

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gazyvaro 1 000 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka so 40 ml koncentrátu obsahuje 1 000 mg obinutuzumabu, čo pred nariedením zodpovedá koncentrácii 25 mg/ml.

Obinutuzumab je humanizovaná anti-CD20 monoklonálna protilátka II. typu podtriedy IgG1derivovaná humanizáciou rodičovských B-Ly1 myších protilátok a produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číra, bezfarebná až svetlohnedastá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická lymfocytová leukémia (CLL)

Gazyvaro v kombinácii s chlorambucilom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečenou CLL a komorbiditou, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu (pozri časť 5.1).

Folikulový lymfóm (FL)

Gazyvaro v kombinácii s chemoterapiou a následná udržiavacia liečba Gazyvarom u pacientov, ktorí dosiahnu odpoveď na liečbu, sa indikuje na liečbu pacientov s doteraz neliečeným pokročilým FL (pozri časť 5.1).

Gazyvaro v kombinácii s bendamustínom a následná udržiavacia liečba Gazyvarom sa indikuje na liečbu pacientov s FL, ktorí neodpovedali na liečbu rituximabom alebo režimom obsahujúcim rituximab alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo do 6 mesiacov po liečbe rituximabom alebo režimom obsahujúcim rituximab.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Gazyvaro sa má podávať pod starostlivým dohľadom skúseného lekára a v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii kompletne resuscitačné vybavenie.

Dávkovanie

Profylaxia a premedikácia na predchádzanie syndrómu rozpadu nádoru (Tumour Lysis Syndrome, TLS)

Pacienti s veľkou nádorovou záťažou a/alebo s vysokým počtom cirkulujúcich lymfocytov ($> 25 \times 10^9/l$) a/alebo s poruchou funkcie obličiek ($CrCl < 70 \text{ ml/min}$) sa považujú za rizikových z hľadiska vzniku TLS a majú dostať profylaxiu. Profylaxia má spočívať v dostatočnej hydratácii a v podaní urikostatík (napr. *alopurinolu*), alebo vhodného alternatívneho lieku, ako je urátová oxidáza (napr. *rasburikáza*), 12 - 24 hodín pred začiatkom infúzie Gazyvara v súlade so štandardnými postupmi (pozri časť 4.4). Pacienti majú dostávať profylaxiu opakovane pred každou následnou infúziou, ak sa to považuje za vhodné.

Profylaxia a premedikácia na reakcie súvisiace s infúziou (Infusion Related Reactions, IRR)

Premedikácia na zníženie rizika IRR je uvedená v tabuľke 1 (pozri aj časť 4.4). Premedikácia kortikosteroidmi sa odporúča u pacientov s FL a je povinná u pacientov s CLL v prvom cykle (pozri tabuľku 1). Premedikácia pri následných infúziách a ďalšia premedikácia sa má podávať tak, ako je to opísané nižšie.

Počas intravenózných infúzií Gazyvara sa môže vyskytnúť hypotenzia ako príznak IRR. Preto sa má zvážiť vysadenie antihypertenzívnej liečby 12 hodín pred každou infúziou Gazyvara, počas celej doby jej podávania a prvú hodinu po podaní (pozri časť 4.4).

Tabuľka 1 Premedikácia, ktorá sa má podať pred infúziou Gazyvara, aby sa znížilo riziko IRR u pacientov s CLL a FL (pozri časť 4.4)

Deň liečby Cyklus	Pacienti vyžadujúci premedikáciu	Premedikácia	Podanie
1. cyklus: 1. deň pri CLL a FL	Všetci pacienti	Intravenózný kortikosteroid ^{1,4} (povinný pre CLL odporúčaný pre FL)	Podanie ukončené aspoň 1 hodinu pred infúziou Gazyvara
		Perorálne analgetikum/antipyretikum ²	Aspoň 30 minút pred infúziou Gazyvara
		Antihistaminikum ³	
1. cyklus: 2. deň len pri CLL	Všetci pacienti	Intravenózný kortikosteroid ¹ (povinný)	Podanie ukončené aspoň 1 hodinu pred infúziou Gazyvara
		Perorálne analgetikum/antipyretikum ²	Aspoň 30 minút pred infúziou Gazyvara
		Antihistaminikum ³	
Všetky následné infúzie pri CLL a FL	Pacienti bez IRR počas predchádzajúcej infúzie	Perorálne analgetikum/antipyretikum ²	Aspoň 30 minút pred infúziou Gazyvara
	Pacienti s IRR (1. alebo 2. stupňa) pri predchádzajúcej infúzii	Perorálne analgetikum/antipyretikum ² Antihistaminikum ³	
	Pacienti s IRR 3. stupňa pri predchádzajúcej infúzii ALEBO	Intravenózný kortikosteroid ^{1,4}	Podanie ukončené aspoň 1 hodinu pred infúziou Gazyvara
	pacienti s počtom lymfocytov $> 25 \times 10^9/l$ pred ďalšou infúziou	Perorálne analgetikum/antipyretikum ² Antihistaminikum ³	Aspoň 30 minút pred infúziou Gazyvara

¹ 100 mg prednizónu/prednizolónu alebo 20 mg dexametazónu alebo 80 mg metylprednizolónu. Hydrokortizón sa nemá použiť, keďže nie je účinný v znižovaní výskytu IRR.

² napr. 1 000 mg acetaminofenu/paracetamolu

³ napr. 50 mg difenhydramínu

⁴ Ak sa chemoterapeutický režim obsahujúci kortikosteroid podáva v ten istý deň ako Gazyvaro, kortikosteroid sa môže podať vo forme perorálneho lieku, ak sa podá aspoň 60 minút pred Gazyvarom, pričom v tomto prípade nie je potrebné podať ďalší i.v. kortikosteroid ako premedikáciu.

Dávka

Chronická lymfocytová leukémia (CLL, v kombinácii s chlorambucilom¹)

Odporúčaná dávka Gazyvara v kombinácii s chlorambucilom pre pacientov s CLL je uvedená v tabuľke 2.

1. cyklus

Odporúčaná dávka Gazyvara v kombinácii s chlorambucilom je 1 000 mg podaných počas 1. a 2. dňa (alebo pokračujúci 1. deň) a v 8. deň a 15. deň počas prvého 28-dňového liečebného cyklu.

Na infúziu v 1. a 2. deň majú byť pripravené 2 infúzne vaky (100 mg v deň 1 a 900 mg v deň 2). Ak je podávanie prvého vaku ukončené bez úpravy rýchlosti infúzie alebo bez jej prerušenia, druhý infúzny vak môže byť podaný v ten istý deň (nie je potrebné oddialenie dávky, nie je potrebné zopakovať premedikáciu) za predpokladu, že je k dispozícii dostatočný čas, podmienky a lekársky dohľad počas podávania infúzie. Ak sú počas podávania prvých 100 mg potrebné úpravy rýchlosti infúzie alebo prerušenia infúzie, druhý vak sa musí podať na nasledujúci deň.

2. - 6. cyklus

Odporúčaná dávka Gazyvara v kombinácii s chlorambucilom je 1 000 mg podaných v 1. deň každého cyklu.

Tabuľka 2 Dávka Gazyvara pre pacientov s CLL, ktorá sa má podávať počas 6 liečebných cyklov, z ktorých každý trvá 28 dní

Cyklus	Deň liečby	Dávka Gazyvara
1. cyklus	1. deň	100 mg
	2. deň (alebo pokračujúci 1. deň)	900 mg
	8. deň	1 000 mg
	15. deň	1 000 mg
2. - 6. cyklus	1. deň	1 000 mg

¹Informácie o dávke chlorambucilu, pozri časť 5.1

Dĺžka liečby

Šesť liečebných cyklov, z ktorých každý trvá 28 dní.

Odložené alebo vynechané dávky

Ak sa vynechá plánovaná dávka Gazyvara, má sa podať čo najskôr; nemá sa čakať do ďalšej plánovanej dávky. Medzi dávkami Gazyvara sa má dodržiavať plánovaný liečebný interval.

Folikulový lymfóm

Odporúčaná dávka Gazyvara v kombinácii s chemoterapiou pre pacientov s FL je uvedená v tabuľke 3.

Pacienti s doteraz neliečeným folikulovým lymfómom

Indukčná liečba (v kombinácii s chemoterapiou²)

Gazyvaro sa má podávať s chemoterapiou takto:

- Šesť 28-dňových cyklov v kombinácii s bendamustínom² alebo

- šesť 21-dňových cyklov v kombinácii s cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom, prednizolónom (CHOP), po ktorých nasledujú 2 ďalšie cykly liečby samotným Gazyvarom alebo
- osem 21-dňových cyklov v kombinácii s cyklofosfamidom, vinkristínom, prednizónom/prednizolónom/metylprednizolónom (CVP).

Udržiavacia liečba

Pacientom, ktorí dosiahnu úplnú alebo čiastočnú odpoveď na indukčnú liečbu Gazyvarom v kombinácii s chemoterapiou (CHOP alebo CVP alebo bendamustín), sa má Gazyvaro v dávke 1 000 mg následne podávať ako jediný liek na udržiavaciu liečbu, a to raz za 2 mesiace počas 2 rokov alebo až do progresie ochorenia (podľa toho, čo nastane skôr).

Pacienti s folikulovým lymfómom, ktorí neodpovedali na liečbu alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo do 6 mesiacov po liečbe rituximabom alebo režimom obsahujúcim rituximab

Indukčná liečba (v kombinácii s bendamustínom²)

Gazyvaro sa má podávať v šiestich 28-dňových cykloch v kombinácii s bendamustínom².

Udržiavacia liečba

Pacientom, ktorí dosiahli úplnú alebo čiastočnú odpoveď na indukčnú liečbu (t.j. na úvodných 6 liečebných cykloch) Gazyvarom v kombinácii s bendamustínom alebo u ktorých sa dosiahla stabilizácia ochorenia, sa má Gazyvaro v dávke 1 000 mg následne podávať ako jediný liek na udržiavaciu liečbu, a to raz za 2 mesiace počas 2 rokov alebo až do progresie ochorenia (podľa toho, čo nastane skôr).

Tabuľka 3 Folikulový lymfóm: Dávka Gazyvara, ktorá sa má podávať počas indukčnej liečby, po ktorej nasleduje udržiavacia liečba

Cyklus	Deň liečebného cyklu	Dávka Gazyvara
1. cyklus	1. deň	1 000 mg
	8. deň	1 000 mg
	15. deň	1 000 mg
2. - 6. alebo 2. - 8. cyklus	1. deň	1 000 mg
Udržiavacia liečba	Raz za 2 mesiace počas 2 rokov alebo až do progresie ochorenia (podľa toho, čo nastane skôr)	1 000 mg

²Informácie o dávke bendamustínu, pozri časť 5.1

Dĺžka liečby

Indukčná liečba trvajúca približne šesť mesiacov (šesť cyklov liečby Gazyvarom, z ktorých každý trvá 28 dní, keď sa podáva v kombinácii s bendamustínom, alebo osem cyklov liečby Gazyvarom, z ktorých každý trvá 21 dní, keď sa podáva v kombinácii s CHOP alebo CVP), po ktorej nasleduje udržiavacia liečba Gazyvarom podávaným raz za 2 mesiace počas 2 rokov alebo až do progresie ochorenia (podľa toho, čo nastane skôr).

Odložené alebo vynechané dávky

Ak sa vynechá plánovaná dávka Gazyvara, má sa podať čo najskôr; nemá sa vypustiť ani sa nemá čakať do ďalšej plánovanej dávky.

Ak sa pred 8. dňom 1. cyklu alebo 15. dňom 1. cyklu objavia príznaky toxicity vyžadujúce odloženie liečby, odložené dávky sa majú podať po odznení príznakov toxicity. V takýchto prípadoch sa všetky nasledujúce návštevy a začiatok 2. cyklu posunú tak, aby sa zohľadnilo odloženie liečby v 1. cykle. Počas udržiavacej liečby sa pri následných dávkach má dodržiavať pôvodná dávkovacia schéma.

Úpravy dávky počas liečby (všetky indikácie)

Neodporúčajú sa žiadne zníženia dávky Gazyvara.

Zvládnutie symptomatických nežiaducich udalostí (vrátane IRR), pozri odsek uvedený nižšie (Zvládnutie IRR alebo časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] 30 - 89 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a účinnosť Gazyvara u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] < 30 ml/min) neboli stanovené (pozri časti 4.8 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Gazyvara u pacientov s poruchou funkcie pečene neboli stanovené. Nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Gazyvara u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Gazyvaro je na intravenózne použitie. Má sa po nariadení (pozri časť 6.6) podávať intravenóznou infúziou cez osobitnú infúznu hadičku. Infúzny roztok Gazyvara sa nemá podávať formou pretlakovej infúzie (tzv. i.v. *push*) ani intravenózne bolusovej injekcie.

