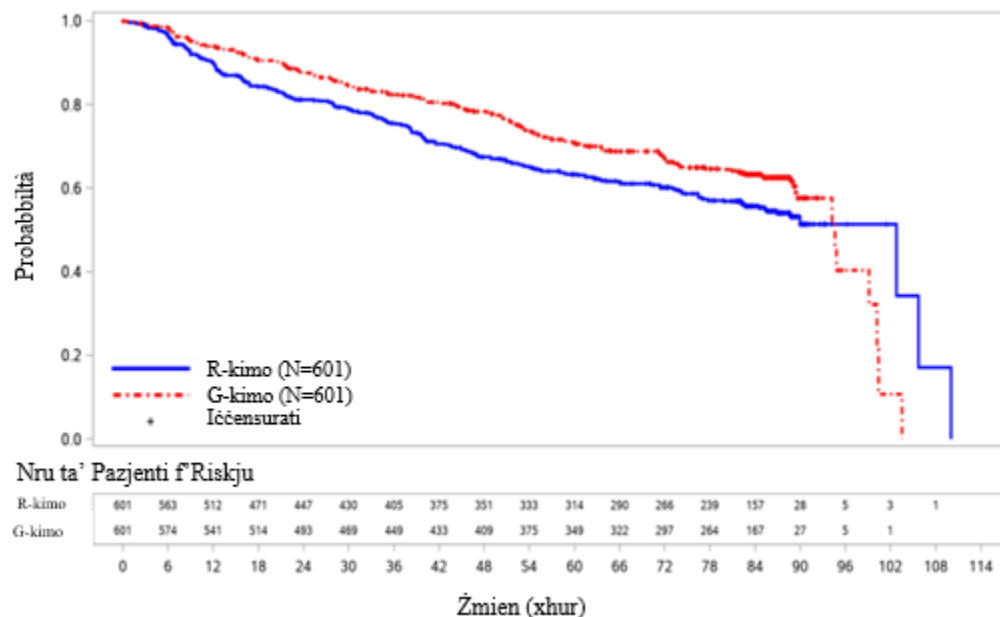
[¶] Data Mhux Matura. Medjan ma ntlahaqx fil-hin tal-analizi

[#] Mhux agġustati għal multiplicità

**Evalwat skont kriterji modifikati Cheson 2007

[‡] Tmiem l-Induzzjoni = tmiem tal-fażi ta' induzzjoni, ma jinkludix manteniment b'monoterapija

Figura 5 Kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza minghajr progressjoni evalwata mill-investigatur f'pazjenti b'FL mhux ittrattata minn qabel (Studju BO21223/GALLIUM), analiżi finali*



R-Kimo: Rituximab flimkien ma' kimoterapija, G-Kimo: Gazyvaro flimkien ma' kimoterapija, HR: *hazard ratio* (proporzjon ta' periklu), CI: *confidence interval* (intervall ta' kunfidenza)

*Analiżi finali, data ta' meta waqfet tingabar id-data 30 ta' Lulju 2021, żmien medjan ta' osservazzjoni ta' 94 xahar

Riżultati ta' analiżi ta' sottogrupp

Riżultati ta' analiżi ta' sottogrupp (mhux aġġustati għal multiplikità) kienu, b'mod ġenerali, konsistenti mar-riżultati osservati fil-popolazzjoni ta' FL, u dan jappoġġja r-robustezza tar-riżultat globali (analiżi primarja, data ta' meta waqfet tingabar id-data 31 ta' Jannar 2016). Is-sottogruppi evalwati kienu jinkludu IPI, FLIPI, Marda b'Massa Kbira, Sintomi B fil-linja bażi, Stadju Ann Arbor u ECOG fil-linja bażi. F'pazjenti b'punteġġ FLIPI ta' 0-1 (riskju baxx), ma kienet osservata l-ebda differenza bejn Gazyvaro flimkien ma' kimoterapija u rituximab flimkien ma' kimoterapija (HR għal PFS evalwata minn INV ta' 1.17 (CI ta' 95%: 0.63; 2.19, 40 każ ta' PFS). Dan is-sottogrupp kien jinkludi 21% (253/1202) tal-popolazzjoni FL ITT u esperjenzaw 16.3% (40/245) tal-avvenimenti tal-PFS. Barra dan, analiżi esploratorja ta' sottogrupp tal-PFS tal-korsijiet kollha ta' kimoterapija (bendamustine, CHOP u CVP) kienet konsistenti mar-riżultati osservati fil-popolazzjoni ta' Gazyvaro flimkien ma' kimoterapija. L-HRs osservati skont is-sottogrupp ta' kimoterapija kienu kif ġejj; CHOP (n=398): HR 0.77 (CI ta' 95%: 0.50, 1.20), CVP (n=118): HR 0.63 (CI ta' 95%: 0.32, 1.21), u bendamustine (n=686): HR 0.61 (CI ta' 95%: 0.43, 0.86).

Riżultati Rappurtati mill-Pazjent

Abbażi tal-kwestjonarju FACT-Lym miġbur matul it-trattament u l-fażijiet ta' segwitu, il-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament kellhom esperjenza ta' titjib klinikament sinifikanti fis-sintomi relatati mal-limfoma kif definit minn żieda ta' ≥ 3 punti mill-linja bażi fis-sottoskala tal-Limfoma, żieda ta' ≥ 6 punti mill-linja bażi fil-FACT Lym TOI u żieda ta' ≥ 7 punti mill-linja bażi fil-punteġġ FACT Lym Totali. Il-punteġġi tal-utilità ta' EQ-5D kienu simili fil-linja bażi, matul it-trattament u s-segwitu. Ma kienet osservata l-ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi fil-kejl tal-HRQOL jew l-istat tas-saħħa.

Minhabba d-disinn *open label* ir-riżultati rappurtati mill-pazjenti għandhom ikunu interpretati b'kawtela.

Pazjenti b'limfoma follikulari li ma rrispondewx jew li kellhom progressjoni matul jew sa 6 xhur wara trattament b'rituximab jew b'kors li fih rituximab (studju GAO4753g/GADOLIN).

Fi studju kliniku ta' fażi III, open label, multiċentriku u randomised (GAO4753g/GADOLIN), kienu evalwati 396 pazjent b'iNHL li ma kellhom l-ebda rispons matul it-trattament jew li kellhom progressjoni fi żmien 6 xhur wara l-aħħar doża ta' rituximab jew ta' kors li fih rituximab (inklużi monoterapija ta' rituximab bħala parti minn trattament ta' induzzjoni jew ta' manteniment). Il-pazjenti kienu randomised 1:1 biex jirċievu bendamustine (B) waħdu (n = 202) jew Gazyvaro flimkien ma' bendamustine (G+B) (n = 194) għal 6 ċikli, kull wieħed b'tul ta' 28 ġurnata. Pazjenti fil-grupp ta' G+B li ma kellhomx progressjoni tal-marda (jiġifieri pazjenti b'rispons komplut (CR - *complete response*), rispons parzjali (PR - *partial response*) jew marda stabbli (SD - *stable disease*)) fl-aħħar tal-induzzjoni komplew jirċievu Gazyvaro bħala manteniment darba kull xaharejn għal sentejn jew sal-progressjoni tal-marda (skont liema jsehh l-ewwel). Il-pazjenti kienu stratifikati skont ir-reġjun, sottotip ta' iNHL (follikulari kontra mhux follikulari), tip li ma rrispondietx għal rituximab (kemm jekk ma rrispondietx għal monoterapija preċedenti ta' rituximab jew għal rituximab flimkien ma' kimoterapija) u n-numru ta' terapiji preċedenti (≤ 2 kontra > 2).

Id-data demografika u l-karatteristiċi fil-linja bazi kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta' trattament (età medjana ta' 63 sena, il-maġġoranza kienu Kawkasi [88%] u rġiel [58%]). Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom limfoma follikulari (81%). Iż-żmien medjan mid-dijanjsi inizjali kien 3 snin u n-numru medjan ta' terapiji minn qabel kien ta' 2 (firxa ta' 1 sa 10); 44% tal-pazjenti kienu rċevew terapija waħda minn qabel u 34% tal-pazjenti kienu rċevew 2 terapiji minn qabel.

Gazyvaro ingħata permezz ta' infużjoni fil-vini bħala doża ta' 1,000 mg f'Jiem 1, 8 u 15 ta' Ċiklu 1, f'Jum 1 ta' Ċikli 2-6, u f'pazjenti li ma kellhomx progressjoni tal-marda, darba kull xaharejn għal sentejn jew sal-progressjoni tal-marda (skont liema jsehh l-ewwel). Bendamustine ingħata fil-vini f'Jiem 1 u 2 ta' ċikli kollha ta' trattament (Ċikli 1-6) b'doża ta' 90 mg/m²/jum meta ngħata flimkien ma' Gazyvaro jew 120 mg/m²/jum meta ngħata waħdu. F'pazjenti ttrattati b'G+ B, 79.4% rċevew is-sitt ċikli ta' trattament kollha meta mqabbla ma' 66.7% tal-pazjenti fil-grupp ta' B.

L-analiżi primarja, ibbażata fuq valutazzjoni minn Kumitat ta' Analizi indipendenti (IRC - *independent Review Committee*) uriet tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 45% fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt, f'pazjenti b'iNHL li kienu qed jirċievu G+B segwit minn Gazyvaro bħala manteniment, meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu bendamustine waħdu. It-tnaqqis fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt osservat fil-popolazzjoni b'iNHL huwa mmexxi mis-sottogrupp ta' pazjenti b'FL.

Il-maġġoranza tal-pazjenti fl-istudju GAO4753g kellhom FL (81.1%). Riżultati tal-effikaċja mill-analiżi primarja fil-popolazzjoni ta' FL huma muriġa fit-Tabella 11 u l-Figuri 6 u 8. 11.6% tal-pazjenti kellhom limfoma taż-żona marginali (MZL - *marginal zone lymphoma*) u 7.1% kellhom limfoma limfoċitika żgħira (SLL - *small lymphocytic lymphoma*). Fil-popolazzjoni mhux ta' FL, l-HR għal PFS evalwata minn IRC kien ta' 0.94 [CI ta' 95%: 0.49, 1.90]. Ma jistgħux jinsiltu konklużjonijiet definittivi dwar l-effikaċja fis-sottopopolazzjonijiet ta' MZL u SLL.

