

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gazyvaro 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z 40 ml koncentratu zawiera 1000 mg obinutuzumabu, co odpowiada stężeniu 25 mg/ml przed rozcieńczeniem.

Obinutuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym typu II podklasy IgG1 skierowanym przeciwko CD20 i otrzymywanym poprzez humanizację mysiego przeciwciała macierzystego B-Ly1 i wytwarzanym z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA w linii komórkowej pochodzącej z jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych - patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Płyn przezroczysty, bezbarwny do lekko brązowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny (patrz punkt 5.1).

Chłoniak grudkowy (ang. *Follicular lymphoma*, FL)

Produkt leczniczy Gazyvaro, podawany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Gazyvaro podawany w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym jest wskazany w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby.

Tocznikowe zapalenie nerek (TZN)

Produkt leczniczy Gazyvaro, podawany w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF), jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Gazyvaro należy podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji.

Dawkowanie

Profilaktyka i premedykacja - zespół rozpadu guza (ZRG)

U pacjentów z dużą masą guza i (lub) z dużą liczbą krążących limfocytów ($> 25 \times 10^9/l$) i (lub) z zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 70 \text{ ml/min}$) występuje ryzyko ZRG i powinni oni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i podawania leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinolu) lub odpowiednich alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczanowa (np. rasburykaza) i powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Gazyvaro, zgodnie z obowiązującymi standardami (patrz punkt 4.4). Pacjenci powinni otrzymywać profilaktykę przed każdym kolejnym wlewem, jeśli zostanie to uznane za właściwe.

Profilaktyka i premedykacja - reakcje związane z wlewem (ang. infusion related reactions, IRR)

Premedykacja stosowana w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem została opisana w Tabeli 1 (patrz także punkt 4.4). Premedykacja kortykosteroidami jest zalecana u pacjentów z FL i obowiązkowa u pacjentów z PBL w pierwszym cyklu oraz u pacjentów z TZN (patrz Tabela 1). Premedykacja w kolejnych wlewach i inna powinna być podawana zgodnie z zaleceniami przedstawionymi poniżej.

Podczas dożylnego podawania produktu leczniczego Gazyvaro może wystąpić niedociśnienie tętnicze jako reakcja związana z wlewem. Z tego względu należy rozważyć przerwanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii i podczas każdego wlewu produktu leczniczego Gazyvaro, jak również w pierwszej godzinie po jego podaniu (patrz punkt 4.4).

Tabela 1 Premedykacja do podawania przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Gazyvaro w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z wlewem (patrz punkt 4.4)

Wskazanie/ Dzień leczenia/ Cykl	Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Podanie
Cykl 1: Dzień 1 w PBL i FL	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylnie ^{1,4} (obowiązkowe dla PBL, zalecane w FL)	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Leki przeciwhistaminowe ³	
Cykl 1: Dzień 2 tylko w PBL	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylnie ¹ (obowiązkowe)	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Leki przeciwhistaminowe ³	

Wskazanie/ Dzień leczenia/ Cykl	Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Podanie
Wszystkie kolejne wlewy w PBL i FL	Pacjenci, u których podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła reakcja związana z wlewem	Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
	Pacjenci, u których podczas poprzedniego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem (stopnia 1 lub 2)	Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	
	Pacjenci, u których podczas poprzedniego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem stopnia 3 LUB pacjenci ze stwierdzoną przed kolejnym wlewem liczbą limfocytów $>25 \times 10^9/l$	Kortykosteroidy dożylnie ^{1,4}	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
TZN	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylnie ⁵	Zakończenie podawania na 30 do 60 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ⁶	<i>Poczawszy od dawki 6, kortykosteroidy dożylnie należy podawać wyłącznie pacjentom, u których podczas poprzedniego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem</i>
		Leki przeciwhistaminowe ³	

¹100 mg prednizonu/prednizolonu lub 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu. Nie należy stosować hydrokortyzonu, ponieważ nie powoduje on zmniejszenia częstości występowania reakcji związanych z wlewem.

² np. 1000 mg acetaminofenu/paracetamolu

³ np. 50 mg difenhydraminy

⁴ Jeśli schemat chemioterapii zawierający kortykosteroidy jest podawany tego samego dnia co produkt leczniczy Gazyvaro, kortykosteroid można podać jako doustny produkt leczniczy, jeśli nastąpi to przynajmniej 60 minut przed podaniem produktu leczniczego Gazyvaro i wówczas nie ma konieczności dodatkowego dożylnego podania kortykosteroidu w ramach premedykacji.

⁵ 80 mg metyloprednizolonu dożylnie

⁶ 650-1000 mg acetaminofenu/paracetamolu

Dawka

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL, w skojarzeniu z chlorambucylem¹)

Dawki produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem zalecane dla pacjentów z PBL przedstawiono w Tabeli 2.

Cykl 1

Zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem, podaje się w 1. i 2. dniu (lub kontynuacja dnia 1.), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.

Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwa worki infuzyjne (100 mg na Dzień 1 i 900 mg na Dzień 2). Jeżeli podczas podawania zawartości pierwszego worka nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, zawartość drugiego worka można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania) i bez powtórzenia premedykacji, pod warunkiem zapewnienia właściwych warunków, odpowiedniego czasu i nadzoru personelu medycznego podczas trwania infuzji. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, zawartość drugiego worka z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.

Cykle 2 - 6

Zalecana dawka 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem podawana w dniu 1. każdego cyklu.

Tabela 2 Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro przez 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni u pacjentów z PBL

Cykl	Dzień leczenia	Dawka produktu leczniczego Gazyvaro
Cykl 1	Dzień 1	100 mg
	Dzień 2 (lub kontynuacja Dnia 1.)	900 mg
	Dzień 8	1000 mg
	Dzień 15	1000 mg
Cykle 2 – 6	Dzień 1	1000 mg

¹Informacje dotyczące dawki chlorambucylu, patrz punkt 5.1

Czas trwania leczenia

Sześć cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni.

Opóźnienie w przyjęciu lub pominięcie dawki

W przypadku pominięcia przyjęcia planowanej dawki produktu leczniczego Gazyvaro należy podać ją w najbliższym możliwym czasie - nie należy czekać do zaplanowanego terminu podania kolejnej dawki. Planowa przerwa w leczeniu produktem leczniczym Gazyvaro pomiędzy poszczególnymi kolejnymi dawkami powinna zostać zachowana.

Chłoniak grudkowy

Dawkę produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią zalecaną dla pacjentów z FL przedstawiono w Tabeli 3.

Pacjenci z wcześniej nieleczonym chłoniakiem grudkowym

Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z chemioterapią²)

Produkt leczniczy Gazyvaro należy podawać z chemioterapią według następującego schematu:

- Sześć 28-dniowych cykli w skojarzeniu z bendamustyną² lub
- Sześć 21-dniowych cykli w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną, prednizolonem (CHOP), a następnie 2 dodatkowe cykle leczenia produktem leczniczym Gazyvaro w monoterapii lub
- Ośiem 21-dniowych cykli w skojarzeniu z cyklofosfamidem, winkrystyną i prednizolonem/prednizolonem/metyloprednizolonem (CVP).

Leczenie podtrzymujące

U pacjentów, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie indukcyjne produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP lub bendamustyną), powinno się kontynuować podawanie dawki 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w monoterapii jako leczenie podtrzymujące raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do wystąpienia progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze).

Pacjenci z chłoniakiem grudkowym, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie lub u których doszło do progresji choroby podczas leczenia lub do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab

Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z bendamustyną²)

Produkt leczniczy Gazyvaro należy podawać w skojarzeniu z bendamustyną² w sześciu 28-dniowych cyklach.

Leczenie podtrzymujące

Pacjenci, u których wystąpi całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie indukcyjne (tj. pierwszych 6 cykli leczenia) produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną lub pacjenci, u których choroba jest stabilna, powinni kontynuować przyjmowanie dawki 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w monoterapii, jako leczenia podtrzymującego raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze).

Tabela 3 Chłoniak grudkowy: dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro podczas leczenia indukcyjnego, a następnie leczenia podtrzymującego

Cykl	Dzień cyklu	Dawka produktu leczniczego Gazyvaro
Cykl 1	Dzień 1	1000 mg
	Dzień 8	1000 mg
	Dzień 15	1000 mg
Cykle 2-6 lub 2-8	Dzień 1	1000 mg
Leczenie podtrzymujące	Co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z	1000 mg

Cykl	Dzień cyklu	Dawka produktu leczniczego Gazyvaro
	tych zdarzeń wystąpi pierwsze)	

² Informacje dotyczące dawki bendamustyny, patrz punkt 5.1

Czas trwania leczenia

Leczenie indukcyjne trwa około sześciu miesięcy (sześć cykli leczenia produktem leczniczym Gazyvaro, z których każdy trwa 28 dni, w przypadku leczenia skojarzonego z bendamustyną lub osiem cykli leczenia produktem leczniczym Gazyvaro, z których każdy trwa 21 dni, w przypadku leczenia skojarzonego z CHOP lub CVP), a następnie dawka podtrzymująca podawana co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze).

Opóźnienie w przyjęciu lub pominięciu dawki

W przypadku pominięcia planowanej dawki produktu leczniczego Gazyvaro należy podać ją w najbliższym możliwym czasie; nie należy pomijać tej dawki lub czekać do zaplanowanego terminu podania kolejnej dawki.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych przed dniem 8. Cyklu 1 lub dniem 15. Cyklu 1 wymagających opóźnienia leczenia, produkt leczniczy należy podać po ustąpieniu działań niepożądanych. W takich przypadkach wszystkie kolejne wizyty oraz rozpoczęcie Cyklu 2 zostaną przesunięte z uwzględnieniem opóźnienia w Cyklu 1.

Podczas leczenia podtrzymującego należy przestrzegać podstawowego schematu dawkowania ustalonego dla kolejnych dawek.

Toczniove zapalenie nerek

Zalecana dawka 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro jest podawana dożylnie (patrz Tabela 4). Produkt leczniczy Gazyvaro należy stosować w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu.

Tabela 4 Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek

Numer dawki	Moment w okresie leczenia	Dawka
1.	Początkowa infuzja	1000 mg
2.	Tydzień 2 (dwa tygodnie po podaniu dawki 1)	1000 mg
3.	Tydzień 24	1000 mg
4.	Tydzień 26 (dwa tygodnie po podaniu dawki 3)	1000 mg
5.* i kolejne	Co 6 miesięcy	1000 mg

*Dawkę 5 należy podać sześć miesięcy po podaniu dawki 4

W tygodniu 76. i w kolejnych tygodniach należy dokonać oceny stanu pacjenta i odpowiedzi na leczenie oraz przeprowadzić odpowiednią analizę stosunku korzyści do ryzyka w celu podjęcia decyzji o kontynuacji leczenia.

Opóźnienie w przyjęciu lub pominięciu dawki

W przypadku pominięcia przyjęcia planowanej dawki produktu leczniczego Gazyvaro należy podać ją w najbliższym możliwym czasie - nie należy czekać do zaplanowanego terminu podania kolejnej

dawki. Schemat dawkowania należy odpowiednio dostosować w celu zachowania właściwych odstępów między dawkami.

Modyfikacja dawki podczas leczenia (wszystkie wskazania)

Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego Gazyvaro.

Informacje dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia objawów działań niepożądanych (w tym reakcji związanych z wlewem), patrz paragraf poniżej (Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem lub punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z TZN w wieku powyżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-89 ml/min), patrz punkt 5.2. Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.8 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma możliwości określenia szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Gazyvaro jest przeznaczony do podawania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać po uprzednim rozcieńczeniu we wlewie dożylnym, przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną (patrz punkt 6.6). Nie należy podawać produktu w dożylnym wstrzyknięciu lub bolusie.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego Gazyvaro przed podaniem - patrz punkt 6.6.

Instrukcje dotyczące prędkości wlewu przedstawiono w Tabelach 5-8.

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Tabela 5 Przewlekła białaczka limfocytowa: Standardowa prędkość wlewu w przypadku braku nadwrażliwości i (lub) reakcji związanych z wlewem (IRR) oraz zalecenia w przypadku IRR, które wystąpiły podczas poprzedniego wlewu

Cykl	Dzień cyklu	Prędkość wlewu Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana, o ile pacjent będzie to tolerował. Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz „Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem”.
Cykl 1	Dzień 1 (100 mg)	Podawać 25 mg/godzinę przez 4 godziny. Nie zwiększać prędkości wlewu.
	Dzień 2 (lub kontynuacja Dnia 1) (900 mg)	Jeżeli podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła IRR, podawać 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę. Jeśli u pacjenta podczas poprzedniego wlewu wystąpiła IRR, należy rozpocząć podawanie od prędkości 25 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 8 (1000 mg)	Jeżeli podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła IRR przy prędkości wynoszącej 100 mg/godzinę lub większej, produkt można podawać z prędkością początkową wlewu 100 mg/godzinę i stopniowo ją zwiększać o 100 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 15 (1000 mg)	
Cykle 2 – 6	Dzień 1 (1000 mg)	Jeśli podczas poprzedniego wlewu u pacjenta wystąpiła IRR, należy rozpocząć podawanie od prędkości 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.

Chłoniak grudkowy (FL)

Produkt leczniczy Gazyvaro należy podawać ze standardową prędkością wlewu w Cyklu 1 (patrz Tabela 6). U pacjentów, u których w czasie Cyklu 1 nie wystąpiły reakcje związane z wlewem stopnia ≥ 3 , produkt leczniczy Gazyvaro może być podawany jako wlew o krótkim (około 90-minutowym) czasie trwania, począwszy od Cyklu 2 (patrz Tabela 7).

Tabela 6 Chłoniak grudkowy: Standardowa prędkość wlewu oraz zalecenia w przypadku, gdy IRR wystąpiły podczas poprzedniego wlewu

Cykl	Dzień cyklu	Prędkość wlewu Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana, o ile pacjent będzie to tolerował. Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz „Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem”.
Cykl 1	Dzień 1 (1000 mg)	Podawać z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 8 (1000 mg)	Jeżeli podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła IRR lub jeśli podczas poprzedniego wlewu wystąpiła IRR stopnia 1 przy ostatecznej prędkości wynoszącej 100 mg/godzinę lub więcej, produkt można podawać z prędkością początkową wlewu 100 mg/godzinę i stopniowo ją zwiększać o 100 mg/godzinę co kolejne 30 minut, do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 15 (1000 mg)	
Cykle 2–6 lub 2-8	Dzień 1 (1000 mg)	
Leczenie podtrzymujące	Co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze)	Jeśli podczas poprzedniego wlewu u pacjenta wystąpiła IRR stopnia 2 lub większego, należy rozpocząć podawanie leku z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.

Tabela 7 Chłoniak grudkowy: Prędkość wlewu o krótkim czasie trwania (ang. *short duration infusion*, SDI) i zalecenia w przypadku wystąpienia IRR podczas poprzedniego wlewu

Cykl	Dzień cyklu	Prędkość wlewu Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz „Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem”.
Cykle 2-6 lub 2-8	Dzień 1 (1000 mg)	Jeśli podczas Cyklu 1 nie wystąpiła IRR stopnia ≥ 3 : 100 mg/godzinę przez 30 minut, następnie 900 mg/godzinę przez około 60 minut.
Leczenie podtrzymujące	Co 2 miesiące przez 2 lata lub do czasu progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze)	Jeśli podczas poprzedniego wlewu o krótkim czasie trwania wystąpiła IRR stopnia 1-2 z utrzymującymi się objawami lub IRR stopnia 3, kolejny wlew obinutuzumabu należy podać ze standardową prędkością wlewu (patrz Tabela 6).

Toczniove zapalenie nerek

Początkową infuzję produktu leczniczego Gazyvaro należy podać ze standardową prędkością wlewu (patrz Tabela 8). Pacjenci, u których podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiły reakcje związane z wlewem stopnia ≥ 3 , mogą przyjmować produkt leczniczy Gazyvaro w postaci wlewu o krótkim czasie trwania (trwającego około 90 minut) począwszy od dawki 2 (patrz Tabela 9), z kontynuacją premedykacji.

Tabela 8 Toczniove zapalenie nerek: standardowa szybkość wlewu

Numer dawki	Moment w okresie leczenia	Szybkość wlewu
1	Początkowa infuzja (1000 mg)	Podawać z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę. Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem.
2	Tydzień 2 - dwa tygodnie po podaniu dawki 1 (1000 mg)	Podawać z prędkością 100 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 100 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
3	Tydzień 24 (1000 mg)	
4	Tydzień 26 - dwa tygodnie po podaniu dawki 3 (1000 mg)	
5* i kolejne	Co 6 miesięcy (1000 mg)	

*Dawkę 5 należy podać sześć miesięcy po podaniu dawki 4

Tabela 9 Toczniove zapalenie nerek: prędkość wlewu o krótkim czasie trwania (ang. *short duration infusion*, SDI) i zalecenia w przypadku wystąpienia IRR podczas poprzedniego wlewu

Numer dawki	Prędkość wlewu
1	Patrz Tabela 8
2 i kolejne	Jeśli podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiły IRR stopnia ≥ 3 : 100 mg/godzinę przez 30 minut, następnie 900 mg/godzinę przez około 60 minut. Jeśli podczas poprzedniego SDI wystąpiła IRR stopnia 1-2 z utrzymującymi się objawami lub IRR stopnia 3 lub wyższego, kolejne dawki produktu leczniczego Gazyvaro należy podać ze standardową prędkością wlewu (patrz Tabela 8).

Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem

Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem może wymagać czasowego przerwania podawania, zmniejszenia prędkości wlewu lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Gazyvaro, w sposób określony poniżej (patrz punkt 4.4).

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) i chłoniak grudkowy (FL)

- Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- Stopień 3 (ciężkie): Należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem), a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki (patrz Tabele 5-7). U pacjentów z PBL otrzymujących leczenie z dnia 1. (Cykl 1) w dawce podzielonej na dwa dni prędkość wlewu z dnia 1. można ponownie zwiększyć jedynie do 25 mg/godzinę po 1 godzinie. Należy bezwzględnie zakończyć wlew i trwale zakończyć leczenie, jeżeli u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3.
- Stopień 1 - 2 (łagodne do umiarkowanych): Prędkość wlewu musi być zmniejszona, a objawy leczone. Po ustąpieniu objawów wlew można kontynuować, a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki (patrz Tabele 5-7). U pacjentów z PBL otrzymujących leczenie z dnia 1. (Cykl 1) w dawce podzielonej na 2 dni, prędkość wlewu z dnia 1. można ponownie zwiększyć jedynie do 25 mg/godzinę po 1 godzinie, jednak nie więcej.

Reakcje związane z wlewem występujące podczas wlewu o krótkim czasie trwania:

- Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- Stopień 3 (ciężkie): Należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem) i nie większej niż 400 mg/godzinę. Jeśli po wznowieniu wlewu u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3, należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie. Jeśli pacjent jest zdolny do ukończenia wlewu bez późniejszego wystąpienia reakcji związanych z wlewem stopnia 3, kolejny wlew należy podać z prędkością nie większą niż standardowa.
- Stopień 1-2 (łagodne do umiarkowanych): Należy zmniejszyć prędkość podawania wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można kontynuować, a jeżeli u pacjenta nie występują żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki (patrz Tabele 6-7).

Toczniowe zapalenie nerek (TZN)

- Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- Stopień 3 (ciężkie): Należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów podawanie wlewu można wznowić z prędkością zmniejszoną o co najmniej 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem), a jeżeli u pacjenta nie zaobserwowano dalszych objawów reakcji związanej z wlewem, można wznowić infuzję w przedziałach czasowych i stopniach zwiększania prędkości właściwych dla danej dawki (patrz Tabela 8). Należy wstrzymać podawanie wlewu i całkowicie zakończyć leczenie, jeżeli u pacjenta po raz drugi wystąpi reakcja związana z wlewem Stopnia 3.
- Stopień 1-2 (łagodne do umiarkowanego): Należy zmniejszyć prędkość podawania wlewu o 50% w stosunku do prędkości podawania w momencie wystąpienia reakcji i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można kontynuować z mniejszą prędkością przez dodatkowe 30 minut. Jeżeli u pacjenta nie występują żadne dalsze reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki (patrz Tabele 8 i 9).

Reakcje związane z wlewem (IRR) występujące podczas wlewu o krótkim czasie trwania (SDI):

- Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- Stopień 3 (ciężkie): Należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o co najmniej 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem) i nie większej niż 400 mg/godzinę.
Jeśli po wznowieniu wlewu u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3, należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie. Jeśli pacjent jest zdolny do ukończenia wlewu bez późniejszego wystąpienia reakcji związanych z wlewem stopnia 3, kolejny wlew należy podać z prędkością nie większą niż standardowa (patrz Tabela 8).
- Stopień 1-2 (łagodne do umiarkowanych): Należy zmniejszyć prędkość podawania wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można kontynuować, a jeżeli u pacjenta nie występują żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki (patrz Tabele 8-9). Jeśli u pacjenta utrzymują się objawy lub podczas poprzedniego 90-minutowego wlewu wystąpiła u pacjenta IRR stopnia 3 lub wyższego, wszystkie kolejne wlewy produktu leczniczego Gazyvaro należy podać ze standardową prędkością (patrz Tabela 8).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zostały przedstawione oddzielnie dla wskazań onkologicznych (przewlekłej białaczki limfocytowej i chłoniaka grudkowego) oraz dla wskazania w toczniowym zapaleniu nerek.

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) i chłoniak grudkowy (FL)

Na podstawie analizy podgrup wśród pacjentów z wcześniej nieleczonym FL, skuteczność leczenia pacjentów z małym ryzykiem w skali FLIPI (0-1) nie została potwierdzona (patrz punkt 5.1). Przy wyborze terapii w tej grupie pacjentów należy wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro i chemioterapii oraz aktualny stan pacjenta.

Reakcje związane z wlewem

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Gazyvaro należą reakcje związane z wlewem, występujące głównie podczas wlewu pierwszego 1000 mg produktu. Reakcje związane z wlewem mogą mieć związek z zespołem uwalniania cytokin, który obserwowano u pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro. U pacjentów z PBL, u których zastosowano skojarzone działania, aby zapobiec występowaniu reakcji związanych z wlewem (podanie odpowiednich kortykosteroidów, doustnych leków przeciwbólowych lub przeciwhistaminowych, niestosowanie leków obniżających ciśnienie w godzinach porannych w dniu pierwszej infuzji oraz podawanie dawki w dniu 1. Cyklu 1 przez dwa dni) w sposób określony w punkcie 4.2, zaobserwowano zmniejszoną częstość występowania reakcji związanych z wlewem wszystkich stopni. Częstości występowania reakcji związanych z wlewem stopnia 3 i 4 (w oparciu o stosunkową małą liczbę pacjentów) były zbliżone przed i po zastosowaniu działań je zmniejszających. Należy stosować działania zmniejszające reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.2). Częstość występowania i nasilenie objawów niepożądanych związanych z wlewem, znacznie spada po podaniu

pierwszego 1000 mg produktu, a u większości pacjentów reakcje związane z wlewem nie występują podczas kolejnych wlewów produktu leczniczego Gazyvaro (patrz punkt 4.8).

U większości pacjentów, niezależnie od wskazania, reakcje związane z wlewem były łagodne do umiarkowanych i mogły być opanowane poprzez zmniejszenie prędkości pierwszego wlewu lub jego tymczasowe wstrzymanie. Niemniej jednak, istnieją doniesienia o reakcjach ciężkich i zagrażających życiu, wymagających leczenia objawowego. Reakcje związane z wlewem mogą być klinicznie nieodróżnialne od reakcji alergicznych, w których pośredniczą immunoglobuliny IgE (na przykład anafilaksji). Pacjenci z dużą masą guza i (lub) dużą liczbą krążących komórek nowotworowych u pacjentów z PBL ($>25 \times 10^9/l$), mogą być szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkich reakcji związanych z wlewem. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) i u pacjentów zarówno z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min) jak i z oceną > 6 punktów w skali CIRS (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS) jest zwiększone ryzyko reakcji związanych z wlewem, w tym także ciężkich reakcji związanych z wlewem (patrz punkt 4.8). Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania.