Pokyny na riedenie Gazyvara pred podaním, pozri časť 6.6.

Pokyny týkajúce sa rýchlosti infúzie sú uvedené v tabuľkách 4 - 6.

Tabuľka 4 Chronická lymfocytová leukémia: Štandardná rýchlosť infúzie pri neprítomnosti IRR/precitlivenosti a odporúčania v prípade výskytu IRR pri predchádzajúcej infúzii

Cyklus	Deň liečby	Rýchlosť infúzie
		Rýchlosť infúzie sa môže zvyšovať v prípade ak je tolerovaná pacientom. Pokyny na zvládnutie IRR vyskytujúcich sa počas infúzie nájdete v odseku „Zvládnutie IRR“.
1. cyklus	1. deň (100 mg)	Podávajte rýchlosťou 25 mg/h počas 4 hodín. Rýchlosť infúzie sa nemá zvyšovať.
	2. deň (alebo pokračujúci 1. deň) (900 mg)	Ak sa počas predchádzajúcej infúzie nevyskytla žiadna IRR, podávajte rýchlosťou 50 mg/h. Rýchlosť infúzie sa môže zvyšovať v prírastkoch o 50 mg/h každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 400 mg/h. Ak sa u pacienta vyskytla IRR počas predchádzajúcej infúzie, infúziu začnite podávať rýchlosťou 25 mg/h. Rýchlosť infúzie sa môže zvyšovať v prírastkoch o 50 mg/h každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 400 mg/h.
	8. deň (1 000 mg)	Ak sa počas predchádzajúcej infúzie nevyskytla žiadna IRR, keď bola konečná rýchlosť infúzie 100 mg/h alebo vyššia, infúzia sa môže začať podávať rýchlosťou 100 mg/h a zvyšovať v prírastkoch o 100 mg/h každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 400 mg/h.
	15. deň (1 000 mg)	
2. - 6. cyklus	1. deň (1 000 mg)	Ak sa u pacienta vyskytla IRR počas predchádzajúcej infúzie, infúziu podávajte rýchlosťou 50 mg/h. Rýchlosť infúzie sa môže zvyšovať v prírastkoch o 50 mg/h každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 400 mg/h.

Folikulový lymfóm (FL)

Gazyvaro sa má podávať štandardnou rýchlosťou infúzie v 1. cykle (pozri tabuľku 5). U pacientov, u ktorých sa nevyskytnú reakcie súvisiace s infúziou (IRR) \geq 3. stupňa počas 1. cyklu, sa môže Gazyvaro podávať formou krátko (približne 90 minút) trvajúcej infúzie (*short duration infusion*, SDI) od 2. cyklu (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 5 Folikulový lymfóm: Štandardná rýchlosť infúzie a odporúčania v prípade výskytu IRR pri predchádzajúcej infúzii

Cyklus	Deň liečebného cyklu	Rýchlosť infúzie Rýchlosť infúzie sa môže zvyšovať v prípade ak je tolerovaná pacientom. Pokyny na zvládnutie IRR vyskytujúcich sa počas infúzie nájdete v odseku „Zvládnutie IRR“.
1. cyklus	1. deň (1 000 mg)	Podávajú rýchlou 50 mg/h. Rýchlosť infúzie sa môže zvyšovať v prírastkoch o 50 mg/h každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 400 mg/h.
	8. deň (1 000 mg)	Ak sa počas predchádzajúcej infúzie nevyskytla žiadna IRR alebo ak sa vyskytla IRR 1. stupňa, keď bola konečná rýchlosť infúzie 100 mg/h alebo vyššia, infúzia sa môže začať podávať rýchlou 100 mg/h a zvyšovať v prírastkoch o 100 mg/h každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 400 mg/h.
	15. deň (1 000 mg)	
2. - 6. alebo 2. - 8. cyklus	1. deň (1 000 mg)	
Udržiavacia liečba	Raz za 2 mesiace počas 2 rokov alebo až do progresie ochorenia (podľa toho, čo nastane skôr)	Ak sa u pacienta vyskytla IRR 2. alebo vyššieho stupňa počas predchádzajúcej infúzie, infúziu podávajú rýchlou 50 mg/h. Rýchlosť infúzie sa môže zvyšovať v prírastkoch o 50 mg/h každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 400 mg/h.

Tabuľka 6 Folikulový lymfóm: Krátko trvajúca infúzia a odporúčania v prípade výskytu IRR pri predchádzajúcej infúzii

Cyklus	Deň liečebného cyklu	Rýchlosť infúzie Pokyny na zvládnutie IRR vyskytujúcich sa počas infúzie nájdete v odseku „Zvládnutie IRR“.
2. - 6. alebo 2. - 8. cyklus	1. deň (1 000 mg)	Ak sa počas 1. cyklu nevyskytla žiadna IRR \geq 3. stupňa: 100 mg/h počas 30 minút, potom 900 mg/h počas približne 60 minút.
Udržiavacia liečba	Raz za 2 mesiace počas 2 rokov alebo až do progresie ochorenia (podľa toho, čo nastane skôr)	Ak sa počas predchádzajúcej SDI vyskytla IRR 1. - 2. stupňa, ktorej príznaky pretrvávajú, alebo IRR 3. stupňa, ďalšiu infúziu obinutuzumabu podávajú štandardnou rýchlou (pozri tabuľku 5).

Zvládnutie IRR (všetky indikácie)

Zvládnutie IRR si môže vyžadovať dočasné prerušenie podávania infúzie, zníženie rýchlosti jej podávania alebo ukončenie liečby Gazyvarom, ako je uvedené nižšie (pozri aj časť 4.4).

- 4. stupeň (život ohrozujúca): Podávanie infúzie sa musí zastaviť a liečba sa musí natrvalo ukončiť.
- 3. stupeň (závažná): Podávanie infúzie sa musí dočasne zastaviť a príznaky sa musia liečiť. Po odznení príznakov sa infúzia môže znovu začať podávať najviac polovičnou rýchlosťou (s použitím rýchlosti v čase, keď sa vyskytla IRR) a ak sa u pacienta nevyskytnú žiadne príznaky IRR, môže sa znovu začať so zvyšovaním rýchlosti podávania infúzie v prírastkoch a intervaloch vhodných pre liečebnú dávku (pozri tabuľky 4 - 6). U pacientov s CLL, ktorým sa podáva dávka určená na 1. deň (1. cyklu), sa dávka rozdelí do dvoch dní, v 1. deň sa rýchlosť infúzie môže znovu zvýšiť až na 25 mg/h po 1 hodine, ale ďalej sa už nesmie zvyšovať.

Podávanie infúzie sa musí zastaviť a liečba natrvalo ukončiť, ak sa u pacienta druhýkrát vyskytne IRR 3. stupňa.

- 1. - 2. stupeň (mierna až stredne závažná): Rýchlosť podávania infúzie sa musí znížiť a príznaky sa musia liečiť. V podávaní infúzie sa môže pokračovať po odznení príznakov a ak sa u pacienta nevyskytnú žiadne príznaky IRR, môže sa znovu začať so zvyšovaním rýchlosti podávania infúzie v prírastkoch a intervaloch vhodných pre liečebnú dávku (pozri tabuľky 4 - 6). U pacientov s CLL, ktorým sa podáva dávka určená na 1. deň (1. cyklu) rozdelená do dvoch dní, sa rýchlosť infúzie v 1. deň môže znovu zvýšiť až na 25 mg/h po 1 hodine, ale ďalej sa už nesmie zvyšovať.

Zvládnutie IRR vyskytujúcich sa počas SDI

- 4. stupeň (život ohrozujúca): Podávanie infúzie sa musí zastaviť a liečba sa musí natrvalo ukončiť.
- 3. stupeň (závažná): Podávanie infúzie sa musí dočasne zastaviť a príznaky sa musia liečiť. Po odznení príznakov sa infúzia môže znovu začať podávať najviac polovičnou rýchlosťou (s použitím rýchlosti v čase, keď sa vyskytla IRR), ktorá nemá byť väčšia ako 400 mg/h.

Ak sa u pacienta druhýkrát vyskytne IRR 3. stupňa po znovu začatí podávania infúzie, podávanie infúzie sa musí zastaviť a liečba sa musí natrvalo ukončiť. Ak je pacient schopný dokončiť infúziu bez ďalších IRR 3. stupňa, nasledujúca infúzia sa má podávať rýchlosťou, ktorá nie je vyššia ako štandardná rýchlosť.

- 1. - 2. stupeň (mierna až stredne závažná): Rýchlosť podávania infúzie sa musí znížiť a príznaky sa musia liečiť. V podávaní infúzie sa môže pokračovať po odznení príznakov a ak sa u pacienta nevyskytnú žiadne príznaky IRR, môže sa znovu začať so zvyšovaním rýchlosti podávania infúzie v prírastkoch a intervaloch vhodných pre liečebnú dávku (pozri tabuľky 5 - 6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Na zlepšenie sledovateľnosti biologických liekov sa má v zdravotnej dokumentácii pacienta jasne zaznamenať (alebo uviesť) obchodný názov a číslo šarže podaného lieku.

Na základe analýzy podskupín pacientov predtým neliečených na folikulárny lymfóm, je účinnosť v súčasnosti nepreukázateľná u pacientov s nízkym rizikom (0-1), podľa FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index* - medzinárodný prognostický index folikulového lymfómu) (pozri časť 5.1). Pri voľbe liečby pre týchto pacientov sa má dôkladne zvážiť celkový bezpečnostný profil Gazyvara v kombinácii s chemoterapiou a konkrétna situácia pacienta.

Reakcie súvisiace s infúziou

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie na liek (*adverse drug reactions*, ADR) u pacientov liečených Gazyvarom boli IRR, ktoré sa vyskytovali hlavne počas infúzie prvých 1 000 mg. IRR môžu súvisieť so syndrómom uvoľnenia cytokínov, ktorý bol tiež hlásený u pacientov liečených Gazyvarom. U pacientov s CLL, u ktorých sa vykonali kombinované opatrenia na prevenciu IRR (adekvátny kortikosteroid, perorálne analgetikum/antihistaminikum, vynechanie antihypertenzívneho lieku ráno v deň prvej infúzie a podávanie dávky určenej na 1. deň 1. cyklu počas 2 dní) tak, ako sú opísané v časti 4.2, sa pozoroval znížený výskyt IRR všetkých stupňov. Výskyt IRR 3. - 4. stupňa (ktorý sa zakladal na relatívne malom počte pacientov) bol pred zavedením zmierňujúcich opatrení a po ich zavedení podobný. Zmierňujúce opatrenia na zníženie výskytu IRR sa majú dodržiavať (pozri časť 4.2). Výskyt a závažnosť príznakov súvisiacich s infúziou sa podstatne znížili po infúznom podaní prvých 1 000 mg, pričom väčšina pacientov nemala žiadne IRR počas nasledujúcich podaní Gazyvara (pozri časť 4.8).

U väčšiny pacientov, bez ohľadu na indikáciu, boli IRR mierne až stredne závažné a bolo ich možné zvládnuť spomalením alebo dočasným zastavením podávania prvej infúzie, ale hlásené boli aj závažné a život ohrozujúce IRR vyžadujúce symptomatickú liečbu. IRR môžu byť klinicky nerozoznatelné od alergických reakcií sprostredkovaných imunoglobulínom E (IgE) (napr. anafylaxie). Pacienti s vysokou nádorovou záťažou a/alebo s vysokým počtom cirkulujúcich lymfocytov pri CLL ($> 25 \times 10^9/l$) môžu mať zvýšené riziko závažných IRR. Pacienti s poruchou funkcie obličiek (CrCl < 50 ml/min) a pacienti so súčasným skóre komorbidít Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) > 6 a CrCl < 70 ml/min majú zvýšené riziko IRR vrátane závažných IRR (pozri časť 4.8). Pokyny na zvládnutie IRR si pozrite v časti 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania.

Pacienti nesmú dostať ďalšie infúzie Gazyvara, ak sa u nich objavia:

- akútne život ohrozujúce respiračné príznaky,
- IRR 4. stupňa (t.j. život ohrozujúca) alebo
- druhýkrát sa vyskytujúca (dlhotrvajúca/opakovaná) IRR 3. stupňa (po znovu začatí podávania prvej infúzie alebo počas nasledujúcej infúzie).

Pacienti, ktorí majú už existujúce ochorenie srdca alebo pľúcne ochorenie, majú byť starostlivo sledovaní počas celej doby podávania infúzie a v období po podaní infúzie. Počas intravenózných infúzií Gazyvara sa môže vyskytnúť hypotenzia. Preto sa má uvažovať o tom, že sa antihypertenzívne lieky dočasne vysadia 12 hodín pred každou infúziou Gazyvara, počas celej doby jej podávania a prvú hodinu po jej podaní. U pacientov s akútnym rizikom hypertenznej krízy sa majú zhodnotiť prínosy a riziká dočasného vysadenia ich antihypertenzívneho lieku.