Fl-analiżi finali, iż-żmien medjan ta' osservazzjoni kien ta' 45.9 xhur (medda: 0-100.9 xhur) għall-pazjenti b'FL fil-grupp B u ta' 57.3 xhur (medda: 0.4-97.6 xhur) għall-pazjenti fil-grupp G+B, u dan jirrappreżenta 25.6 xhur u 35.2 xhur addizzjonali ta' segwitu medjan fil-gruppi B u G+B, rispettivament, wara l-analiżi primarja. Punti finali evalwati mill-Investigatur (INV) biss kienu rrapportati fl-analiżi finali peress li l-valutazzjonijiet ta' IRC ma tkomplewx. B'mod globali, ir-riżultati tal-effikaċja evalwata mill-investigatur kienu konsistenti ma' dak li kien osservat fl-analiżi primarja. Is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) f'pazjenti b'FL kienet stabbli b'segwitu itwal (ara l-Figura 7); l-HR għal riskju ta' mewt kien ta' 0.71 (CI ta' 95%: 0.51, 0.98).

Tabella 11 Sommarju tal-analizi primarja tal-effikaċja f'pazjenti b'FL[#] minn studju GAO4753g/GADOLIN

	Bendamustine N=166	Gazyvaro + Bendamustine segwit minn Gazyvaro bhala manteniment N=155
	Żmien medjan ta' osservazzjoni: 20 xahar	Żmien medjan ta' osservazzjoni: 22 xahar
Punt finali primarju fil-popolazzjoni b'FL PFS evalwata minn IRC (PFS-IRC) Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment Żmien medjan sal-avveniment (xhur, CI ta' 95%) HR (CI ta' 95%) Valur p (test Log-Rank, stratifikat*)	90 (54.2%) 13.8 (11.4, 16.2) 0.48 (0.34, 0.68) < 0.0001	54 (34.8%) NR (22.5,-) NR < 0.0001
Punti finali sekondarji PFS evalwata mill-investigatur (PFS-INV) Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment Żmien medjan sal-avveniment (xhur, CI ta' 95%) HR (CI ta' 95%) Valur p (test Log-Rank, stratifikat*)	102 (61.4%) 13.7 (11.0, 15.5) 0.48 (0.35, 0.67) < 0.0001	62 (40.0%) 29.2 (17.5,-) NR < 0.0001
L-Ahjar Rispons Globali (BOR) (evalwat minn IRC)[§] Numru ta' pazjenti inklużi fl-analizi Dawk li rrispondew (%) (CR/PR) Differenza fir-rata ta' rispons (CI ta' 95%) Valur p (test Cochran-Mantel-Haenszel) Dawk li Rrispondew b'Mod Komplut (%) Dawk li Rrispondew b'Mod Parzjali (%) Marda Stabbli (%)	161 124 (77.0%) 2.72 (-6.74, 12.18) 0.6142 31 (19.3%) 93 (57.8%) 18 (11.2%)	153 122 (79.7%) NR 24 (15.7%) 98 (64.1%) 13 (8.5%)
Tul ta' rispons (DOR - duration of response) (evalwat minn IRC) Numru ta' pazjenti inklużi fl-analizi Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment Tul medjan (xhur) ta' DOR (CI ta' 95%) HR (CI ta' 95%)	127 74 (58.3%) 11.9 (8.8, 13.6) 0.36 (0.24, 0.54)	122 36 (29.5%) NR (25.4,-) NR
Sopravivenza globali (ghadha mhux matura) Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment Żmien medjan sal-avveniment (xhur) HR (CI ta' 95%) Valur p (test Log-Rank, stratifikat*)	36 (21.7%) NR 0.71 (0.43, 1.19) 0.1976	25 (16.1%) NR NR < 0.0001

IRC: Kumitat ta' Analizi Indipendenti; PFS: sopravivenza minghajr progressjoni; HR: Proporzjon ta' Periklu; CI: Intervalli ta' Kunfidenza,

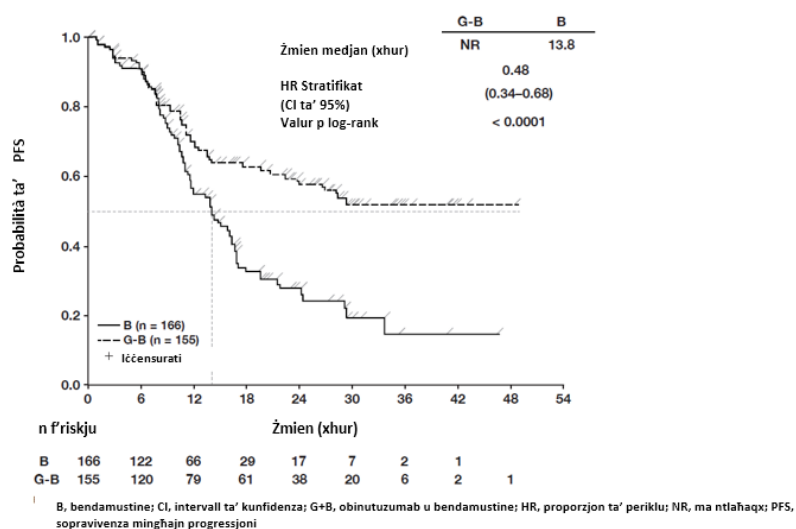
NR = Ma Ntlaħaqx

[#] Pazjenti b'FL li ma rrispondewx jew li kellhom progressjoni matul jew sa 6 xhur wara trattament b'rituximab jew b'kors li fih rituximab

* Fatturi ta' stratifikazzjoni għall-analizi kienu tipi li ma rrispondewx għal trattament (rituximab bhala monoterapija vs. rituximab + kimoterapija) u terapiji minn qabel (≤ 2 vs > 2). Follikulari kontra mhux follikulari ukoll kien fattur ta' stratifikazzjoni għall-istudju iżda mhuwiex applikabbli fl-analizi tas-sottogrupp ta' pazjenti b'FL.

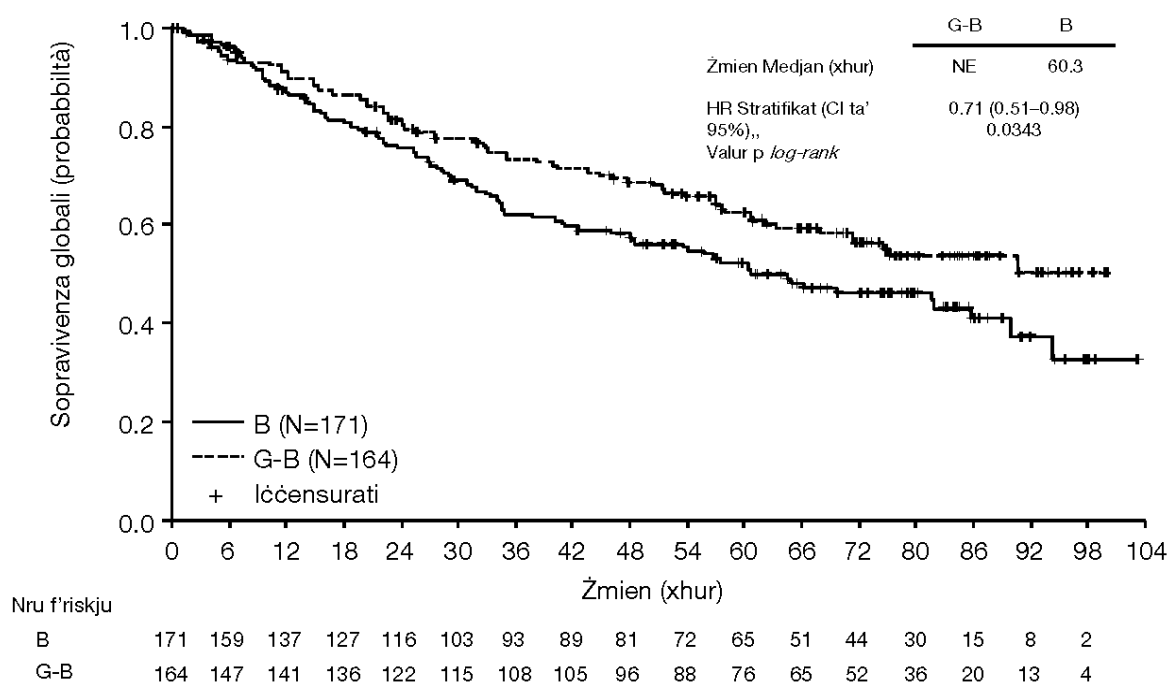
§ L-ahjar rispons fi żmien 12-il xahar mill-bidu tat-trattament

Figura 6 Kurva Kaplan-Meier tal-PFS evalwata minn IRC f'pazjenti b'FL # (Studju GAO4753g/GADOLIN)



Pazjenti b'FL li ma rrispondewx jew li kellhom progressjoni matul jew sa 6 xhur wara trattament b'rituximab jew b'kors li fih rituximab