Należy bezwzględnie zakończyć stosowanie produktu leczniczego Gazyvaro w przypadku, gdy u pacjenta:

- wystąpią ostre, zagrażające życiu objawy ze strony układu oddechowego,
- wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 4 (czyli zagrażające życiu) lub
- powtórnie wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3 - przedłużająca się i (lub) nawracająca reakcja związana z wlewem (po wznowieniu pierwszego wlewu lub podczas kolejnego wlewu).

Pacjentów z współistniejącymi chorobami serca lub płuc należy ściśle monitorować przez cały czas trwania wlewu i po jego zakończeniu. Podczas wlewu produktu leczniczego Gazyvaro może dojść do wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Z tego względu należy rozważyć wstrzymanie leczenia przeciwnadciśnieniowego na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii oraz podczas każdego wlewu produktu leczniczego Gazyvaro, a także przez pierwszą godzinę po jego podaniu. U pacjentów z wysokim ryzykiem przełomu nadciśnieniowego należy ocenić proporcję korzyści i ryzyka wynikającą z wstrzymania leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro były zgłaszane reakcje nadwrażliwości występujące natychmiast (np. anafilaksja) lub z opóźnieniem (np. choroba posurowicza). Nadwrażliwość może być klinicznie trudna do odróżnienia od reakcji związanych z wlewem. Objawy nadwrażliwości mogą wystąpić po uprzedniej ekspozycji na lek i bardzo rzadko podczas pierwszego wlewu. Jeżeli podczas wlewu lub po jego zakończeniu podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości, wlew musi być przerwany, a leczenie definitywnie zakończone. Nie wolno podawać produktu leczniczego pacjentom z nadwrażliwością na obinutuzumab w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Zespół rozpadu guza (ZRG)

Podczas stosowania produktu leczniczego Gazyvaro zgłaszano występowanie zespołu rozpadu guza (ZRG). Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem ZRG (np. pacjenci z dużą masą guza i (lub) z dużą liczbą ($> 25 \times 10^9/l$) krążących komórek nowotworowych i (lub) z zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 70$ ml/min)) powinni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinolu) lub odpowiednich alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczanowa (np. rasburykaza) i powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Gazyvaro zgodnie z obowiązującymi standardami (patrz punkt 4.2). Wszyscy pacjenci, u których występuje ryzyko ZRG, powinni być uważnie monitorowani podczas pierwszych dni terapii ze zwróceniem szczególnej uwagi na czynność nerek, stężenie potasu i kwasu moczowego. Ponadto powinny być przestrzegane wszystkie wytyczne stosowane w praktyce klinicznej. W leczeniu ZRG

należy uwzględnić wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, monitorowanie czynności nerek i bilans płynów oraz zapewnienie wspomagającego leczenia, w tym dializ, jeżeli są konieczne.

Neutropenia

Podczas leczenia produktem leczniczym Gazyvaro zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu neutropenii, w tym neutropenii z gorączką. Pacjenci, u których wystąpiła neutropenia, powinni być ściśle monitorowani, mieć wykonywane testy laboratoryjne aż do ustąpienia objawów. Jeżeli leczenie jest niezbędne, należy postępować zgodnie z miejscowo obowiązującymi wytycznymi i należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (ang. *granulocyte-colony stimulating factors*, G-CSF). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów współistniejącego zakażenia należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy rozważyć opóźnienie podania kolejnej dawki produktu leczniczego Gazyvaro w przypadku wystąpienia ciężkiej, zagrażającej życiu neutropenii. U pacjentów z ciężką neutropenią trwającą ponad 1 tydzień zdecydowanie zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej przez cały okres leczenia aż do ustąpienia objawów do 1 lub 2 stopnia nasilenia. Należy także rozważyć profilaktykę przeciwwirusową i przeciwgrzybiczą (patrz punkt 4.2). Może wystąpić późna (występująca > 28 dni po zakończeniu leczenia) lub przedłużająca się neutropenia (trwająca dłużej niż 28 dni po zakończeniu lub przerwaniu leczenia). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) występuje zwiększone ryzyko neutropenii (patrz punkt 4.8).

Małopłytkowość

Podczas leczenia produktem leczniczym Gazyvaro zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu małopłytkowości, w tym ostrą małopłytkowość (występującą w ciągu 24 godzin od infuzji). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) występuje zwiększone ryzyko małopłytkowości (patrz punkt 4.8). Zgłaszano również przypadki krwotoków zakończonych zgonem u pacjentów w trakcie Cyklu 1 leczenia. Nie ustalono wyraźnego związku pomiędzy małopłytkowością a krwawieniami.

Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia małopłytkowości, zwłaszcza w trakcie pierwszego cyklu leczenia; należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne, aż do czasu ustąpienia małopłytkowości, a w przypadku małopłytkowości ciężkiej lub zagrażającej życiu należy rozważyć opóźnienie podania dawki produktu leczniczego Gazyvaro. Decyzję o przetoczeniu preparatów krwiopochodnych (np. płytek krwi) powinien podjąć lekarz prowadzący zgodnie z praktyką obowiązującą w danym ośrodku. Należy także rozważyć, zwłaszcza podczas pierwszego cyklu leczenia, zasadność wszelkich jednocześnie stosowanych leków, mogących pogarszać związany z małopłytkowością stan pacjenta, takich jak inhibitory płytek i leki przeciwzakrzepowe.

Zaburzenia krzepnięcia, w tym rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. *disseminated intravascular coagulation, DIC*)

W badaniach klinicznych oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gazyvaro występowały przypadki zespołu DIC, w tym zakończone zgonem. W większości przypadków zespół DIC miał objawy utajone, a subkliniczne (bezobjawowe) zmiany liczby płytek krwi i laboratoryjnych parametrów krzepnięcia występowały w ciągu 1-2 dni po pierwszej infuzji, ustępując samoistnie zazwyczaj w ciągu 1-2 tygodni i nie powodując konieczności zaprzestania podawania leku ani specjalnej interwencji. W niektórych przypadkach zdarzenia te były związane z IRR lub ZRG. Nie zidentyfikowano żadnych konkretnych podstawowych czynników ryzyka DIC. U pacjentów, u których podejrzewa się utajony zespół DIC należy uważnie kontrolować parametry krzepliwości, w tym liczbę płytek krwi oraz obserwować czy nie występują u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy jawnego zespołu DIC. Leczenie produktem leczniczym Gazyvaro należy przerwać wraz z wystąpieniem pierwszych objawów podejrzanego jawnego zespołu DIC i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Pogorszenie przebiegu współistniejących chorób serca

Podczas leczenia produktem leczniczym Gazyvaro u pacjentów z chorobami serca, arytmia (migotaniem przedsionków, tachyarytmia), występowały dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca (patrz punkt 4.8). Wymienione zdarzenia mogą wystąpić jako reakcje związane z wlewem i mogą być zakończone zgonem. Dlatego pacjenci z chorobami serca w wywiadzie powinni być ściśle monitorowani. Należy również zachować ostrożność przy ich nawadnianiu, z uwagi na możliwość przewodnienia.

Zakażenia

Produktu leczniczego Gazyvaro nie należy podawać w przypadku czynnego zakażenia. Należy zachować ostrożność rozważając stosowanie produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie. Podczas leczenia i po zakończeniu terapii produktem leczniczym Gazyvaro może dojść do ciężkich zakażeń bakteryjnych, grzybiczych nowych albo reaktywowanych zakażeń wirusowych. Zgłaszano przypadki zakażeń zakończonych zgonem.

U pacjentów (z PBL) zarówno z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min) jak i z oceną > 6 punktów w skali CIRS występuje zwiększone ryzyko zakażeń, w tym również ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.8). W badaniach z udziałem pacjentów z chłoniakiem grudkowym, we wszystkich fazach badań, w tym także w okresie obserwacji (*follow-up*), obserwowano dużą częstość występowania zakażeń; największą częstość występowania zakażeń obserwowano w fazie leczenia podtrzymującego. W fazie obserwacji (*follow-up*) zakażenia stopnia 3-5 obserwowano częściej u tych pacjentów, którzy w fazie leczenia indukcyjnego otrzymywali produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

U pacjentów leczonych przeciwciałami skierowanymi przeciwko CD20, w tym także produktem leczniczym Gazyvaro, może dojść do reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), co w niektórych przypadkach może prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gazyvaro u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania przesiewowe w celu wykrycia HBV. Badania powinny uwzględniać co najmniej oznaczenie antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg) i przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV (HBcAb). Powyższe badania, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, można uzupełnić oceną pozostałych markerów zakażenia. Nie należy stosować produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z czynnym zakażeniem HBV. Pacjenci, z pozytywnymi wynikami badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B powinni być skonsultowani przed rozpoczęciem leczenia przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych. Aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby, pacjentów tych należy monitorować i postępować zgodnie z lokalnymi standardami leczenia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro zgłaszano przypadki wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których wystąpią nowe objawy neurologiczne lub zmiany w stosunku do wcześniej istniejącego stanu neurologicznego, należy rozważyć zachorowanie na PML. Objawy PML są niespecyficzne i mogą różnić się w zależności od zajętego obszaru mózgu. Często występują objawy motoryczne ze zmianami w drodze korowo-rdzeniowej (np. osłabienie mięśni, paraliż, zaburzenia czucia), objawy mózdkowe czy zaburzenia pola widzenia. Mogą wystąpić niektóre z objawów podmiotowych i (lub) przedmiotowych uznawane za objawy „korowe” (takie jak afazja czy zaburzenia wzrokowej orientacji przestrzennej). Badanie w celu wykrycia PML obejmuje m.in. konsultację neurologiczną, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), nakłucie łądźwiowe (badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na

obecność DNA wirusa Johna Cunninghama). Leczenie produktem leczniczym Gazyvaro należy wstrzymać w okresie przeprowadzania badań na występowanie PML i bezwzględnie zakończyć w przypadku potwierdzenia rozpoznania PML. Ponadto, należy rozważyć zakończenie lub ograniczenie jednocześnie stosowanej chemioterapii lub terapii immunosupresyjnej. Pacjenta należy skierować do neurologa w celu oceny i leczenia PML.

Immunizacja

Nie prowadzono badań w zakresie bezpieczeństwa uodporniania żywymi lub atenuowanymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem leczniczym Gazyvaro, dlatego szczepienia szczepionkami z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii produktem leczniczym Gazyvaro lub u pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B.

Ekspozycja wewnątrzmaciczna na obinutuzumab i szczepienia niemowląt szczepionkami z żywymi wirusami

Z powodu potencjalnego zmniejszenia liczby limfocytów B u niemowląt urodzonych przez matki, u których podczas ciąży miała miejsce ekspozycja na produkt leczniczy Gazyvaro, niemowlęta powinny być monitorowane pod kątem zmniejszenia liczby limfocytów B i należy odroczyć podanie szczepionek z żywymi wirusami, dopóki nie stwierdzi się powrotu liczby limfocytów do wartości prawidłowych. Bezpieczeństwo i termin podania szczepionki powinny zostać omówione z lekarzem prowadzącym dziecko (patrz punkt 4.6).

Tocznikowe zapalenie nerek (TZN)

Zakażenia

Nie należy podawać produktu leczniczego Gazyvaro, gdy u pacjenta występuje czynne zakażenie. Należy zachować ostrożność, rozważając stosowanie produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie. Podczas leczenia produktem leczniczym Gazyvaro i po jego zakończeniu mogą wystąpić ciężkie zakażenia bakteryjne i grzybicze oraz nowe lub reaktywowane zakażenia wirusowe. Zgłaszano przypadki zakażeń zakończonych zgonem.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gazyvaro u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe na obecność wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV). Badania powinny uwzględniać co najmniej oznaczenie antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg) i przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV (HBcAb). Powyższe badania, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, można uzupełnić oceną pozostałych markerów zakażenia. Nie należy stosować produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Pacjentów z pozytywnymi wynikami badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B należy monitorować i postępować zgodnie z lokalnymi standardami leczenia, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby.

Neutropenia

Podczas leczenia produktem leczniczym Gazyvaro zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu neutropenii, w tym gorączki neutropenicznej. Pacjentów, u których wystąpi neutropenia, należy dokładnie monitorować poprzez regularne wykonywanie badań laboratoryjnych do momentu ustąpienia objawów. Jeśli wymagane jest wdrożenie leczenia, powinno być ono podawane zgodnie z lokalnymi standardami i należy rozważyć podanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów współistniejącego zakażenia należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Reakcje związane z wlewem

U pacjentów z TZN reakcje związane z wlewem występowały głównie podczas podawania pierwszej dawki 1000 mg. Reakcje związane z wlewem były głównie łagodne (stopień 1) do umiarkowanych (stopień 2) i mogły być opanowane poprzez zmniejszenie prędkości pierwszego wlewu lub jego tymczasowe wstrzymanie (patrz punkt „Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem”). Niemniej jednak, istnieją doniesienia o reakcjach ciężkich (stopień 3) i zagrażających życiu (stopień 4), z koniecznością leczenia objawowego. W celu uzyskania informacji na temat postępowania profilaktycznego patrz punkt 4.2.

Należy bezwzględnie zakończyć stosowanie produktu leczniczego Gazyvaro w przypadku, gdy u pacjenta:

- wystąpią ostre, zagrażające życiu objawy ze strony układu oddechowego,
- wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 4 (czyli zagrażające życiu) lub
- powtórnie wystąpią (przedłużające się lub nawrotowe) reakcje związane z wlewem stopnia 3 (po wznowieniu pierwszego wlewu lub podczas kolejnego wlewu).

Pacjentów ze współistniejącymi chorobami serca lub płuc należy ściśle monitorować przez cały czas trwania wlewu i po jego zakończeniu. Podczas wlewu dożylnego produktu leczniczego Gazyvaro może dojść do wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Z tego względu należy rozważyć wstrzymanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii i podczas każdego wlewu produktu leczniczego Gazyvaro, jak również w pierwszej godzinie po jego podaniu. Pacjentów z wysokim ryzykiem przełomu nadciśnieniowego, należy ocenić w celu uzasadnienia korzyści i ryzyka wynikających ze wstrzymania leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

U pacjentów z PBL i (lub) FL leczonych produktem leczniczym Gazyvaro zgłaszano przypadki wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (patrz punkt 4.8), jednak takich przypadków nie zgłaszano u pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro w badaniach z kontrolą placebo prowadzonych w TZN. U każdego pacjenta, u którego wystąpią nowe objawy neurologiczne lub zmiany w stosunku do wcześniej istniejącego stanu neurologicznego należy rozważyć rozpoznanie PML. Objawy PML są niespecyficzne i mogą różnić się w zależności od zajętego obszaru mózgu. Często występują objawy motoryczne wskazujące na zaburzenia szlaku korowo-rdzeniowego (np. osłabienie mięśni, paraliż i zaburzenia czucia), nieprawidłowe czucie, objawy mózdkowe i zaburzenia pola widzenia. Mogą wystąpić niektóre z objawów podmiotowych i (lub) przedmiotowych uznawane za objawy „korowe” (takie jak afazja czy zaburzenia wzrokowej orientacji przestrzennej). Badanie w celu wykrycia PML obejmuje m.in. konsultację neurologiczną, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), nakłucie lędźwiowe (badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa Johna Cunninghama). Leczenie produktem leczniczym Gazyvaro należy wstrzymać w okresie przeprowadzania badań na występowanie PML i bezwzględnie zakończyć w przypadku potwierdzenia rozpoznania PML. Ponadto należy rozważyć zakończenie lub ograniczenie jednocześnie stosowanej chemioterapii lub terapii immunosupresyjnej. Pacjenta należy skierować do neurologa w celu oceny i leczenia PML.

Immunizacja

Nie prowadzono badań w zakresie bezpieczeństwa uodpornienia żywymi lub atenuowanymi szczepionkami wirusowymi po zastosowaniu terapii produktem leczniczym Gazyvaro, dlatego szczepienia szczepionkami z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii produktem leczniczym Gazyvaro lub u pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B.

Ekspozycja wewnątrzmaciczna na obinutuzumab i szczepienia niemowląt szczepionkami z żywymi wirusami

Z powodu potencjalnego zmniejszenia liczby limfocytów B u niemowląt urodzonych przez matki, u których podczas ciąży miała miejsce ekspozycja na obinutuzumab, niemowlęta powinny być monitorowane w celu wykrycia zmniejszenia liczby limfocytów B, a podanie szczepionek z żywymi wirusami powinno zostać odroczone, dopóki nie stwierdzi się powrotu liczby limfocytów B do wartości prawidłowych. Bezpieczeństwo i termin szczepienia należy omówić z lekarzem prowadzącym dziecko (patrz punkt 4.6).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z TZN w wieku powyżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji między lekami. Dostępne są jednak ograniczone podbadania dotyczące interakcji między lekami, które mogą wystąpić między produktem leczniczym Gazyvaro a bendamustyną, schematem CHOP, fludarabiną i cyklofosfamidem (schematem FC), i chlorambucylem.

Nie można wykluczyć ryzyka interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi.

Interakcje farmakokinetyczne

Obinutuzumab nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem cytochromu P450 (CYP450), transferaz urydyno-bifosfoglukuronowych (UGT) i nośników takich jak glikoproteina P. W związku z tym nie należy się spodziewać interakcji farmakokinetycznej z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są metabolizowane przez te enzymy.

Podawanie jednocześnie z produktem leczniczym Gazyvaro nie miało wpływu na farmakokinetykę bendamustyny, schematu FC, chlorambucylu lub poszczególnych składowych schematu CHOP. Nie obserwowano też widocznego wpływu bendamustyny, FC, chlorambucylu lub CHOP na farmakokinetykę produktu leczniczego Gazyvaro.

Interakcje farmakodynamiczne

Szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy nie są zalecane w czasie leczenia i przed powrotem liczby limfocytów B do wartości prawidłowych, z powodu immunosupresyjnego działania obinutuzumabu (patrz punkt 4.4).

Leczenie skojarzone obinutuzumabem i chlorambucylem, bendamustyną, CHOP lub CVP może zwiększać ryzyko wystąpienia neutropenii (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zawsze stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia produktem leczniczym Gazyvaro i przez 18 miesięcy po zakończeniu terapii tym produktem.

Ciąża

W badaniu reprodukcji na makakach jawańskich nie wykazano toksycznego wpływu produktu leczniczego Gazyvaro na zarodek/płód lub teratogenności. U młodych liczba limfocytów B wracała do wartości prawidłowych, a czynność układu immunologicznego powróciła w ciągu 6 miesięcy po porodzie. Stężenie obinutuzumabu w surowicy krwi u młodych było podobne do stężeń u ich matek w 28 dniu po porodzie, natomiast stężenie w mleku tego samego dnia było bardzo małe, co sugeruje, że obinutuzumab przenika przez łożysko (patrz punkt 5.3). Nie ma danych dotyczących użycia obinutuzumabu u ciężarnych kobiet. Nie należy stosować produktu leczniczego Gazyvaro u kobiet w ciąży, chyba że możliwe korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

W przypadku ekspozycji płodu na produkt leczniczy Gazyvaro należy spodziewać się zmniejszenia liczby limfocytów B u niemowlęcia, co jest związane z właściwościami farmakologicznymi produktu. U niemowląt urodzonych przez matki, u których podczas ciąży miała miejsce ekspozycja na produkt leczniczy Gazyvaro, należy rozważyć opóźnienie szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy do uzyskania u niemowlęcia prawidłowej liczby limfocytów (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach wykazano, że obinutuzumab przenika do mleka matki (patrz punkt 5.3).

Ze względu na to, że immunoglobuliny ludzkie IgG przenikają do mleka matki, a ryzyko ich wchłaniania i szkodliwości dla niemowlęcia jest nieznane, należy zalecić pacjentkom zakończenie karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Gazyvaro i przez 18 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu.

Płodność

Nie przeprowadzono specyficznych badań na zwierzętach pod kątem wpływu obinutuzumabu na płodność. Nie zaobserwowano działań niepożądanych na męskie lub żeńskie narządy rozrodcze w badaniach toksyczności dawki wielokrotnej u makaków jawańskich (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Gazyvaro nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Reakcje związane z wlewem często występują w czasie pierwszego wlewu i dlatego pacjentom, u których występują reakcje związane z wlewem należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu ich ustąpienia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały przedstawione oddzielnie dla wskazań onkologicznych (przewlekłej białaczki limfocytowej i chłoniaka grudkowego) oraz dla wskazania w toczniowym zapaleniu nerek.

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) i chłoniak grudkowy (FL)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych zostały zidentyfikowane w fazie leczenia indukcyjnego, podtrzymującego i w fazie obserwacji (*follow-up*) u pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym (ang. *indolent Non-Hodgkin lymphoma*; iNHL), w tym u pacjentów z FL oraz podczas leczenia i fazy obserwacji (*follow-up*) u pacjentów z PBL w trzech głównych badaniach klinicznych:

- BO21004/CLL11 (N=781): pacjenci z wcześniej nieleczoną PBL
- BO21223/GALLIUM (N=1390): pacjenci z wcześniej nieleczonym iNHL (u 86% występował FL)

- GAO4753g/GADOLIN (N=409): pacjenci z iNHL (wśród nich 81% pacjentów z FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab wystąpiła progresja choroby.

Celem tych badań była m.in. ocena stosowania produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem w PBL oraz z bendamustyną, CHOP lub CVP, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym produktem leczniczym Gazyvaro w iNHL. Do badania BO21223/GALLIUM i do badania GAO4753g/GADOLIN włączano pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym (iNHL) w tym z chłoniakiem grudkowym (FL). W związku z tym, w celu dostarczenia pełnej informacji dotyczącej bezpieczeństwa, poniższa analiza działań niepożądanych związanych z lekiem została opracowana na podstawie danych z całej populacji (tj.iNHL).

W Tabeli 10 zestawiono wszystkie działania niepożądane, w tym te, które wystąpiły w głównych badaniach klinicznych (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM GAO4753g/GADOLIN), z większą częstością (różnica $\geq 2\%$) niż w odpowiedniej grupie porównawczej w przynajmniej jednym badaniu głównym u:

- pacjentów z PBL otrzymujących produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do monoterapii chlorambucylem lub terapii rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem (badanie BO21004/CLL11).
- pacjentów z wcześniej nieleczonym iNHL otrzymujących produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią (bendamustyna, CHOP, CVP), a następnie leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Gazyvaro, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w porównaniu do grupy pacjentów, otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (badanie BO21223/GALLIUM).
- pacjentów z iNHL, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których wystąpiła progresja choroby podczas leczenia rytuksymabem lub do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem, lub schematem leczenia zawierającym rytuksymab, otrzymujących produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie u części pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gazyvaro w monoterapii w leczeniu podtrzymującym w porównaniu do monoterapii bendamustyną (badanie GAO4753g/GADOLIN).