Reakcie z precitlivenosti

U pacientov liečených Gazyvarom boli hlásené reakcie z precitlivenosti s okamžitým nástupom (napr. anafylaxia) a oneskoreným nástupom (napr. sérová choroba). Precitlivenosť môže byť ťažké klinicky odlíšiť od IRR. Príznaky precitlivenosti sa môžu vyskytnúť po predchádzajúcej expozícii a veľmi zriedkavo pri prvej infúzii. Ak počas podávania infúzie alebo po nej vznikne podozrenie na reakciu z precitlivenosti, musí sa podávanie infúzie zastaviť a liečba natrvalo ukončiť. Pacienti so známou precitlivenosťou na obinutuzumab sa nesmú liečiť (pozri časť 4.3).

Syndróm rozpadu nádoru (TLS)

Počas liečby Gazyvarom bol hlásený TLS. Pacienti, ktorí sa považujú za rizikových z hľadiska vzniku TLS (napr. pacienti s veľkou nádorovou záťažou a/alebo s vysokým počtom cirkulujúcich lymfocytov [$> 25 \times 10^9/l$]) a/alebo s poruchou funkcie obličiek [$CrCl < 70 \text{ ml/min}$]), majú dostať profylaxiu. Profylaxia má spočívať v dostatočnej hydratácii a v podaní urikostatík (napr. alopurinolu), alebo vhodného alternatívneho lieku, ako je urátová oxidáza (napr. rasburikáza), 12 - 24 hodín pred podaním infúzie Gazyvara v súlade so štandardnými postupmi (pozri časť 4.2). Všetci pacienti, ktorí sa považujú za rizikových, majú byť starostlivo sledovaní počas úvodných dní liečby s osobitným zameraním na funkciu obličiek, hodnoty draslíka a hodnoty kyseliny močovej. Je potrebné riadiť sa ďalšími odporúčaniami v súlade so štandardnými postupmi. Pri liečbe TLS je potrebné korigovať abnormality elektrolytov, sledovať funkciu obličiek a rovnováhu tekutín a podať podpornú liečbu vrátane dialýzy, ak je to indikované.

Neutropénia

Počas liečby Gazyvarom bola hlásená závažná a život ohrozujúca neutropénia vrátane febrilnej neutropénie. Pacienti, u ktorých sa vyskytne neutropénia, sa majú pozorne sledovať pravidelnými laboratórnymi vyšetreniami až do odznenia. Ak je potrebná liečba, má sa podávať v súlade s miestnymi odporúčaniami a má sa zväziť podávanie faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov (G-CSF). Akékoľvek prejavy sprievodnej infekcie sa majú náležite liečiť. V prípade závažnej alebo život ohrozujúcej neutropénie sa má zväziť odloženie podania dávky. Dôrazne sa odporúča, aby pacienti so závažnou neutropéniou trvajúcou dlhšie ako 1 týždeň počas obdobia liečby dostávali antimikrobiálnu profylaxiu, pokiaľ sa nezmierni na 1. alebo 2. stupeň. Má sa tiež zväziť antivírusová a antimykotická profylaxia (pozri časť 4.2). Môže sa vyskytnúť neutropénia s oneskoreným nástupom (vyskytujúca sa neskôr ako 28 dní po ukončení liečby) alebo dlhotrvajúca neutropénia (trvajúca dlhšie ako 28 dní po ukončení/zastavení liečby). Pacienti s poruchou funkcie obličiek ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) majú zvýšené riziko vzniku neutropénie (pozri časť 4.8).

Trombocytopénia

Počas liečby Gazyvarom bola pozorovaná závažná a život ohrozujúca trombocytopénia vrátane akútnej trombocytopénie (vyskytujúcej sa do 24 hodín po infúzii). Pacienti s poruchou funkcie obličiek ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) majú zvýšené riziko vzniku trombocytopénie (pozri časť 4.8). U pacientov liečených Gazyvarom boli hlásené aj fatálne hemoragické príhody v 1. cykle. Jasná súvislosť medzi trombocytopéniou a hemoragickými príhodami sa nestanovila.

Pacienti majú byť pozorne sledovaní na trombocytopéniu, najmä počas prvého cyklu; majú sa vykonávať pravidelné laboratórne vyšetrenia až do odznenia udalosti a v prípade závažnej alebo život ohrozujúcej trombocytopénie sa má zväziť odloženie podania dávky. Podanie transfúzie krvných preparátov (t.j. transfúzia krvných doštičiek) v súlade s postupmi pracoviška je na zvážení ošetrojúceho lekára. Do úvahy treba tiež vziať akékoľvek súbežne užívané lieky, ktoré by mohli zhoršiť udalosti súvisiace s trombocytopéniou, ako napríklad inhibítory agregácie krvných doštičiek alebo antikoagulanciá, najmä počas prvého cyklu.

Poruchy koagulácie vrátane disseminovanej intravaskulárnej koagulácie (DIC)

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia vrátane smrteľných udalostí bola hlásená v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh u pacientov liečených liekom Gazyvaro. Väčšina prípadov zahŕňala latentnú DIC so subklinickými (asymptomatickými) zmenami v krvných doštičkách a laboratórných koagulačných parametroch, ktoré sa vyskytli do 1 – 2 dní po prvej infúzii so spontánnym odznením zvyčajne do jedného až dvoch týždňov a nevyžadovali prerušenie liečby ani špecifický zákrok. V niektorých prípadoch boli tieto udalosti spojené s IRR a/alebo TLS. Neboli identifikované žiadne konkrétne východiskové rizikové faktory pre DIC. U pacientov, u ktorých je podozrenie, že majú latentnú DIC, je potrebné starostlivo sledovať koagulačné parametre, ako sú krvné doštičky, a klinicky pozorovať prejavy alebo príznaky zjavnej DIC. Liečba Gazyvarom sa má ukončiť pri prvom výskyte podozrenia na zjavnú DIC a má sa začať vhodná liečba.

Zhoršenie už existujúcich ochorení srdca

U pacientov so základným ochorením srdca sa počas liečby Gazyvarom vyskytli arytmie (ako je atriálna fibrilácia a tachyarytmia), angína pectoris, akútny koronárny syndróm, infarkt myokardu a srdcové zlyhávanie (pozri časť 4.8). Tieto kardiálne príhody sa môžu vyskytnúť ako súčasť IRR a môžu byť fatálne. Preto pacienti s ochorením srdca v anamnéze majú byť pozorne sledovaní. Okrem toho majú byť títo pacienti hydratovaní s obozretnosťou, aby sa predišlo možnému preťaženiu tekutinami.

Infekcie

Gazyvaro sa nemá podávať v prítomnosti aktívnej infekcie a je potrebná obozretnosť, keď sa uvažuje o použití Gazyvara u pacientov s opakujúcimi sa alebo chronickými infekciami v anamnéze. Počas liečby Gazyvarom a po jej ukončení sa môžu vyskytnúť závažné bakteriálne, mykotické a novo vzniknuté alebo reaktivované vírusové infekcie. Hlásené boli fatálne infekcie.

Pacienti (s CLL) so súčasným skóre komorbidít Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) > 6 a CrCl < 70 ml/min majú zvýšené riziko infekcií vrátane závažných infekcií (pozri časť 4.8).

V štúdiách zameraných na folikulový lymfóm sa vysoký výskyt infekcií pozoroval vo všetkých fázach štúdií vrátane fázy sledovania; najvyšší výskyt sa zistil vo fáze udržiavacej liečby. Počas fázy sledovania sa infekcie 3. - 5. stupňa pozorovali častejšie u pacientov, ktorí vo fáze indukčnej liečby dostávali Gazyvaro plus bendamustín.

Reaktivácia vírusu hepatitídy B

U pacientov liečených protilátkami proti CD20 vrátane Gazyvara môže dôjsť k reaktivácii vírusu hepatitídy B (HBV), ktorá v niektorých prípadoch vedie k fulminantnej hepatitíde, k zlyhaniu pečene a k smrti (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby Gazyvarom sa má u všetkých pacientov vykonať skrining na HBV. Má pozostávať minimálne z vyšetrenia povrchového antigénu hepatitídy B (HBsAg) a jadrového antigénu hepatitídy B (HBcAb). Tieto môžu byť doplnené inými vhodnými markermi podľa miestnych odporúčaní. Pacienti s aktívnou hepatitídou B sa nemajú liečiť Gazyvarom. Liečba pacientov so sérologickou pozitivitou hepatitídy B má byť pred začiatkom konzultovaná s hepatológom a pacienti majú byť prísne sledovaní a liečení v súlade s lokálnymi postupmi, aby sa predišlo reaktivácii hepatitídy.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

U pacientov liečených Gazyvarom bola hlásená progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) (pozri časť 4.8). Diagnóza PML sa má zvážiť u každého pacienta, u ktorého sa objavia nové neurologické prejavy alebo zmeny v už existujúcich neurologických prejavoch. Príznaky PML sú nešpecifické a môžu variovať v závislosti od postihnutej oblasti mozgu. Časté sú motorické príznaky s nálezmi súvisiacimi s kortikospinálnym traktom (napr. svalová slabosť, paralýza a senzorické poruchy), senzorické abnormality, cerebelárne príznaky a poruchy zrakového poľa. Môžu sa vyskytnúť niektoré prejavy/príznaky považované za „kortikálne“ (napr. afázia alebo zrakovopriestorová dezorientácia). Vyšetrovanie možnej PML zahŕňa, ale neobmedzuje sa len na, konzultáciu s neurológom, zobrazenie mozgu magnetickou rezonanciou (MRI) a lumbálnu punkciu (vyšetrenie mozgovomiechového moku na prítomnosť DNA vírusu JC (pomenovaného podľa Johna Cunninghama). Liečba Gazyvarom sa má počas vyšetrovania potenciálnej PML prerušiť a v prípade potvrdenej PML natrvalo ukončiť. Má sa zvážiť aj ukončenie podávania alebo zníženie dávok akejkoľvek súbežnej chemoterapie alebo imunosupresívnej liečby. Pacient sa má odoslať k neurológovi na vyšetrenie a liečbu PML.

Imunizácia

Bezpečnosť imunizácie živými alebo oslabenými vírusovými očkovacími látkami po liečbe Gazyvarom sa nesledovala a očkovanie živými vírusovými očkovacími látkami sa neodporúča počas liečby a až do obnovy počtu B-buniek.

Expozícia obinutuzumabu in utero a očkovanie dojčiat živou vírusovou očkovacou látkou

Pre možnú depléciu B-buniek u dojčiat, ktorých matky boli vystavené pôsobeniu Gazyvara počas tehotenstva, má byť u dojčiat monitorovaná deplécia B-buniek a očkovanie živými vírusovými očkovacími látkami má byť odložené až do obnovy počtu B-buniek. Bezpečnosť a načasovanie očkovania treba prediskutovať s lekárom dojčaťa (pozri časť 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie liekových interakcií, hoci sa vykonali rozsahovo obmedzené podštúdie liekových interakcií medzi Gazyvarom a bendamustínom, CHOP, fludarabínom, cyklofosfamidom (FC) a chlorambucilom.

Riziko interakcií pri iných súbežne podávaných liekoch nie je možné vylúčiť.

Farmakokinetické interakcie

Obinutuzumab nie je substrátom, inhibítorom ani induktorom cytochrómu P450 (CYP450), enzýmov uridín difosfát glukuronyltransferázy (UGT) a transportérov ako P-glykoproteín. Preto sa nepredpokladá žiadna farmakokinetická interakcia s liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované týmito enzymatickými systémami.

Súbežné podávanie Gazyvara nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku bendamustínu, FC, chlorambucilu ani jednotlivých zložiek CHOP. Okrem toho sa nezistil žiadny zjavný vplyv bendamustínu, FC, chlorambucilu alebo CHOP na farmakokinetiku Gazyvara.

Farmakodynamické interakcie

Očkovanie živými vírusovými očkovacími látkami sa kvôli imunosupresívnemu účinku obinutuzumabu počas liečby a až do obnovy B-buniek neodporúča (pozri časť 4.4).

Kombinácia obinutuzumabu s chlorambucilom, s bendamustínom, s CHOP alebo s CVP môže zvýšiť riziko vzniku neutropénie (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Gazyvarom a počas 18 mesiacov po liečbe Gazyvarom.

Gravidita

Reprodukčná štúdia na opiciach rodu *Cynomolgus* nepreukázala žiadne známky embryofetálnej toxicity alebo teratogénnych účinkov, viedla však k úplnej deplécii B-lymfocytov u potomkov. Počet B-buniek sa u potomkov vrátil do referenčných hodnôt a imunologická funkcia sa obnovila do 6 mesiacov od narodenia. Sérové koncentrácie obinutuzumabu u potomkov boli zhodné so sérovými koncentraciami u matiek v 28. deň po pôrode, zatiaľ čo koncentrácie v mlieku v ten istý deň boli veľmi nízke, čo svedčí o prechode obinutuzumabu placentou (pozri časť 5.3). K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití obinutuzumabu u gravidných žien. Gazyvaro sa nemá podávať gravidným ženám, pokiaľ možný prínos neprevažuje možné riziko.