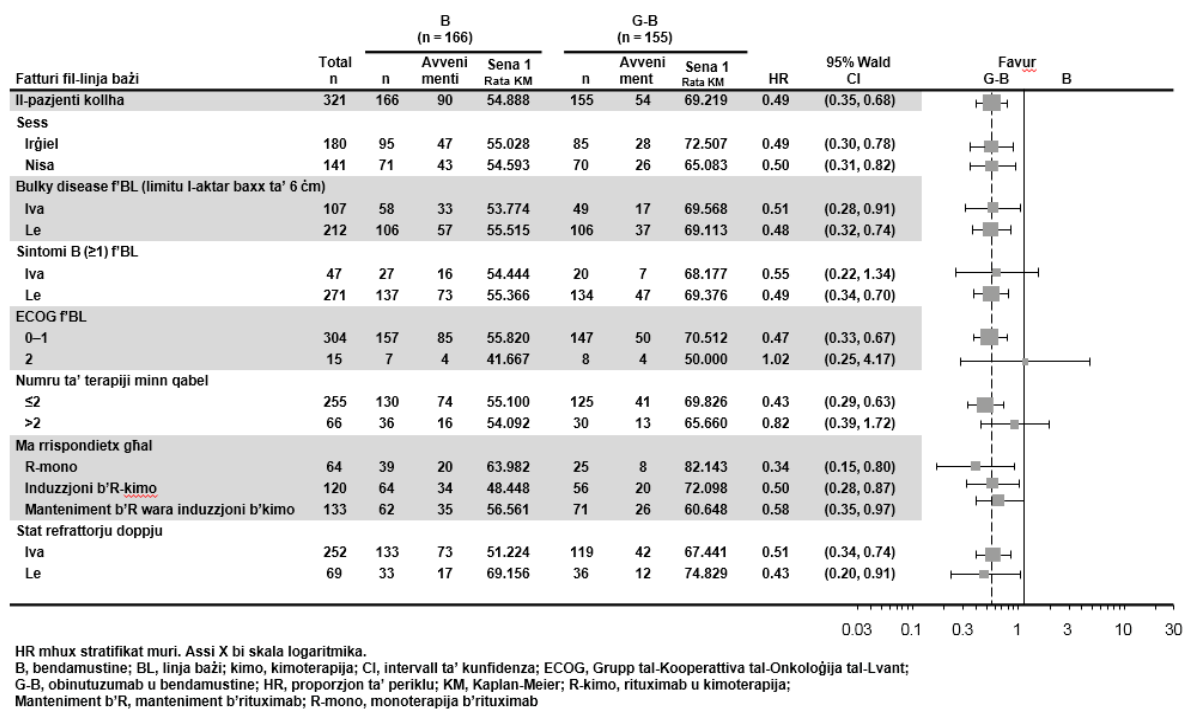
Figura 7 Kurva Kaplan-Meier tas-Sopravivenza Globali f'pazjenti b'FL fl-Analiżi Finali (Studju GAO4753g/GADOLIN)



Riżultati ta' analiżi ta' sottogrupp

Riżultati ta' analiżi ta' sottogrupp b'mod ġenerali kienu konsistenti mar-riżultati osservati fil-popolazzjoni b'FL, jappoġġjaw l-affidabilità tar-riżultat globali.

Figura 8 PFS evalwata minn IRC skont sottogruppi ta' pazjenti f'FL *# (Studju GAO4753g/GADOLIN)



*analizi speċifikata minn qabel imwettqa fuq il-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi trattata (ITT - *intent to treat*) kienet ripetuta fuq il-popolazzjoni b'FL; analizi ta' stat refrattorju doppju (jiġifieri li ma rrispondewx għal jew progressjoni tal-marda waqt jew fi żmien 6 xhur wara l-aħħar doża ta' kors ibbażat fuq sustanza *alkylating*) kienet esploratorja.

Pazjenti b'FL li ma rrispondewx jew li kellhom progressjoni matul jew sa 6 xhur wara trattament b'rituximab jew b'kors li fih rituximab

Studju MO40597 (GAZELLE) dwar Infużjoni fuq Perjodu Qasir

Is-sigurtà ta' infużjoni fuq perjodu qasir (SDI - *short duration infusion*) (madwar 90 minuta) ta' obinutuzumab mogħti flimkien ma' kimoterapija b'CHOP, CVP jew bendamustine giet evalwata fi studju b'aktar minn centru wiehed, open-label u bi grupp wiehed f'113-il pazjent b'limfoma follikulari avanzata li ma kinitx giet ittrattata fil-passat (Studju MO40597/GAZELLE).

Il-pazjenti rċevew l-ewwel ċiklu ta' obinutuzumab bir-rata ta' infużjoni standard f'Jum 1, 8, u 15 ta' Ċiklu 1. Il-pazjenti li ma kellhom l-ebda IRRs ta' Grad ≥3 matul l-ewwel ċiklu rċevew SDI minn Ċiklu 2 'il quddiem.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom IRR ta' Grad ≥3 assoċjata ma' SDI waqt Ċiklu 2, fost dawk li qabel kienu rċevew 3 għotjiet ta' obinutuzumab bir-rata tal-infużjoni standard matul Ċiklu 1 mingħajr ma kellhom IRR ta' Grad ≥3.

Ma giet osservata l-ebda IRR ta' Grad ≥3 fost il-pazjenti li kienu qed jirċievu SDI f'Ċiklu 2. Wara Ċiklu 2 pazjenti wiehed biss kellu IRR ta' Grad 3 (pressjoni għolja f'Ċiklu 5). Ara sezzjoni 4.8 Effetti Mhux Mixtieqa.

Riżultati Rrapportati mill-Pazjenti

Minhabba d-disinn *open label* ir-riżultati rrapportati mill-pazjenti għandhom ikunu interpretati b'kawtela. Ibbażat fuq il-kwestjonarju FACT-Lym u l-iskala tal-indiċi EQ-5D miġbura matul it-trattament u matul perjodi ta' segwitu, il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa ġeneralment kienet miżmuma fl-istudju piviali bl-ebda differenza ta' sinifikanza bejn il-gruppi. Madankollu, f'pazjenti b'FL iż-żieda ta' Gazyvaro ma' bendamustine tawwal iż-żmien sa deterjorament fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa kif imkejje mill-punteġġ FACT-Lym TOI bi 2.2 xhur (medjan 5.6 kontra 7.8 xhur għal B u G+B rispettivament HR = 0.83; CI ta' 95%: 0.60, 1.13).

Immunogeniċità

Riżultati tta' analiżi tal-immunogeniċità huma dipendenti hafna fuq diversi fatturi fosthom sensittività u speċifiċità tal-analiżi, metodu tal-analiżi, robustezza tal-analiżi għall-kwantitajiet ta' Gazyvaro/antikorp fiċ-ċirkolazzjoni, immanigġjar tal-kampjuni, il-ħin tal-ġbir tal-kampjuni, mediċini fl-istess waqt u mard eżistenti. Għal dawn ir-raġunijiet, paragun tal-inċidenza ta' antikorpi għal Gazyvaro mal-inċidenza ta' antikorpi għal prodotti oħra jista' jkun ta' żgwida.

Pazjenti fl-istudju piviali dwar CLL BO21004/CLL11 kienu ttestjati f'bosta punti ta' żmien għall-antikorpi antiterapewtiċi (ATA - *anti-therapeutic antibodies*) għal Gazyvaro. F'pazjenti ttrattati b'Gazyvaro 8 minn 140 pazjent fil-fażi randomised u 2 minn 6 pazjenti fil-fażi ta' preparazzjoni kienu pożittivi għal ATA wara 12-il xahar ta' segwitu. Minn dawn il-pazjenti, hadd ma kellu reazzjoni anafilattika jew ta' sensittività eċċessiva li kienet ikkunsidrata bħala relatata ma' ATA, u r-rispons kliniku ma kienx affettwat.

Ma ġie osservat l-ebda HAMA (*Human Anti-Human Antibody* - Antikorp Uman Antiuman) wara l-linja bażi f'pazjenti b'iNHL ittrattata fl-istudju GAO4753g/GADOLIN. Fl-istudju BO21223/GALLIUM, 1/565 pazjent (0.2% tal-pazjenti b'evalwazzjoni wara l-linja bażi) żviluppa HAMA fi tmiem l-induzzjoni. Filwaqt li s-sinifikanza klinika ta' HAMA mhix magħrufa, ma tistax tiġi eskluża korrelazzjoni potenzjali bejn HAMA u kors kliniku.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Gazyvaro f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'CLL u FL (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Mudell farmakokinetiku (PK - *pharmacokinetic*) tal-popolazzjoni kien żviluppat biex janalizza id-*data* PK f'469 pazjent b'iNHL, 342 b'CLL u 130 b'limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa (DLBCL - *diffuse large B-cell lymphoma*) mill-istudji ta' Fażi I, Fażi II u Fażi III li rċievu obinutuzumab waħdu jew flimkien ma' kimoterapija.

Assorbiment

Obinutuzumab jingħata fil-vini, u għalhekk assorbiment ma japplikax. Ma sarux studji b'rotot oħra ta' għoti. Mill-mudell PK tal-popolazzjoni, wara l-infużjoni ta' Ċiklu 6 Jum 1 f'pazjenti b'CLL, il-valur medjan ta' C_{max} smat kien ta' 465.7 µg/mL u l-valur ta' AUC(τ) kien ta' 8961 µg·d/mL u f'pazjenti b'iNHL il-valur medjan smat ta' C_{max} kien ta' 539.3 µg/mL u l-valur tal-AUC(τ) kien ta' 10956 µg·jum/mL.

Distribuzzjoni

Wara għoti fil-vini, il-volum ta' distribuzzjoni tal-kompartiment ċentrali (2.98 L f'pazjenti b'CLL u 2.97 f'pazjenti b'iNHL), iqarreb il-volum tas-serum, li jindika li d-distribuzzjoni fil-biċċa l-kbira hija ristretta għall-plażma u għall-fluwidu tal-interstizju.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' obinutuzumab ma ġiex studjat direttament. L-antikorpi fil-biċċa l-kbira huma mneħħija permezz ta' kataboliżmu.

Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' obinutuzumab kienet madwar 0.11 L/jum f'pazjenti b'CLL u 0.08 L/jum f'pazjenti b'iNHL b't $\frac{1}{2}$ medjan tal-eliminazzjoni ta' 26.4 ijiem f'pazjenti b'CLL u 36.8 ijiem f'pazjenti b'iNHL. L-eliminazzjoni ta' obinutuzumab tinkludi żewġ rotot paralleli li jiddeskrivu t-tneħħija, rotta ta' tneħħija lineari u rotta ta' tneħħija mhux lineari li tinbidel bħala funzjoni tal-ħin. Matul il-kura tal-bidu, ir-rotta ta' tneħħija li tvarja mal-ħin b'mod mhux lineari hija dominanti u konsegwentement hija r-rotta ta' tneħħija maġġuri. Mat-tkomplija tal-kura, l-impatt ta' din ir-rotta jonqos u tippredomina r-rotta ta' tneħħija lineari. Dan jindika dispożizzjoni tal-medicina medjata mill-mira (TMDD - *target mediated drug disposition*), fejn l-abbundanza ta' ċelluli CD20 tal-bidu tikkawża tneħħija rapida ta' obinutuzumab miċ-ċirkulazzjoni. Madankollu, ladarba l-maġġoranza ta' ċelluli CD20 jkunu marbuta ma' obinutuzumab, l-impatt ta' TMDD fuq il-PK huwa imnaqqas.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

Fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, is-sess instab li huwa kovarjant li jispjega ftit mill-varjabilità ta' bejn il-pazjenti, bi tneħħija fi stat fiss (CLss - *steady state clearance*) oġġla bi 22% u volum ta' distribuzzjoni (V) oġġla b'19% fl-irġiel. Madankollu, riżultati mill-analiżi tal-popolazzjoni wrew li d-differenzi fl-esponiment mhumiex sinifikanti (bi stima tal-AUC u C_{max} medjana f'pazjenti b'CLL ta' 11282 µg•d/mL u 578.9 µg/mL fin-nisa u 8451 µg•d/mL u 432.5 µg/mL fl-irġiel, rispettivament f'Ċiklu 6 u AUC u C_{max} f'iNHL ta' 13172 µg•d/mL u 635.7 µg/mL fin-nisa u 9769 µg•d/mL u 481.3 µg/mL fl-irġiel, rispettivament), li jindika li m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża bbażat fuq is-sess.