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tabeli 10 (wszystkie stopnie i stopień 3-5) przedstawiają największą częstość występowania danego działania niepożądanego, zgłaszaną w którymkolwiek z tych trzech badań.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W grupie działań niepożądanych występujących z podobną częstością, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 10 Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów[#] przyjmujących produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią*

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Wszystkie stopnie Gazyvaro + chemioterapia* (PBL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Gazyvaro (iNHL)	Stopnie 3-5 [†] Gazyvaro + chemioterapia* (PBL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Gazyvaro (iNHL)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok [§] , zakażenie układu moczowego, zapalenie płuc, płupek [§] , zapalenie jamy nosowej i gardła	
Często	Opryszczka jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła, grypa	Zakażenia układu moczowego, zapalenie płuc, zakażenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, płupek
Niezbyt często	Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	Zapalenie jamy nosowej i gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, grypa, opryszczka jamy ustnej
Nowotwory łagodne, złośliwe i niespecyficzne (w tym torbiele i polipy)		
Często	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Neutropenia [§] , małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia	Neutropenia, małopłytkowość
Często	Gorączka neutropeniczna	Niedokrwistość, leukopenia, gorączka neutropeniczna
Niezbyt często	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe ^{##}	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Często	Zespół rozpadu guza, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, hipokaliemia	Zespół rozpadu guza, hipokaliemia
Niezbyt często		Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
Zaburzenia psychiczne		
Bardzo często	Bezsenność	
Często	Depresja, lęk	
Niezbyt często		Bezsenność, depresja, lęk
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	Ból głowy	
Niezbyt często		Ból głowy
Częstość nieznana	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	
Zaburzenia serca		
Często	Migotanie przedsionków	Migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		
Często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Kaszel [§]	
Często	Niedrożność nosa, katar, ból jamy ustnej i gardła	
Niezbyt często		Kaszel, ból jamy ustnej i gardła

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Wszystkie stopnie Gazyvaro + chemioterapia* (PBL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Gazyvaro (iNHL)	Stopnie 3-5 [†] Gazyvaro + chemioterapia* (PBL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Gazyvaro (iNHL)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		
Bardzo często	Biegunka, zaparcia [§]	
Często	Niestrawność, guzki krwawnicze, perforacja żołądkowo-jelitowa	Biegunka
Niezbyt często		Zaparcia, guzki krwawnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Łysienie, świąd	
Często	Wyprysk	
Niezbyt często		Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	Ból stawów [§] , ból pleców, ból kończyn	
Często	Ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból kości	Ból kończyn
Niezbyt często		Ból stawów, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	Bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu	
Niezbyt często		Dyzuria, nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Gorączka, astenia, zmęczenie	
Często	Ból w klatce piersiowej	Gorączka, astenia, zmęczenie
Niezbyt często		Ból w klatce piersiowej
Zaburzenia układu immunologicznego		
Rzadko	Zespół uwalniania cytokin**	
Badania diagnostyczne		
Często	Zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba krwinek białych obojętnochłonnych, zwiększenie masy ciała	Zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba krwinek białych obojętnochłonnych
Niezbyt często	Hipogammaglobulinemia	
Uszkodzenia, zatrucia, powikłania po zabiegach		
Bardzo często	Reakcje związane z wlewem	Reakcje związane z wlewem

[#]Zgłoszono wyłącznie największą częstość obserwowaną w badaniach (na podstawie badań BO21004/wcześniej nieleczona PBL, BO21223/wcześniej nieleczony, zaawansowany iNHL i GAO4753g/iNHL oporny na rytuksymab)

^{##}W badaniach klinicznych oraz w ramach obserwacji po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gazyvaro występowały przypadki zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

[†] Nie zaobserwowano działań niepożądanych stopnia 5 z różnicą $\geq 2\%$ pomiędzy grupami badania

* Chemioterapia: Chlorambucyl w PBL; bendamustyna, CHOP, CVP w iNHL, w tym w FL

[§] obserwowano również podczas leczenia podtrzymującego z częstością występowania przynajmniej o 2% większa w grupie pacjentów przyjmujących Gazyvaro (BO21223)

**Na podstawie narażenia w badaniach klinicznych w FL i PBL

Profil działań niepożądanych u pacjentów z FL był zbliżony do obserwowanego w całej populacji pacjentów z iNHL w obu badaniach.

Opis wybranych działań niepożądanych

Częstości występowania przedstawione poniżej, jeśli odnoszą się do iNHL są największymi częstościami występowania danego działania niepożądanego zgłoszonymi w jednym z głównych badań klinicznych (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Badanie MO40597 zostało zaprojektowane w celu scharakteryzowania profilu bezpieczeństwa stosowania wlewu o krótkim czasie trwania (około 90-minutowego) od Cyklu 2 u pacjentów z wcześniej nieleczonym FL (patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne).

Reakcje związane z wlewem

Do najczęściej zgłaszanych ($\geq 5\%$) objawów związanych z wlewem należały nudności, wymioty, biegunka, ból głowy, zawroty głowy, zmęczenie, dreszcze, gorączka, niedociśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, tachykardia, duszność, uczucie dyskomfortu w obrębie klatki piersiowej. Zgłaszano również objawy ze strony układu oddechowego, takie jak skurcz oskrzeli, podrażnienie gardła i krtani, sapanie, obrzęk krtani oraz objawy kardiologiczne takie jak migotanie przedsionków (patrz punkt 4.4).

Przewlekła białaczka limfocytowa

Częstość występowania reakcji związanych z wlewem była większa w grupie otrzymującej produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do ramienia rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem. Częstość występowania reakcji związanych z wlewem wyniosła 66% w przypadku wlewu pierwszego 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro (20% z pacjentów odnotowało reakcje stopnia 3 do 4). Łącznie 7% pacjentów odnotowało reakcje związane z infuzją powodujące zakończenie leczenia produktem leczniczym Gazyvaro. Częstość występowania reakcji związanych z infuzją podczas kolejnych wlewów wyniosła 3% w przypadku drugiej dawki 1000 mg i 1% w kolejnych dawkach. Nie zaobserwowano reakcji stopnia 3 do 5, za wyjątkiem wlewu pierwszego 1000 mg produktu w Cyklu 1.

U pacjentów, u których zastosowano zalecane działania, aby zapobiec występowaniu reakcji związanych z wlewem w sposób określony w punkcie 4.2, zaobserwowano zmniejszoną częstość występowania reakcji związanych z wlewem wszystkich stopni. Częstości występowania reakcji związanych z wlewem stopnia 3 i 4 (w oparciu o stosunkową małą liczbę pacjentów) były zbliżone przed zastosowaniem i po zastosowaniu działań je zmniejszających.

Indolentny chłoniak nieziarniczy, w tym chłoniak grudkowy

Reakcje związane z wlewem stopnia 3 do 4 wystąpiły u 12% pacjentów. Ogółem częstość występowania reakcji związanych z wlewem w Cyklu 1 była większa w grupie otrzymującej produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią niż u pacjentów z grupy porównawczej. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania reakcji związanych z wlewem była największa w dniu 1. i stopniowo zmniejszała się podczas kolejnych infuzji. Tendencja spadkowa utrzymywała się podczas monoterapii produktem leczniczym Gazyvaro w leczeniu podtrzymującym. Po zakończeniu Cyklu 1 częstość występowania reakcji związanych z wlewem w kolejnych wlewach była porównywalna pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy Gazyvaro a odpowiednią grupą porównawczą. Ogółem, reakcja związana z wlewem prowadząca do zaprzestania leczenia produktem leczniczym Gazyvaro wystąpiła u 4% pacjentów.

Wlew o krótkim czasie trwania u pacjentów z chłoniakiem grudkowym

W badaniu MO40597 oceniającym bezpieczeństwo stosowania wlewu o krótkim czasie trwania, w Cyklu 2 reakcje związane z wlewem jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u większego odsetka pacjentów w porównaniu z odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem po podaniu wlewu ze standardową prędkością w Cyklu 2 w badaniu BO21223 (odpowiednio 10/99 [10,1%] w porównaniu z 23/529 [4,3%]; reakcje związane z wlewem przypisane przez badacza jakimkolwiek

składnikowi terapii badanej). W badaniu MO40597 u żadnego pacjenta nie wystąpiły reakcje związane z wlewem stopnia ≥ 3 po podaniu wlewu o krótkim czasie trwania w Cyklu 2; w badaniu BO21223 u 3/529 (0,6%) wystąpiły reakcje związane z wlewem stopnia ≥ 3 w Cyklu 2. Objawy podmiotowe i przedmiotowe reakcji związanych z wlewem były podobne w obu badaniach. Reakcje związane z wlewem obserwowane w badaniu MO40597/GAZELLE podsumowano w Tabeli 11.

Tabela 11 Badanie MO40597/GAZELLE Wlew o krótkim czasie trwania: Reakcje związane z wlewem^a według Cyklu (populacja objęta oceną bezpieczeństwa stosowania)

Stopień według CTCAE	C1 ogólnie (standardowa prędkość wlewu)	C1 ^b z podziałem na dni				C2 ^c	C3	C4	C5	C6	C7	Przez wszystkie cykle leczenia indukcyjnego
		Dzień 1	Dzień 2 ^d	Dzień 8	Dzień 15							
Wszystkie stopnie	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%)
Stopień ≥ 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%)

C = cykl; CTCAE = wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); IRR = reakcje związane z wlewem

^a Reakcja związana z wlewem zdefiniowana jako jakiekolwiek zdarzenie, które wystąpiło podczas wlewu lub w ciągu 24 godzin od zakończenia leczenia, które zostało ocenione przez badacza jako związane z jakimikolwiek składnikami terapii.

^b C1 składał się z trzech wlewów o standardowej prędkości wlewu, podawanych w odstępach tygodniowych.

^c Pacjenci otrzymywali wlew o krótkim czasie trwania od C2. Liczba w mianowniku w C2 i kolejnych cyklach przedstawia liczbę pacjentów, którzy otrzymali wlew o krótkim czasie trwania w tym cyklu.

^d Pacjenci leczeni bendamustyną w dniu 2. Cyklu 1.

Neutropenia i zakażenia

Przewlekła białaczka limfocytowa

Częstość występowania neutropenii była większa w grupie pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem (41%) niż w grupie leczonej rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem. Neutropenia ustępowała samoistnie lub po zastosowaniu czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów. Częstość występowania infekcji wynosiła 38% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem i 37% w grupie otrzymującej rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem (zdarzenia stopnia 3 do 5 zaobserwowano u odpowiednio 12% i 14% pacjentów, a zdarzenia śmiertelne u < 1% w obydwu badanych grupach). Obserwowano również przypadki przedłużającej się neutropenii (2% w grupie przyjmującej produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem oraz 4% w grupie leczonej rytuksymabem i chlorambucylem) i późnej neutropenii (16% w grupie przyjmującej produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem oraz 12% w grupie leczonej rytuksymabem i chlorambucylem) - patrz punkt 4.4.

Indolentny chłoniak nieziarniczy, w tym chłoniak grudkowy

W grupie otrzymującej produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią, częstość występowania neutropenii stopnia 1 do 4 (50%) była większa niż w grupie porównawczej, przy zwiększonym ryzyku występującym w okresie leczenia indukcyjnego. Częstość występowania długotrwałej neutropenii i neutropenii o późnym początku wyniosła odpowiednio 3% i 8%. Częstość występowania infekcji wynosiła 81% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią (zdarzenia stopnia 3-5 zaobserwowano u 22% pacjentów, a zdarzenia śmiertelne u 3% pacjentów). U pacjentów, którzy otrzymali profilaktykę G-CSF częstość występowania zakażeń stopnia 3-5 była mniejsza (patrz punkt 4.4).

Wlew o krótkim czasie trwania u pacjentów z chłoniakiem grudkowym

W badaniu MO40597 ocenianiającym bezpieczeństwo podania wlewu o krótkim czasie trwania, neutropenię jako zdarzenie niepożądane zgłaszano u wyższego odsetka pacjentów w porównaniu z badaniem BO21223, w którym pacjenci otrzymywali wlew ze standardową prędkością (odpowiednio 69/133 [61,1%] w porównaniu z 247/595 [41,5%] przez cały czas leczenia indukcyjnego). Mediana i zakres wartości liczby neutrofilów były podobne w obu badaniach w każdym punkcie czasowym. Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u podobnego odsetka pacjentów w badaniach MO40597 i BO21223 (odpowiednio 6/113 [5,3%] w porównaniu z 31/595 [5,2%]). Zakażenia zgłaszano rzadziej w badaniu MO40597 niż w badaniu BO21223 (odpowiednio 45/113 [39,8%] w porównaniu z 284/595 [47,7%]).

Małopłytkowość i zdarzenia krwotoczne

Przewlekła białaczka limfocytowa

Częstość występowania małopłytkowości była większa w grupie pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem niż w grupie leczonej rytuksymabem i chlorambucylem (16% vs. 7%), zwłaszcza w pierwszym cyklu leczenia. Cztery procent pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem odnotowało wystąpienie ostrej małopłytkowości (pojawiającej się w ciągu 24 godzin po wlewie produktu leczniczego Gazyvaro) - patrz punkt 4.4. Całkowita częstość występowania zdarzeń krwotocznych była zbliżona w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro i w grupie otrzymującej rytuksymab. Liczba śmiertelnych zdarzeń krwotocznych w badanych grupach była zrównoważona; niemniej jednak wszystkie zdarzenia w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro zaobserwowano w Cyklu 1. Nie zaobserwowano wystąpienia zdarzenia trombocytopenii stopnia 5. Nie ustalono wyraźnego związku pomiędzy małopłytkowością a krwawieniami.

Indolentny chłoniak nieziarniczy, w tym chłoniak grudkowy

Częstość występowania małopłytkowości wyniosła 15%. Małopłytkowość występowała częściej w Cyklu 1 w grupie otrzymującej produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią. Małopłytkowość występująca podczas infuzji lub w ciągu 24 godzin po zakończenia infuzji (małopłytkowość ostra) była częściej obserwowana u pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią niż w grupie porównawczej. Częstość występowania zdarzeń krwotocznych była podobna we wszystkich grupach badanych. Zdarzenia krwotoczne i zdarzenia krwotoczne stopnia 3-5 występowały odpowiednio u 12% i 4% pacjentów. Natomiast śmiertelne zdarzenia krwotoczne wystąpiły u mniej niż 1% pacjentów; żadne śmiertelne zdarzenie niepożądane nie wystąpiło w Cyklu 1.

Wlew o krótkim czasie trwania u pacjentów z chłoniakiem grudkowym

W badaniu MO40597 ocenianiającym bezpieczeństwo podania wlewu o krótkim czasie trwania, trombocytopenię jako zdarzenie niepożądane zgłaszano u wyższego odsetka pacjentów w porównaniu z badaniem BO21223, w którym pacjenci otrzymywali wlew ze standardową prędkością (odpowiednio 21/133 [28,6%] w porównaniu z 63/595 [10,6%] przez cały czas leczenia indukcyjnego). Mediana i zakres wartości liczby płytek krwi były podobne w obu badaniach w każdym punkcie czasowym. Żadne zdarzenia związane z trombocytopenią zgłoszone w badaniu MO40597 nie wiązały się z krwawieniem.

Tocznikowe zapalenie nerek

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zbiorczym zestawieniu danych z badań z kontrolą placebo przeprowadzonych z udziałem 200 pacjentów z tocznikowym zapaleniem nerek leczonych produktem leczniczym Gazyvaro, najczęściej

obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (29%), COVID-19 (22,5%) i zakażenie dróg moczowych (21%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 12 są oparte na zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pochodzących z dwóch badań klinicznych z udziałem pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek klasy III lub IV według klasyfikacji ISN/RPS z 2003 r., ze współistniejącym lub bez współistniejącego toczniowego zapalenia nerek klasy V, do 76. tygodnia:

- REGENCY (CA41705): badanie fazy III, w którym wzięło udział 136 pacjentów poddawanych leczeniu produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu ze standardową terapią obejmującą mykofenolan mofetylu (MMF) i kortykosteroidy.
- NOBILITY (WA29748): badanie fazy II, w którym wzięło udział 64 pacjentów poddawanych leczeniu produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu ze standardową terapią obejmującą MMF/kwas mykofenolowy i kortykosteroidy.

Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 12 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z leczeniem standardowym* stosowanym w przebiegu TZN

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Wszystkie stopnie	Stopnie 3-5
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, COVID-19, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli,	
Często	Zapalenie płuc, opryszczka zwykła	COVID-19, zakażenie dróg moczowych, zapalenie płuc
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Bardzo często	Reakcja związana z wlewem	
Często		Reakcja związana z wlewem
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Neutropenia	
Często		Neutropenia
Badania diagnostyczne		
Bardzo często	Zmniejszone stężenie immunoglobuliny M we krwi**	

*mykofenolan mofetylu (MMF) i kortykosteroidy

**Częstość ustalona na podstawie wartości laboratoryjnych uzyskanych w wyniku rutynowego monitorowania przeprowadzanego na etapie badań klinicznych

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Zakażenia zgłaszano u 72,0% pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Gazyvaro w porównaniu z 61,7% pacjentów w grupie placebo. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami były zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych. Zakażenia stopnia 3-5 zgłaszano u 11,5% pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Gazyvaro w porównaniu z 9,8% pacjentów w grupie placebo. Zakażenia ze skutkiem śmiertelnym zgłaszano u 1% pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Gazyvaro w porównaniu z 0,5% pacjentów w grupie placebo (patrz punkt 4.4).

Neutropenia

Neutropenię i związane z nią zdarzenia zgłaszano u 14,0% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Gazyvaro oraz u 6,2% pacjentów z grupy placebo. Neutropenię stopni 3-4 zgłaszano u 7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro w porównaniu do 0,5% pacjentów z grupy placebo. Większość przypadków neutropenii i związanych z nią zdarzeń ustąpiła lub doszło do złagodzenia ich objawów samoistnie lub w wyniku zastosowania czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (patrz punkt 4.4).

Reakcje związane z wlewem

Reakcje związane z wlewem zgłoszono u 13,5% pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Gazyvaro w porównaniu z 10,4% pacjentów w grupie placebo. Reakcje związane z wlewem w obu grupach miały przeważnie nasilenie stopnia 1 lub 2 i występowały podczas lub bezpośrednio po pierwszym wlewie. Reakcje związane z wlewem stopni 3-4 zgłoszono u 1,5% pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Gazyvaro w porównaniu z 0,5% pacjentów w grupie placebo. Wszystkie zdarzenia stopni 3-4 występowały podczas lub bezpośrednio po pierwszym lub drugim wlewie. Częstość występowania i nasilenie reakcji związanych z wlewem zmniejszały się wraz z podawaniem kolejnych wlewów (patrz punkt 4.4).

W badaniu REGENCY najczęściej występujące objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji związanych z wlewem obejmowały ból głowy, nudności i wymioty.

W badaniu NOBILITY najczęstszymi objawami reakcji związanych z wlewem były gorączka i tachykardia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Przewlekła białaczka limfocytowa

W badaniu głównym BO21004/CLL11, 46% (156 z 336) pacjentów z PBL leczonych produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem miało 75 lat lub więcej (mediana wieku = 74 lata). U tych pacjentów wystąpiło więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci niż u pacjentów poniżej 75 roku życia.

Indolentny chłoniak nieziarniczy, w tym chłoniak grudkowy

W głównych badaniach klinicznych (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) z udziałem pacjentów z iNHL w wieku 65 lat lub starszych wystąpiło więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych ze skutkiem śmiertelnym lub wymagających zakończenia leczenia, niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Przewlekła białaczka limfocytowa

W głównym badaniu klinicznym BO21004/CLL11 u 27% (90 z 336) pacjentów z PBL leczonych produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem odnotowano wystąpienie umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min). U tych pacjentów odnotowano większą liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, niż u pacjentów z klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min (patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.2). Z badania wykluczono pacjentów z klirens kreatyniny < 30 ml/min (patrz punkt 5.1).

Indolentny chłoniak nieziarniczy, w tym chłoniak grudkowy

W głównych badaniach klinicznych (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) z udziałem pacjentów z iNHL, odpowiednio u 5% (35 z 698) i 7% (14 z 204) leczonych produktem leczniczym

Gazyvaro występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min). U tych pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane stopnia 3 do 5 oraz zdarzenia niepożądane wymagające zakończenia leczenia (wyłącznie pacjenci w badaniu BO21223), w porównaniu do pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 50 ml/min (patrz punkt 4.2 i 5.2). Z badań wykluczono pacjentów z klirensiem kreatyniny < 40 ml/min (patrz punkt 5.1).

Tocznikowe zapalenie nerek

Analiza farmakokinetyki populacyjnej ($n=196$) produktu leczniczego Gazyvaro dowiodła, że klirens kreatyniny nie wpływa na farmakokinetykę obinutuzumabu u pacjentów z TZN. Farmakokinetyka obinutuzumabu u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny 60 - <90 ml/min, $n=45$) lub umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 - <60 ml/min, $n=17$) zaburzeniami czynności nerek była podobna do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie przeprowadzono formalnych badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z badań klinicznych

Pogorszenie współistniejących chorób serca

Podczas leczenia produktem leczniczym Gazyvaro u pacjentów z PBL i NHL występowały przypadki zaburzeń rytmu (migotanie przedsionków, tachyarytmia), dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca (patrz punkt 4.4). Wymienione zdarzenia mogą wystąpić jako reakcje związane z wlewem i mogą być zakończone zgonem.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), fosfatazy alkalicznej] obserwowano u pacjentów z PBL krótko po pierwszym wlewie produktu leczniczego Gazyvaro.

Zbiórce dane pozyskane z badań klinicznych z udziałem pacjentów z TZN, prowadzonych z grupą kontrolną placebo, wykazały, że leczenie obinutuzumabem powodowało zmniejszenie całkowitego stężenia immunoglobulin, głównie na skutek zmniejszenia stężenia IgM.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem ludzi nie stwierdzono przedawkowania leku. W badaniach klinicznych stosowano produkt leczniczy Gazyvaro w dawkach od 50 mg do 2000 mg na wlew. Wydaje się, że częstość występowania i nasilenie zgłaszanych w badaniach działań niepożądanych nie ma związku z dawką.

U pacjentów, u których doszło do przedawkowania, należy natychmiast przerwać lub zmniejszyć wlew, a pacjentów należy ściśle monitorować. Należy wziąć pod uwagę konieczność stałego monitorowania liczby krwinek i zwiększone ryzyko zakażenia w przypadku pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FA03

Mechanizm działania

Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. Przeciwciało to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przezbłonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B, ale nie na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek. Glikoinżynieria fragmentu Fc obinutuzumabu powoduje wzrost powinowactwa do receptorów FcγRIII komórek efektorowych, takich jak komórki NK (ang. *natural killer*, NK), makrofagi, monocyty w porównaniu z przeciwciałami, których nie modyfikowano metodami glikoinżynierijnymi.

W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że obinutuzumab indukuje bezpośrednią śmierć komórkową i pośredniczy w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) oraz fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody dependent cellular phagocytosis*, ADCP) poprzez rekrutację immunologicznych komórek efektorowych FcγRIII+. Ponadto, *in vivo* obinutuzumab jest mediatorem niewielkiego stopnia cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. *complement dependent cytotoxicity*, CDC). W porównaniu do przeciwciał typu I, obinutuzumab - przeciwciało typu II - charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej, przy jednoczesnym ograniczeniu CDC, po zastosowaniu równoważnej dawki. Obinutuzumab, jako przeciwciało modyfikowane metodami glikoinżynierijnymi, charakteryzuje się podwyższoną ADCC i ADCP, w porównaniu do przeciwciał niemodyfikowanych metodami glikoinżynierijnymi, w równoważnych dawkach. W modelach zwierzęcych obinutuzumab przyczynia się do zmniejszenia liczby limfocytów B zdolnych do różnicowania się i zwiększa skuteczność działania przeciwnowotworowego.

W głównym badaniu z udziałem pacjentów z PBL (BO21004/CLL11), u 91% (40 z 44) pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro, u których można było przeprowadzić ocenę, stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów B (określanych jako liczba limfocytów B CD19+ < 0,07x 10⁹/l) na zakończenie okresu leczenia i w pierwszych 6 miesiącach okresu obserwacyjnego. Odnowienie się puli limfocytów B obserwowano w okresie od 12 do 18 miesiąca po zakończeniu leczenia u 35% (14 z 40) pacjentów bez progresji choroby i u 13% pacjentów (5 z 40), u których nastąpiła progresja.