V prípade expozície počas gravidity môže byť v dôsledku farmakologických vlastností lieku očakávaná u dojčiat deplécia B-buniek. U dojčiat narodených matkám, ktoré boli vystavené pôsobeniu Gazyvara počas gravidity, sa má zvažovať odloženie očkovania živými očkovacími látkami, až kým nebude počet B-buniek dojčaťa v rozmedzí referenčných hodnôt (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie obinutuzumabu do materského mlieka (pozri časť 5.3).

Keďže ľudský imunoglobulín G (IgG) sa vylučuje do ľudského mlieka a možnosť absorpcie a poškodenia dojčťa je neznáma, ženám sa má odporučiť, aby ukončili dojčenie počas liečby Gazyvarom a počas 18 mesiacov po poslednej dávke Gazyvara (pozri časť 5.3).

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie na zvieratách hodnotiace vplyv obinutuzumabu na fertilitu. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní na opiciach rodu *Cynomolgus* sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samcov a samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Gazyvaro nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. IRR sú počas prvej infúzie Gazyvara veľmi časté a pacientom, u ktorých sa vyskytnú reakcie súvisiace s infúziou, sa má odporučiť, aby nevedli vozidlá alebo neobsluhovali stroje, pokiaľ príznaky neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie na liek (ADR) z klinických skúšaní sa zistili počas indukčnej liečby, udržiavacej liečby a v období sledovania u pacientov s indolentným non-Hodgkinovým lymfómom (iNHL) vrátane pacientov s FL a počas liečby a v období sledovania u pacientov s CLL v troch pivotných klinických štúdiách:

- BO21004/CLL11 (N = 781): Pacienti s dovtedy neliečenou CLL
- BO21223/GALLIUM (N = 1 390): Pacienti s dovtedy neliečeným iNHL (86 % pacientov malo FL)
- GAO4753g/GADOLIN (N = 409): Pacienti s iNHL (81 % pacientov malo FL), ktorí neodpovedali na liečbu rituximabom alebo režimom obsahujúcim rituximab, alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo do 6 mesiacov po liečbe rituximabom alebo režimom obsahujúcim rituximab.

Tieto štúdie skúmali Gazyvaro v kombinácii s chlorambucilom pri CLL a s bendamustínom, s CHOP alebo s CVP, po ktorých nasledovala udržiavacia liečba Gazyvarom, pri iNHL. Do štúdií BO21223/GALLIUM a GAO4753g/GADOLIN boli zaradení pacienti s iNHL vrátane pacientov s FL. Preto sa z dôvodu poskytnutia komplexných informácií o bezpečnosti vykonali uvedené analýzy ADR na celej populácii štúdie (t.j. iNHL).

V tabuľke 7 sú zhrnuté všetky ADR vrátane tých, ktoré boli zistené v pivotných štúdiách (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM GAO4753g/GADOLIN), ktoré sa aspoň v jednej pivotnej štúdií vyskytli s vyšším výskytom ($s \geq 2$ % rozdielom) v porovnaní so skupinou s relevantným komparátorom u:

- pacientov s CLL, ktorí dostávali Gazyvaro plus chlorambucil, v porovnaní so samotným chlorambucilom alebo s rituximabom plus chlorambucilom (štúdia BO21004/CLL11)
- pacientov s dovtedy neliečeným iNHL, ktorí dostávali Gazyvaro plus chemoterapiu (bendamustín, CHOP, CVP), po ktorých nasledovala udržiavacia liečba Gazyvarom u pacientov, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu, v porovnaní s rituximabom plus chemoterapiou, po ktorých nasledovala udržiavacia liečba rituximabom u pacientov, ktorí dosiahli odpoveď na liečbu (štúdia BO21223/GALLIUM)

- pacientov s iNHL, ktorí neodpovedali na liečbu, alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo do 6 mesiacov po liečbe rituximabom alebo režimom obsahujúcim rituximab, ktorí dostávali Gazyvaro plus bendamustín, po ktorých u niektorých pacientov nasledovala udržiavacia liečba Gazyvarom, v porovnaní so samotným bendamustínom (štúdia GAO4753g/GADOLIN).

Jednotlivé výskyty uvedené v tabuľke 7 (všetky stupne závažnosti a 3. - 5. stupeň závažnosti) predstavujú najvyšší výskyt danej ADR hlásený v niektorej z týchto troch štúdií.

Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Tabuľka 7 Súhrn ADR hlásených u pacientov, ktorí dostávali Gazyvaro + chemoterapiu*

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Všetky stupne závažnosti Gazyvaro + chemoterapia* (CLL, iNHL), po ktorých nasledovala udržiavacia liečba Gazyvarom (iNHL)	3. - 5. stupeň závažnosti† Gazyvaro + chemoterapia* (CLL, iNHL), po ktorých nasledovala udržiavacia liečba Gazyvarom (iNHL)
Infekcie a nákazy		
Veľmi časté	Infekcia horných dýchacích ciest, sinusitída [§] , infekcia močových ciest, pneumónia [§] , herpes zoster [§] , nazofaryngitída	
Časté	Orálny herpes, rinitída, faryngitída, infekcia pľúc, chrípka	Infekcia močových ciest, pneumónia, infekcia pľúc, infekcia horných dýchacích ciest, sinusitída, herpes zoster
Menej časté	Reaktivácia vírusu hepatitídy B	Nazofaryngitída, rinitída, chrípka, orálny herpes
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		
Časté	Spinoceleulárny karcinóm kože, bazocelulárny karcinóm	Spinoceleulárny karcinóm kože, bazocelulárny karcinóm
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Veľmi časté	Neutropénia [§] , trombocytopenia, anémia, leukopénia	Neutropénia, trombocytopenia
Časté	Febrilná neutropénia	Anémia, leukopénia, febrilná neutropénia
Menej časté	Diseminovaná intravaskulárna koagulácia ^{##}	
Poruchy metabolizmu a výživy		
Časté	Syndróm rozpadu nádoru, hyperurikémia, hypokaliémia	Syndróm rozpadu nádoru, hypokaliémia
Menej časté		Hyperurikémia
Psychické poruchy		
Veľmi časté	Insomnia	
Časté	Depresia, úzkosť	
Menej časté		Insomnia, depresia, úzkosť
Poruchy nervového systému		
Veľmi časté	Bolesť hlavy	
Menej časté		Bolesť hlavy
Neznáme	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Časté	Atriálna fibrilácia	Atriálna fibrilácia
Poruchy ciev		
Časté	Hypertenzia	Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Veľmi časté	Kašeľ [§]	
Časté	Kongescia nosovej sliznice, rinorea,	

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Všetky stupne závažnosti Gazyvaro + chemoterapia* (CLL, iNHL), po ktorých nasledovala udržiavacia liečba Gazyvarom (iNHL)	3. - 5. stupeň závažnosti† Gazyvaro + chemoterapia* (CLL, iNHL), po ktorých nasledovala udržiavacia liečba Gazyvarom (iNHL)
	bolesť v orofaryngálnej oblasti	
Menej časté		Kašeľ, bolesť v orofaryngálnej oblasti
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Veľmi časté	Hnačka, zápcha§	
Časté	Dyspepsia, hemoroidy, gastrointestinálna perforácia	Hnačka
Menej časté		Zápcha, hemoroidy
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Veľmi časté	Alopécia, pruritus	
Časté	Ekzém	
Menej časté		Pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Veľmi časté	Artralgia§, bolesť chrbta, bolesť v končatine	
Časté	Bolesť svalov a kostí hrudníka, bolesť kostí	Bolesť v končatine
Menej časté		Artralgia, bolesť chrbta, bolesť svalov a kostí hrudníka, bolesť kostí
Poruchy obličiek a močových ciest		
Časté	Dyzúria, inkontinencia moču	
Menej časté		Dyzúria, inkontinencia moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Veľmi časté	Pyrexia, asténia, únava	
Časté	Bolesť na hrudníku	Pyrexia, asténia, únava
Menej časté		Bolesť na hrudníku
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Časté	Znížený počet bielych krviniek, znížený počet neutrofilov, zvýšená telesná hmotnosť	Znížený počet bielych krviniek, znížený počet neutrofilov
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		
Veľmi časté	IRR	IRR

*Hlásená je len najvyššia frekvencia pozorovaná v skúšaní (na základe štúdií BO21004/dovtedy neliečená CLL, BO21223/dovtedy neliečený pokročilý iNHL a GAO4753g/iNHL refraktérny na liečbu rituximabom)

##Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC) vrátane smrteľných udalostí bola hlásená v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh u pacientov liečených liekom Gazyvaro (pozri časť 4.4).

†Nepozorovali sa žiadne nežiaduce reakcie 5. stupňa s $\geq 2\%$ rozdielom vo výskyte medzi liečebnými skupinami

*Chemoterapia: chlorambucil pri CLL; bendamustín, CHOP, CVP pri iNHL vrátane FL

§pozorované aj počas udržiavacej liečby s výskytom vyšším aspoň o 2 % v skupine s Gazyvarom (BO21223)

Profil nežiaducich reakcií u pacientov s FL sa zhodoval s tým, ktorý sa pozoroval v celkovej populácii s iNHL v obidvoch štúdiách.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Jednotlivé výskyty uvedené v nasledujúcich odsekoch, ak sa to týka iNHL, predstavujú najvyšší výskyt danej ADR hlásený v niektorej z pivotných štúdií (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Štúdia MO40597 bola navrhnutá tak, aby charakterizovala bezpečnostný profil krátko trvajúcich infúzií (približne 90-minútových) podávaných od 2. cyklu u pacientov s dovtedy neliečeným FL (pozri časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti).

Reakcie súvisiace s infúziou

Najčastejšie hlásené ($\geq 5\%$) príznaky súvisiace s IRR boli nauzea, vracanie, hnačka, bolesť hlavy, závraty, únava, triaška, pyrexia, hypotenzia, návaly tepla, hypertenzia, tachykardia, dyspnoe a hrudný diskomfort. Hlásené boli aj respiračné príznaky, akými sú bronchospazmus, podráždenie hrtana a hrdla, pískavé dýchanie, edém hrtana, a kardiálne príznaky, akým je atriálna fibrilácia (pozri časť 4.4).

Chronická lymfocytová leukémia

Výskyt IRR bol vyšší v skupine s Gazyvarom plus chlorambucilom v porovnaní so skupinou s rituximabom plus chlorambucilom. Výskyt IRR bol 66 % pri infúzii prvých 1 000 mg Gazyvara (u 20 % pacientov sa vyskytli IRR 3. - 4. stupňa). U celkovo 7 % pacientov sa vyskytla IRR vedúca k ukončeniu liečby Gazyvarom. Výskyt IRR pri nasledujúcich infúziách bol 3 % pri druhej 1 000 mg dávke a 1 % pri ďalších infúziách. Neboli hlásené žiadne IRR 3. - 5. stupňa okrem tých, ktoré sa vyskytli pri infúzii prvých 1 000 mg v 1. cykle.

U pacientov, u ktorých sa vykonali odporúčané opatrenia na prevenciu IRR tak, ako sú opísané v časti 4.2, sa pozoroval znížený výskyt IRR všetkých stupňov. Výskyt IRR 3. - 4. stupňa (ktorý sa zakladal na relatívne malom počte pacientov) bol pred zavedením zmiernujúcich opatrení a po ich zavedení podobný.

Indolentný non-Hodgkinov lymfóm vrátane folikulového lymfómu

IRR 3. - 4. stupňa sa vyskytli u 12 % pacientov. V 1. cykle bol celkový výskyt IRR vyšší u pacientov, ktorí dostávali Gazyvaro plus chemoterapiu, v porovnaní s pacientmi v skupine s komparátorom. U pacientov, ktorí dostávali Gazyvaro plus chemoterapiu, bol výskyt IRR najvyšší na 1. deň a pri nasledujúcich infúziách postupne klesal. Tento klesajúci trend pretrvával aj počas udržiavacej liečby samotným Gazyvarom. Okrem 1. cyklu bol výskyt IRR pri nasledujúcich infúziách porovnateľný medzi skupinou s Gazyvarom a skupinou s relevantným komparátorom. U celkovo 4 % pacientov sa vyskytla reakcia súvisiaca s infúziou vedúca k ukončeniu liečby Gazyvarom.