Anzjani

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' obinutuzumab uriet li l-età ma affettwatx il-farmakokinetika ta' obinutuzumab. Ma kienet osservata l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika ta' obinutuzumab fost pazjenti b'età ta' < 65 sena (n=375), pazjenti bejn 65-75 sena (n=265) u pazjenti > 75 sena (n=171).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji biex jinvestigaw il-farmakokinetika ta' obinutuzumab f'pazjenti pedjatriċi.

Indeboliment renali

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' obinutuzumab uriet li t-tneħħija tal-krejinina ma taffettwax il-farmakokinetika ta' obinutuzumab. Il-farmakokinetika ta' obinutuzumab f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ħafifa (CrCl 50-89 mL/min, n=464) jew b'indeboliment renali moderat (CrCl 30 sa 49 mL/min, n=106) kienet simili għal dik f'pazjenti b'funzjoni renali normali (CrCl ≥ 90 mL/min, n=383). *Data* farmakokinetika f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl 15-29 mL/min) hija limitata (n=8), għalhekk ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet ta' doża.

Indeboliment epatiku

Ma sarux studji farmakokinetiċi formali f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sarux studji biex jiġi stabbilit ir-riskju ta' kanċer ta' obinutuzumab.

Ma sarux studji speċifiċi fl-annimali biex jiġi evalwat l-effett ta' obinutuzumab fuq il-fertilità. Fi studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti f'xadini cynomolgus, obinutuzumab ma kellu l-ebda effett avvers fuq l-organi riproduttivi maskili u femminili.

Studju msahħaħ dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid (ePPND - *enhanced pre and postnatal development*) fuq xadini cynomolgus tqal ma wera l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniċi. Madankollu, dożaġġ ta' kull ġimgħa ta' obinutuzumab minn jum 20 wara l-kopulazzjoni sat-twelid wassal għal tnaqqis komplut taċ-ċelluli B fil-frieħ tax-xadini b'dożi ta' kull ġimgħa ta' obinutuzumab fil-vini ta' 25 u 50 mg/kg (2-5 darbiet l-esponiment kliniku ibbażat fuq C_{max} u AUC). Esponiment tal-frieħ f'jum 28 wara t-twelid jissuġġerixxi li obinutuzumab jista' jaqşam il-barriera ta' bejn id-demm u l-plaċenta. Konċentrazzjonijiet fis-serum tal-frieħ f'jum 28 wara t-twelid, kienu fil-firxa tal-konċentrazzjonijiet fis-serum tal-omm, filwaqt li l-konċentrazzjonijiet fil-halib fl-istess jum kienu baxxi ħafna (inqas minn 0.5% tal-livelli fis-serum tal-omm li jikkorrispondu) li jissuġġerixxi li l-esponiment tal-frieħ seħħ fl-utru. L-ġhadd ta' ċelluli B reġġha lura għal-livelli normali, u l-funzjoni immunoloġika ġiet restawrata fi żmien 6 xhur wara t-twelid.

Fi studju ta' 26 ġimgħa f'xadini cynomolgus, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu nnutati u attribwiti għall-ġharfien barrani tal-antikorp umanizzat f'xadini cynomolgus (0.7-6 darbiet l-esponiment kliniku ibbażat fuq C_{max} u l-AUC fi stat fiss wara għoti ta' kull ġimgħa ta' 5, 25, u 50 mg/kg). Sejbiet inkludew reazzjonijiet anafilattiċi jew anafilattojdi akuti u prevalenza akbar ta' infjammazzjoni sistemika u infiltrati konsistenti ma' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva medjati minn kumpless immuni, bħal arterite/periarterite, glomerulonefrite, u infjammazzjoni serosali/adventizjali. Dawn ir-reazzjonijiet wasslu għal terminazzjoni mhux ipprogrammata ta' 6/36 annimal ikkurati b'obinutuzumab matul il-fażijiet ta' dożaġġ u ta' rkupru; dawn il-bidliet kienu parzjalment reversibbli. Ma kinitx osservata tossiċità renali b'relazzjoni kawżali għal obinutuzumab fil-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Trehalose dihydrate
Poloxamer 188
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

3 snin.

Wara d-dilwizzjoni

Wara d-dilwizzjoni, stabbiltà kimika u fiżika ntweriet f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride f'koncentrazzjonijiet ta' 0.4 mg/mL sa 20 mg/mL għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C segwit minn 48 siegħa (inkluż il-ħin tal-infużjoni) f'≤ 30°C.

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-ħinijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi frigġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

40 mL ta' konċentrat f'kunjett ta' 50 mL (ħgieġ ċar tat-Tip I) b'tapp (lasktu butyl). Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Istruzzjonijiet għad-dilwazzjoni

Gazyvaro għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa permezz ta' teknika aseptika. Thawwadx il-kunjett. Uża labra u siringa sterili biex tipprepara Gazyvaro.

Għal Ċikli 2 – 6 ta' CLL u ċ-ċikli kollha ta' FL

Igbed 40 mL ta' konċentrat mill-kunjett u ddilwixxi f'boroż tal-infużjoni tal-polyvinyl chloride (PVC) jew tal-polyolefin mhux PVC li jkun fihom soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.

CLL biss – Ċiklu 1

Biex tiġi żgurata differenzazzjoni taż-żewġ boroż tal-infużjoni għad-doża tal-bidu ta' 1,000 mg, huwa rakkomandat li jintużaw boroż ta' daqsijiet differenti biex issir distinzjoni bejn id-doża ta' 100 mg għal Ċiklu 1 Jum 1 u d-doża ta' 900 mg għal Ċiklu 1 Jum 1 (kontinwazzjoni) jew Jum 2. Biex jiġu ppreparati ż-żewġ boroż għall-infużjoni, igbed 40 mL ta' konċentrat mill-kunjett u ddilwixxi 4 mL f'borża tal-infużjoni tal-PVC jew tal-polyolefin mhux PVC ta' 100 mL u s-36 mL li jkun fadal f'borża tal-infużjoni tal-PVC jew tal-polyolefin mhux PVC ta' 250 mL li jkun fihom soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. Immarka b'mod ċar kull borża tal-infużjoni. Għall-kondizzjonijiet ta' hażna tal-boroż tal-infużjoni ara sezzjoni 6.3.

Doża ta' Gazyvaro li għandha tingħata	Ammont meħtieġ ta' konċentrat ta' Gazyvaro	Daqs tal-borża tal-infużjoni tal-PVC jew tal-polyolefin mhux PVC
100 mg	4 mL	100 mL
900 mg	36 mL	250 mL
1000 mg	40 mL	250 mL

Tużax dilwenti ohrajn bħal soluzzjoni ta' glucose (5%) (ara sezzjoni 6.2).

Il-borża għandha tinqaleb ta' taħt fuq bil-mod biex tithallat is-soluzzjoni sabiex jiġi evitat li tiffurma ragħwa eċċessiva. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tithawwad jew tiġi ffrizata.

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u bidla fil-kulur qabel ma jingħataw.

Ma kienet osservata l-ebda inkompatibilità bejn Gazyvaro, fil-firxa ta' konċentrazzjoni minn 0.4 mg/mL sa 20.0 mg/mL wara d-dilwizzjoni ta' Gazyvaro b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride u:

- boroż tal-PVC, polyethylene (PE), polypropylene jew polyolefin
- settijiet tal-infużjoni tal-PVC, polyurethane (PUR) jew PE
- filtri inline mhux obligatorji b'učuħ li jiġu f'kontatt mal-prodott tal-polyethersulfone (PES), apparat ta' support għall-infużjoni b'stopcock bi 3 naħat magħmul minn polycarbonate (PC), u kateters magħmula minn polyetherurethane (PEU).

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/937/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Lulju 2014

Data tal-aħħar tiġdid: 02 ta' April 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA
TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
IL-ĠERMANJA

Fujifilm Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
ID-DANIMARKA

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
IL-ĠERMANJA

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Gazyvaro 1,000 mg, konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
obinutuzumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed ta' 40 mL ta' konċentrat fih 1,000 mg obinutuzumab, li jikkorrispondi għal
konċentrazzjoni qabel il-dilwizzjoni ta' 25 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Trehalose dihydrate
Poloxamer 188
Ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1,000 mg/40 mL
kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Għall-użu fil-vini wara d-dilwizzjoni
Thawwadx il-kunnett

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ
Tagħmlux fil-friża
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/937/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Gazyvaro 1,000 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
obinutuzumab
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Għall-użu fil-vini wara d-dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1,000 mg/40 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Gazyvaro 1,000 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni obinutuzumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Gazyvaro u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Gazyvaro
3. Kif jingħata Gazyvaro
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Gazyvaro
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Gazyvaro u għalxiex jintuża

X'inhum Gazyvaro

Gazyvaro fih is-sustanza attiva obinutuzumab li tagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejja "antikorpi monoklonali". Antikorpi jaħdmu billi jehlu ma' miri speċifiċi fil-ġisem tiegħek.