W głównym badaniu z udziałem pacjentów z iNHL (GAO4753/GADOLIN), u 97% (171 ze 176) pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro, u których można było przeprowadzić ocenę, stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów B na zakończenie okresu leczenia, oraz u 97% (61 z 63) utrzymującą się deplecję po więcej niż 6 miesiącach po przyjęciu ostatniej dawki. Odnowienie się limfocytów B obserwowano w okresie od 12 do 18 miesiąca po zakończeniu leczenia u 11% (5 z 46) pacjentów, u których można było przeprowadzić ocenę.

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z TZN (CA41705/REGENCY), u 99,2% (127 ze 128) pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro, u których można było przeprowadzić ocenę, stwierdzono deplecję limfocytów B (zdefiniowaną jako liczba limfocytów B CD19+ wynosząca <10 komórek/μl) w tygodniu 4., a u 95% (117 ze 123) pacjentów w tygodniu 76. Zmniejszenie liczby krążących naiwnych komórek B (które nie zetknęły się wcześniej z czynnikiem chorobotwórczym), komórek B pamięci i plazmablastów/komórek plazmatycznych obserwowano do tygodnia 4. i utrzymywało się ono na niskim poziomie do tygodnia 76. po rozpoczęciu leczenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przewlekła białaczka limfocytowa

Międzynarodowe wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, dwuetapowe, trójramiennie badanie kliniczne fazy III (BO21004/CLL11) badające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu z rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem lub chlorambucylem w monoterapii, przeprowadzono z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową z chorobami współistniejącymi.

Przed kwalifikacją do badania należało udokumentować, że pacjent ma PBL CD20+ i przeprowadzić ocenę (jedną lub obydwie) współistniejących stanów chorobowych: ocena współistniejących chorób powyżej 6 według klasyfikacji CIRS lub zaburzenia czynność nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min). Pacjenci z nieprawidłową czynnością wątroby [w skali NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria*, NCTC) stopnia 3, parametry czynności wątroby AspAT i AlAT ponad pięciokrotnie przekraczające wartość górnej granicy normy dłużej niż przez dwa tygodnie; stężenie bilirubiny ponad trzykrotnie przekraczające wartość górnej granicy normy] i czynnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) zostali wyłączeni z udziału w badaniu. Pacjenci z niewydolnością co najmniej jednego narządu/układu ocenioną na 4 wg klasyfikacji CIRS, z wyjątkiem zaburzeń oczu, uszu, nosa, gardła i krtani, zostali wykluczeni z udziału w badaniu.

Wszyscy pacjenci ($n = 781$) zostali przydzieleni losowo w stosunku 2:2:1 do następujących grup badania: produkt leczniczy Gazyvaro i chlorambucyl, rytuksymab i chlorambucyl, monoterapia chlorambucylem. Podczas etapu 1a u 356 pacjentów porównano leczenie produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem z leczeniem chlorambucylem w monoterapii, a podczas etapu 2 porównano leczenie produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem z leczeniem rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem u 663 pacjentów.

Większość pacjentów otrzymała produkt leczniczy Gazyvaro dożylnie w dawce początkowej 1000 mg w dniu 1., dniu 8. i dniu 15. pierwszego cyklu leczenia. Aby zredukować częstość występowania reakcji związanych z wlewem, wprowadzono modyfikację i 140 pacjentów otrzymywało pierwszą dawkę produktu leczniczego Gazyvaro przez 2 dni [dzień 1 (100 mg) i dzień 2 (900 mg)] - patrz punkt 4.2 i 4.4. W każdym kolejnym cyklu leczenia (Cykl 2 do 6) pacjenci otrzymywali 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro wyłącznie w dniu 1. Chlorambucyl podawano doustnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniu 1. i dniu 15. cyklu leczenia (Cykl 1 do 6).

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych ramionach badania były dobrze zrównoważone. Większość pacjentów była rasy białej (95%) i płci męskiej (61%). Mediana wieku wynosiła 73 lata, a 44% pacjentów miało 75 lat lub więcej. W punkcie wyjściowym 22% pacjentów zakwalifikowano do stopnia A według klasyfikacji Bineta, 42% pacjentów do stopnia B, a 36% do stopnia C.

Mediana wyniku oceny chorób współistniejących wyniosła 8, a u 76% pacjentów zakwalifikowanych do badania powyżej 6 punktów. Mediana ocenianego klirensu kreatyniny wyniosła 62 ml/min, a 66% pacjentów spośród wszystkich pacjentów miało klirens kreatyniny < 70 ml/min. U czterdziestu dwu procent zakwalifikowanych do badania pacjentów klirens kreatyniny był < 70 ml/min i wynik oceny chorób współistniejących > 6 . Trzydzieści cztery procent pacjentów zakwalifikowano wyłącznie na podstawie wyniku oceny chorób towarzyszących, a 23% pacjentów jedynie na podstawie zaburzonej czynności nerek.

Najczęściej zgłaszanym współistniejącym stanem chorobowym (przy punkcie odcięcia 30% i powyżej) wg klasyfikacji narządowej MedDRA były zaburzenia naczyniowe (73%), zaburzenia serca (46%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (38%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (40%), zaburzenia nerek i dróg moczowych (38%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (33%).

Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z wcześniej nieleczoną PBL podsumowano w Tabeli 13. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono na Rycinach 1-4.

Tabela 13 Podsumowanie skuteczności na podstawie danych z badania BO21004/CLL11

	Faza 1a		Faza 2	
	Chlorambucyl N=118	Produkt lecniczy Gazyvaro + chlorambucyl N=238	Rytuksymab + chlorambucyl N=330	Produkt lecniczy Gazyvaro + chlorambucyl N=333
	Mediana czasu obserwacji 22,8 m-ca ^g		Mediana czasu obserwacji 18,7 m-ca ^g	
Punkt końcowy pierwszorzędowy				
PFS oceniany przez badacza (PFS-INV)^a				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące)	11,1	26,7	15,2	26,7
Ryzyko względne (95% CI)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Główne punkty końcowe drugorzędowe				
PFS oceniany przez IRC (PFS-IRC)^a				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące)	11,2	27,2	14,9	26,7
Ryzyko względne (95% CI)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia terapii				
Liczba pacjentów włączonych do analizy	118	238	329	333
Pacjenci odpowiadający na leczenie (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Pacjenci nieodpowiadający na leczenie (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Różnica we wskaźniku odpowiedzi, (95% CI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
wartość p (test zgodności chi-kwadrat)	< 0,0001		0,0001	
Liczba pacjentów całkowicie odpowiadających na leczenie ^c (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
Remisja molekularna w momencie zakończenia leczenia^d				
Liczba pacjentów włączonych do analizy	90	168	244	239
MRD- ^e (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
MRD+ ^f (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)

	Faza 1a		Faza 2	
	Chlorambucyl N=118	Produkt lecniczy Gazyvaro + chlorambucyl N=238	Rytuksymab + chlorambucyl N=330	Produkt lecniczy Gazyvaro + chlorambucyl N=333
	Mediana czasu obserwacji 22,8 m-ca ^g		Mediana czasu obserwacji 18,7 m-ca ^g	
Różnica pomiędzy MRD- a MRD+, (95% CI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Przeżycie wolne od zdarzeń				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Mediana czasu do zdarzenia (miesiące)	10,8	26,1	14,3	26,1
Ryzyko względne (95% CI)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Czas do zastosowania nowej terapii przeciwbiałaczkowej				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące)	14,8	NR	30,8	NR
Ryzyko względne (95% CI)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany ^b)	< 0,0001		< 0,0018	
Przeżycie całkowite				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	57 (48,3%)	93 (39,1%)	147 (44,5%)	121 (36,3%)
Mediana czasu do zdarzenia (miesiące)	66,7	NR	73,1	NR
Ryzyko względne (95% CI)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany ^b)	0,0196		0,0245	

IRC: niezależny komitet oceniający; PFS: (ang. *progression-free survival*) przeżycie wolne od progresji; HR: ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); CI: (ang. *confidence interval*) przedział ufności; MRD: (ang. *Minimal Residual Disease*) minimalna choroba resztkowa, NR = nieosiągnięty (ang. *not reached*)

^a Określone jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji, nawrotu lub zgonu z dowolnej przyczyny w ocenie badacza

^b stratyfikowany na podstawie stopnia zaawansowania klinicznego wg Bineta w punkcie wyjściowym

^c Dotyczy 11 pacjentów w ramieniu GClb z odpowiedzią całkowitą i częściową odbudową szpiku

^d Łącznie krew i szpik kostny

^e MRD (-) zdefiniowano jako wynik poniżej 0,0001

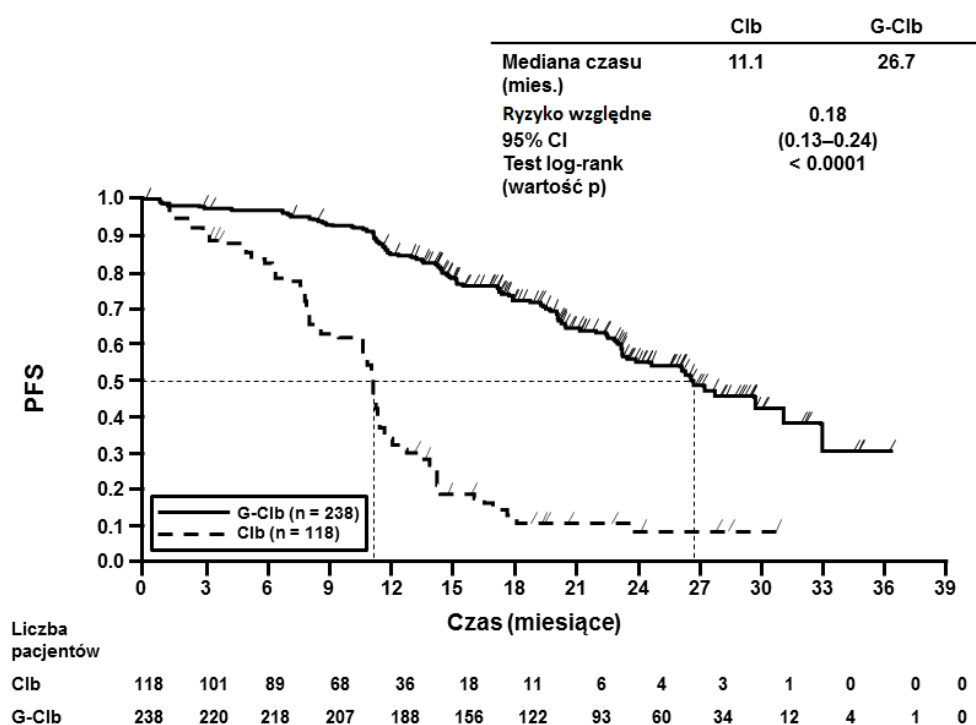
^f Obejmuje pacjentów MRD (+) oraz pacjentów, u których nastąpiła progresja lub którzy zmarli przed zakończeniem leczenia

^g Mediana czasu obserwacji dla danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) odpowiada medianie czasu obserwacji w fazie 1a wynoszącej 62,5 miesiąca i medianie czasu obserwacji w fazie 2 wynoszącej 59,4 miesiąca.

Wyniki analiz podgrup

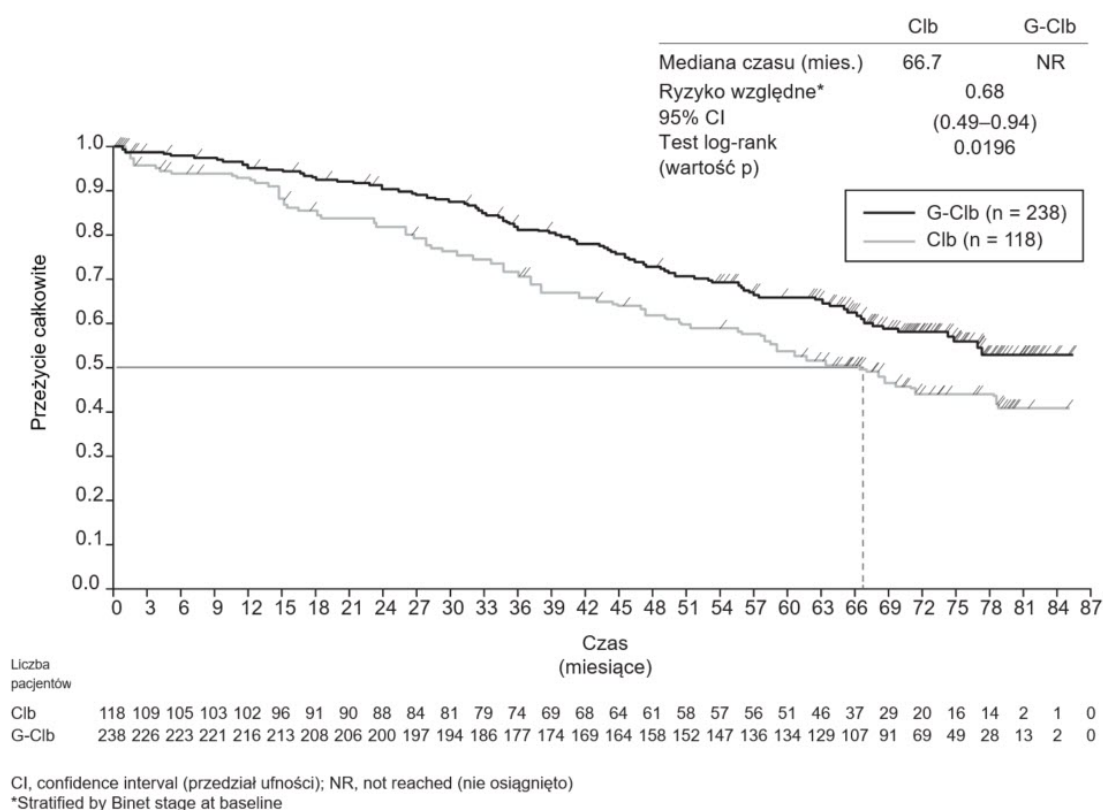
Wyniki analizy podgrup przeżycia wolnego od progresji (PFS) (czyli wg płci, wieku, stopnia zaawansowania klinicznego wg Bineta, klirensu kreatyniny (CrCl), wyniku CIRS, mikroglobuliny beta2, statusu IGHV, nieprawidłowości chromosomalnych, liczby limfocytów w punkcie wyjściowym) były spójne z wynikami obserwowanymi w ogólnej populacji pacjentów wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Ryzyko progresji choroby lub zgonu było zmniejszone w grupach otrzymujących produkt leczniczy Gazyvaro i chlorambucyl (GClb) w porównaniu do grupy otrzymującej rytuksymab oraz chlorambucyl (RClb) i grupy, w której stosowano chlorambucyl w monoterapii (Clb) we wszystkich podgrupach, z wyjątkiem podgrupy pacjentów z delecją 17p. W małej podgrupie pacjentów z delecją 17p obserwowano jedynie pozytywny trend w porównaniu do grupy otrzymującej chlorambucyl (HR=0,42, p=0,0892); nie obserwowano korzyści w porównaniu z grupą otrzymującą RClb. W poszczególnych podgrupach nastąpiło zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu i wahało się w zakresie od 92% do 58% dla grupy GClb w porównaniu do grupy Clb i 72% do 29% dla grupy Gclb w porównaniu do grupy Rclb.

Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS w ocenie badacza od fazy 1a u pacjentów z PBL (badanie BO21004/CLL11)

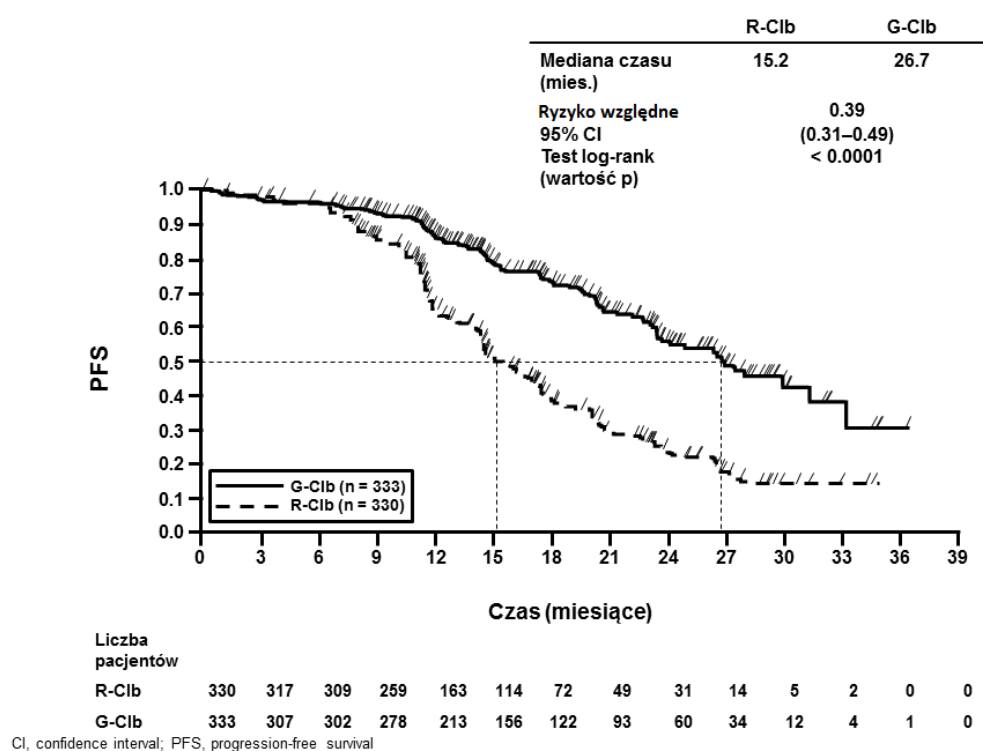


CI, confidence interval; PFS, progression-free survival

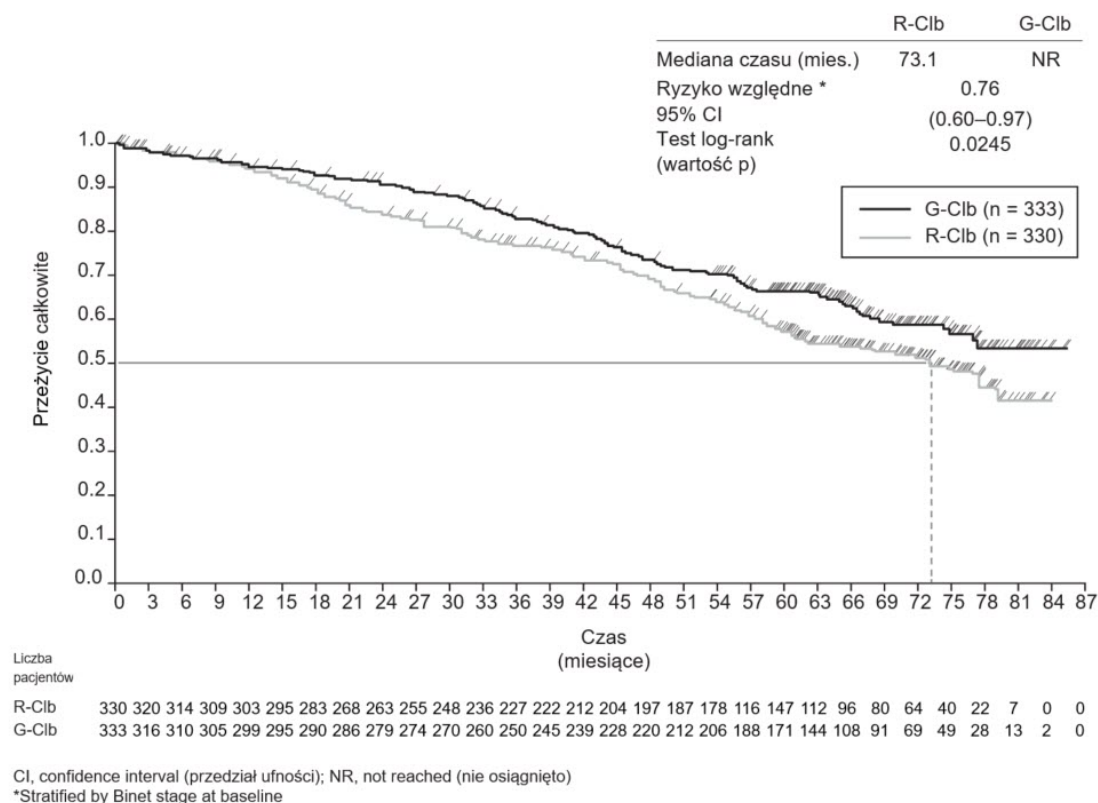
Rycina 2 Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące OS od fazy 1a u pacjentów z PBL (badanie BO21004/CLL11)



Rycina 3 Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS w ocenie badacza od fazy 2 u pacjentów z PBL (badanie BO21004/CLL11)



Rycina 4 Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące OS od fazy 2 u pacjentów z PBL (badanie BO21004/CLL11)



Jakość życia

W ocenie przeprowadzonej w okresie prowadzenia leczenia przy użyciu kwestionariuszy QLQC30 i QLQ-CLL-16 nie stwierdzono istotnych różnic według jakiegokolwiek podskali. Dane z okresu obserwacji są ograniczone, zwłaszcza dla grupy leczonej chlorambucylem w monoterapii. Niemniej jednak, na dzień dzisiejszy nie stwierdzono wyraźnych różnic w jakości życia w okresie obserwacyjnym.

Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem szczególnie zmęczenia w okresie leczenia nie wykazała istotnych statystycznie różnic, co sugeruje, że dodanie produktu leczniczego Gazyvaro do schematu leczenia chlorambucylem nie powoduje zwiększenia odczucia zmęczenia u pacjentów.

Chłoniak grudkowy

Wcześniej nieleczony chłoniak grudkowy (badanie BO21223/GALLIUM)

W otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (BO21223/GALLIUM) oceniano 1202 wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym (stadium II z guzem o dużych wymiarach, stadium III/IV) chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a. Pacjenci z chłoniakiem grudkowym w stopniu zaawansowania 3b byli wykluczeni z badania. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej produkt leczniczy Gazyvaro (n=601 pacjentów) lub rytuksymab (n=601 pacjentów) w skojarzeniu z chemioterapią (bendamustyną, CHOP lub CVP), a następnie otrzymującej leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Gazyvaro lub rytuksymabem u pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie.

Produkt leczniczy Gazyvaro był podawany w infuzji dożylniej w dawce 1000 mg w dniu 1, 8 i 15 Cyklu 1, w dniu 1. w kolejnych cyklach. Łącznie zastosowano sześć cykli leczenia produktem leczniczym Gazyvaro (co 28 dni) w skojarzeniu z sześcioma cyklami bendamustyny oraz osiem cykli

leczenia produktem leczniczym Gazyvaro (co 21 dni) w skojarzeniu z sześcioma cyklami CHOP lub ośmioma cyklami CVP. Produkt leczniczy Gazyvaro był podawany przed chemioterapią. Bendamustyna była podawana dożylnie w dniu 1. i 2. we wszystkich cyklach leczenia (Cykle 1-6) w dawce 90 mg/m² pc./dobę, gdy podawano ją w skojarzeniu z produktem leczniczym Gazyvaro. Zastosowano standardowe dawki CHOP i CVP. Po zakończeniu Cykli 6-8 w skojarzeniu z chemioterapią pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie otrzymywali leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Gazyvaro, podawane co 2 miesiące aż do progresji choroby lub maksymalnie przez 2 lata.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka pacjentów były dobrze zrównoważone pomiędzy analizowanymi leczonymi grupami; mediana wieku wyniosła 59 lat, 81% stanowili pacjenci rasy białej, 53% stanowiły kobiety, u 79% wskaźnik FLIPI wyniósł ≥ 2 , a u 7% choroba była w stadium II (guz o znacznej wielkości), u 35% stwierdzono stadium III choroby, a u 57% rozpoznano FL w stadium IV, u 44% pacjentów występował guz o znacznych rozmiarach (> 7 cm), u 34% stwierdzano przynajmniej jeden objaw z grupy B przed rozpoczęciem badania, a u 97% pacjentów wyjściowy wskaźnik stanu sprawności wg ECOG wyniósł 0-1. Pięćdziesiąt siedem procent pacjentów otrzymało chemioterapię bendamustyną, 33% otrzymało CHOP, a 10% otrzymało CVP.