Krátko trvajúca infúzia u pacientov s folikulovým lymfómom

V štúdiu MO40597 hodnotiacej bezpečnosť SDI sa u vyššieho podielu pacientov vyskytli IRR akéhokoľvek stupňa počas 2. cyklu v porovnaní s podielom pacientov, u ktorých sa vyskytli IRR po infúzii podávanej štandardnou rýchlosťou v 2. cykle v štúdiu BO21223 (10/99 [10,1 %] vs 23/529 [4,3 %] v uvedenom poradí; IRR, ktoré skúšajúci lekár pripisoval akejkol'vek zložke skúšanej liečby). U žiadneho pacienta sa nevyskytla IRR ≥ 3 . stupňa po SDI v 2. cykle v štúdiu MO40597; u 3/529 (0,6 %) pacientov sa vyskytli IRR ≥ 3 . stupňa v 2. cykle v štúdiu BO21223. Príznaky a prejavy IRR boli v oboch štúdiách podobné.

Reakcie súvisiace s infúziou pozorované v štúdiu MO40597/GAZELLE sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8 Štúdia MO40597/GAZELLE overujúca krátko trvajúcu infúziu: Reakcie súvisiace s infúziou^a podľa cyklu (populácia, u ktorej bolo možné hodnotiť bezpečnosť)

Stupeň podľa CTCAE	C1 celkovo (štandardná rýchlosť infúzie)	C1 ^b podľa dňa				C2 ^c	C3	C4	C5	C6	C7	Počas všetkých cyklov indukčnej liečby
		1. deň	2. deň ^d	8. deň	15. deň							
Všetky stupne	65/113 (57,5 %)	57/113 (50,4 %)	4/51 (7,8 %)	6/112 (5,4 %)	5/111 (4,5 %)	13/110 (11,8 %)	9/108 (8,3 %)	7/108 (6,5 %)	6/107 (5,6 %)	5/105 (4,8 %)	2/55 (3,6 %)	71/113 (62,8 %)
≥ 3. stupeň	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 = cyklus; CTCAE = Všeobecné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); IRR = reakcia súvisiaca s infúziou (*infusion related reaction*)

^a Reakcia súvisiaca s infúziou bola definovaná ako akákoľvek udalosť, ktorá sa vyskytla počas infúzie alebo do 24 hodín po skončení infúzie, podávanej v rámci skúšanej liečby, a ktorá podľa úsudku skúšajúceho lekára súvisela s akoukoľvek zložkou liečby.

^b C1 pozostával z troch infúzií podaných štandardnou rýchlosťou v týždňových intervaloch

^c Pacienti dostávali krátko trvajúcu infúziu od 2. cyklu. Denominátor pri 2. cykle a nasledujúcich cykloch predstavuje počet pacientov, ktorí dostali SDI v danom cykle.

^d Pacienti, ktorým bol bendamustín podaný na 2. deň 1. cyklu.

Neutropénia a infekcie

Chronická lymfocytová leukémia

Výskyt neutropénie bol vyšší v skupine s Gazyvarom plus chlorambucilom (41 %) v porovnaní so skupinou s rituximabom plus chlorambucilom, pričom neutropénia odznela spontánne alebo s použitím faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov. Výskyt infekcie bol 38 % v skupine s Gazyvarom plus chlorambucilom a 37 % v skupine s rituximabom plus chlorambucilom (udalosti 3. - 5. stupňa boli hlásené u 12 % a 14 % v uvedenom poradí a fatálne udalosti boli hlásené u < 1 % v oboch liečebných skupinách). Hlásené boli aj prípady dlhotrvajúcej neutropénie (2 % v skupine s Gazyvarom plus chlorambucilom a 4 % v skupine s rituximabom plus chlorambucilom) a neutropénie s oneskoreným nástupom (16 % v skupine s Gazyvarom plus chlorambucilom a 12 % v skupine s rituximabom plus chlorambucilom) (pozri časť 4.4).

Indolentný non-Hodgkinov lymfóm vrátane folikulového lymfómu

Výskyt neutropénie 1. - 4. stupňa (50 %) bol vyšší v skupine s Gazyvarom plus chemoterapiou v porovnaní so skupinou s komparátorom a riziko jej vzniku bolo zvýšené počas obdobia indukčnej liečby. Výskyt dlhotrvajúcej neutropénie bol 3 % a výskyt neutropénie s oneskoreným nástupom bol 8 %. Výskyt infekcie bol 81 % v skupine s Gazyvarom plus chemoterapiou (udalosti 3. - 5. stupňa boli hlásené u 22 % pacientov a fatálne udalosti boli hlásené u 3 % pacientov). Výskyt infekcií 3. - 5. stupňa bol nižší u pacientov, ktorým boli profylakticky podávané G-CSF (pozri časť 4.4).

Krátko trvajúca infúzia u pacientov s folikulovým lymfómom

V štúdiu MO40597, hodnotiacej bezpečnosť SDI, bola neutropénia hlásená ako nežiaduca udalosť u vyššieho podielu pacientov v porovnaní so štúdiou BO21223, v ktorej bola pacientom infúzia podávaná štandardnou rýchlosťou (69/113 [61,1 %] vs 247/595 [41,5 %] v uvedenom poradí, počas celej indukčnej liečby). Medián a rozmedzie hodnôt počtu neutrofilov boli podobné v oboch štúdiách v každom časovom bode. Febrilná neutropénia bola v štúdiu MO40597 a v štúdiu BO21223 hlásená u podobného podielu pacientov (6/113 [5,3 %] vs 31/595 [5,2 %] v uvedenom poradí). Infekcia bola hlásená menej často v štúdiu MO40597 ako v štúdiu BO21223 (45/113 [39,8 %] vs 284/595 [47,7 %] v uvedenom poradí).

Trombocytopénia a hemoragické príhody

Chronická lymfocytová leukémia

Výskyt trombocytopénie bol vyšší v skupine s Gazyvarom plus chlorambucilom (16 % oproti 7 %) v porovnaní so skupinou s rituximabom plus chlorambucilom, hlavne počas prvého cyklu. U 4 % pacientov liečených Gazyvarom plus chlorambucilom sa vyskytla akútna trombocytopénia (vyskytujúca sa do 24 hodín po infúzii Gazyvara) (pozri časť 4.4). Celkový výskyt hemoragických príhod bol medzi skupinou liečenou Gazyvarom a skupinou liečenou rituximabom podobný. Počet fatálnych hemoragických príhod bol medzi liečebnými skupinami vyvážený; avšak všetky príhody u pacientov liečených Gazyvarom boli hlásené v 1. cykle. Neboli hlásené žiadne prípady trombocytopénie 5. stupňa. Jasná súvislosť medzi trombocytopéniou a hemoragickými príhodami sa nestanovila.

Indolentný non-Hodgkinov lymfóm vrátane folikulového lymfómu

Výskyt trombocytopénie bol 15 %. V skupine s Gazyvarom plus chemoterapiou sa trombocytopénia vyskytovala častejšie v 1. cykle. Trombocytopénia vyskytujúca sa počas infúzie alebo do 24 hodín po skončení infúzie (akútna trombocytopénia) sa pozorovala častejšie u pacientov v skupine s Gazyvarom plus chemoterapiou ako v skupine s komparátorom. Výskyt hemoragických príhod bol naprieč všetkými liečebnými skupinami podobný. Hemoragické príhody sa vyskytli u 12 % pacientov a hemoragické príhody 3. - 5. stupňa sa vyskytli u 4 % pacientov. I keď sa fatálne hemoragické príhody vyskytli u menej ako 1 % pacientov, žiadna z fatálnych nežiaducich udalostí sa nevyskytla v 1. cykle.

Krátko trvajúca infúzia u pacientov s folikulovým lymfómom

V štúdiu MO40597, hodnotiacej bezpečnosť SDI, bola trombocytopénia hlásená ako nežiaduca udalosť u vyššieho podielu pacientov v porovnaní so štúdiou BO21223, v ktorej bola pacientom infúzia podávaná štandardnou rýchlosťou (21/113 [28,6 %] vs 63/595 [10,6 %] v uvedenom poradí, počas celej indukčnej liečby). Medián a rozmedzie hodnôt počtu trombocytov boli podobné v oboch štúdiách v každom časovom bode. Žiadny z prípadov trombocytopénie hlásených v štúdiu MO40597 sa nespájal s krvácaním.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Chronická lymfocytová leukémia

V pivotnej štúdiu BO21004/CLL11 bolo 46 % (156 z 336) pacientov s CLL liečených Gazyvarom plus chlorambucilom 75-ročných alebo starších (priemerný vek bol 74 rokov). U týchto pacientov sa vyskytlo viac závažných nežiaducich udalostí a nežiaducich udalostí vedúcich k smrti ako u pacientov vo veku < 75 rokov.

Indolentný non-Hodgkinov lymfóm vrátane folikulového lymfómu

V pivotných štúdiách (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) zameraných na iNHL sa u 65-ročných alebo starších pacientov vyskytlo viac závažných nežiaducich udalostí a nežiaducich udalostí vedúcich k ukončeniu liečby alebo k smrti ako u pacientov vo veku < 65 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Chronická lymfocytová leukémia

V pivotnej štúdii BO21004/CLL11 zameranej na CLL malo 27 % (90 z 336) pacientov liečených Gazyvarom plus chlorambucilom stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek (klírens kreatinínu CrCl < 50 ml/min). U týchto pacientov sa vyskytlo viac závažných nežiaducich udalostí a nežiaducich udalostí vedúcich k smrti ako u pacientov s klírensom kreatinínu CrCl ≥ 50 ml/min (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2). Pacienti s klírensom kreatinínu CrCl < 30 ml/min boli z účasti na štúdii vylúčení (pozri časť 5.1).

Indolentný non-Hodgkinov lymfóm vrátane folikulového lymfómu

V pivotných štúdiách (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) zameraných na iNHL malo 5 % (35 zo 698) a 7 % (14 z 204) pacientov liečených Gazyvarom, v uvedenom poradí, stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek (klírens kreatinínu CrCl < 50 ml/min). U týchto pacientov sa vyskytlo viac závažných nežiaducich udalostí, nežiaducich udalostí 3. - 5. stupňa a nežiaducich udalostí vedúcich k ukončeniu liečby (iba pacienti v BO21223) ako u pacientov s klírensom kreatinínu CrCl ≥ 50 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2). Pacienti s klírensom kreatinínu CrCl < 40 ml/min boli z účasti na štúdiách vylúčení (pozri časť 5.1).

Ďalšie údaje o bezpečnosti zo skúseností z klinických štúdií

Zhoršenie už existujúcich ochorení srdca

U pacientov liečených Gazyvarom sa vyskytli prípady arytmie (ako napríklad atriálna fibrilácia a tachyarytmia), angína pectoris, akútne koronárny syndróm, infarkt myokardu a srdcové zlyhávanie (pozri časť 4.4). Tieto udalosti sa môžu vyskytnúť ako súčasť IRR a môžu byť fatálne.

Laboratórne abnormality

Krátko po prvej infúzii Gazyvara bol pozorovaný prechodný vzostup hladín pečeňových enzýmov (aspartátaminotransferáza [AST], alanínaminotransferáza [ALT], alkalická fosfatáza).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Z klinických štúdií s ľuďmi nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s predávkovaním. V klinických štúdiách s Gazyvarom boli podávané dávky v rozmedzí od 50 mg až do a vrátane 2 000 mg v jednej infúzii. Výskyt a intenzita nežiaducich reakcií hlásených v týchto štúdiách sa nezdaľi byť závislé od dávky.

U pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu, sa má ihneď prerušiť podávanie infúzie alebo zredukovať jej podávanie a pacienti sa majú pozorne sledovať. Má sa zvážiť potreba pravidelného kontrolovania krvného obrazu a sledovania kvôli zvýšenému riziku infekcií v období, keď majú pacienti depléciu B-buniek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC15

Mechanizmus účinku

Obinutuzumab je rekombinantná monoklonálna humanizovaná anti-CD20 protilátka izotypu IgG1 II. typu pripravená pomocou génového inžinierstva. Špecificky sa zameriava na extracelulárnu slučku transmembránového antigénu CD20 na povrchu nemalígnych a malígnych pre-B a zreých B-lymfocytov, ale nie na hematopoetických kmeňových bunkách, pro-B bunkách, normálnych plazmatických bunkách alebo na bunkách iných normálnych tkanív. Upravenie Fc fragmentu obinutuzumabu technikou génového inžinierstva vedie k vyššej afinite k receptoru FcγRIII na efektorových bunkách imunitného systému, akými sú NK bunky, magrofágy a monocyty, v porovnaní s génovým inžinierstvom neupravenými protilátkami.

V predklinických štúdiách obinutuzumab indukuje priamu smrť buniek a sprostredkováva od protilátok závislú cytotoxicitu (ADCC) a od protilátok závislú fagocytózu (ADCP) prostredníctvom zapojenia FcγRIII pozitívnych efektorových buniek imunitného systému. Okrem toho, *in vivo*, obinutuzumab sprostredkováva nízky stupeň od komplementu závislej cytotoxicity (CDC).