Għalxiex jintuża Gazyvaro

Gazyvaro jista' jintuża fl-adulti biex jittratta żewġ tipi differenti ta' kanċer

- **Lewkimja limfoċitika kronika** (imsejja wkoll "CLL" [*Chronic lymphocytic leukaemia*])
 - Gazyvaro jintuża f'pazjenti li ma kellhom l-ebda trattament għal CLL qabel u li għandhom mard ieħor li jagħmilha improbabbli li huma jkunu jistgħu jittolleraw doża sħiħa ta' mediċina differenti użata biex tittratta CLL imsejja fludarabine.
 - Gazyvaro jintuża flimkien ma' mediċina oħra għall-kanċer imsejja chlorambucil.
- **Limfoma follikulari** (imsejja wkoll "FL" [*Follicular lymphoma*])
 - Gazyvaro jintuża f'pazjenti li ma kellhom l-ebda trattament għal FL
 - Gazyvaro jintuża f'pazjenti li kellhom mill-inqas trattament wieħed minn qabel b'mediċina msejja rituximab u li l-FL tagħhom reġgħet haġget mill-ġdid jew marret għall-aġar matul jew wara dan it-trattament.
 - Fil-bidu tat-trattament għal FL, Gazyvaro jintuża flimkien ma' mediċini oħragħall-kanċer.
 - Gazyvaro imbagħad jista' jintuża wahdu sa 2 snin bhala "trattament ta' manteniment".

Kif jaħdem Gazyvaro

- CLL u FL huma tipi ta' kanċer li jaffettwaw ċelluli bojod tad-demem imsejja "limfoċiti B". Il-"limfoċiti B" affettwati jimmultiplikaw malajr wisq u jgħixu fit-tul wisq. Gazyvaro jehel ma' miri fuq il-wieċ taċ-ċelluli tal-"limfoċiti B" affettwati u jikkawża l-mewt tagħhom.
- Meta Gazyvaro jingħata lil pazjenti b'CLL jew FL flimkien ma' mediċini oħra għall-kanċer - dan ittawwal iż-żmien sakemm il-marda tagħhom tmur għall-aġar.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Gazyvaro

M'ghandekx tinghata Gazyvaro jekk:

- inti allergiku għal obinutuzumab jew xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Jekk m'intix ċert kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Gazyvaro.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Gazyvaro jekk:

- għandek infezzjoni, jew kellek infezzjoni fil-passat li damet żmien twil jew li terġa' titfaċċa
- qatt ħadt, jew ingħatajt, medicini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek (bħal kimoterapija jew immunosoppressanti)
- qed tiehu medicini għall-pressjoni għolja jew medicini użati biex iraqqu d-demm tiegħek - it-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn ibiddel il-mod kif tiehu dawn il-medicini
- qatt kellek problemi tal-qalb
- qatt kellek problemi tal-moħħ (bħal problemi bil-memorja, diffikultà biex tiċċaqlaq jew biex thoss sensazzjonijiet fil-gisem tiegħek, problemi fil-vista)
- qatt kellek problemi fit-tehid tan-nifs jew problemi fil-pulmun
- qatt kellek "epatite B" - tip ta' marda tal-fwied
- imissek xi tilqima jew taf li jista' jkollok bżonn waħda fil-futur qarib.

Jekk xi waħda minn dawn ta' fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Gazyvaro.

Oqghod attent għall-effetti sekondarji li ġejjin

Gazyvaro jista' jikkawża xi effetti sekondarji serji li jehtieg li tgħid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek dwarhom minnufih. Dawn jinkludu:

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

- Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi waħda mir-reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni elenkati fil-bidu ta' sezzjoni 4. Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni jistgħu jseħhu waqt l-infuzjoni jew sa 24 siegħa wara l-infuzjoni.
- Jekk ikollok reazzjoni relatata mal-infuzjoni, għandu mnejn ikollok bżonn kura addizzjonali, jew l-infuzjoni jista' jkollha bżonn titnaqqas jew titwaqqaf. Meta dawn is-sintomi jgħaddu, jew jitjiebu, l-infuzjoni tista' titkompla. Dawn ir-reazzjonijiet huma aktar probabbli li jseħhu mal-ewwel infuzjoni. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Gazyvaro jekk ikollok reazzjoni għall-infuzjoni qawwija.
- Qabel kull infuzjoni ta' Gazyvaro, se tinghata medicini li jgħinu biex inaqqsu reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni possibbli jew "sindrome tal-lisi tat-tumur". Sindrome tal-lisi tat-tumur hija komplikazzjoni li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja kkawżata minn bidliet kimiċi fid-demm ikkawżati mit-tkissir ta' ċelluli tal-kanċer li qed imutu (ara sezzjoni 3).

Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (imsejha wkoll "PML" [*Progressive multifocal leukoencephalopathy*])

- PML hija infezzjoni fil-moħħ rari ħafna u ta' periklu għall-ħajja li kienet irrappurtata f'numru żgħir ħafna ta' pazjenti li kienu qed jiġu ttrattati b'Gazyvaro.
- Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok telf tal-memorja, problemi biex titkellem, diffikultà biex timxi jew problemi bil-vista tiegħek.
- Jekk kellek xi wiehed minn dawn is-sintomi qabel il-kura b'Gazyvaro, għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi tibdil fihom. Jista' jkollok bżonn kura medika.

Infezzjonijiet

- Ghid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi sinjali ta' infezzjoni wara t-trattament tiegħek b'Gazyvaro (ara "Infezzjonijiet" fis-sezzjoni 4).

Tfal u adolexxenti

Tagħtix Gazyvaro lil tfal jew żgħażaġh b'età inqas minn 18-il sena. Dan għaliex m'hemmx informazzjoni dwar l-użu tiegħu f'dawn il-gruppi ta' età.

Mediċini ohra u Gazyvaro

Ghid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini ohra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta u mediċini mill-hexjex.

Tqala

- Ghid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Dawn se jgħinuk tqis il-benefiċċju li tkompli Gazyvaro kontra r-riskju għat-tarbija tiegħek.
- Jekk toħroġ tqila waqt kura b'Gazyvaro, ghid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek malajr kemm jista' jkun. Dan għaliex kura b'Gazyvaro jista' jkollha effett fuq is-saħħa tiegħek jew dik tat-tarbija tiegħek.

Treddigh

- M'għandekx tredda' waqt kura b'Gazyvaro u għal 18-il xahar wara li twaqqaf il-kura b'Gazyvaro. Dan għaliex ammonti żgħar tal-mediċina jistgħu jgħaddu fil-halib tas-sider tiegħek.

Kontraċezzjoni

- Uża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt li tkun qed tiġi trattat b'Gazyvaro.
- Kompli uża kontraċezzjoni effettiva għal 18-il xahar wara li twaqqaf it-trattament b'Gazyvaro.

Sewqan u thaddim ta' magni

Gazyvaro mhux probabbli li jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq, tirkeb rota jew tuża għodda jew magni. Madankollu, jekk ikollok reazzjoni relatata mal-infużjoni, (ara sezzjoni 4), m'għandekx issuq korozza, issuq rota jew tuża għodda jew magni sakemm ir-reazzjoni tiegħaf.

3. Kif jinghata Gazyvaro

Kif jinghata Gazyvaro

Gazyvaro jinghata taħt is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza ta' kura bħal din. Jinghata go vina bħala dripp (infużjoni fil-vini) matul diversi sigħat.

Trattament b'Gazyvaro

Lewkimja limfoċitika kronika

- Inti se tinghata 6 ċikli ta' kura ta' Gazyvaro flimkien ma' mediċina ohra għall-kanċer imsejha chlorambucil. Kull ċiklu jdum 28 jum.

- F'Jum 1 tal-ewwel ċiklu tiegħek, inti ser tingħata parti mill-ewwel doża tiegħek ta' Gazyvaro ta' 100 milligramma (mg) bil-mod ħafna. It-tabib/infermier tiegħek se jissorveljawk b'attenzjoni għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.
- Jekk inti ma jkollokx reazzjoni relatata mal-infużjoni wara l-parti ż-żgħira tal-ewwel doża tiegħek, tista' tingħata l-bqija tal-ewwel doża tiegħek (900 mg) fl-istess jum.
- Jekk ikollok reazzjoni relatata mal-infużjoni wara l-parti ż-żgħira tal-ewwel doża tiegħek, se tingħata l-bqija tal-ewwel doża tiegħek f'Jum 2.

Skeda tipika hija murija hawn taħt.

Ċiklu 1 - dan se jinkludi tliet dożi ta' Gazyvaro fi 28 jum:

- Jum 1 - parti mill-ewwel doża tiegħek (100 mg)
- Jum 2 jew Jum 1 (ikompli) – il-bqija tal-ewwel doża tiegħek (900 mg)
- Jum 8 - doża shiħa (1,000 mg)
- Jum 15 - doża shiħa (1,000 mg)

Ċikli 2, 3, 4, 5 u 6 - dan se jkun biss doża waħda ta' Gazyvaro fi 28 jum:

- Jum 1 - doża shiħa (1,000 mg).

Limfoma follikulari

- Inti se tingħata 6 jew 8ċikli ta' trattament ta' Gazyvaro flimkien ma' mediċini oħra għall-kanċer - kull ċiklu jdum 28 jew 21 jumskont liema mediċini oħra għall-kanċer jingħataw flimkien ma' Gazyvaro.
- Din il- fażi ta' induzzjoni se tiġi segwita minn "fażi ta' manteniment" - matul dan iż-żmien inti se tingħata Gazyvaro kull xaharejn sa sentejn sakemm il-marda tiegħek ma jkollhiex progressjoni. Abbażi tal-istat tal-marda tiegħek wara ċ-ċikli ta' trattament inizjali t-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk inti se tirċievi trattament fil-fażi ta' manteniment.
- Skeda tipika hija murija hawn taħt.

Fażi ta' induzzjoni

Ċiklu 1 - dan se jinkludi tliet dożi ta' Gazyvaro fit-28 jew 21 jum skont liema mediċini oħra għall-kanċer jingħataw flimkien ma' Gazyvaro:

- Jum 1 - doża shiħa (1,000 mg)
- Jum 8 - doża shiħa (1,000 mg)
- Jum 15 - doża shiħa (1,000 mg).

Ċikli 2-6 jew 2-8 - dan se jkun biss doża waħda ta' Gazyvaro f'jum 28 jew 21skont liema mediċini oħra għall-kanċer jingħataw flimkien ma' Gazyvaro:

- Jum 1 - doża shiħa (1,000 mg).

Fażi ta' manteniment

- Doża shiħa (1,000 mg) darba kull xaharejn sa sentejn sakemm il-marda tiegħek ma jkollhiex progressjoni.