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane u pacjentów z wcześniej nieleczonym FL podsumowano w Tabeli 14. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przedstawiono na Rycinie 5.

Tabela 14 Podsumowanie skuteczności u pacjentów z wcześniej nieleczonym FL, uzyskanej w badaniu BO21223/ GALLIUM

	Rytuksymab + chemioterapia, a następnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem n=601	Produkt leczniczy Gazyvaro + chemioterapia, a następnie leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Gazyvaro n=601
<i>Pierwszorzędowy punkt końcowy</i>		
PFS w ocenie badacza^s (PFS-INV) analiza pierwotna		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	144 (24,0%)	101 (16,8%)
HR [95% CI]	0,66 [0,51; 0,85]	
Wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany*)	0,0012	
Szacowane 3-letnie [%] [95% CI]	73,3 [68,8; 77,2]	80,0 [75,9; 83,6]
PFS w ocenie badacza (PFS-INV) analiza końcowa^{ss}		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	244 (40,6%)	206 (34,3%)
HR [95% CI]	0,77 [0,64; 0,93]	
Wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany*)	0,0055	
Szacowane 3-letnie PFS [%] [95% CI]	75,5 [71,8; 78,9]	82,4 [79,0; 85,3]
Szacowane 7-letnie PFS [%] [95% CI]	55,7 [51,3; 59,9]	63,4 [59,0; 67,4]

	Rytuksymab + chemioterapia, a następnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem n=601	Produkt leczniczy Gazyvaro + chemioterapia, a następnie leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Gazyvaro n=601
Kluczowe punkty końcowe		
PFS oceniane przez IRC (PFS-IRC) analiza pierwotna		
Liczba pacjentów (%), u których wystąpiło zdarzenie	125 (20,8%)	93 (15,5%)
HR [95% CI]	0,71 [0,54; 0,93]	
Wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany*)	0,0138	
Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej[#] analiza pierwotna		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	111 (18,5%)	80 (13,3%)
HR [95% CI]	0,68 [0,51; 0,91]	
Wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany*)	0,0094	
Przeżycie całkowite[#] analiza pierwotna		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	46 (7,7%)	35 (5,8%)
HR [95% CI]	0,75 [0,49; 1,17] [¶]	
Wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany*)	0,21 [¶]	
Przeżycie całkowite analiza końcowa^{§§}		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	86 (14,3%)	76 (12,6%)
HR [95% CI]	0,86 [0,63; 1,18]	
Wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany*)	0,36	

	Rytuksymab + chemioterapia, a następnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem n=601	Produkt leczniczy Gazyvaro + chemioterapia, a następnie leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Gazyvaro n=601
Całkowity odsetek odpowiedzi** na zakończenie leczenia indukcyjnego[‡] (w ocenie badacza INV, CT)[#] analiza pierwotna		
Pacjenci z odpowiedzią (%) (CR, PR)	522 (86,9%)	532 (88,5%)
Różnica w odsetku odpowiedzi (%) [95% CI]	1,7% [-2,1%; 5,5%]	
Wartość p (test Cochran-Mantel-Haenszela)	0,33	
Odpowiedź całkowita (CR)	143 (23,8%)	117 (19,5%)
Odpowiedź częściowa (PR)	379 (63,1%)	415 (69,1%)

IRC: niezależny komitet oceniający; PFS: przeżycie wolne od progresji; HR: ryzyko względne; CI: przedział ufności

* Czynniki stratyfikacji były: schemat chemioterapii, grupa ryzyka chłoniaka grudkowego na podstawie FLIPI, region geograficzny

§ Poziom istotności w tej etapowej analizie skuteczności/analizie pierwotnej: 0,012, data odcięcia danych klinicznych 31 stycznia 2016, mediana czasu obserwacji 34/35 miesięcy

§§ Analiza końcowa, data odcięcia danych klinicznych 30 lipca 2021, mediana czasu obserwacji 94 miesiące

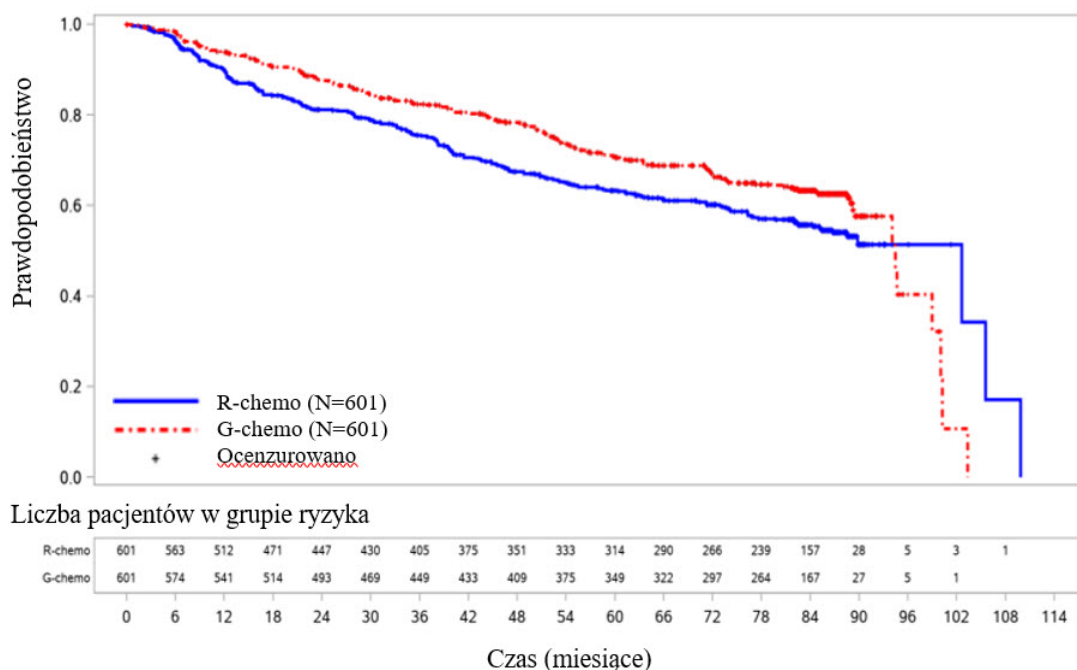
¶ Dane niedojrzałe. W chwili przeprowadzania analizy mediana nie została osiągnięta

bez korekty uwzględniającej liczbę porównań

**Oceniany według zmodyfikowanych kryteriów Cheson 2007

‡ Zakończenie leczenia indukcyjnego = zakończenie fazy leczenia indukcyjnego nie obejmuje monoterapii w leczeniu podtrzymującym

Rycina 5 Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badacza w grupie pacjentów z wcześniej nieleczonym FL (badanie BO21223/GALLIUM), analiza końcowa*



R-Chemo: Rytuksymab plus chemioterapia, G-Chemo: produkt leczniczy Gazyvaro plus chemioterapia, HR: ryzyko względne, CI: przedział ufności

*Analiza końcowa, data odcięcia danych klinicznych 30 lipca 2021, mediana czasu obserwacji 94 miesiące

Wyniki analizy podgrup

Wyniki analizy podgrup (bez korekty uwzględniającej liczbę porównań) były na ogół zgodne z wynikami uzyskanymi w populacji FL, potwierdzając wiarygodność wyników analizy danych całej grupy (analiza pierwotna, data odcięcia danych klinicznych 31 stycznia 2016). Oceniane parametry w podgrupach obejmowały takie parametry jak: IPI, FLIPI, obecność guza o znacznej wielkości, obecność objawów B przed rozpoczęciem badania, stopień zaawansowania wg klasyfikacji Ann Arbor oraz wyjściowy stan sprawności wg ECOG. U pacjentów z FLIPI 0-1 (małe ryzyko), nie zaobserwowano różnic między grupą otrzymującą produkt leczniczy Gazyvaro z chemioterapią a grupą otrzymującą rytuksymab z chemioterapią (PFS HR 1,17 (95% CI 0,63; 2,19, 40 zdarzeń PFS wg oceny badacza). W ocenianej podgrupie było 21% (253/1202) pacjentów z FL z populacji ITT, a zdarzenia, oceniane jako progresja choroby w tej grupie pacjentów, stanowiły 16,3% (40/245) wszystkich PFS w badanej populacji. Ponadto, analizy danych podgrup pod kątem oceny PFS we wszystkich schematach chemioterapii (bendamustyna, CHOP i CVP) były zgodne z wynikami obserwowanymi w populacji otrzymującej produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią. Wartości HR odnotowane w poszczególnych podgrupach w zależności od chemioterapii wynosiły: CHOP (n=398): HR 0,77 (95% CI: 0,50; 1,20), CVP (n=118): HR 0,63 (95% CI: 0,32; 1,21) i bendamustyna (n=686): HR 0,61 (95% CI: 0,43; 0,86).

Wyniki leczenia w ocenie pacjentów (ang. Patient Reported Outcomes, PRO)

Wyniki leczenia w ocenie pacjentów zebrane podczas fazy leczenia i fazy obserwacji (*follow-up*) przy użyciu kwestionariusza FACT-Lym wskazywały, że pacjenci z obu grup leczenia doświadczyli klinicznie znaczącej poprawy w zakresie objawów związanych z chłoniakiem definiowanych jako ≥ 3 -punktowy wzrost w podskali dotyczącej objawów chłoniaka względem wartości wyjściowych, ≥ 6 -punktowy wzrost w wartości FACT Lym TOI względem stanu wyjściowego oraz ≥ 7 -punktowy wzrost względem wartości wyjściowych w FACT Lym Total. Wyniki uzyskane przy zastosowaniu EQ-5D były podobne przed rozpoczęciem badania, podczas leczenia i w fazie obserwacji. Nie stwierdzono znaczących różnic pomiędzy grupami w ocenie jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQOL) lub miarami stanu zdrowia.

Z uwagi na plan badania z leczeniem otwartym wyniki leczenia zgłaszane przez pacjentów należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Pacjenci z chłoniakiem grudkowym, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których wystąpiła progresja choroby podczas lub do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem bądź schematem leczenia zawierającym rytuksymab (badanie GAO4753q/GADOLIN).

W otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (GAO4753g (GADOLIN)) oceniano 396 pacjentów z iNHL, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których w okresie 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki rytuksymabu lub schematu zawierającego rytuksymab (w tym rytuksymabu w monoterapii w ramach leczenia indukcyjnego lub podtrzymującego) wystąpiła progresja choroby. Pacjentów przydzielono losowo, w stosunku 1:1, do grupy przyjmującej bendamustynę (B) w monoterapii (n = 202) lub produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną (G+B) (n = 194) przez 6 cykli, z których każdy trwał 28 dni. Pacjenci z grupy otrzymującej G+B, u których nie wystąpiła progresja choroby [tj. pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR), odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR) lub stabilizacja choroby, (ang. *stable disease*, SD)] po zakończeniu leczenia indukcyjnego kontynuowali przyjmowanie produktu leczniczego Gazyvaro w ramach leczenia podtrzymującego co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło wcześniej). Pacjentów stratyfikowano według regionu, podtypu iNHL (chłoniak grudkowy lub chłoniak inny niż grudkowy), oporności na rytuksymab (tj. czy wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie rytuksymabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią) oraz liczby wcześniejszych terapii (≤ 2 względem > 2).

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa pacjentów były zrównoważone pomiędzy ramionami leczenia (mediana wieku 63 lata, większość pacjentów była rasy białej [88%] i płci męskiej [58%]). Większość pacjentów miała chłoniaka grudkowego (81%). Mediana czasu od pierwszego

rozpoznania wynosiła 3 lata, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres od 1 do 10); 44% pacjentów przyjęło wcześniej 1 terapię, a 34% pacjentów przyjęło wcześniej 2 terapie.

Produkt leczniczy Gazyvaro podawano we wlewie dożylnym w dawce wynoszącej 1000 mg w dniu 1., 8. i 15. Cyklu 1, w dniu 1. Cykli od 2 do 6, a u pacjentów, u których nie wystąpiła progresja choroby, co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego które z tych zdarzeń wystąpiło wcześniej). Bendamustynę podawano dożylnie w dniu 1. i 2. we wszystkich cyklach leczenia (Cykle 1-6) w dawce 90 mg/m²/dobę w skojarzeniu z produktem leczniczym Gazyvaro lub 120 mg/m²/dobę w monoterapii. W grupie otrzymującej G+B, wszystkie 6 cykli leczenia przyjęło 79,4% pacjentów. W grupie otrzymującej B odsetek ten wynosił 66,7%.

Analiza pierwotna oparta na ocenie dokonanej przez niezależny komitet oceniający (ang. *independent review committee*, IRC) wykazała statystycznie istotną 45% redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów z iNHL przyjmujących G+B, a następnie leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Gazyvaro, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi bendamustynę w monoterapii. Redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu w populacji pacjentów z iNHL jest determinowana redukcją tych zdarzeń w grupie pacjentów z FL.

Większość (81,1%) pacjentów w badaniu GAO4753g miała FL. Dane skuteczności z analizy pierwotnej w populacji pacjentów z FL przedstawiono w Tabeli 15 oraz na Rycinie 6 i 8. 11,6% pacjentów miało chłoniaka strefy brzeżnej (ang. *marginal zone lymphoma*, MZL), a 7,1% pacjentów miało chłoniaka z małych limfocytów (ang. *small lymphocytic lymphoma*, SLL). W populacji bez FL HR dla PFS ocenianego przez IRC było równe 0,94 (95% CI: 0,49, 1,90). Nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków dotyczących skuteczności w subpopulacjach pacjentów z MZL i SLL.

W końcowej analizie mediana czasu obserwacji wyniosła 45,9 miesiąca (zakres: 0-100,9 mies.) u pacjentów z FL w ramieniu B i 57,3 miesiąca (zakres: 0,4-97,6 mies.) w ramieniu G+B, i była dłuższa odpowiednio o 25,6 miesiąca i 35,2 miesiąca w porównaniu do danych z analizy pierwotnej, odpowiednio dla ramion B i G+B. W końcowej analizie zostały uwzględnione punkty końcowe jedynie w ocenie badaczy, ponieważ ocena niezależnego komitetu (IRC) nie była kontynuowana. Podsumowując, skuteczność w ocenie badaczy była spójna z tym, co obserwowano podczas analizy pierwotnej. Czas przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów z FL nie zmienił się podczas dłuższego czasu obserwacji (patrz Rycina 7); HR dla ryzyka zgonu wynosiło 0,71 (95% CI: 0,51, 0,98).

Tabela 15 Podsumowanie danych dotyczących skuteczności u pacjentów z FL[#] z badania GAO4753g/ GADOLIN

	Bendamustyna N=166	Produkt leczniczy Gazyvaro + Bendamustyna z leczeniem podtrzymującym produktem leczniczym Gazyvaro N=155
	Mediana czasu obserwacji: 20 miesiące	Mediana czasu obserwacji: 22 miesiące
Pierwszorzędowy punkt końcowy w populacji z FL		
PFS oceniany przez IRC (PFS-IRC)		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	90 (54,2%)	54 (34,8%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące, 95% CI)	13,8 (11,4; 16,2)	NR (22,5;-)
HR (95% CI)	0,48 (0,34; 0,68)	

	Bendamustyna N=166	Produkt leczniczy Gazyvaro + Bendamustyna z leczeniem podtrzymującym produktem leczniczym Gazyvaro N=155
	Mediana czasu obserwacji: 20 miesięcy	Mediana czasu obserwacji: 22 miesiące
wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany*)	< 0,0001	
Drugorzędowe punkty końcowe PFS oceniany przez badacza (PFS-INV)		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	102 (61,4%)	62 (40,0%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące, 95% CI)	13,7 (11,0; 15,5)	29,2 (17,5;-)
HR (95% CI)	0,48 (0,35; 0,67)	
wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany*)	< 0,0001	
Najlepsza całkowita odpowiedź (ang. <i>Best Overall Response</i>, BOR) (oceniana przez IRC)[§]		
Liczba pacjentów włączonych do analizy	161	153
Pacjenci odpowiadający na leczenie (%) (CR/PR)	124 (77,0%)	122 (79,7%)
Różnica we wskaźniku odpowiedzi (95% CI)	2,72 (-6,74; 12,18)	
Wartość p (test Cochrań-Mantela-Haenszela)	0,6142	
Liczba pacjentów całkowicie odpowiadających na leczenie (%)	31 (19,3%)	24 (15,7%)
Liczba pacjentów częściowo odpowiadających na leczenie (%)	93 (57,8%)	98 (64,1%)
Liczba pacjentów ze stabilną chorobą (%)	18 (11,2%)	13 (8,5%)
Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>Duration of response</i>, DOR) (oceniany przez IRC)		
Liczba pacjentów włączonych do analizy	127	122
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	74 (58,3%)	36 (29,5%)
Mediana czasu trwania DOR (miesiące) (95% CI)	11,9 (8,8; 13,6)	NR (25,4;-)
HR (95% CI)	0,36 (0,24; 0,54)	
Przeżycie całkowite (dane niepełne)		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	36 (21,7%)	25 (16,1%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące)	NR	NR
HR (95% CI)	0,71 (0,43; 1,19)	
Wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany*)	0,1976	

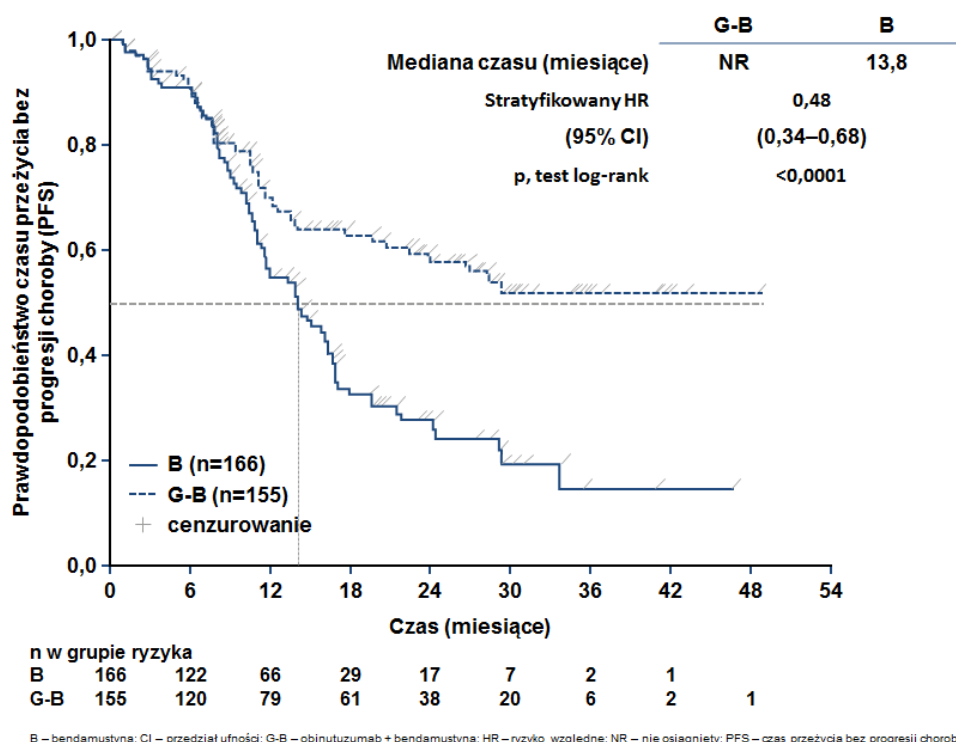
IRC: niezależny komitet oceniający; PFS: przeżycie wolne od progresji; HR: ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); CI: CI: (ang. *confidence interval*) przedział ufności, NR = (ang. *not reached*) nie osiągnięto

Pacjenci z FL bez odpowiedzi na leczenie lub z progresją choroby podczas lub do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem bądź schematem leczenia zawierającym rytuksymab

*Do czynników stratyfikacji w analizie należały: oporność (rytuksymab w monoterapii w porównaniu do rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią) i liczba wcześniejszych terapii (≤ 2 względem > 2). Do czynników stratyfikacji w badaniu należał także typ chłoniaka (grudkowy lub inny niż grudkowy), lecz nie ma on zastosowania w analizie podgrupy pacjentów z FL.

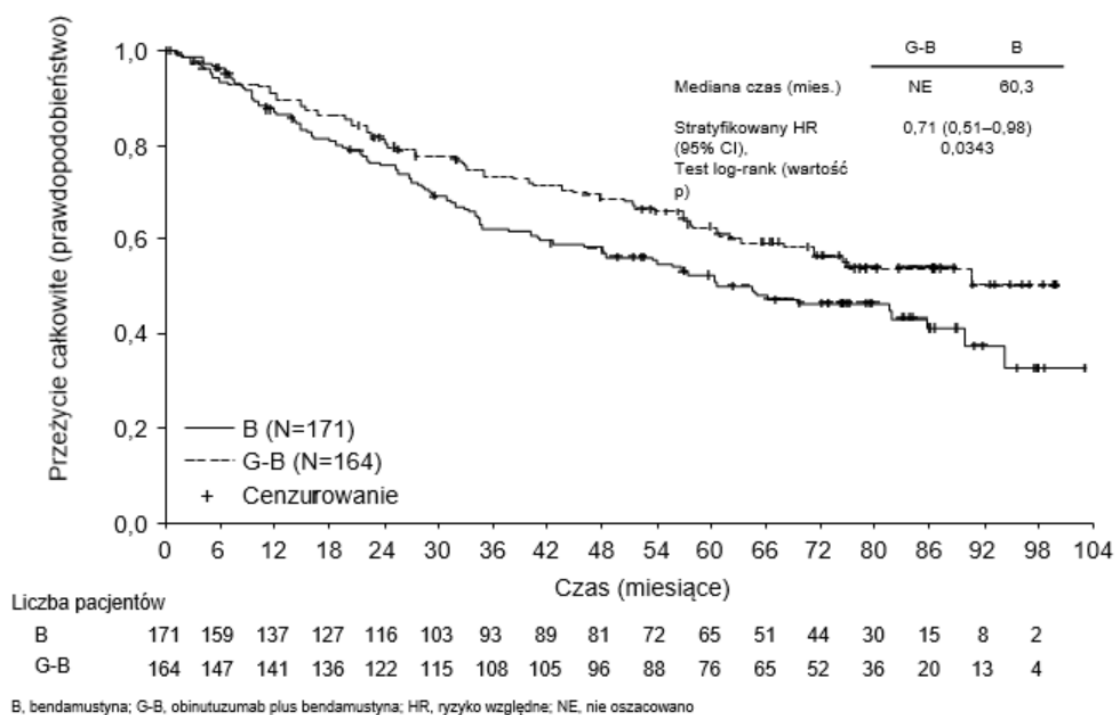
§ Najlepsza odpowiedź w okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia

Rycina 6 Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS w ocenie IRC u pacjentów z FL[#] (badanie GAO4753g/GADOLIN)



[#] Pacjenci z FL bez odpowiedzi na leczenie lub z progresją choroby podczas lub do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem bądź schematem zawierającym rytuksymab

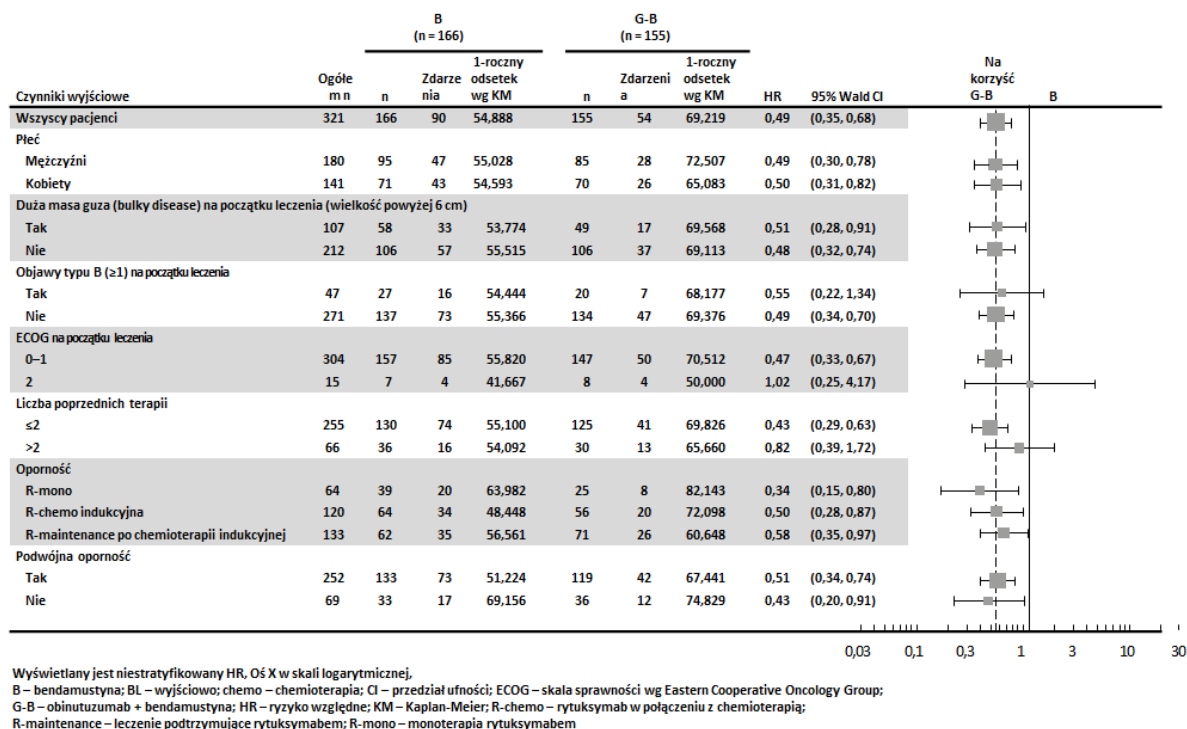
Rycina 7 Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia całkowitego u pacjentów z FL w końcowej analizie (badanie GAO4753g/GADOLIN)



Wyniki analiz podgrup

Wyniki analiz podgrup były na ogół spójne z wynikami dotyczącymi populacji z FL, co wspiera wiarygodność wyników ogólnych.