V porovnaní s protilátkami I. typu sa obinutuzumab, protilátka II. typu, vyznačuje zvýšenou indukciou priamej smrti buniek so súbežným znížením CDC, keď sa podávajú v rovnakej dávke. Obinutuzumab, génovým inžinierstvom upravená protilátka, sa vyznačuje zvýšenou ADCC a ADCP v porovnaní s génovými inžinierstvom neupravenými protilátkami, keď sa podávajú v rovnakej dávke.

U zvieracích modelov obinutuzumab sprostredkováva účinnú depléciu B-buniek a protinádorový efekt.

V pivotnej klinickej štúdiu (BO21004/CLL11) u pacientov s CLL dosiahlo 91 % (40 zo 44) hodnotiteľných pacientov liečených Gazyvarom depléciu B-buniek (definovanú ako počet CD19+ B-buniek < 0,07 x 10⁹/l) na konci obdobia liečby a deplécia sa udržala počas prvých 6 mesiacov sledovania. Obnova B-buniek sa pozorovala v priebehu 12 - 18 mesiacov sledovania až u 35 % (14 zo 40) pacientov bez progresie ochorenia a 13 % (5 zo 40) s progresiou ochorenia.

V pivotnej klinickej štúdiu u pacientov s iNHL (GAO4753/GADOLIN) dosiahlo 97 % (171 zo 176) hodnotiteľných pacientov liečených Gazyvarom depléciu B-buniek na konci obdobia liečby a 97 % (61 zo 63) si udržalo depléciu počas viac ako 6 mesiacov od poslednej dávky. Obnova B-buniek sa pozorovala v priebehu 12 - 18 mesiacov sledovania u 11 % (5 zo 46) hodnotiteľných pacientov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Chronická lymfocytová leukémia

Medzinárodná, multicentrická, otvorená, randomizovaná klinická štúdia fázy III s dvoma štádiami a s tromi skupinami (BO21004/CLL11) skúmajúca účinnosť a bezpečnosť Gazyvara plus chlorambucilu (GClb) v porovnaní s rituximabom plus chlorambucilom (RCIb) alebo so samotným chlorambucilom (Clb) sa uskutočnila u pacientov s dovtedy neliečenou CLL s komorbiditami.

Pred zaradením do štúdie musela byť u pacientov zdokumentovaná CD20+ CLL a jedno alebo obidve z nasledujúcich hodnotení koexistujúcich ochorení: skóre komorbidity (CIRS), vyššie ako 6 alebo znížená funkcia obličiek pod hodnotou CrCl < 70 ml/min. Pacienti s nedostatočnou funkciou pečene (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events 3. stupňa hodnôt pečeňových funkcií (AST, ALT > 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (ULN) počas > 2 týždňov; bilirubín > 3-násobok ULN)) a s nedostatočnou funkciou obličiek (CrCl < 30 ml/min) boli vylúčení. Pacienti s poškodením jedného alebo viacerých jednotlivých orgánov/orgánových systémov ohodnoteným bodovým skóre 4 podľa definície CIRS s výnimkou očí, uší, nosa, hrdla a hrtanu boli z účasti na štúdiu vylúčení.

Celkovo 781 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:2:1 na podávanie Gazyvara plus chlorambucilu, rituximabu plus chlorambucilu alebo samotného chlorambucilu. V štádiu 1a bol porovnávaný Gazyvaro plus chlorambucil so samotným chlorambucilom u 356 pacientov a v štádiu 2 bol porovnávaný Gazyvaro plus chlorambucil s rituximabom plus chlorambucilom u 663 pacientov. U väčšiny pacientov sa Gazyvaro podal intravenózne vo forme 1 000 mg úvodnej dávky podanej v 1. deň, 8. deň a 15. deň prvého liečebného cyklu. Aby sa u pacientov znížil výskyt reakcií

súvisiacich s rýchlosťou infúzie, schéma podávania bola pozmenená a 140 pacientom sa prvá dávka Gazyvaro podávala počas 2 dní (1. deň [100 mg] a 2. deň [900 mg]) (pozri časť 4.2 a 4.4). V každom ďalšom liečebnom cykle (2. až 6. cyklus) sa Gazyvaro podal pacientom v dávke 1 000 mg len v 1. deň. Chlorambucil sa podával perorálne v dávke 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti v 1. deň a 15. deň všetkých liečebných cyklov (1. až 6).

Demografické údaje a východiskové charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Väčšinu pacientov tvorili belosi (95 %) a muži (61 %). Priemerný vek bol 73 rokov, pričom 44 % bolo 75-ročných alebo starších. Pred začiatkom liečby (*baseline*) malo 22 % pacientov ochorenie v štádiu A podľa Bineta, 42 % malo ochorenie v štádiu B podľa Bineta a 36 % malo ochorenie v štádiu C podľa Bineta.

Priemerné skóre komorbidity bol 8 a 76 % zaradených pacientov malo skóre komorbidity nad 6. Medián odhadovanej hodnoty CrCl bol 62 ml/min a 66 % zo všetkých pacientov malo hodnotu CrCl < 70 ml/min. Štyridsaťdva percent zaradených pacientov malo hodnotu CrCl < 70 ml/min a zároveň aj skóre komorbidity > 6. Tridsaťštyri percent pacientov bolo zaradených len na základe samotného skóre komorbidity a 23 % pacientov bolo zaradených len na základe samotnej poruchy funkcie obličiek.

Najčastejšie hlásené koexistujúce ochorenia (s použitím 30 % alebo vyššej hraničnej hodnoty) v orgánových systémoch podľa MedDRA sú: poruchy ciev (73 %), poruchy srdca a srdcovej činnosti (46 %), poruchy gastrointestinálneho traktu (38 %), poruchy metabolizmu a výživy (40 %), poruchy obličiek a močových ciest (38 %), poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva (33 %).

Výsledky účinnosti u pacientov s doteraz neliečenou CLL sú zhrnuté v tabuľke 9. Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS) a celkové prežívanie (*overall survival*, OS) sú zobrazené v grafoch 1-4.

Tabuľka 9 Súhrn účinnosti zo štúdie BO21004/CLL11

	Štádium 1a		Štádium 2	
	Chlorambucil N = 118	Gazyvaro + chlorambucil N = 238	Rituximab + chlorambucil N = 330	Gazyvaro + chlorambucil N = 333
	22,8-mesačný medián času pozorovania ^g		18,7-mesačný medián času pozorovania ^g	
Primárny cieľový ukazovateľ				
PFS hodnotené skúšajúcimi lekármi (PFS-INV)^a				
Počet (%) pacientov s udalosťou	96 (81,4 %)	93 (39,1 %)	199 (60,3 %)	104 (31,2 %)
Medián času do vzniku udalosti (mesiace)	11,1	26,7	15,2	26,7
Hazard ratio (95 % IS)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank test ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele				
PFS hodnotené nezávislou posudkovou komisiou (PFS-IRC)^a				
Počet (%) pacientov s udalosťou	90 (76,3 %)	89 (37,4 %)	183 (55,5 %)	103 (30,9 %)
Medián času do vzniku udalosti (mesiace)	11,2	27,2	14,9	26,7
Hazard ratio (95 % IS)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank test ^b)	< 0,0001		< 0,0001	

	Štádium 1a		Štádium 2	
	Chlorambucil N = 118	Gazyvaro + chlorambucil N = 238	Rituximab + chlorambucil N = 330	Gazyvaro + chlorambucil N = 333
	22,8-mesačný medián času pozorovania ^g		18,7-mesačný medián času pozorovania ^g	
Výskyt odpovede pri ukončení liečby				
Počet pacientov zahrnutých v analýze	118	238	329	333
Pacienti, ktorí odpovedali na liečbu (%)	37 (31,4 %)	184 (77,3 %)	214 (65,0 %)	261 (78,4 %)
Pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu (%)	81 (68,6 %)	54 (22,7 %)	115 (35,0 %)	72 (21,6 %)
Rozdiel vo výskyte odpovede na liečbu, (95 % IS)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p-hodnota (Chí-kvadrátový test)	< 0,0001		0,0001	
Počet pacientov, ktorí dosiahli úplnú odpoveď na liečbu ^c (%)	0 (0,0 %)	53 (22,3 %)	23 (7,0 %)	69 (20,7 %)
Molekulová remisia na konci liečby^d				
Počet pacientov zahrnutých v analýze	90	168	244	239
MRD negatívni pacienti ^e (%)	0 (0 %)	45 (26,8 %)	6 (2,5 %)	61 (25,5 %)
MRD pozitívni pacienti ^f (%)	90 (100 %)	123 (73,2 %)	238 (97,5 %)	178 (74,5 %)
Rozdiel vo výskyte MRD, (95 % IS)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Prežívanie bez výskytu udalosti				
Počet (%) pacientov s udalosťou	103 (87,3 %)	104 (43,7 %)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Medián času do vzniku udalosti (mesiace)	10,8	26,1	14,3	26,1
Hazard ratio (95 % IS)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank test ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Čas do novej protileukemickej liečby				
Počet (%) pacientov s udalosťou	65 (55,1 %)	51 (21,4 %)	86 (26,1 %)	55 (16,5 %)
Medián času do vzniku udalosti (mesiace)	14,8	NR	30,8	NR
Hazard ratio (95 % IS)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank test ^b)	< 0,0001		< 0,0018	
Celkové prežívanie				
Počet (%) pacientov s udalosťou	57 (48,3 %)	93 (39,1 %)	147 (44,5 %)	121 (36,3 %)
Medián času do vzniku udalosti (mesiace)	66,7	NR	73,1	NR
Hazard ratio (95 % IS)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank test ^b)	0,0196		0,0245	

IRC: nezávislá posudková komisia (*Independent Review Committee*); PFS: prežívanie bez progresie ochorenia (*progression-free survival*); HR: Hazard ratio; IS: interval spoľahlivosti, MRD: minimálne reziduálne ochorenie (*Minimal Residual Disease*), NR (*Not reached*) = nedosiahnuté

^a Definované ako čas od randomizácie do prvého výskytu progresie ochorenia, relapsu alebo smrti z akejkoľvek príčiny hodnotené skúšajúcim lekárom

^b stratifikovaný podľa štádia ochorenia podľa Bineta pred začiatkom liečby

^c Zahŕňa 11 pacientov v skupine s GClb s úplnou odpoveďou na liečbu a s neúplnou obnovou kostnej drene

^d Hodnotená kombinovane v krvi a v kostnej dreni

^e Negativita MRD je definovaná ako výsledok pod 0,0001

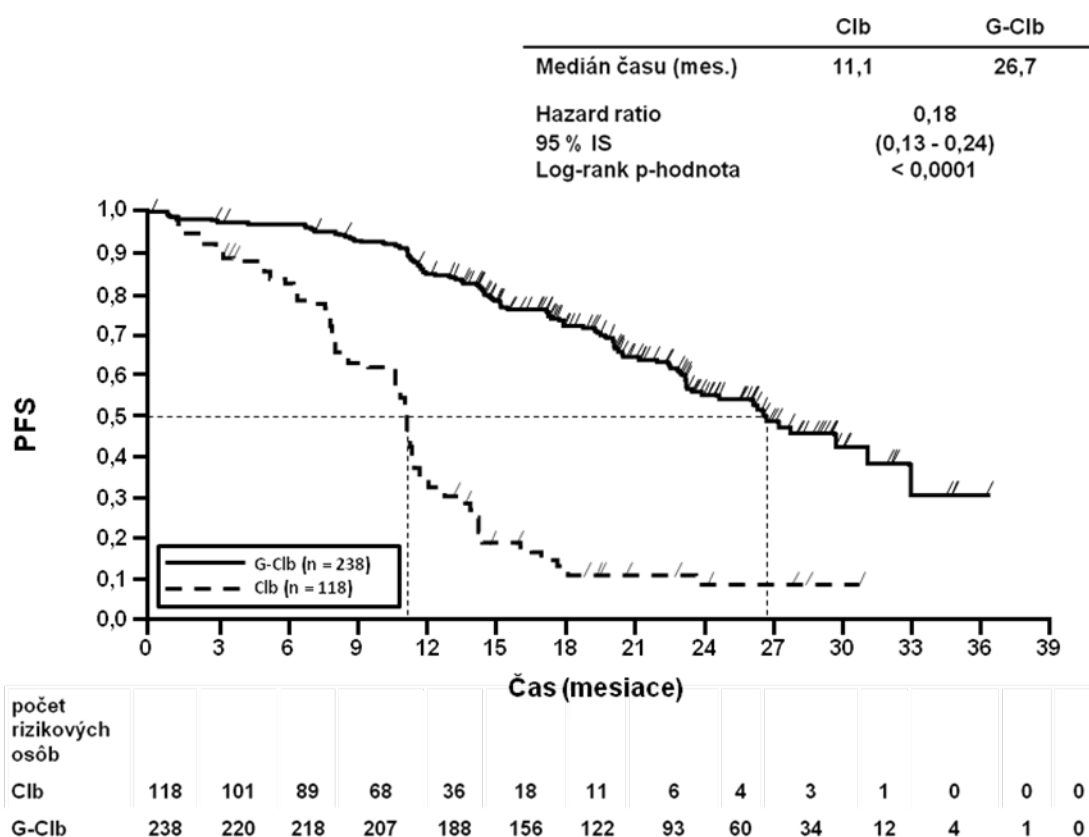
^f Zahŕňa MRD pozitívnych pacientov a pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia alebo ktorí zomreli pred koncom liečby

Údaje o mediáne času pozorovania celkového prežívania (OS) zodpovedajú 62,5 mesiaca mediánu pozorovania v štádiu 1a a 59,4 mesiaca mediánu pozorovania v štádiu 2.