Mediċini mogħtija qabel kull infużjoni

Qabel kull infużjoni ta' Gazyvaro, inti se tingħata mediċini biex inaqqsu iċ-ċans li jkollok reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jew ta' sindrome tal-lisi tat-tumur. Dawn jistgħu jinkludu:

- fluwidi
- mediċini biex inaqqsu d-deni
- mediċini biex inaqqsu l-uġiġħ (analġesiċi)
- mediċini biex inaqqsu l-infjammazzjoni (kortikosteroidi)
- mediċini biex inaqqsu reazzjoni allergika (antistamini)

- mediċini biex jipprevjenu sindrome tal-lisi tat-tumur (bħal allopurinol).

Jekk tinsa tiehu trattament ta' Gazyvaro

Jekk tinsa l-appuntament tiegħek, aghmel iehor malajr kemm jista' jkun. Dan għaliex biex din il-mediċina tkun effettiva kemm tista', huwa importanti li ssegwi l-iskeda ta' dożaġġ.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati b'din il-mediċina:

Effetti sekondarji serji

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin matul l-infużjoni tiegħek jew sa 24 siegħa wara l-infużjoni tiegħek:

Irrappurtati bl-aktar mod frekwenti:

- dardir
- għeja
- sturdament
- uġiġħ ta' ras
- dijarea
- deni, fwawar jew tkexkix ta' bard
- rimettar
- qtugħ ta' nifs
- pressjoni baxxa jew għolja
- il-qalb tħabbat b'mod mgħaġġel ħafna
- skonfort fis-sider

Irrappurtati b'mod inqas frekwenti:

- taħbit tal-qalb irregolari
- nefha fil-gerżuma jew fil-passaġġi tal-arja
- tħarhir, diffikultà biex tiehu nifs, tagħfis fis-sider jew irritazzjoni fil-grizmejn

Jekk ikollok xi wahda minn ta' fuq, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva

PML hija infezzjoni fil-moħħ rari ħafna u ta' periklu għall-ħajja li giet irrappurtata b'Gazyvaro.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok

- telf ta' memorja
- diffikultà biex titkellem
- diffikultà biex timxi
- problemi bil-vista tiegħek

Jekk kellek xi wiehed minn dawn is-sintomi qabel il-kura b'Gazyvaro, għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi tibdil fihom. Jista' jkollok bżonn kura medika.

Infezzjonijiet

Jista' jkollok probabbiltà akbar li taqbdet infezzjoni matul u wara trattament b'Gazyvaro. Hafna drabi dawn ikunu irrijat, iżda kien hemm każijiet ta' infezzjonijiet aktar severi. Tip ta' marda tal-fwied imsejha "epatite B" kienet irrappurtata ukoll li terġa' titfaċċa f'pazjenti li kellhom epatite B fil-passat.

Matul u wara l-kura tiegħek b'Gazyvaro għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi sinjali ta' infezzjoni. Dawn jinkludu:

- deni
- sogħla
- uġiġh fis-sider
- għeja
- raxx bl-uġiġh
- uġiġh fil-grizmejn
- ħruq meta tgħaddi l-awrina
- thossok dgħajjed jew ma tiflaħx b'mod ġenerali

Jekk kellek infezzjonijiet rikorrenti jew kroniċi qabel il-bidu ta' trattament b'Gazyvaro, għid lit-tabib tiegħek dwar dan.

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- deni
- infezzjoni fil-pulmun
- uġiġh ta' ras
- uġiġh fil-gogi, uġiġh ta' dahar
- thossok dgħajjed
- thossok għajjen
- uġiġh fid-dirġajn u r-riġlejn
- dijarea, stitikezza
- nuqqas ta' rqaq
- telf ta' xagħar, ħakk
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infjammazzjoni fl-immieher u l-gerżuma, ħruq ta' Sant'Antnin
- bidliet fit-testijiet tad-demm:
 - anemija (livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm)
 - livelli baxxi ta' kull tip ta' ċellula bajda tad-demm (ikkombinati)
 - livelli baxxi ta' newtrofili (tip ta' ċellula bajda tad-demm)
 - livell baxx ta' plejtlits (tip ta' ċelluli tad-demm li tgħinu d-demm tiegħek biex jagħqad)
- Infezzjoni fil-passaġġi respiratorji ta' fuq (infezzjoni fl-immieher, farinġi, larinġi u sinusis), sogħla

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- ponot tad-deni
- depressjoni, ansjetà
- influwenza
- zieda fil-piż
- immieher iqattar jew imblukkat
- ekżema
- uġiġh fil-ħalq jew fil-grizmejn
- uġiġh fil-muskoli u fl-għadam f'sidrek
- kanċer tal-gilda (karċinoma taċ-ċelluli skwamużi, karċinoma taċ-ċelluli tal-baži)
- uġiġh fl-għadam

- taħbit tal-qalb irregolari (fibrillazzjoni tal-atriju)
- problemi biex tgħaddi l-awrina, inkontinenza tal-awrina
- pressjoni għolja
- problemi bid-diġestjoni (eż. ħruq ta' stonku), murliti
- bidliet osservati fit-testijiet tad-demem:
 - livelli baxxi ta' limfoċiti (tip ta' ċellula bajda tad-demem), deni assoċjat ma' livelli baxxi ta' newtrofili (tip ta' ċelluli bojod tad-demem)
 - żieda fil-potassium, phosphate jew uric acid - li jistgħu jikkawżaw problemi fil-kliewi (parti mis-sindrome tal-lisi tat-tumur)
 - tnaqqis fil-potassium
- toqba fl-istonku jew fl-imsaren (perforazzjoni gastrointestinali, speċjalment f'każijiet fejn il-kanċer jaffettwa t-tubi gastrointestinali)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- koagulazzjoni mhux normali, inkluża marda serja fejn jiffurmaw emboli fil-ġisem kollu (koagulazzjoni intravaskulari mifruxa)
- bidliet fit-testijiet tad-demem: livelli baxxi ta' immunoglobulini (antikorpi li jgħinu biex tiġġieled l-infezzjonijiet)

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Gazyvaro

Gazyvaro se jinħażen minn professjonisti fil-kura tas-saħħa fi sptar jew klinika. Id-dettalji tal-ħażna huma kif ġej:

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħžen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.
- Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Gazyvaro

- Is-sustanza attiva hi obinutuzumab: 1,000 mg/40 mL f'kull kunjett li jikkorrispondu għall-konċentrazzjoni qabel id-dilwizzjoni ta' 25 mg/mL.
- L-eċċipjenti l-oħra huma histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, poloxamer 188 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Gazyvaro u l-kontenut tal-pakkett

Gazyvaro huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u huwa likwidu bla kulur sa kemmxejn kannella. Gazyvaro huwa disponibbli f'pakkett li fih kunjett tal-ħġieġ wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Il-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Pożoloġija

Gazyvaro għandu jingħata taħt superviżjoni mill-qrib ta' tabib b'esperjenza u f'ambjent fejn hemm disponibbli b'mod immedjat faċilitajiet kompluti ta' risuxxitazzjoni.

Profilassi u medikazzjoni minn qabel għas-sindrome ta' lisi tat-tumur (TLS - tumor lysis syndrome)

Pazjenti b'piż ta' tumur kbir u/jew għadd għoli ta' limfoċiti fiċ-ċirkolazzjoni ($> 25 \times 10^9/L$) u/jew indeboliment renali ($CrCl < 70 \text{ mL/min}$) huma kkunsidrati f'riskju ta' TLS u għandhom jirċievu profilassi. Profilassi għandha tikkonsisti minn idratazzjoni adegwata u għoti ta' urikostatiċi (eż. *allopurinol*), jew alternattiva addattata bħal urate oxidase (eż. *rasburicase*), li tibda 12-24 siegħa qabel il-bidu ta' infużjoni ta' Gazyvaro skont Prattika Standard. Il-pazjenti kollha kkunsidrati li huma f'riskju għandhom jiġu ssorveljati b'attenzjoni matul il-jiem tal-bidu tal-kura b'enfasi speċjali fuq il-funzjoni tal-kliwi, u l-valuri tal-potassium u ta' uric acid. Għandhom jiġu segwiti kwalunkwe linji gwida addizzjonali skont il-prattika standard.

Profilassi u medikazzjoni minn qabel għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs - infusion related reactions)

Medikazzjoni minn qabel biex jitnaqqas ir-riskju ta' IRRs hija deskritta fit-Tabella 1. Medikazzjoni minn qabel b'kortikosteroidi hija rakkomandata għall-pazjenti b'FL u hija obbligatorja għall-pazjenti b'CLL fl-ewwel ċiklu (ara Tabella 1). Medikazzjoni minn qabel għal infużjonijiet sussegwenti u medikazzjoni minn qabel oħra għandha tingħata kif deskritt hawn taħt.

Pressjoni baxxa, bħala sintomu ta' IRRs, tista' sseħħ waqt infużjonijiet fil-vini ta' Gazyvaro. Għalhekk, għandha tiġi kkunsidrata żamma ta' sustanzi kontra l-pressjoni għolja għal 12-il siegħa qabel u waqt kull infużjoni ta' Gazyvaro u għall-ewwel siegħa wara l-għoti.

Tabella 1 Medikazzjoni minn qabel li ghandha tinghata qabel infużjoni ta' Gazyvaro biex jitnaqqas ir-riskju ta' IRRs f'pazjenti b'CLL u FL

Jum tač-ċiklu ta' trattament	Pazjenti li jehtiegu medikazzjoni minn qabel	Medikazzjoni minn qabel	Ghoti
Ċiklu 1: Jum 1 għal CLL u FL	Il-pazjenti kollha	Kortikosteroidi fil-vini ^{1,4} (obligatorji għal CLL, rakkomandati għal FL)	Kompluti mill-inqas siegħa qabel l-infużjoni ta' Gazyvaro
		Analġeżiku/antipiretiku orali ²	Mill-inqas 30 minuta qabel l-infużjoni ta' Gazyvaro
		Medicina antistaminika ³	
Ċiklu 1: Jum 2 għal CLL biss	Il-pazjenti kollha	Kortikosteroidi fil-vini ¹ (obligatorji)	Kompluti mill-inqas siegħa qabel l-infużjoni ta' Gazyvaro
		Analġeżiku/antipiretiku orali ²	Mill-inqas 30 minuta qabel l-infużjoni ta' Gazyvaro
		Medicina antistaminika ³	
L-infużjonijiet sussegwenti kollha għal CLL u FL	Pazjenti bl-ebda IRR waqt l-infużjoni ta' qabel	Analġeżiku/antipiretiku orali ²	Mill-inqas 30 minuta qabel l-infużjoni ta' Gazyvaro
	Pazjenti b'IRR (Grad 1 jew 2) waqt l-infużjoni ta' qabel	Analġeżiku/antipiretiku orali ² Medicina antistaminika ³	
	Pazjenti b'IRR ta' Grad 3 waqt l-infużjoni ta' qabel JEW	Kortikosteroidi fil-vini ^{1,4}	Kompluti mill-inqas siegħa qabel l-infużjoni ta' Gazyvaro
	Pazjenti b'għadd ta' limfoċiti ta' >25 x 10 ⁹ /L qabel it-trattament li jmiss	Analġeżiku/antipiretiku orali ² Medicina antistaminika ³	Mill-inqas 30 minuta qabel l-infużjoni ta' Gazyvaro

¹100 mg prednisone/prednisolone jew 20 mg dexamethasone jew 80 mg methylprednisolone. Hydrocortisone m'għandux jintuża peress li ma kienx effettiv biex inaqqas ir-rati ta' IRR.