Rycina 8 PFS oceniany przez IRC wg podgrup pacjentów w FL*# (badanie GAO4753g/GADOLIN)



* zaplanowane *a priori* analizy w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) powtórzone w populacji z FL; analiza podwójnej oporności (tj. brak odpowiedzi lub progresja podczas leczenia lub w okresie 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki schematu opartego na leku alkilującym) była analizą eksploracyjną

Pacjenci z FL bez odpowiedzi na leczenie lub z progresją choroby podczas lub do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem bądź schematem zawierającym rytuksymab

Wlew o krótkim czasie trwania Badanie MO40597/GAZELLE

Bezpieczeństwo stosowania obinutuzumabu podawanego w skojarzeniu z CHOP, CVP lub chemioterapią bendamustyną we wlewie o krótkim (około 90-minutowym) czasie trwania oceniano w wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniu z udziałem 113 pacjentów z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym chłoniakiem grudkowym (Badanie MO40597/GAZELLE).

Pacjenci otrzymywali pierwszy cykl leczenia obinutuzumabem ze standardową prędkością wlewu w dniach 1., 8. oraz 15. Cyklu 1. Pacjenci, u których podczas pierwszego cyklu nie wystąpiły żadne reakcje związane z wlewem, otrzymywali wlew o krótkim czasie trwania począwszy od Cyklu 2. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których wystąpiła reakcja związana z wlewem stopnia ≥ 3 wynikająca z wlewu o krótkim czasie trwania podczas Cyklu 2, spośród tych, którzy wcześniej otrzymali 3 podania obinutuzumabu ze standardową prędkością wlewu podczas Cyklu 1 bez wystąpienia reakcji związanej z wlewem stopnia ≥ 3 .

Nie obserwowano reakcji związanych z wlewem stopnia ≥ 3 wśród pacjentów otrzymujących wlew o krótkim czasie trwania w Cyklu 2. Po zakończeniu Cyklu 2 tylko u jednego pacjenta wystąpiła reakcja związana z wlewem stopnia 3 (naciśnienie tętnicze w Cyklu 5). Patrz punkt 4.8 Działania niepożądane.

Wyniki leczenia w ocenie pacjentów (ang. Patient Reported Outcomes, PRO)

Z uwagi na plan badania z leczeniem otwartym wyniki leczenia zgłaszane przez pacjentów należy interpretować z zachowaniem ostrożności. Wyniki kwestionariusza FACT-Lym i skali EQ-5D

zgromadzone podczas leczenia i w okresie obserwacji wskazują, że jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia w badaniu głównym na ogół utrzymywała się; nie stwierdzono znaczącej różnicy między grupami. Jednakże, u pacjentów z FL dodanie produktu leczniczego Gazyvaro do terapii bendamustyną wydłużyło czas do pogorszenia jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia, wg wyniku FACT-Lym TOI, o 2,2 miesiąca (mediana 5,6 względem 7,8 miesięcy odpowiednio dla B i G+B, HR = 0,83; 95% CI: 0,60; 1,13).

Toczniove zapalenie nerek

Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy (CA41705/REGENCY) w grupach równoległych z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek klasy III lub IV według klasyfikacji ISN/RPS z 2003 roku, z jednoczesnym występowaniem lub bez występowania toczniowego zapalenia nerek klasy V, poddawanych standardowemu leczeniu obejmującemu mykofenolan mofetylu (MMF) i kortykosteroidy.

U pacjentów zakwalifikowanych do badania występowała czynna lub czynnoprzewlekła postać toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV zgodnie z klasyfikacją ISN/RPS z 2003 roku, z towarzyszącym lub bez towarzyszącego proliferacyjnego TZN klasy V, potwierdzonego w biopsji nerki. U pacjentów tych aktualnie lub w przeszłości występował dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ang. *antinuclear antibody*, ANA), stosunek białka do kreatyniny w moczu (ang. *urine protein-to-creatinine ratio*, UPCR) wynosił ≥ 1 g/g i zastosowano co najmniej jedną dawkę (≥ 250 mg) terapii pulsowej metyloprednizolonem podawanym dożylnie lub równoważne leczenie w okresie do 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie.

Z badania wykluczono pacjentów z wartością szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² lub z koniecznością dializy albo przeszczepienia, ze stwardnieniem $> 50\%$ kłębuszków nerkowych potwierdzonym w biopsji nerki, obecnością gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek, oznakami czynnego zakażenia, jak również pacjentów poddawanych leczeniu przeciwciałami monoklonalnym anti-CD20 < 9 miesięcy przed lub w trakcie kwalifikacji do badania oraz pacjentów, którzy otrzymywali cyklofosfamid, takrolimus, cyklosporynę lub woklosporynę w ciągu 2 miesięcy przed lub w trakcie kwalifikacji do badania.

Łącznie 271 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy leczonej dożylnie produktem leczniczym Gazyvaro w dawce 1000 mg lub do grupy otrzymującej placebo, w skojarzeniu z MMF w dawce 2-2,5 g/dobę i stopniowo zmniejszаныmi dawkami kortykosteroidów, i oceniano przez 76 tygodni. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy leczonej produktem leczniczym Gazyvaro zostali następnie przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Gazyvaro w dawce 1000 mg dożylnie w dniu 1., w tygodniach 2., 24., 26., 50., i 52. (Grupa 1) lub do grupy, która otrzymywała produkt leczniczy Gazyvaro w dawce 1000 mg dożylnie w dniu 1., w tygodniach 2., 24., 26. i 52 (Grupa 2). Zbiorcze dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego Gazyvaro w obydwu grupach leczenia przedstawiono w Tabeli 16.

Wszyscy pacjenci otrzymali doustnie prednizon w dawce 0,5 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 60 mg/dobę), przy czym dawkę tę utrzymywano do tygodnia 2. Począwszy od dnia 15., dawkę prednizonu stopniowo zmniejszano do uzyskania dawki docelowej wynoszącej 5 mg/dobę do tygodnia 24. Dawkę prednizonu utrzymywano na niskim poziomie (5 mg/dobę) od tygodnia 24. do tygodnia 80.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 31 lat; 84,5% stanowiły kobiety, 57,6% stanowili pacjenci pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego, 47,6% pacjentów było rasy białej, a 14,8% stanowili pacjenci rasy czarnej lub pochodzenia Afroamerykańskiego. Na podstawie wyniku biopsji nerki 39,5% pacjentów spełniało kryteria klasy III, 60,5% klasy IV, a u 31,4% stwierdzono współistniejącą klasę V. Średnia (SD) wartość szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w stanie wyjściowym wynosiła 102,3 ($\pm 30,8$) ml/min/1,73 m². Średnia (SD) wartość UPCR na początku badania wynosiła 3,34 ($\pm 2,87$) mg/mg, przy czym u 42,2% pacjentów wartość UPCR

wynosiła ≥ 3 mg/mg w stanie wyjściowym. W stanie wyjściowym u 17% pacjentów występowały łagodne (eGFR 60 - <90 ml/min/1,73m²), a u 11,4% umiarkowane (eGFR 30 - <60 ml/min/1,73 m²) zaburzenia czynności nerek.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź nerkową (ang. *complete renal response*, CRR) w tygodniu 76., zdefiniowaną jako spełnienie wszystkich następujących kryteriów: UPCR <0,5 g/g; szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) $\geq 85\%$ wartości początkowej, obliczony według wzoru *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) z 2009 roku; przy braku następujących zdarzeń współistniejących, takich jak konieczność zastosowania leczenia ratunkowego, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesna rezygnacja z uczestnictwa w badaniu.

Główne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: odsetek pacjentów, u których osiągnięto CRR w tygodniu 76. przy udanym zmniejszeniu dawki prednizonu, odsetek pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź w zakresie białkomoczu w tygodniu 76. oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub zdarzenia związane dotyczące nerek do tygodnia 76.

Wyniki

Odsetek pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek, u których osiągnięto CRR w tygodniu 76., był istotnie większy (46,4%) w grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu ze standardowym leczeniem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu ze standardowym leczeniem (33,1%). Wyniki skuteczności podsumowano w Tabeli 16.

Tabela 16 Wyniki skuteczności u dorosłych pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek (REGENCY/CA41705)

	Placebo + standardowe leczenie [^] (N=136)	Gazyvaro + standardowe leczenie [^] (N=135)
<i>Pierwszorzędowy punkt końcowy</i>		
CRR w tygodniu 76. (%)	33,1	46,4
Różnica w leczeniu (95% CI)	13,40 (1,95; 24,84)	
Wartość p	0,0232	
Składowe CRR:		
UPCR <0,5	49 (36,0%)	64 (47,4%)
eGFR ≥85% wartości początkowej	103 (75,7%)	113 (83,7%)
Brak zdarzeń współistniejących	102 (75,0%)	120 (88,9%)
<i>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe</i>		
CRR w tygodniu 76. z udanym zmniejszeniem dawki prednizonu (%)[*]	30,9	42,7
Różnica w leczeniu (95% CI)	11,88 (0,57; 23,18)	
Wartość p	0,0421	
Odpowiedź w zakresie białkomoczu w tygodniu 76. (%)[#]	41,9	55,5
Różnica w leczeniu (95% CI)	13,68 (2,01; 25,36)	
Wartość p	0,0227	

CRR: całkowita odpowiedź nerkowa; CI: przedział ufności; UPCR: stosunek białka do kreatyniny w moczu; eGFR: szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

[^]mykofenolan mofetylu (MMF) i kortykosteroidy

^{*}CRR w tygodniu 76. bez otrzymywania prednizonu w zmniejszonej dawce >7,5 mg/dobę lub równoważnika w okresie od tygodnia 64. do 76

[#]UPCR <0,8 g/g w tygodniu 76. i brak wystąpienia następujących zdarzeń współistniejących: zastosowanie leczenia ratunkowego, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesna rezygnacja z udziału w badaniu.

Immunogenność

Wyniki badań immunogenności są wysoce zależne od takich czynników jak wrażliwość i specyficzność testu, metoda badania, miarodajność oznaczenia w zależności od ilości produktu leczniczego Gazyvaro lub przeciwciał we krwi, przechowywanie próbek, czas pobrania próbki, leczenie towarzyszące i choroba podstawowa. Z tego powodu porównanie częstości występowania przeciwciał przeciw produktowi leczniczemu Gazyvaro z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom leczniczym może być mylące.

Pacjenci w badaniu głównym BO21004/CLL11 z PBL zostali wielokrotnie przebadani w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Gazyvaro (ang. *anti-therapeutic antibodies*, ATA). Wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro, u 8 ze 140 pacjentów w fazie randomizacji i u 2 z 6 w fazie leczenia wykazano obecność ATA w 12 miesiącu obserwacji. Żaden z powyższych pacjentów nie zaobserwował wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub nadwrażliwości, które uznano by za mające związek z ATA; nie miało to również wpływu na uzyskaną odpowiedź kliniczną.

W badaniu GAO4753g/GADOLIN u pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym (iNHL) w trakcie leczenia nie stwierdzono obecności ludzkich przeciwciał przeciwko przeciwciałom ludzkim (HAHA). W badaniu BO21223/GALLIUM, 1/565 pacjentów (0,2% pacjentów u których wykonano ocenę po rozpoczęciu leczenia) stwierdzono obecność HAHA po zakończeniu leczenia indukcyjnego. Kliniczne znaczenie obecności HAHA nie jest znane, nie można wykluczyć potencjalnego związku obecności HAHA z przebiegiem klinicznym choroby.

W badaniach dotyczących TZN z udziałem pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro łącznie u 12 z 200 pacjentów (6%) odnotowano co najmniej jeden wynik dodatni w kierunku przeciwciał przeciwciałekowych (ADA) w dowolnym momencie trwania badania. U sześciu (3%) pacjentów próbki dodatnie w kierunku ADA zostały zarejestrowane w momencie rozpoczęcia badania. U dwóch z 6 pacjentów, u których na początku badania stwierdzono obecność przeciwciał przeciwciałekowych (ADA), dodatni wynik ADA utrzymywał się przez cały okres trwania badań; u 1 pacjenta pojedyncza próbka pobrana po rozpoczęciu badania była ADA-dodatnia, natomiast u pozostałych 3 pacjentów wszystkie próbki pobrane po rozpoczęciu badania były ADA-ujemne. U sześciu (3%) pacjentów z ujemnym wynikiem ADA w stanie wyjściowym stwierdzono dodatnie miano przeciwciał przeciwciałekowych (ADA) po rozpoczęciu leczenia (ADA indukowane leczeniem). U żadnego z 12 pacjentów, u których w dowolnym momencie leczenia stwierdzono dodatnie miano ADA, nie wystąpiła reakcja związana z wlewem, reakcja anafilaktyczna ani reakcja nadwrażliwości w trakcie badania.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja ds. Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Gazyvaro we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w PBL i FL (stosowanie u dzieci i młodzieży - patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Gazyvaro w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego, w tym TZN (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Do celów analizy danych farmakokinetycznych dotyczących 469 pacjentów z iNHL, 342 pacjentów z PBL i 130 pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma* - DLBCL) otrzymujących obinutuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w badaniach fazy I, fazy II i fazy III opracowano model populacyjnej analizy farmakokinetycznej.

Do celów analizy danych farmakokinetycznych dotyczących 196 pacjentów z TZN otrzymujących obinutuzumab w badaniach klinicznych fazy II i fazy III opracowano model populacyjnej analizy PK.

Wchłanianie

Obinutuzumab podaje się we wlewach dożylnych, dlatego ocena wchłaniania nie ma zastosowania. Nie przeprowadzono badań oceniających inne metody podania. W oparciu o model populacyjny analizy farmakokinetycznej, u pacjentów z PBL po wlewie w dniu 1. szóstego Cyklu, średnie C_{max} wyniosło 465,7 µg/ml a wartość $AUC(\tau)$ wyniosła 8961 µg•d/ml, a u pacjentów z iNHL szacunkowa mediana C_{max} wynosiła 539,3 µg/ml, a wartość $AUC(\tau)$ wynosiła 10956 µg•dobę/ml. Na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z TZN szacowana mediana C_{max} w stanie stacjonarnym wyniosła 468 µg/ml, a wartość AUC w stanie stacjonarnym wyniosła 8740 µg•d/ml.

Dystrybucja

Po dożylnym podaniu objętość dystrybucji kompartmentu centralnego (2,98 l u pacjentów z PBL, 2,97 l u pacjentów z iNHL oraz 2,22 l u pacjentów z TZN) jest zbliżona do objętości surowicy, co pokazuje, że dystrybucja może być w znacznym stopniu ograniczona do osocza i płynu śródmiąższowego.

Metabolizm

Nie przeprowadzono bezpośrednich badań nad metabolizmem obinutuzumabu. Przeciwciała eliminowane są w większości w drodze katabolizmu.

Eliminacja

Klirens obinutuzumabu u pacjentów z PBL wynosił w przybliżeniu 0,11 l/dobę, a u pacjentów z iNHL 0,08 l/dobę, przy średnim okresie półtrwania $T(t_{1/2})$ 26,4 dnia u pacjentów z PBL oraz 36,8 dni u pacjentów z iNHL. Eliminacja obinutuzumabu przebiega dwiema równoległymi ścieżkami klirensu: ścieżką liniową i ścieżką nieliniową z funkcją zmienną w czasie. Podczas leczenia początkowego dominującą ścieżką, którą jest eliminowana większość produktu leczniczego, jest klirens nieliniowy zmienny w czasie. W miarę trwania leczenia, klirens nieliniowy maleje, a dominującym staje się klirens liniowy. Wskazuje na model farmakokinetyczny TMDD (ang. *target mediated drug disposition*, TMDD), gdyż początkowa duża ilość komórek CD20 powoduje gwałtowne usuwanie obinutuzumabu z krwiobiegu. Jednak, kiedy większość komórek CD20 jest już związana z obinutuzumabem, wpływ modelu TMDD na jego farmakokinetykę jest minimalny.

Klirens obinutuzumabu w stanie stacjonarnym u pacjentów z TZN wynosił około 0,13 l/dobę, a mediana czasu eliminacji $t_{1/2}$ wynosiła 22,4 dnia. Eliminacja obinutuzumabu przebiega dwiema równoległymi ścieżkami klirensu: ścieżką liniową oraz nieliniową, przy czym ścieżka nieliniowa jest zmienna w czasie. Klirens zmienny w czasie zmniejsza się wraz z wykładniczym współczynnikiem rozpadu, prawdopodobnie związanym ze zmniejszeniem docelowej ekspresji antygenu CD20 oraz zmniejszeniem stężenia białka w moczu w czasie, natomiast klirens niezależny od czasu jest związany z endogennymi procesami katabolicznymi immunoglobulin G (IgG).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W modelu populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć jest współzmienną, co tłumaczy zmienność pomiędzy pacjentami, o 22% większy klirens w stanie stacjonarnym (CLss) i o 19% większą objętość dystrybucji (V) u mężczyzn. Niemniej jednak, wyniki analizy populacyjnej wskazują, że różnice w ekspozycji nie są istotne (szacunkowa mediana AUC i C_{max} u pacjentów z PBL wynosiły odpowiednio 11282 µg•d/ml i 578,9 µg/ml u kobiet oraz 8451 µg•d/ml i 432,5 µg/ml u mężczyzn w Cyklu 6, a wartości AUC i C_{max} u pacjentów z iNHL wynosiły odpowiednio 13172 µg•d/ml i 635,7 µg/ml u kobiet oraz 9769 µg•d/ml i 481,3 µg/ml u mężczyzn) co wskazuje, że nie ma konieczności modyfikacji dawki w zależności od płci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Przewlekła białaczka limfocytowa i chłoniak grudkowy

Populacyjna analiza farmakokinetyczna obinutuzumabu wykazała, że wiek nie wpływał na farmakokinetykę obinutuzumabu. Nie zaobserwowano istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych obinutuzumabu wśród pacjentów poniżej 65 roku życia (n=375), pacjentów w wieku 65-75 lat (n=265) i pacjentów powyżej 75 roku życia (n=171).

Toczniowe zapalenie nerek

Nie przeprowadzono badań w celu oceny farmakokinetyki obinutuzumabu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań analizujących farmakokinetykę obinutuzumabu u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Przewlekła białaczka limfocytowa i chłoniak grudkowy

Populacyjna analiza farmakokinetyczna obinutuzumabu wykazała, że wartość klirensu kreatyniny nie wpływa na farmakokinetykę obinutuzumabu. Farmakokinetyka obinutuzumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek łagodnymi (klirens kreatyniny 50-89 ml/min, n=464) lub umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 do 49 ml/min, n=106) była zbliżona do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 90 ml/min, n=383). Dane farmakokinetyczne u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) są ograniczone (n=8), dlatego nie można ustalić zaleceń odnośnie dawkowania.

Toczniowe zapalenie nerek

Populacyjna analiza farmakokinetyki (n = 196) obinutuzumabu wykazała, że wartość klirensu kreatyniny nie wpływa na farmakokinetykę u pacjentów z TZN. Farmakokinetyka obinutuzumabu u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny 60 - <90 ml/min, n=45) lub umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 - <60 ml/min, n=17) zaburzeniami czynności nerek była podobna do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono formalnego badania farmakokinetycznego u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań w celu ustalenia potencjalnego działania rakotwórczego obinutuzumabu.

Nie przeprowadzono specyficznych badań na zwierzętach w celu oceny wpływu obinutuzumabu na płodność. W badaniach toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej u makaków jawańskich nie obserwowano wywołanych przez obinutuzumab działań niepożądanych na męskie lub żeńskie narządy rozrodcze.

W przeprowadzonym na ciężarnych samicach makaka jawańskiego rozszerzonym badaniu toksyczności przed- i pourodzeniowej (ang. *enhanced pre and postnatal development*, ePPND) nie stwierdzono dowodów działania teratogennego. Stosowanie obinutuzumabu dożylnie co tydzień w okresie od 20 dnia po stosunku do dnia porodu, w dawce 25 mg/kg mc. i 50 mg/kg mc. (2-5 krotna wartość ekspozycji klinicznej w oparciu o wartości C_{max} i AUC) powodowało jednak całkowitą deplecję limfocytów B u potomstwa. Narażenie na lek noworodka w 28. dniu po porodzie może wskazywać na przenikanie obinutuzumabu przez barierę krew-łożysko. Stężenia leku w surowicy noworodka w 28. dniu po porodzie mieściły się w zakresie stężeń w surowicy matki, podczas gdy stężenia w mleku matki oznaczone tego samego dnia były bardzo małe (poniżej 0,5% stężenia w surowicy matki). Sugeruje to, że do ekspozycji na lek noworodka musiało dojść w macicy. Liczba

limfocytów B powróciła do wartości prawidłowych, a czynności układu immunologicznego zostały przywrócone w ciągu 6 miesięcy po porodzie.