Výsledky analýz v podskupinách

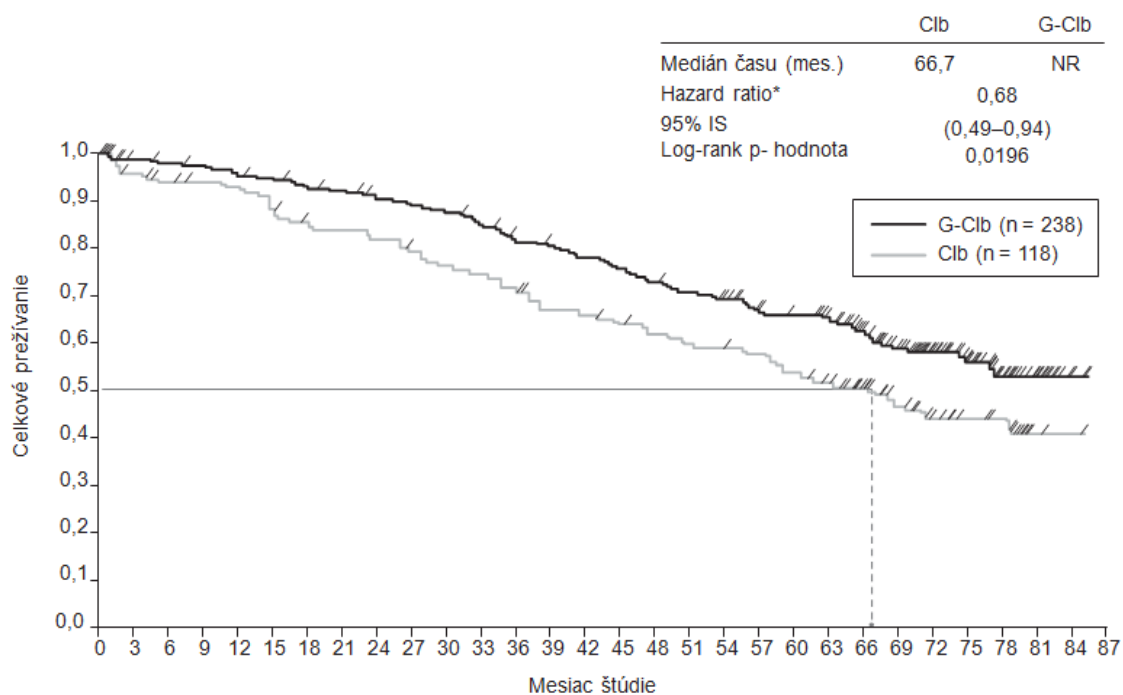
Výsledky analýzy prežívania bez progresie ochorenia (PFS) v podskupinách (t.j. pohlavie, vek, štádium ochorenia podľa Bineta, CrCl, CIRS skóre, beta2-mikroglobulín, IGVH status, chromozómové abnormality, počet lymfocytov pred začiatkom liečby) sa zhodovali s výsledkami pozorovanými v celkovej populácii (*Intent-to-Treat population*). Riziko progresie ochorenia alebo smrti bolo znížené v skupine GClb v porovnaní so skupinou RClb a so skupinou Clb vo všetkých podskupinách s výnimkou podskupiny pacientov s deléciou 17p. V malej podskupine pacientov s deléciou 17p bol pozorovaný len pozitívny trend v porovnaní s Clb (HR = 0,42, p = 0,0892); nebol pozorovaný žiaden benefit v porovnaní s RClb. Zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti sa v podskupinách pohybovalo od 92 % do 58 % pre GClb verzus Clb a od 72 % do 29 % pre GClb verzus RClb.

Graf 1 Kaplanova-Meierova krivka PFS hodnoteného skúšajúcimi lekármi zo štádia 1a u pacientov s CLL (štúdia BO21004/CLL11)



IS, interval spoľahlivosti; PFS, prežívanie bez progresie ochorenia

Graf 2 Kaplanova-Meierova krivka OS zo štádia 1a u pacientov s CLL (štúdia BO21004/CLL11)



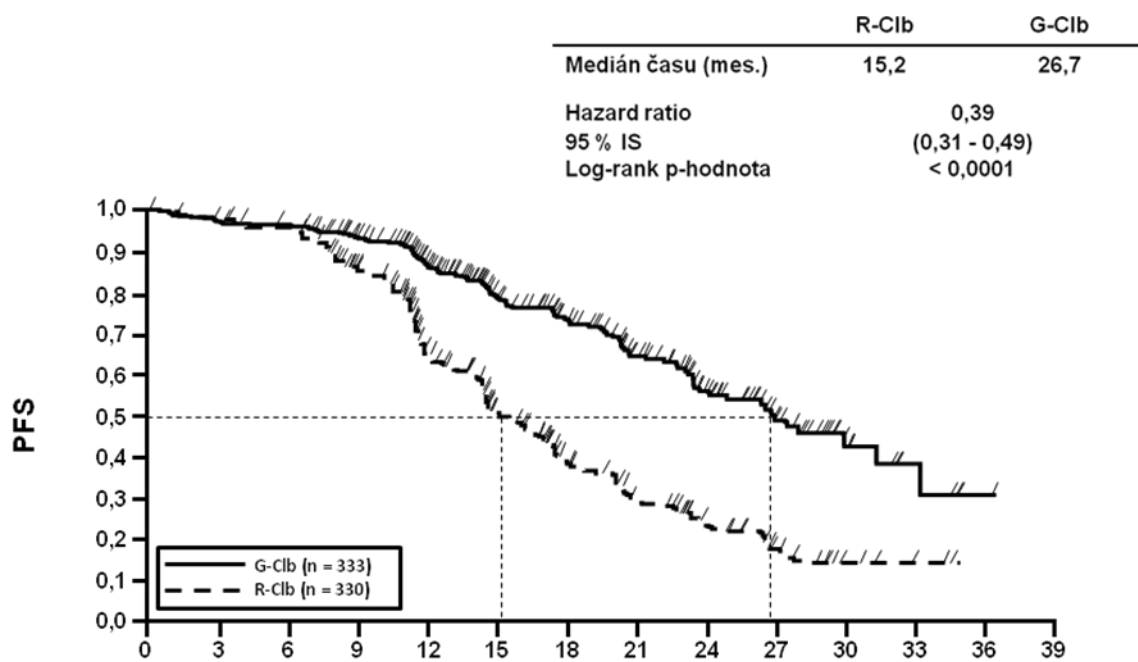
počet
rizikových
osôb

Clb	118	109	105	103	102	96	91	90	88	84	81	79	74	69	68	64	61	58	57	56	51	46	37	29	20	16	14	2	1	0
G-Clb	238	226	223	221	216	213	208	206	200	197	194	186	177	174	169	164	158	152	147	136	134	129	107	91	69	49	28	13	2	0

IS, interval spoľahlivosti; NR, nedosiahnuté

*stratifikovaný podľa štádia ochorenia podľa Bineta pred začiatkom liečby

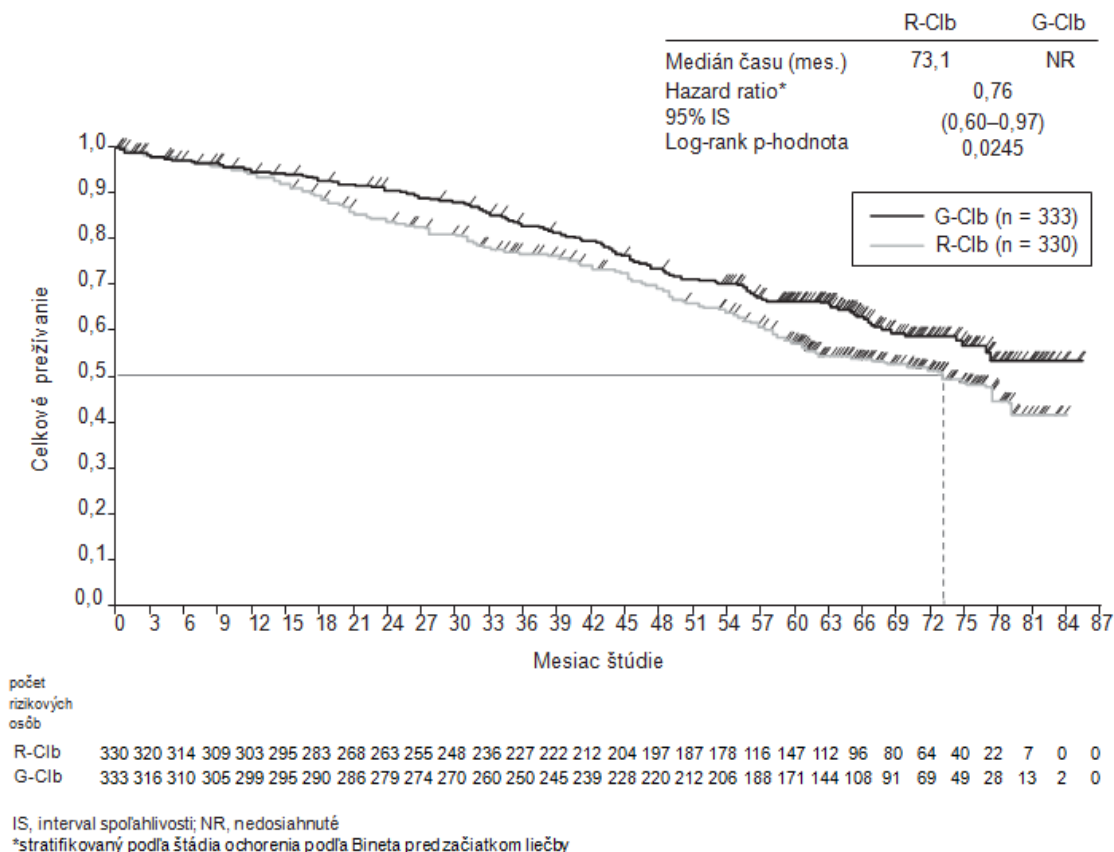
Graf 3 Kaplanova-Meierova krivka PFS hodnoteného skúšajúcimi lekármi zo štádia 2 u pacientov s CLL (štúdia BO21004/CLL11)



počet rizikových osôb	Čas (mesiace)													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
R-Clb	330	317	309	259	163	114	72	49	31	14	5	2	0	0
G-Clb	333	307	302	278	213	156	122	93	60	34	12	4	1	0

IS, interval spoľahlivosti; PFS, prežívanie bez progresie ochorenia

Graf 4 Kaplanova-Meierova krivka OS zo štádia 2 u pacientov s CLL (štúdia BO21004/CLL11)



Kvalita života

Nepozoroval sa žiaden podstatný rozdiel v niektorej z podškál dotazníkov QLQC30 a QLQ-CLL-16 vyplnených počas obdobia liečby. Údaje získané v období sledovania sú obmedzené, najmä pokiaľ ide o skupinu so samotným chlorambucilom. Doteraz sa však v období sledovania nezistili žiadne význačné rozdiely v kvalite života.

Hodnotenia kvality života súvisiacej so zdravím, ktoré boli zamerané na únavu počas celého obdobia liečby, neukázali štatisticky významný rozdiel poukazujúci na to, že by pridanie Gazyvara k režimu na báze chlorambucilu zvyšovalo výskyt únavy u pacientov.

Folikulový lymfóm

Dovtedy neliečený folikulový lymfóm (štúdia BO21223/GALLIUM)

V otvorenej, multicentrickej, randomizovanej klinickej štúdií fázy III (BO21223/GALLIUM) bolo hodnotených 1 202 pacientov s dovtedy neliečeným pokročilým FL, stupňa 1.- 3a (štádium II s prítomnosťou veľkej nádorovej („bulky“) masy, štádium III/IV). Pacienti s FL stupňa 3b boli zo štúdie vylúčení. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie buď Gazyvara (n = 601 pacientov), alebo rituximabu (n = 601 pacientov), a to v kombinácii s chemoterapiou (bendamustín, CHOP alebo CVP), po ktorých nasledovala udržiavacia liečba Gazyvarom alebo rituximabom u pacientov, ktorí dosiahli úplnú alebo čiastočnú odpoveď na liečbu.