²eż. 1,000 mg acetaminophen/paracetamol

³eż. 50 mg diphenhydramine

⁴Jekk programm ta' kura kimoterapewtika li fih kortikosteroidi jingħata fl-istess jum bħal Gazyvaro, il-kortikosteroidi jista' jingħata bħala prodott mediċinali orali jekk jingħata mill-inqas 60 minuta qabel Gazyvaro, f'liema każ mhux mehtieġ li jingħata kortikosteroidi IV addizzjonali bħala medicina minn qabel.

Doża

Lewkimja limfoċitika kronika (f'kombinazzjoni ma' chlorambucil¹)

Għall-pazjenti b'CLL id-doża rakkomandata ta' Gazyvaro f'kombinazzjoni ma' chlorambucil tidher f'Tabella 2.

Ċiklu 1

Id-doża rakkomandata ta' Gazyvaro f'kombinazzjoni ma' chlorambucil hija ta' 1,000 mg mogħtija fuq Jum 1 u Jum 2, (jew Jum 1 ikompli), u f'Jum 8 u Jum 15 tal-ewwel ċiklu ta' kura ta' 28 jum.

Għandhom jiġu ppreparati żewġ boroż tal-infużjoni għall-infużjoni ta' Jum 1 u 2 (100 mg għal Jum 1 u 900 mg għal Jum 2). Jekk l-ewwel borża titlesta mingħajr modifikazzjonijiet fir-rata tal-infużjoni jew interruzzjonijiet, it-tieni borża tista' tingħata fl-istess jum (mhux mehtieġ ittardjar fid-doża, u l-ebda ripetizzjoni ta' medikazzjoni minn qabel), jekk ikunu disponibbli hin, kondizzjonijiet u

sorveljanza medika xierqa matul l-infużjoni. Jekk ikun hemm xi modifikazzjonijiet fir-rata tal-infużjoni jew interruzzjonijiet matul l-ewwel 100 mg it-tieni borża għandha tingħata l-għada.

Ċikli 2 – 6

Id-doża rakkomandata ta' Gazyvaro f'kombinazzjoni ma' chlorambucil hija ta' 1,000 mg mogħtija f'Jum 1 ta' kull ċiklu.

Tabella 2 Doża ta' Gazyvaro li għandha tingħata waqt 6 ċikli ta' kura li kull wieħed idum 28 ġurnata għall-pazjenti b'CLL

Ċiklu	Jum ta' kura	Doża ta' Gazyvaro
Ċiklu 1	Jum 1	100 mg
	Jum 2 (jew Jum 1 ikompli)	900 mg
	Jum 8	1,000 mg
	Jum 15	1,000 mg
Ċikli 2-6	Jum 1	1,000 mg

¹ Chlorambucil jingħata mill-halq b'doża ta' 0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem f'Jum 1 u Jum 15 ta' kull ċiklu ta' trattament

Tul tat-trattament

Sitt ċikli ta' trattament, li kull wieħed idum 28 ġurnata.

Limfoma follikulari

Għall-pazjenti b'FL, id-doża rakkomandata ta' Gazyvaro f'kombinazzjoni ma' kimoterapija tidher f'Tabella 3.

Pazjenti b'limfoma follikulari mhux ittrattata minn qabel

Induzzjoni (flimkien ma' kimoterapija²)

Gazyvaro għandu jingħata ma' kimoterapija kif ġej:

- Sitt ċikli ta' 28 jum flimkien ma' bendamustine² jew,
- Sitt ċikli ta' 21 jum flimkien ma' cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP), segwiti minn 2 ċikli addizzjonali ta' Gazyvaro wahdu jew,
- Tmien ċikli ta' 21 jum flimkien ma' cyclophosphamide, vincristine, u prednisone/prednisolone/methylprednisolone (CVP).

Manteniment

Pazjenti li jiksbu rispons komplut jew parzjali għal trattament ta' induzzjoni b'Gazyvaro flimkien ma' kimoterapija għandhom ikompli jirċievu Gazyvaro 1,000 mg bħala terapija ta' manteniment bħala sustanza wahda darba kull xaharejn għal sentejn jew sal-progressjoni tal-marda (skont liema jseħh l-ewwel).

Pazjenti b'limfoma follikulari li ma rrispondewx jew li kellhom progressjoni matul jew sa 6 xhur wara trattament b'rituximab jew b'kors li fih rituximab.

Induzzjoni (f'kombinazzjoni ma' bendamustine²)

Gazyvaro għandu jingħata f'sitt ċikli ta' 28 ġurnata flimkien ma' bendamustine².

Manteniment

Pazjenti li laħqu rispons komplut jew parzjali għal trattament ta' induzzjoni (jiġifieri l-ewwel 6 ċikli ta' trattament) b'Gazyvaro f'kombinazzjoni ma' bendamustine jew li jkollhom marda stabbli għandhom ikomplu jirċievu Gazyvaro 1,000 mg bħala terapija ta' manteniment b'sustanza waħedha darba kull xaharejn għal sentejn jew sal-progressjoni tal-marda (skont liema jsehh l-ewwel).

Tabella 3 Limfoma Follikulari : Doża ta' Gazyvaro li għandha tingħata waqt trattament ta' induzzjoni, segwit minn trattament ta' manteniment

Ċiklu	Jum tat-trattament	Doża ta' Gazyvaro
Ċiklu 1	Jum 1	1,000 mg
	Jum 8	1,000 mg
	Jum 15	1,000 mg
Ċikli 2–6 jew 2–8	Jum 1	1,000 mg
Manteniment	Kull xaharejn għal sentejn jew sal-progressjoni tal-marda (skont liema jsehh l-ewwel)	1,000 mg

² Bendamustine jingħata fil-vini f'Jiem 1 u 2 ta' kull ċiklu ta' trattament (Ċikli 1-6) b'doża ta' 90 mg/m²/jum; CHOP u CVP skont korsijiet standard

Tul tat-trattament

Trattament ta' induzzjoni ta' madwar sitt xhur (sitt ċikli ta' trattament b'Gazyvaro, li kull wiehed idum 28 ġurnata meta ikkombinat ma' bendamustine, jew tmien ċikli ta' trattament b'Gazyvaro, li kull wiehed idum 21 ġurnata meta kkombinat ma' CHOP jew CVP) segwit minn manteniment darba kull xaharejn għal sentejn jew sal-progressjoni tal-marda (skont liema jsehh l-ewwel).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Gazyvaro huwa għall-użu fil-vini biss. Għandu jingħata bħala infużjoni fil-vini permezz ta' linja apposta wara d-dilwizzjoni. Infużjonijiet ta' Gazyvaro m'għandhomx jingħataw bħala push jew bolus fil-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni ta' Gazyvaro qabel l-amministrazzjoni, ara hawn taht. Istruzzjonijiet dwar ir-rata tal-infużjoni huma murija f'Tabelli 4-6.

Lewkimja limfoċitika kronika

Tabella 4 Lewkimja Limfoċitika Kronika: Rata tal-infużjoni standard fl-assenza ta' IRRs/sensittività eċċessiva u rakkomandazzjonijiet f'każ li sehhet IRR mal-infużjoni ta' qabel

Ċiklu	Jum ta' kura	Rata tal-infużjoni Jekk il-pazjent jista' jittollera dan ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied. Għall-immaniġġjar ta' IRRs li jsehhu waqt l-infużjoni, irreferi għal "Immaniġġjar ta' IRRs".
Ċiklu 1	Jum 1 (100 mg)	Għati b'rata ta' 25 mg/siegħa fuq 4 siegħat. Iżżidx ir-rata tal-infużjoni.
	Jum 2 (jew Jum 1 ikompli) (900 mg)	Jekk ma sehhet l-ebda IRR waqt l-infużjoni ta' qabel, aghthi b'rata ta' 50 mg/siegħa. Ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied b'inkrementi ta' 50 mg/siegħa kull 30 minuta sa rata massima ta' 400 mg/siegħa. Jekk il-pazjent kellu IRR matul l-infużjoni ta' qabel, ibda b'għoti ta' 25 mg/siegħa. Ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied f'inkrementi sa 50 mg/siegħa kull 30 minuta sa rata massima ta' 400 mg/siegħa.
	Jum 8 (1,000 mg)	Jekk ma sehhet l-ebda IRR waqt l-infużjoni ta' qabel, meta r-rata finali tal-infużjoni kienet 100 mg/siegħa jew aktar mgħaġġla, l-infużjonijiet jistgħu jinbdew b'rata ta' 100 mg/siegħa u jiżdiedu b'inkrementi ta' 100 mg/siegħa kull 30 minuta sa massimu ta' 400 mg/siegħa.
	Jum 15 (1,000 mg)	
Ċikli 2-6	Jum 1 (1,000 mg)	Jekk il-pazjent kellu IRR matul l-infużjoni ta' qabel għati b'rata ta' 50 mg/siegħa. Ir-rata tal-infużjoni tista' tigi miżjuda f'inkrementi ta' 50 mg/siegħa kull 30 minuta sa rata massima ta' 400 mg/siegħa.