Podczas 26-tygodniowego badania na makakach jawańskich odnotowano występowanie reakcji nadwrażliwości, co przypisano rozpoznawaniu humanizowanego przeciwciała za obce (0,7-6-krotna ekspozycja kliniczna w oparciu o wartości C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym po cotygodniowym podawaniu 5 mg/kg mc, 25 mg/kg mc, i 50 mg/kg mc). Wśród objawów odnotowano ostre anafilaktyczne lub anafilaktoidalne reakcje, częstsze występowanie układowych procesów zapalnych i nacieków odpowiadające reakcjom nadwrażliwości wywoływanym przez kompleksy antygen-przeciwciała, takim jak zapalenie tętnicy lub okołotętnicze, zapalenie kłębuszków nerkowych, zapalenia błony surowiczej lub przydanki. Opisane reakcje doprowadziły do nieplanowanego zakończenia u 6/36 zwierząt leczenia obinituzumabem podczas faz podawania leku i zdrowienia; opisywane zmiany były częściowo odwracalne. Nie zaobserwowano toksycznego działania obinituzumabu na nerki u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodoru jednowodnian
Trehalozy dwuwodnian
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta

3 lata.

Po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu produkt leczniczy zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) w stężeniach od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml przez 72 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C i następne 48 godzin (włączając czas wlewu) w temperaturze pokojowej ($\leq 30^\circ\text{C}$).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia gotowy roztwór do infuzji powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu przed użyciem odpowiada osoba podająca lek i nie może on być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie produktu leczniczego miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

40 ml koncentratu w fiolce 50 ml z przezroczystego szkła typu I i z korkiem (guma butylowa).
Wielkość opakowania -1fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Sposób rozcieńczania

Produkt leczniczy Gazyvaro powinien być przygotowywany przez fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej. Nie wstrząsać fiolką. Do przygotowania produktu leczniczego Gazyvaro należy użyć sterylnej igły i strzykawki.

Cykle 2–6 w PBL, wszystkie cykle w FL oraz w trakcie całego leczenia TZN

Pobrać 40 ml koncentratu z fiolki i rozcieńczyć w worku infuzyjnym z chlorku poliwinylu (PCW) lub w niezawierającym PCW (bez PCW) worku z poliolefin, zawierającym roztwór do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu.

Tylko PBL – cykl 1

W celu odróżnienia worków infuzyjnych dla początkowej dawki 1000 mg, zaleca się stosowanie worków w różnych rozmiarach: jeden dla dawki 100 mg na Dzień 1 Cyklu 1, drugi dla dawki 900 mg na Dzień 1 (kontynuacja) lub Dzień 2 Cyklu 1. W celu przygotowania 2 worków infuzyjnych, należy pobrać 40 ml koncentratu z fiolki i rozcieńczyć 4 ml koncentratu w 100 ml worku infuzyjnym z PCW lub z poliolefin bez PCW zawierającym roztwór do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9 %) chlorku sodu, a pozostałe 36 ml w 250 ml worku infuzyjnym z PCW lub z poliolefin bez PCW, zawierającym roztwór do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9 %) chlorku sodu. Każdy worek infuzyjny należy wyraźnie oznaczyć. Warunki przechowywania worków infuzyjnych - patrz punkt 6.3.

Tabela 17 Rozcieńczanie produktu leczniczego Gazyvaro (tylko PBL)

Dzień leczenia	Dawka produktu leczniczego Gazyvaro, którą należy podać	Wymagana objętość koncentratu produktu leczniczego Gazyvaro	Rozmiar worka infuzyjnego z PCW lub poliolefin bez PCW
Dzień 1 Cyklu 1	100 mg	4 ml	100 ml
Dzień 1 (kontynuacja) lub Dzień 2 Cyklu 1	900 mg	36 ml	250 ml
Dzień 8 Cyklu 1 i kolejne	1000 mg	40 ml	250 ml

Nie stosować innych środków rozcieńczających, takich jak 5% roztworu glukozy (patrz punkt 6.2).

Worek należy delikatnie odwrócić w celu wymieszania zawartości i uniknięcia nadmiernego pienienia. Rozcieńczonego roztworu nie należy potrząsać ani zamrażać.

Przed podaniem leków parenteralnie należy sprawdzić wzrokowo czy przygotowany do infuzji produkt leczniczy nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił zabarwienia.

Nie obserwowano niezgodności między produktem leczniczym Gazyvaro w stężeniu od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9 %) i:

- workami z polichlorku winylu (PCW) lub polietylenu (PE), lub polipropylenu lub poliolefin,
- zestawami do infuzji z PCW lub poliuretanu (PUR) lub PE,

- opcjonalnymi filtrami w linii infuzyjnej z powierzchnią kontaktującą się z produktem leczniczym wykonaną z polieterosulfonu (PES), z trójnikiem z kurkami zamykającymi z poliwęglanu (PC) i z cewnikami wykonanymi z polieterouretanu.

Usuwanie

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/937/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 kwietnia 2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Niemcy

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gazyvaro 1000 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
obinutuzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka z 40 ml koncentratu zawiera 1000 mg obinutuzumabu, co odpowiada stężeniu przed rozcieńczeniem 25 mg/ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Histydyna
Histydyny chlorowodoru jednowodnian
Trehalozy dwuwodnian
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
1000 mg/ 40 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu
Nie potrząsać fiolką

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/937/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Gazyvaro 1000 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
obinutuzumab
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1000 mg/ 40 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Gazyvaro 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji obinutuzumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Gazyvaro i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Gazyvaro
3. Jak stosować lek Gazyvaro
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Gazyvaro
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Gazyvaro i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Gazyvaro

Lek Gazyvaro zawiera substancję czynną obinutuzumab, który należy do grupy leków zwanych przeciwciałami monoklonalnymi. Przeciwciała działają w wyniku przyłączenia się do swoistych receptorów w organizmie pacjenta.

W jakim celu stosuje się lek Gazyvaro

Ten lek jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu kilku różnych schorzeń. Należą do nich:

- **Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)**
 - Lek Gazyvaro jest stosowany u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni w związku z PBL i mają inne choroby, z powodu których jest mało prawdopodobne, że będą w stanie tolerować pełną dawkę innego leku przeciwnowotworowego o nazwie fludarabina.
 - Lek Gazyvaro jest stosowany w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym o nazwie chlorambucyl.
- **Chłoniak grudkowy (FL)**
 - Lek Gazyvaro jest stosowany u pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas żadnego leczenia z powodu chłoniaka grudkowego.
 - Lek Gazyvaro jest stosowany u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni przynajmniej raz lekiem o nazwie rytuksymab i u których podczas lub po tym leczeniu wystąpił nawrót choroby lub jej pogorszenie.
 - Na początku leczenia pacjentów z FL, lek Gazyvaro jest stosowany razem z innymi lekami przeciwnowotworowymi.
 - W późniejszym czasie lek Gazyvaro może być stosowany sam przez okres do 2 lat w ramach „leczenia podtrzymującego“.

- **Toczniove zapalenie nerek (TZN)**
 - Lek Gazyvaro stosowany jest w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V, (zapaleniem nerek spowodowanym toczniem).

Jak działa lek Gazyvaro

- PBL i FL to choroby nowotworowe wpływające na białe krwinki zwane limfocytami B. Zmienione nowotworowo limfocyty B rozmnażają się w zbyt szybkim tempie i żyją zbyt długo. Lek Gazyvaro wiąże się z powierzchnią limfocytów B, a następnie powoduje śmierć tych komórek.
 - Podawanie leku Gazyvaro pacjentom z PBL lub FL razem z innymi lekami przeciwnowotworowymi powoduje wydłużenie czasu do pogorszenia się choroby.
- TZN jest rodzajem choroby nerek, w przebiegu której własny układ odpornościowy organizmu przypadkowo atakuje nerki.
 - Lek Gazyvaro powoduje zmniejszenie liczby limfocytów B, komórek układu odpornościowego, które odgrywają istotną rolę w rozwoju niektórych objawów TZN.
 - Lek Gazyvaro podawany jest pacjentom z TZN w połączeniu z innymi lekami. Spowalnia to lub uniemożliwia układowi odpornościowemu atakowanie zdrowych komórek nerek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Gazyvaro

Kiedy nie stosować leku Gazyvaro:

- jeśli pacjent ma uczulenie na obinutuzumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości, przed przyjęciem leku Gazyvaro, należy porozmawiać o tym z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Gazyvaro należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma zakażenie lub miał w przeszłości długotrwałe lub powtarzające się zakażenia,
- jeśli pacjent kiedykolwiek przyjmował lub podawano mu leki wpływające na układ odpornościowy (takie jak chemioterapia, leki immunosupresyjne),
- jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie lub leki rozrzedzające krew - być może lekarz będzie musiał zmienić sposób ich stosowania,
- jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał chorobę serca,
- jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał zaburzenia mózgu (takie jak problemy z pamięcią, trudności w poruszaniu się, zaburzenia czucia, problemy ze wzrokiem),
- jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał zaburzenia oddychania lub chorobę płuc,
- jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał zapalenie wątroby typu B – rodzaj choroby wątroby.

Jeżeli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy lub może dotyczyć pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce przed rozpoczęciem stosowania leku Gazyvaro.

Należy również porozmawiać z lekarzem, jeśli u pacjenta będzie konieczne jakiekolwiek szczepienie w najbliższej przyszłości, w tym także szczepienia wymagane przed podróżą do innych krajów. Niektórych szczepionek nie należy podawać podczas leczenia lekiem Gazyvaro ani przez kilka miesięcy po jego zakończeniu. Lekarz oceni czy przed rozpoczęciem podawania leku Gazyvaro u pacjenta powinny być wykonane jakiekolwiek szczepienia.

Należy zwrócić uwagę na następujące działania niepożądane

Lek Gazyvaro może powodować ciężkie działania niepożądane, o których należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce. Należą do nich:

Reakcje związane z wlewem

- W przypadku wystąpienia którejkolwiek z reakcji wymienionych na początku punktu 4, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Reakcje związane z wlewem mogą wystąpić podczas wlewu lub do 24 godzin po zakończeniu wlewu.
- Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja związana z wlewem, może być konieczne wprowadzenie leczenia uzupełniającego lub spowolnienie czy wstrzymanie wlewu. Po ustąpieniu lub zmniejszeniu objawów, wlew można wznowić. Reakcje występują z większym prawdopodobieństwem podczas pierwszej infuzji. Lekarz może podjąć decyzję o zakończeniu leczenia lekiem Gazyvaro, jeżeli u pacjenta wystąpi silna reakcja na wlew.
- Każdorazowo przed wlewem leku Gazyvaro, pacjent otrzyma leki, które pomogą zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji na wlew lub zespołu rozpadu guza. Zespół rozpadu guza jest potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem spowodowanym zmianami chemicznymi we krwi w wyniku rozpadu umierających komórek nowotworowych (patrz punkt 3).

Postępująca encefalopatia wieloogniskowa (PML)

- U pacjentów leczonych lekiem Gazyvaro obserwowano przypadki wystąpienia PML, która jest bardzo rzadko występującą, groźną dla życia infekcją mózgu.
- Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpi utrata pamięci, problemy z mówieniem, trudności w chodzeniu lub problemy ze wzrokiem.
- Jeżeli którykolwiek z tych objawów występował przed zastosowaniem leku Gazyvaro, należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o wszelkich zmianach tych objawów. Może być konieczne leczenie pacjenta.

Zakażenia

- W przypadku wystąpienia objawów zakażenia po leczeniu lekiem Gazyvaro należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce (patrz Zakażenia w punkcie 4).

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku Gazyvaro dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma informacji o stosowaniu leku w powyższej grupie wiekowej.

Lek Gazyvaro a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to także leków zakupionych bez recepty i leków ziołowych.

Ciąża

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, musi powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Lekarz pomoże rozważyć korzyści związane z kontynuacją leczenia lekiem Gazyvaro u matki, biorąc pod uwagę ryzyko dla nienarodzonego dziecka.
- Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Gazyvaro, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce, gdyż leczenie lekiem Gazyvaro może mieć wpływ na zdrowie pacjentki lub dziecka.

Karmienie piersią

- Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Gazyvaro lub przez 18 miesięcy po jego zakończeniu. Niewielkie ilości leku Gazyvaro mogą przenikać do mleka kobiecego.

Antykoncepcja

- Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie trwania leczenia lekiem Gazyvaro.
- Należy kontynuować stosowanie skutecznej metody antykoncepcji przez 18 miesięcy po zakończeniu przyjmowania leku Gazyvaro.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne by stosowanie leku Gazyvaro wpływało na zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub jazdę na rowerze. W przypadku wystąpienia reakcji związanej z wlewem (patrz punkt 4), nie należy prowadzić pojazdów, w tym roweru, ani obsługiwać maszyn do czasu jej ustąpienia.

3. Jak stosować lek Gazyvaro

Jak podawany jest lek Gazyvaro

Lek Gazyvaro jest podawany pod nadzorem lekarza, który ma doświadczenie w stosowaniu takiego leczenia. Lek jest podawany we wlewie dożylnym przez okres kilku godzin.

Terapia lekiem Gazyvaro

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

- Pacjentowi zostanie podanych 6 cykli leku Gazyvaro w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym o nazwie chlorambucyl. Każdy z cykli trwa 28 dni.
- W dniu 1. pierwszego cyklu, pacjentowi zostanie podana bardzo powoli część pierwszej dawki leku Gazyvaro, wynosząca 100 mg. Pacjent będzie cały czas monitorowany przez lekarza lub pielęgniarkę czy wystąpi u niego reakcja związana z wlewem.
- Jeżeli po podaniu małej części pierwszej dawki nie wystąpi reakcja na wlew, pacjent może otrzymać pozostałą część pierwszej dawki (900 mg) jeszcze tego samego dnia.
- W przypadku wystąpienia reakcji związanej z wlewem, po podaniu małej części pierwszej dawki pacjent otrzyma pozostałą część pierwszej dawki w dniu 2.

Przykładowy harmonogram podawania przedstawiono poniżej.

Cykl pierwszy – w okresie 28 dni podane zostaną trzy dawki leku Gazyvaro:

- dzień 1. – część pierwszej dawki (100 mg)
- dzień 2. lub dzień 1. (kontynuacja) – pozostała część pierwszej dawki (900 mg)
- dzień 8. – pełna dawka (1000 mg)
- dzień 15. – pełna dawka (1000 mg).

Cykle 2., 3., 4., 5. i 6. – w okresie 28 dni podana zostanie tylko jedna dawka leku Gazyvaro:

- dzień 1. – pełna dawka (1000 mg).

Chłoniak grudkowy (FL)

- Pacjent otrzyma 6 lub 8 cykli leczenia lekiem Gazyvaro w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi - każdy cykl trwa 28 lub 21 dni w zależności od tego, jakie leki przeciwnowotworowe będą podawane razem z lekiem Gazyvaro.

- Po tej fazie leczenia indukcyjnego rozpocznie się faza leczenia podtrzymującego – w tym czasie pacjent będzie otrzymywał lek Gazyvaro co 2 miesiące w okresie do 2 lat, o ile wcześniej nie wystąpi progresja choroby. Na podstawie oceny stanu choroby po zakończeniu początkowych cykli leczenia lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent będzie otrzymywał leczenie podtrzymujące.
- Typowy schemat dawkowania przedstawiono poniżej.

Faza leczenia indukcyjnego

Cykl 1 - w okresie 28 lub 21 dni, w zależności od tego, jakie leki przeciwnowotworowe pacjent będzie otrzymywał razem z lekiem Gazyvaro, podane zostaną trzy dawki leku Gazyvaro:

- dzień 1 – pełna dawka (1000 mg)
- dzień 8 – pełna dawka (1000 mg)
- dzień 15 – pełna dawka (1000 mg).

Cykle 2-6 lub 2-8 – w okresie 28 lub 21 dni, w zależności od tego, jakie leki przeciwnowotworowe pacjent będzie otrzymywał razem z lekiem Gazyvaro, podana zostanie tylko jedna dawka leku Gazyvaro:

- dzień 1 – pełna dawka (1000 mg).

Faza leczenia podtrzymującego

- Pełna dawka (1000 mg) co 2 miesiące w okresie do 2 lat, o ile wcześniej nie wystąpi progresja choroby.

Toczniowe zapalenie nerek (TZN)

Pacjent otrzyma lek Gazyvaro w dawce 1000 mg we wlewie dożylnym, zgodnie z poniższym schematem:

- dawka 1. (pierwszy wlew): 1000 mg
- dawka 2. (tydzień 2., dwa tygodnie po podaniu dawki 1.): 1000 mg
- dawka 3. (tydzień 24.): 1000 mg
- dawka 4. (tydzień 26., dwa tygodnie po podaniu dawki 3.): 1000 mg
- dawka 5. (sześć miesięcy po podaniu dawki 4., a następnie co sześć miesięcy): 1000 mg

Leki podawane przed każdym wlewem

Przed każdym wlewem leku Gazyvaro pacjent otrzyma leki zmniejszające prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji związanych z wlewem lub zespołu rozpadu guza. Mogą to być między innymi:

- płyny
- leki obniżające gorączkę
- leki przeciwbólowe (analgetyki)
- leki zmniejszające zapalenie (kortykosteroidy)
- leki zmniejszające reakcję uczuleniową (leki przeciwhistaminowe)
- leki zapobiegające zespołowi rozpadu guza (takie jak allopurinol).

Pominięcie podania leku Gazyvaro

Jeżeli pacjent nie przyjdzie na wizytę w wyznaczonym terminie, powinien zgłosić się na kolejną wizytę tak szybko, jak to jest możliwe. Ważne jest stosowanie tego leku według ustalonego schematu, w celu osiągnięcia jego najwyższej możliwej skuteczności.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania tego leku:

A. Jeśli pacjent jest leczony z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) lub chłoniaka grudkowego (FL)

Ciężkie działania niepożądane

Reakcje związane z wlewem

Jeśli którykolwiek z poniższych objawów wystąpi podczas wlewu lub w czasie do 24 godzin po podaniu tego leku, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:

Najczęściej zgłaszane:

- nudności
- zmęczenie
- zawroty głowy
- ból głowy
- biegunka
- gorączka, uderzenia gorąca lub dreszcze
- wymioty
- brak tchu
- niskie lub wysokie ciśnienie krwi
- bardzo szybkie bicie serca
- uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej

Rzadziej zgłaszane:

- nieregularne bicie serca
- obrzęk gardła lub dróg oddechowych
- świszczący oddech, trudności w oddychaniu, uczucie ściskania w klatce piersiowej, podrażnienie gardła

Jeżeli wystąpią którekolwiek z objawów wymienionych powyżej, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)

PML jest bardzo rzadko występującym i zagrażającym życiu zakażeniem mózgu zgłaszanym podczas stosowania leku Gazyvaro.

Jeżeli wystąpi którekolwiek z działań niepożądanych wymienionych poniżej, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:

- utrata pamięci
- trudności w mówieniu
- trudności w chodzeniu
- problemy ze wzrokiem

Jeżeli którykolwiek z tych objawów występował przed zastosowaniem leku Gazyvaro, należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o wszelkich zmianach tych objawów. Może być konieczne leczenie pacjenta.

Zakażenia

U pacjentów podczas stosowania lub po zastosowaniu leku Gazyvaro istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia. Często są to przeziębienia, jednak były przypadki cięższych zakażeń. Zgłaszano przypadki ponownego wystąpienia choroby wątroby zwanej „wirusowym zapaleniem wątroby typu B” u pacjentów, którzy chorowali na nią w przeszłości.

Należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów zakażenia podczas lub po zastosowaniu leku Gazyvaro, na przykład:

- gorączki
- kaszlu
- bólu w klatce piersiowej
- uczucia zmęczenia
- bolesnej wysypki
- bólu gardła
- piekącego bólu podczas oddawania moczu
- osłabienia lub złego ogólnego samopoczucia

Jeśli po zakończeniu leczenia lekiem Gazyvaro u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy bezzwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gazyvaro u pacjenta występowały nawracające lub długotrwałe zakażenia, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Inne działania niepożądane

Jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- gorączka
- zakażenie płuc
- ból głowy
- ból stawów, ból pleców
- osłabienie
- uczucie zmęczenia
- ból rąk i nóg
- biegunka, zaparcia
- bezsenność
- wypadanie włosów, świąd
- zakażenie układu moczowego, zapalenie nosa i gardła, półpasiec
- zmiany w badaniu krwi:
 - niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek)
 - mała liczba wszystkich rodzajów białych krwinek (łącznie)
 - mała liczba neutrofili (rodzaj białych krwinek)
 - mała liczba płytek krwi (rodzaj krwinek wspomagających krzepnięcie krwi)
- zakażenie górnych dróg oddechowych (zakażenie nosa, gardła, krtani i zatok), kaszel

Częste (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów)

- opryszczka
- depresja, lęk
- grypa
- zwiększenie masy ciała
- katar lub zatłoczony nos
- wyprysk
- ból w jamie ustnej lub gardle

- ból mięśni i kości w klatce piersiowej
- rak skóry (rak kolczystokomórkowy, rak podstawnokomórkowy)
- ból kości
- nieregularne bicie serca (migotanie przedsionków)
- trudności z oddawaniem moczu, nietrzymanie moczu
- zwiększone ciśnienie krwi
- zaburzenia trawienne (np. zgaga), hemoroidy
- zmiany w badaniu krwi:
 - mała liczba limfocytów (rodzaj białych krwinek), gorączka związana ze zmniejszoną liczbą neutrofilów (rodzaj białych krwinek)
 - zwiększone stężenie potasu, fosforu lub kwasu moczowego, co może powodować zaburzenia nerek (występuje w zespole rozpadu guza)
 - zmniejszenie stężenia potasu
- otwór w ścianie żołądka lub jelit (perforacja żołądkowo-jelitowa, zwłaszcza wówczas, gdy zmiany nowotworowe występują w obrębie przewodu pokarmowego)

Niezbyt częste (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów)

- zaburzenia krzepnięcia, w tym poważna choroba, w której w całym ciele powstają zakrzepy (rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe)
- zmiany w badaniu krwi: obniżony poziom immunoglobulin (przeciwciał, które pomagają zwalczać zakażenia)

Jeśli pacjent zauważy którekolwiek z powyższych działań niepożądanych, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

B. Jeśli pacjent jest leczony z powodu toczniowego zapalenia nerek (TZN)

Ciężkie działania niepożądane

Zakażenia

Podczas stosowania leku Gazyvaro lub po zakończeniu leczenia u pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zakażenia. Często są to zakażenia o łagodnym przebiegu, takie jak przeziębienie, jednak zgłaszano również przypadki ciężkich zakażeń.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów zakażenia podczas lub po zastosowaniu leku Gazyvaro należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę. Należą do nich:

- kichanie
- katar lub wyciek wydzieliny po tylnej ścianie jamy nosowej
- gorączka
- kaszel
- ból w klatce piersiowej
- zmęczenie
- wysypka
- ból gardła
- piekący ból podczas oddawania moczu
- objawy grypopodobne, uczucie osłabienia lub ogólne złe samopoczucie

Jeśli po zakończeniu leczenia lekiem Gazyvaro u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy bezzwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Jeśli przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gazyvaro u pacjenta występowały nawracające lub długotrwałe zakażenia, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Neutropenia

Neutropenia wiąże się z małym stężeniem neutrofilów (rodzaju krwinek białych) we krwi. Należy natychmiast porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli pacjent zaobserwuje u siebie którekolwiek z następujących objawów:

- gorączkę lub dreszcze
- kaszel
- ból gardła
- owrzodzenia jamy ustnej spowodowane zakażeniami
- nieprawidłowe wyniki badań krwi

Reakcje związane z wlewem

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę jeśli podczas wlewu lub w czasie do 24 godzin po podaniu tego leku wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- mdłości
- zmęczenie
- zawroty głowy albo omdlenie
- ból głowy
- biegunka
- gorączka, uderzenia gorąca lub dreszcze
- wymioty
- duszność lub trudności z oddychaniem
- obniżone lub zwiększone ciśnienie krwi
- bardzo szybkie bicie serca
- uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
- ból lub dyskomfort w jamie brzusznej
- zaczerwienienie, obrzęk lub wydzielina
- ból stawów, ból mięśni, zaczerwienienie

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

PML jest bardzo rzadko występującym i zagrażającym życiu zakażeniem mózgu, zgłaszanym podczas stosowania leku Gazyvaro w innych wskazaniach.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia któregoś z następujących działań niepożądanych:

- zaniku pamięci
- trudności z mówieniem
- trudności z chodzeniem
- zaburzeń widzenia

Jeżeli którykolwiek z tych objawów występował przed zastosowaniem leku Gazyvaro, należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o wszelkich zmianach tych objawów. Może być konieczne leczenie pacjenta.

Inne działania niepożądane

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż 1 na 10 osób)

- zapalenie płuc (zapalenie oskrzeli)
- zmiany w wynikach badań krwi: obniżony poziom immunoglobulin (przeciwciał, które pomagają zwalczać zakażenia)

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- zakażenie jamy ustnej (takie jak opryszczka wargowa) lub narządów płciowych wywołane wirusem opryszczki zwykłej

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać również bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Gazyvaro

Lek Gazyvaro będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub przychodni. Szczegółowe informacje dotyczące przechowywania:

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Lekarz lub pielęgniarka usuną leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek Gazyvaro**

- Substancją czynną leku jest obinutuzumab: 1000 mg obinutuzumabu w fiolce 40 ml, co odpowiada stężeniu 25 mg/ml przed rozcieńczeniem.
- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodoru jednowodnian, trehalozy dwuwodnian, poloksamer 188 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Gazyvaro i co zawiera opakowanie

Lek Gazyvaro jest koncentratem do sporządzania roztworu do wlewu. Jest płynem bezbarwnym do lekko brązowego. Lek Gazyvaro jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 szklaną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438000

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds.

Leków: <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Dawkowanie

Lek Gazyvaro należy podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji.

Profilaktyka i premedykacja - zespołu rozpadu guza (ZRG)

U pacjentów z dużą masą guza i (lub) z dużą liczbą krążących limfocytów ($> 25 \times 10^9/l$) i (lub) z zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 70 \text{ ml/min}$) występuje ryzyko ZRG i powinni oni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i podawania leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinolu) lub odpowiednich alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczowa (np. rasbirykaza) i powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu leku Gazyvaro, zgodnie z obowiązującymi standardami. Wszyscy pacjenci, u których występuje ryzyko ZRG, powinni być uważnie monitorowani podczas pierwszych dni terapii ze zwróceniem szczególnej uwagi na czynność nerek, stężenie potasu i kwasu moczowego. Ponadto powinny być przestrzegane wszystkie wytyczne, stosowane w praktyce klinicznej. Zespół rozpadu guza (ZRG) nie jest uznawany za potencjalne ani zidentyfikowane ryzyko u pacjentów z TZN.

Profilaktyka i premedykacja - Reakcje związane z wlewem (IRR)

Premedykacja mająca na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem została opisana w Tabeli 1. Premedykacja kortykosteroidami jest zalecana u pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL) i obowiązkowa u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) w pierwszym cyklu oraz u pacjentów z TZN (patrz Tabela 1). Premedykacja w kolejnych wlewach i inna powinna być podawana zgodnie z zaleceniami przedstawionymi poniżej.

Podczas dożylnego podawania leku Gazyvaro może wystąpić niedociśnienie tętnicze, jako reakcja związana z wlewem. Z tego względu należy rozważyć przerwanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii i podczas każdego wlewu leku Gazyvaro, jak również w pierwszej godzinie po jego podaniu.

Tabela 1 Premedykacja przed rozpoczęciem wlewu leku Gazyvaro w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z wlewem

Wskazanie/Dzień leczenia/Cykl	Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Podanie
Cykl 1: Dzień 1 w PBL i FL	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylne ^{1, 4} (obowiązkowe w PBL, zalecane w FL)	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem leku Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem leku Gazyvaro
		Leki przeciwhistaminowe ³	

Wskazanie/Dzień leczenia/ Cykl	Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Podanie
Cykl 1: Dzień 2 tylko w PBL	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylne ¹ (obowiązkowe)	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem leku Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem leku Gazyvaro
		Leki przeciwhistaminowe ³	
Wszystkie kolejne wlewy w PBL i FL	Pacjenci, u których podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła reakcja związana z wlewem	Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem leku Gazyvaro
	Pacjenci, u których podczas poprzedniego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem (stopnia 1 lub 2)	Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	
	Pacjenci, u których podczas poprzedniego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem stopnia 3 LUB pacjenci ze stwierdzoną przed kolejnym wlewem liczbą limfocytów $>25 \times 10^9/l$	Kortykosteroidy dożylne ^{1, 4}	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem leku Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem leku Gazyvaro

Wskazanie/Dzień leczenia/Cykl	Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Podanie
TZN	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylnie ⁵	Zakończenie podawania na 30 do 60 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro <i>Począwszy od dawki 6., dożylny kortykosteroid należy podawać wyłącznie pacjentom, u których podczas poprzedniego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem</i>
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ⁶	
		Leki przeciwhistaminowe ³	

¹ 100 mg prednizonu/prednizolonu lub 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu. Nie należy stosować hydrokortyzonu, ponieważ lek ten nie powoduje zmniejszenia częstości występowania reakcji związanych z wlewem.

² np. 1000 mg acetaminofenu/paracetamolu

³ np. 50 mg difenhydraminy

⁴ Jeśli schemat chemioterapii zawierający kortykosteroidy jest podawany tego samego dnia co lek Gazyvaro, kortykosteroid można podać jako doustny produkt leczniczy, jeśli nastąpi to przynajmniej 60 minut przed podaniem leku Gazyvaro i wówczas nie ma konieczności dodatkowego dożylnego podania kortykosteroidu w ramach premedykacji.

⁵ 80 mg metyloprednizolonu dożylnie

⁶ 650-1000 mg acetaminophen/paracetamol

Dawka

Przewlekła białaczka limfocytowa (w skojarzeniu z chlorambucylem¹)

Zalecane dawki leku Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem zalecane dla pacjentów z PBL przedstawiono w Tabeli 2.

Cykl 1

Zalecaną dawkę 1000 mg leku Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem podaje się w 1. i 2. dniu, (lub kontynuacji dnia 1.), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.

Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwa worki infuzyjne (100 mg na Dzień 1 i 900 mg na Dzień 2). Jeżeli podczas podawania zawartości pierwszego worka nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugi worek leku można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania) i bez powtórzenia premedykacji, pod warunkiem zapewnienia właściwych warunków, odpowiedniego czasu i nadzoru personelu medycznego podczas trwania infuzji. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugi worek leku należy podać następnego dnia.

Cykle 2 – 6

Zalecana dawka 1000 mg leku Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem podawana w dniu 1. każdego cyklu.

Tabela 2 Dawkowanie leku Gazyvaro przez 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni u pacjentów z PBL

Cykl	Dzień leczenia	Dawka leku Gazyvaro
Cykl 1	Dzień 1	100 mg
	Dzień 2 (lub kontynuacja Dnia 1)	900 mg
	Dzień 8	1000 mg
	Dzień 15	1000 mg
Cykle 2 – 6	Dzień 1	1000 mg

¹ Chlorambucyl jest podawany doustnie w dawce 0,5 mg/kg mc. w dniu 1. i dniu 15. wszystkich cykli

Czas trwania leczenia

Sześć cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni.

Chłoniak grudkowy

Dawkę leku Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią zalecaną dla pacjentów z FL przedstawiono w Tabeli 3.

Pacjenci z wcześniej nieleczonym chłoniakiem grudkowym

Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z chemioterapią²)

Lek Gazyvaro należy podawać z chemioterapią według następującego schematu:

- Sześć 28-dniowych cykli w skojarzeniu z bendamustyną² lub
- Sześć 21-dniowych cykli w skojarzeniu z cyklofosfamidem, dokсорubicyną, winkrystyną, prednizolonem (CHOP), a następnie 2 dodatkowe cykle leczenia lekiem Gazyvaro w monoterapii lub
- Osiem 21-dniowych cykli w skojarzeniu z cyklofosfamidem, winkrystyną i prednizolem/prednizolonem/metyloprednizolonem (CVP).

Leczenie podtrzymujące

Pacjenci, u których wystąpi całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie indukcyjne lekiem Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią powinni kontynuować przyjmowanie dawki 1000 mg leku Gazyvaro w monoterapii jako leczenie podtrzymujące raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze).

Pacjenci z chłoniakiem grudkowym, bez odpowiedzi na leczenie lub z progresją choroby podczas lub do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem leczenia zawierającym rytuksymab

Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z bendamustyną²)

Lek Gazyvaro należy podawać w sześciu 28-dniowych cyklach w skojarzeniu z bendamustyną².

Leczenie podtrzymujące

Pacjenci, u których wystąpi całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie indukcyjne (tj. pierwszych 6 cykli leczenia) lekiem Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną lub pacjenci, u których choroba jest stabilna powinni kontynuować przyjmowanie dawki 1000 mg leku Gazyvaro w monoterapii jako leczenia podtrzymującego raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze).

Tabela 3 Chłoniak grudkowy: Dawkowanie leku Gazyvaro podczas leczenia indukcyjnego, po którym następuje faza leczenia podtrzymującego

Cykl	Dzień cyklu	Dawka leku Gazyvaro
Cykl 1	Dzień 1.	1000 mg
	Dzień 8.	1000 mg
	Dzień 15.	1000 mg
Cykle 2–6 lub 2-8	Dzień 1.	1000 mg
Leczenie podtrzymujące	Co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze)	1000 mg

² Bendamustyna jest podawana dożylnie w dniu 1. i 2. wszystkich cykli (Cykle 1-6) w dawce 90 mg/m²/dobę; CHOP i CVP według standardowych schematów

Czas trwania leczenia

Leczenie indukcyjne trwające około sześciu miesięcy (sześć cykli leczenia lekiem Gazyvaro, z których każdy trwa 28 dni, w przypadku leczenia skojarzonego z bendamustyną lub osiem cykli leczenia lekiem Gazyvaro, z których każdy trwa 21 dni, w przypadku leczenia skojarzonego z CHOP lub CVP), a następnie dawka podtrzymująca podawana co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze).

Tocznikowe zapalenie nerek

Zalecana dawka produktu leczniczego Gazyvaro wynosi 1000 mg, podawana dożylnie, zgodnie z Tabelą 4:

Tabela 4 Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z tocznikowym zapaleniem nerek

Numer dawki	Moment w okresie leczenia	Dawka
1.	Początkowa infuzja	1000 mg
2.	Tydzień 2 (dwa tygodnie po podaniu dawki 1)	1000 mg
3.	Tydzień 24	1000 mg
4.	Tydzień 26 (dwa tygodnie po podaniu dawki 3)	1000 mg
5.* i kolejne	Co 6 miesięcy	1000 mg

*Dawkę 5 należy podać sześć miesięcy po podaniu dawki 4

Sposób podawania

Lek Gazyvaro jest przeznaczony do podawania dożylnego. Lek należy podawać po uprzednim rozcieńczeniu we wlewie dożylnym, przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać leku w dożylnym wstrzyknięciu lub bolusie.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania leku Gazyvaro przed podaniem, patrz poniżej.

Instrukcje dotyczące prędkości podawania wlewu znajdują się w Tabelach 4-9.

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Tabela 5 Przewlekła białaczka limfocytowa: Standardowa prędkość wlewu w przypadku braku nadwrażliwości/reakcji związanych z wlewem (IRR) oraz zalecenia w przypadku, gdy IRR wystąpiły podczas poprzedniego wlewu

Cykl	Dzień leczenia	Prędkość wlewu Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana, o ile pacjent będzie to tolerował. Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz "Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem".
Cykl 1	Dzień 1 (100 mg)	Podawać 25 mg/godzinę przez 4 godziny. Nie zwiększać prędkości wlewu.
	Dzień 2 (lub kontynuacja Dnia 1) (900 mg)	Jeżeli podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła IRR, podawać 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę. Jeśli podczas poprzedniego wlewu u pacjenta wystąpiła IRR, należy rozpocząć podawanie leku z prędkością 25 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 8 (1000 mg)	Jeżeli podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła IRR przy ostatecznej prędkości wynoszącej 100 mg/godzinę lub więcej, lek można podawać z prędkością początkową wlewu 100 mg/godzinę i stopniowo ją zwiększać o 100 mg/godzinę co kolejne 30 min. Do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 15 (1000 mg)	
Cykle 2 – 6	Dzień 1 (1000 mg)	Jeśli podczas poprzedniego wlewu u pacjenta wystąpiła IRR, należy rozpocząć podawanie leku z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.

Chłoniak grudkowy (FL)

Lek Gazyvaro w Cyklu 1 należy podawać we wlewie ze standardową prędkością (patrz Tabela 6). U pacjentów, u których podczas Cyklu 1 wystąpiły reakcje związane z wlewem stopnia ≥ 3 , lek Gazyvaro może być podawany we wlewie o krótkim (około 90-minutowym) czasie trwania, począwszy od Cyklu 2 (patrz Tabela 7).

Tabela 6 Chłoniak grudkowy: Standardowa prędkość wlewu oraz zalecenia w przypadku, gdy IRR wystąpiły podczas poprzedniego wlewu

Cykl	Dzień leczenia	Prędkość wlewu Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana, o ile pacjent będzie to tolerował. Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz "Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem".
Cykl 1	Dzień 1 (1000 mg)	Podawać z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę
	Dzień 8 (1000 mg)	Jeżeli podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła IRR lub jeśli podczas poprzedniego wlewu wystąpiła IRR stopnia 1 przy ostatecznej prędkości wynoszącej 100 mg/godzinę lub większej, produkt można podawać z prędkością początkową wlewu 100 mg/godzinę i stopniowo ją zwiększać o 100 mg/godzinę co kolejne 30 min. Do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę
	Dzień 15 (1000 mg)	
Cykle 2–6 lub 2-8	Dzień 1 (1000 mg)	
Leczenie podtrzymujące	Co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze)	Jeśli podczas poprzedniego wlewu u pacjenta wystąpiła IRR stopnia 2 lub wyższego, należy rozpocząć podawanie leku z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.

Tabela 7 Chłoniak grudkowy: Prędkość wlewu o krótkim czasie trwania i zalecenia w przypadku wystąpienia IRR podczas poprzedniego wlewu

Cykl	Dzień cyklu	Prędkość wlewu Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz "Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem".
Cykle 2-6 lub 2-8	Dzień 1 (1000 mg)	Jeśli podczas Cyklu 1 nie wystąpiła IRR stopnia ≥ 3 : 100 mg/godzinę przez 30 minut, następnie 900 mg/godzinę przez około 60 minut.
Leczenie podtrzymujące	Co 2 miesiące przez 2 lata lub do czasu progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze)	Jeśli podczas poprzedniego wlewu o krótkim czasie trwania wystąpiła IRR stopnia 1-2 z utrzymującymi się objawami lub IRR stopnia 3, kolejny wlew obinutuzumabu należy podać ze standardową prędkością wlewu (patrz Tabela 6).

Toczniove zapalenie nerek (TZN)

Pierwszy wlew produktu leczniczego Gazyvaro należy podawać ze standardową szybkością wlewu (patrz Tabela 8).

Pacjenci, u których podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiły reakcje związane z wlewem stopnia ≥ 3 , mogą przyjmować produkt leczniczy Gazyvaro w postaci wlewu o krótkim czasie trwania (trwającego około 90 minut) począwszy od dawki 2 (patrz Tabela 9), z kontynuacją premedykacji.

Tabela 8 Toczniove zapalenie nerek: standardowa szybkość wlewu

Numer dawki	Moment w okresie leczenia	Szybkość wlewu
1.	Początkowa infuzja (1000 mg)	Podawać z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę. Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem.
2.	Tydzień 2. — <i>dwa tygodnie po podaniu dawki 1</i> (1000 mg)	Podawać z prędkością 100 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 100 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
3.	Tydzień 24. (1000 mg)	
4.	Tydzień 26. — <i>dwa tygodnie po podaniu dawki 3</i> (1000 mg)	
5.* i kolejne	Co 6 miesięcy (1000 mg)	

*Dawkę 5 należy podać sześć miesięcy po podaniu dawki 4

Tabela 9 Toczniove zapalenie nerek: prędkość wlewu o krótkim czasie trwania (ang. *short duration infusion*, SDI) i zalecenia w przypadku wystąpienia IRR podczas poprzedniego wlewu

Numer dawki	Prędkość wlewu
1	Patrz Tabela 8
2 i kolejne	Jeśli podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiły IRR stopnia ≥ 3: 100 mg/godzinę przez 30 minut, następnie 900 mg/godzinę przez około 60 minut. Jeśli podczas poprzedniego SDI wystąpiła IRR stopnia 1-2 z utrzymującymi się objawami lub IRR stopnia 3 lub wyższego, kolejne wlewy produktu leczniczego Gazyvaro należy podać ze standardową prędkością (patrz Tabela 8).

Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem

Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewami może wymagać czasowego przerwania podawania, zmniejszenia prędkości wlewu lub zakończenia leczenia lekiem Gazyvaro, w sposób określony poniżej.

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) i chłoniak grudkowy (FL)

- Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy bezwzględnie zakończyć wlew i leczenie lekiem Gazyvaro.
- Stopień 3 (ciężkie): Należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem), a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki leczenia (patrz Tabele 5-7). U pacjentów z PBL otrzymujących leczenie z dnia 1 w dawce podzielonej na dwa dni (Cykl 1), prędkość wlewu można ponownie zwiększyć jedynie do 25 mg/godzinę po 1 godzinie. Należy bezwzględnie zakończyć wlew i całkowicie zakończyć leczenie lekiem Gazyvaro, jeżeli u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3.
- Stopień 1 - 2 (łagodne do umiarkowanych): Prędkość wlewu musi być zmniejszona a objawy leczone. Po ustąpieniu objawów wlew można kontynuować, a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki leczenia (patrz Tabele 5-7). U pacjentów z PBL otrzymujących leczenie z dnia 1. (Cykl 1) w dawce podzielonej na 2 dni, prędkość wlewu w dniu 1. można ponownie zwiększyć jedynie do 25 mg/godzinę po 1 godzinie, jednak nie więcej.

Reakcje związane z wlewem występujące podczas wlewu o krótkim czasie trwania

- Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- Stopień 3 (ciężkie): Należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem) i nie większej niż 400 mg/godzinę. Jeśli po wznowieniu wlewu u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3, należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie. Jeśli pacjent jest zdolny do ukończenia wlewu bez późniejszego wystąpienia reakcji związanych z wlewem stopnia 3, kolejny wlew należy podać z prędkością nie większą niż standardowa.
- Stopień 1-2 (łagodne do umiarkowanych): Należy zmniejszyć prędkość podawania wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można kontynuować, a jeżeli u pacjenta nie występują żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki (patrz Tabele 5-6).

Toczniove zapalenie nerek

- Stopień 4 (zagrożające życiu): należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- Stopień 3 (ciężkie): należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o co najmniej 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem), a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki (patrz Tabele 8 i 9).
Jeśli po wznowieniu wlewu u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3, należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- Stopień 1-2 (łagodne do umiarkowanych): prędkość wlewu należy zmniejszyć do 50% prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem i przystąpić do leczenia objawów. Podawanie wlewu można kontynuować po ustąpieniu objawów z mniejszą prędkością przez dodatkowe 30 minut. Jeżeli u pacjenta nie występują żadne dalsze reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki (patrz Tabele 8 i 9).

Reakcje związane z wlewem (IRR) występujące podczas wlewu o krótkim czasie trwania (SDI):

- Stopień 4 (zagrożające życiu): należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- Stopień 3 (ciężkie): należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o co najmniej 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem) i nie większej niż 400 mg/godzinę.
Jeśli po wznowieniu wlewu u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3, należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie. Jeśli pacjent jest zdolny do ukończenia wlewu bez późniejszego wystąpienia reakcji związanych z wlewem stopnia 3, kolejny wlew należy podać z prędkością nie większą niż standardowa (patrz Tabela 8).
- Stopień 1-2 (łagodne do umiarkowanych): należy zmniejszyć prędkość podawania wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można kontynuować, a jeżeli u pacjenta nie występują żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki (patrz Tabele 8-9). Jeśli u pacjenta utrzymują się objawy lub podczas poprzedniego 90-minutowego wlewu wystąpiła u pacjenta IRR stopnia 3 lub wyższego, wszystkie kolejne wlewy produktu leczniczego Gazyvaro należy podać ze standardową prędkością (patrz Tabela 8).

Sposób rozcieńczania

Lek Gazyvaro powinien być przygotowywany przez fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej. Nie wstrząsać fiolką. Do przygotowania leku Gazyvaro należy użyć sterylnej igły i strzykawki.

Cykle 2 – 6 w PBL, wszystkie cykle w FL oraz w trakcie całego leczenia TZN

Pobrać 40 ml koncentratu z fiolki i rozcieńczyć w worku infuzyjnym z chlorku poliwinylu (PCW) lub w niezawierającym PCW (bez PCW) worku z poliolefin, w których znajduje się roztwór do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu.

Tylko PBL – Cykl 1

W celu odróżnienia worków infuzyjnych dla początkowej dawki 1000 mg, zaleca się stosowanie worków w różnych rozmiarach: jeden dla dawki 100 mg na Dzień 1 Cyklu 1, drugi dla dawki 900 mg na Dzień 1 (kontynuacja) lub Dzień 2 Cyklu 1. W celu przygotowania 2 worków infuzyjnych, należy pobrać 40 ml koncentratu z fiolki i rozcieńczyć 4 ml koncentratu w 100 ml worku infuzyjnym z PCW lub z poliolefin bez PCW, zawierającym roztwór do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9 %) chlorku sodu, a

pozostałe 36 ml w 250 ml worku infuzyjnym z PCW lub z poliolefin bez PCW, zawierającym roztwór do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9 %) chlorku sodu. Każdy worek infuzyjny należy wyraźnie oznaczyć.

Tabela 10 Rozcieńczanie produktu leczniczego Gazyvaro (tylko PBL)

Dzień leczenia	Dawka leku Gazyvaro, którą należy podać	Wymagana ilość płynnego koncentratu leku Gazyvaro	Wielkość worka infuzyjnego z PCW lub poliolefin bez PCW
Dzień 1 Cyklu 1	100 mg	4 ml	100 ml
Dzień 1 (kontynuacja) lub Dzień 2 Cyklu 1	900 mg	36 ml	250 ml
Dzień 8 Cyklu 1 i kolejne	1000 mg	40 ml	250 ml

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy lekiem Gazyvaro w stężeniu od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml po rozcieńczeniu leku Gazyvaro roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) a:

- workami z polichlorku winylu (PCW) lub polietylenu (PE), polipropylenu lub poliolefin
- zestawami do infuzji z PCW lub poliuretanu (PUR) lub PE
- opcjonalnymi filtrami w linii infuzyjnej z powierzchnią kontaktującą się z lekiem wykonaną z polietersulfonu (PES), z trójkątnym z kurkami zamykającymi wykonanym z poliwęglanu (PC), z cewnikami wykonanymi z polieterouretanu (PEU).

Nie stosować innych rozcieńczalników, np. 5% roztworu glukozy.

Worek należy delikatnie odwrócić w celu wymieszania zawartości i uniknięcia nadmiernego pienienia. Rozcieńczonego leku nie należy potrząsać ani zamrażać.

Przed podaniem leków parenteralnie należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany do infuzji lek nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił zabarwienia.

Po rozcieńczeniu lek zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) w stężeniach od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml przez 72 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C i następne 48 godzin (włączając czas wlewu) w temperaturze ≤ 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia gotowy roztwór do infuzji powinien być zastosowany natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu przed użyciem odpowiada osoba podająca lek i nie może być on przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, chyba że rozcieńczenie leku miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Usuwanie

Wszelkie resztki niewykorzystanego leku lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.