Limfoma follikulari (FL - *Follicular lymphoma*)

Gazyvaro għandu jingħata bir-rata tal-infużjoni standard f'Ċiklu 1 (ara Tabella 5). Fil-pazjenti li ma jkollhomx reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs – *infusion-related reactions*) ta' Grad ≥ 3 matul Ċiklu 1, Gazyvaro jista' jingħata bħala infużjoni fuq perjodu qasir (SDI - *short duration infusion*) (madwar 90 minuta) minn Ċiklu 2 'il quddiem (ara Tabella 6).

Tabella 5 Limfoma Follikulari: Rata tal-infużjoni standard u rakkomandazzjonijiet f'każ li sehhiet IRR mal-infużjoni ta' qabel

Ċiklu	Jum tat-trattament	Rata tal-infużjoni Jekk il-pazjent jista' jittollera dan ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied. Għall-immaniġġjar ta' IRRs li jseħħu waqt l-infużjoni, irreferi għal "Immaniġġjar ta' IRRs".
Ċiklu 1	Jum 1 (1,000 mg)	Agħti b'rata ta' 50 mg/siegħa. Ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied b'inkrementi ta' 50 mg/siegħa kull 30 minuta sa rata massima ta' 400 mg/siegħa.
	Jum 8 (1,000 mg)	Jekk ma sehhiet l-ebda IRR jew jekk sehhiet IRR ta' Grad 1 waqt l-infużjoni ta' qabel, meta r-rata finali tal-infużjoni kienet 100 mg/siegħa jew aktar mgħaġġla, l-infużjonijiet jistgħu jinbdew b'rata ta' 100 mg/siegħa u jiżdiedu b'inkrementi ta' 100 mg/siegħa kull 30 minuta sa massimu ta' 400 mg/siegħa.
	Jum 15 (1,000 mg)	
Ċikli 2–6 jew 2-8	Jum 1 (1,000 mg)	Jekk il-pazjent ikollu IRR ta' Grad 2 jew ogħla matul l-infużjoni ta' qabel għati b'rata ta' 50 mg/siegħa. Ir-rata tal-infużjoni tista' tiġi miżjudha f'inkrementi ta' 50 mg/siegħa kull 30 minuta sa massimu ta' 400 mg/siegħa.
Manteniment	Kull xaharejn għal sentejn jew sal-progressjoni tal-marda (skont liema jseħħ l-ewwel)	

Tabella 6 Limfoma follikulari: Rata tal-infużjoni fuq perjodu qasir u rakkomandazzjonijiet f'każ li sehhet IRR mal-infużjoni ta' qabel

Ċiklu	Jum tat-trattament	Rata tal-infużjoni Għall-immaniġġjar ta' IRRs li jsehhu waqt l-infużjoni, irreferi għal "Immaniġġjar ta' IRRs".
Ċikli 2–6 jew 2–8	Jum 1 (1,000 mg)	Jekk ma sehhet l-ebda IRR ta' Grad ≥ 3 waqt Ċiklu 1: 100 mg/siegħa għal 30 minuta, imbagħad 900 mg/siegħa għal madwar 60 minuta.
Manteniment	Kull xahrejn għal sentejn jew sal-progressjoni tal-marda (skont liema jsehh l-ewwel)	Jekk sehhej IRR ta' Grad 1-2 b'sintomi li għadhom għaddejnin jew IRR ta' Grad 3 waqt l-infużjoni SDI preċedenti, agħti l-infużjoni li jmiss ta' obinutuzumab bir-rata standard (ara Tabella 5).

Immaniġġjar ta' IRRs (l-indikazzjonijiet kollha)

L-immaniġġjar ta' IRRs għandu mnejn ikun jehtieg interruzzjoni temporanja, tnaqqis fir-rata tal-infużjoni, jew waqfien tal-kura ta' Gazyvaro kif spjegat taht.

- Grad 4 (ta' periklu għall-ħajja): L-infużjoni għandha titwaqqaf u t-terapija għandha titwaqqaf b'mod permanenti.
- Grad 3 (severi): L-infużjoni għandha titwaqqaf b'mod temporanju u s-sintomi kkurati. Kif jgħaddu s-sintomi, l-infużjoni tista' terġa tinbeda b'mhux aktar minn nofs ir-rata preċedenti (ir-rata li kienet qed tintuża meta sehhet l-IRR) u, jekk il-pazjent ma jkollu l-ebda sintomi ta' IRR, iż-żieda gradwali tar-rata tal-infużjoni tista' titkompla b'inkrementi u intervalli kif ikun xieraq għad-doża tal-kura (ara Tabelli 4-6). Għall-pazjenti b'CLL li qed jirċievu id-doża ta' Jum 1 (Ċiklu 1) maqsuma fuq jumejn, ir-rata tal-infużjoni ta' Jum 1 tista' terġa' tiġi miżjuda sa 25 mg/siegħa wara siegħa, iżda m'għandhiex tiżdied aktar.
L-infużjoni għandha titwaqqaf u t-terapija titwaqqaf b'mod permanenti jekk il-pazjent ikollu t-tieni okkorrenza ta' IRR ta' Grad 3.
- Grad 1-2 (hfief sa moderati): Ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas u s-sintomi ikkurati. L-infużjoni tista' titkompla meta jgħaddu s-sintomi u, jekk il-pazjent ma jkollu l-ebda sintomi ta' IRR, iż-żieda gradwali tar-rata tal-infużjoni tista' titkompla b'inkrementi u intervalli kif ikun xieraq għad-doża ta' kura (ara Tabelli 4-6). Għall-pazjenti b'CLL li qed jirċievu id-doża ta' Jum 1 (Ċiklu 1) maqsuma fuq jumejn, ir-rata tal-infużjoni ta' Jum 1 tista' terġa' tiġi miżjuda għal 25 mg/siegħa wara siegħa, iżda m'għandhiex tiżdied aktar.

Immaniġġjar ta' IRRs li jsehhu waqt SDI

- Grad 4 (ta' periklu għall-ħajja): L-infużjoni għandha titwaqqaf u t-terapija għandha titwaqqaf b'mod permanenti.
- Grad 3 (severi): L-infużjoni għandha titwaqqaf b'mod temporanju u s-sintomi għandhom jiġu ttrattati. Kif jgħaddu s-sintomi, l-infużjoni tista' terġa tinbeda b'mhux aktar minn nofs ir-rata preċedenti (ir-rata li kienet qed tintuża meta sehhet l-IRR) u mhux aktar minn 400 mg/siegħa. Jekk il-pazjent ikollu t-tieni IRR ta' Grad 3 wara li terġa tinbeda l-infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf u t-terapija għandha titwaqqaf b'mod permanenti. Jekk il-pazjent ikun jista' jlesti l-infużjoni mingħajr aktar IRRs ta' Grad 3, l-infużjoni li jkun imiss għandha tingħata b'rata mhux oġhla mir-rata standard.

- Grad 1-2 (ħfief sa moderati): Ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas u s-sintomi għandhom jiġu ttrattati. L-infużjoni tista' titkompla meta jgħaddu s-sintomi u, jekk il-pazjent ma jkollu l-ebda sintomu ta' IRR, iż-żieda fir-rata tal-infużjoni tista' titkompla bl-inkrementi u l-intervalli kif ikun xieraq għad-doża tat-trattament (ara Tabelli 5-6).

Istruzzjonijiet għad-dilwazzjoni

Gazyvaro għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa permezz ta' teknika asettika. Thawwad il-kunjett. Uża labra u siringa sterili biex tipprepara Gazyvaro.

Għal Ċikli 2 – 6 ta' CLL u ċ-ċikli kollha ta' FL

Igbed 40 mL ta' konċentrat mill-kunjett u ddilwixxi f'boroż tal-infużjoni tal-polyvinyl chloride (PVC) jew tal-polyolefin mhux PVC li jkun fihom soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.

CLL biss – Ċiklu 1

Biex tiġi żgurata differenzazzjoni taż-żewġ boroż tal-infużjoni għad-doża tal-bidu ta' 1,000 mg, huwa rakkomandat li jintużaw boroż ta' daqsijiet differenti biex issir distinzjoni bejn id-doża ta' 100 mg għal Ċiklu 1 Jum 1 u d-doża ta' 900 mg għal Ċiklu 1 Jum 1 (kontinwazzjoni) jew Jum 2. Biex jiġi ppreparati ż-żewġ boroż għall-infużjoni, igbed 40 mL ta' konċentrat mill-kunjett u ddilwixxi 4 mL f'borża tal-infużjoni tal-PVC jew tal-polyolefin mhux PVC ta' 100 mL u s-36 mL li jkun fadal f'borża tal-infużjoni tal-PVC jew tal-polyolefin mhux PVC ta' 250 mL li jkun fihom soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride. Immarka b'mod ċar kull borża tal-infużjoni.

Doża ta' Gazyvaro li għandha tingħata	Ammont meħtieġ ta' konċentrat ta' Gazyvaro	Daqs tal-borża tal-infużjoni tal-PVC jew tal-polyolefin mhux PVC
100 mg	4 mL	100 mL
900 mg	36 mL	250 mL
1,000 mg	40 mL	250 mL

Ma kienet osservata l-ebda inkompatibilità bejn Gazyvaro, fil-firxa ta' konċentrazzjoni minn 0.4 mg/mL sa 20.0 mg/mL wara d-dilwizzjoni ta' Gazyvaro b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride u:

- boroż tal-PVC, polyethylene (PE), polypropylene jew polyolefin
- settijiet tal-infużjoni tal-PVC, polyurethane (PUR) jew PE
- filtri inline mhux obligatorji b'ucuh li jiġu f'kontatt mal-prodott tal-polyethersulfone (PES), apparat ta' support għall-infużjoni b'stopcock bi 3 naħat magħmul minn polycarbonate (PC), u kateters magħmula minn polyetherurethane (PEU).

Tużax dilwenti oħrajn bħal soluzzjoni ta' glucose (5%).

Il-borża għandha tinqaleb ta' taħt fuq bil-mod biex tithallat is-soluzzjoni sabiex jiġi evitat li tiffurma ragħwa eċċessiva. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tithawwad jew tiġi ffrizata.

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u bidla fil-kulur qabel ma jingħataw.

Wara d-dilwizzjoni, stabbiltà kimika u fiżika ntweriet f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride f'konċentrazzjonijiet ta' 0.4 mg/mL sa 20 mg/mL għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C segwit minn 48 siegħa (inkluż il-ħin tal-infużjoni) f'≤ 30°C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, il-ħinijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.