Gazyvaro bol podaný intravenóznou infúziou v dávke 1 000 mg v 1. deň, 8. deň a 15. deň 1. cyklu, a v 1. deň následných cyklov. Celkovo šesť cyklov liečby Gazyvarom (každý trval 28 dní) bolo podaných v kombinácii so šiestimi cyklami liečby bendamustínom a celkovo osem cyklov liečby Gazyvarom (každý trval 21 dní) bolo podaných v kombinácii so šiestimi cyklami liečby CHOP alebo s ôsmimi cyklami liečby CVP. Gazyvaro sa podával pred chemoterapiou. Bendamustín sa podal intravenózne v 1. deň a 2. deň pri všetkých liečebných cykloch (1. - 6. cyklus) v dávke 90 mg/m²/deň, keď sa podával v kombinácii s Gazyvarom. CHOP a CVP sa podávali v štandardných dávkach. Po 6. - 8. cykle liečby Gazyvarom v kombinácii s chemoterapiou sa pacientom, ktorí odpovedali na liečbu, Gazyvaro podával na udržiavaciu liečbu raz za 2 mesiace až do progresie ochorenia alebo počas najviac 2 rokov.

Demografické údaje a východiskové charakteristiky populácie pacientov boli medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené; priemerný vek bol 59 rokov, 81 % tvorili belosi, 53 % tvorili ženy, 79 % malo skóre FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index* - medzinárodný prognostický index folikulového lymfómu) ≥ 2 a 7 % malo ochorenie v štádiu II (prítomnosť veľkej nádorovej („bulky“) masy), 35 % malo ochorenie v štádiu III a 57 % malo ochorenie v štádiu IV, 44 % malo veľkú nádorovú („bulky“) masu (> 7 cm), 34 % malo aspoň jeden B-symptóm (t. j. celkový príznak) pred začiatkom liečby a 97 % malo výkonnostný stav podľa ECOG rovný 0 - 1 pred začiatkom liečby. Päťdesiatšesť percent dostávalo bendamustín, 33 % dostávalo CHOP a 10 % dostávalo CVP.

Výsledky účinnosti u pacientov s dovtedy neliečeným FL sú zhrnuté v tabuľke 10. Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie ochorenia (PFS) sú zobrazené v grafe 5.

Tabuľka 10 Súhrn účinnosti u pacientov s dovtedy neliečeným FL zo štúdie
BO21223/GALLIUM

	Rituximab + chemoterapia, po ktorých nasledovala udržiavacia liečba rituximabom N = 601	Gazyvaro + chemoterapia, po ktorých nasledovala udržiavacia liečba Gazyvarom N = 601
Primárny cieľový ukazovateľ		
PFS hodnotené skúšajúcimi lekármi[§] (PFS-INV) primárna analýza		
Počet (%) pacientov s udalosťou	144 (24,0 %)	101 (16,8 %)
HR [95 % IS]	0,66 [0,51; 0,85]	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank test*)	0,0012	
Odhad 3-ročného PFS [%] [95 % IS]	73,3 [68,8; 77,2]	80,0 [75,9; 83,6]
PFS-INV finálna analýza^{§§}		
Počet (%) pacientov s udalosťou	244 (40,6 %)	206 (34,3 %)
HR [95 % IS]	0,77 [0,64; 0,93]	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank test*)	0,0055	
Odhad 3-ročného PFS [%] [95 % IS]	75,5 [71,8; 78,9]	82,4 [79,0; 85,3]
Odhad 7-ročného PFS [%] [95 % IS]	55,7 [51,3; 59,9]	63,4 [59,0; 67,4]
Kľúčové cieľové ukazovatele		
PFS hodnotené IRC (PFS-IRC) primárna analýza		
Počet (%) pacientov s udalosťou	125 (20,8 %)	93 (15,5 %)
HR [95 % IS]	0,71 [0,54; 0,93]	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank test*)	0,0138	
Čas do novej protileukemickej liečby[#] primárna analýza		
Počet (%) pacientov s udalosťou	111 (18,5 %)	80 (13,3 %)
HR [95 % IS]	0,68 [0,51; 0,91]	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank test*)	0,0094	
Celkové prežívanie[#] primárna analýza		
Počet (%) pacientov s udalosťou	46 (7,7 %)	35 (5,8 %)
HR [95 % IS]	0,75 [0,49; 1,17] [¶]	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank test*)	0,21 [¶]	
Celkové prežívanie finálna analýza^{§§}		
Počet (%) pacientov s udalosťou	86 (14,3 %)	76 (12,6 %)
HR [95 % IS]	0,86 [0,63; 1,18]	

	Rituximab + chemoterapia, po ktorých nasledovala udržiavacia liečba rituximabom N = 601	Gazyvaro + chemoterapia, po ktorých nasledovala udržiavacia liečba Gazyvarom N = 601
p-hodnota (stratifikovaný log-rank test*)	0,36	
Výskyt celkovej odpovede** na konci indukčnej liečby‡ (hodnotené INV, CT) # primárna analýza		
Pacienti, ktorí odpovedali na liečbu (%) (CR, PR)	522 (86,9 %)	532 (88,5 %)
Rozdiel vo výskyte odpovede na liečbu (%) [95 % IS]	1,7 % [-2,1 %; 5,5 %]	
p-hodnota (Cochranov-Mantelov-Haenszelov test)	0,33	
Úplná odpoveď na liečbu (CR)	143 (23,8 %)	117 (19,5 %)
Čiastočná odpoveď na liečbu (PR)	379 (63,1 %)	415 (69,1 %)

IRC: nezávislá posudková komisia (Independent Review Committee); PFS: prežívanie bez progresie ochorenia (progression-free survival); HR: Hazard ratio; IS: interval spoľahlivosti

* Stratifikačné faktory boli chemoterapeutický režim, FLIPI riziková skupina pre folikulový lymfóm, geografický región

§ Hladina významnosti v tejto predbežnej/primárnej analýze účinnosti: 0,012, pri zbere údajov k 31. januáru 2016, priemerný čas pozorovania 34/35 mesiacov

§§ Finálna analýza, zber údajov 30 júla 2021, priemerný čas pozorovania 94 mesiacov

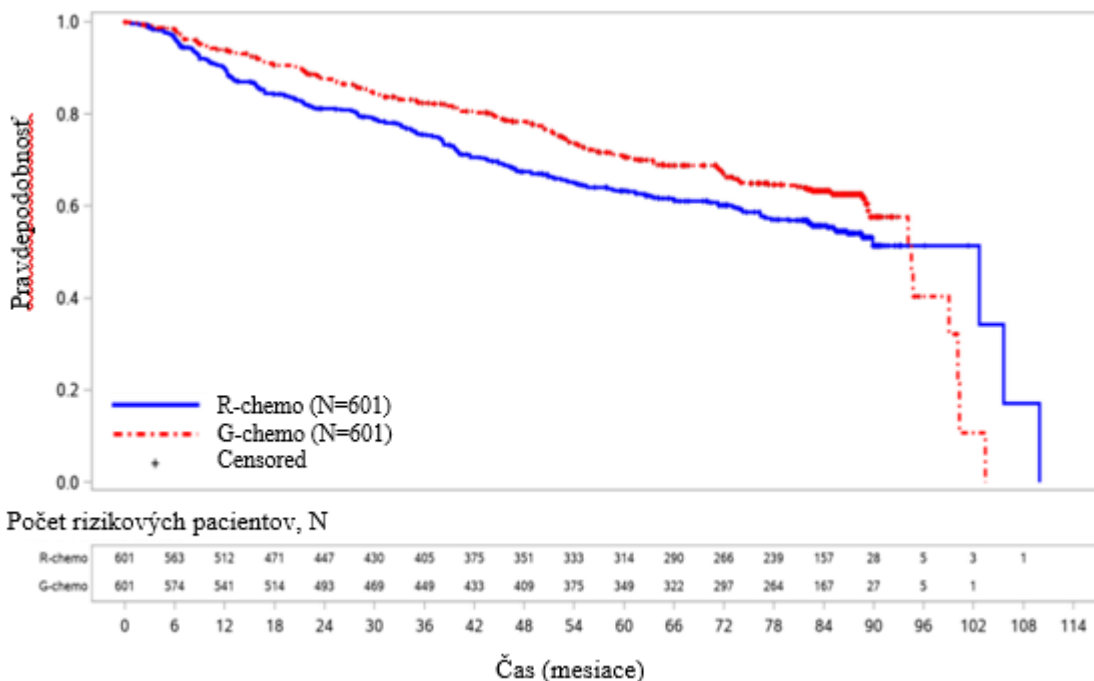
¶ Údaje ešte nie sú konečné. Medián nebol dosiahnutý v čase analýzy

nie sú upravené z dôvodu rôznorodosti údajov

** Hodnotené podľa modifikovaných Chesonových kritérií z roku 2007

‡ Koniec indukčnej liečby = koniec fázy indukčnej liečby, nezahŕňa udržiavaciu monoterapiu

Graf 5 Kaplanova Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia hodnoteného INV u pacientov s dovtedy neliečeným FL (štúdia BO21223/GALLIUM), finálna analýza*



R-Chemo: rituximab plus chemoterapia, G-Chemo: Gazyvaro plus chemoterapia, HR: hazard ratio, IS: interval spoľahlivosti

* Finálna analýza, zber údajov 30 júla 2021, priemerný čas pozorovania 94 mesiacov

Výsledky analýz podskupín

Výsledky analýz podskupín (neupravené z dôvodu rôznorodosti údajov) sa vo všeobecnosti zhodovali s výsledkami pozorovanými v populácii s FL, čo podporuje robustnosť celkového výsledku (primárna analýza, zber údajov 31 januára 2016). Hodnotené podskupiny zahŕňali IPI, FLIPI, prítomnosť veľkej nádorovej („bulky“) masy, B-symptómy pred začiatkom liečby, klinické štádium lymfómu podľa klasifikácie Ann Arbor pred začiatkom liečby a výkonnostný stav podľa ECOG pred začiatkom liečby. Nebol pozorovaný rozdiel medzi pacientmi s FLIPI skóre 0-1 (nízke riziko) užívajúcimi Gazyvaro plus chemoterapiu a rituximab plus chemoterapiu (HR PFS 1,17 hodnotené skúšajúcimi (95% IS; 0,63; 2,19; 40 udalostí PFS). Táto podskupina zahŕňala 21% (253/1202) populácie FL ITT (intent-to-treat (ITT) s výskytom udalostí PFS 16,3% (40/425).

Okrem toho sa výsledky exploratívnych analýz podskupín zameraných na PFS naprieč chemoterapeutickými režimami (bendamustín, CHOP a CVP) zhodovali s výsledkami pozorovanými v populácii pacientov liečených Gazyvarom plus chemoterapiou. HR zistené v podskupinách vytvorených podľa chemoterapie bolo takéto: CHOP (n = 398): HR 0,77 (95 % IS: 0,50; 1,20), CVP (n = 118): HR 0,63 (95 % IS: 0,32; 1,21) a bendamustín (n = 686): HR 0,61 (95 % IS: 0,43; 0,86).

Pacientmi oznamované výsledky

Na základe dotazníka FACT-Lym (*Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma*), ktorý pacienti vyplňali počas liečby a v obdobiach sledovania, došlo u pacientov v oboch liečebných skupinách ku klinicky významným zlepšeniam z hľadiska príznakov súvisiacich s lymfómom, čo bolo definované ako ≥ 3 -bodový vzostup skóre podškály pre lymfóm (*Lymphoma subscale*) v porovnaní s východiskovým skóre, ≥ 6 -bodový vzostup FACT-Lym TOI (*Trial Outcome Index*) v porovnaní s východiskovým skóre a ≥ 7 -bodový vzostup celkového skóre FACT-Lym v porovnaní s východiskovým skóre. Skóre indexu užitočnosti podľa dotazníka EQ-5D (*European Quality of Life Questionnaire*) pred začiatkom liečby, počas liečby a v období sledovania bolo podobné. Medzi liečebnými skupinami sa nezistili významné rozdiely v kvalite života súvisiacej so zdravím (*Health-related quality of life, HRQOL*) ani v ukazovateľoch zdravotného stavu.

Z dôvodu otvoreného dizajnu štúdie majú byť patientske výsledky interpretované s obozretnosťou.

Pacienti s folikulovým lymfómom, ktorí neodpovedali na liečbu, alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo do 6 mesiacov po liečbe rituximabom alebo režimom obsahujúcim rituximab (štúdia GAO4753g/GADOLIN)

V otvorenej, multicentrickej, randomizovanej klinickej štúdií fázy III (GAO4753g/GADOLIN) bolo hodnotených 396 pacientov s iNHL, ktorí neodpovedali na liečbu alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia do 6 mesiacov po poslednej dávke rituximabu alebo po režime obsahujúcom rituximab (vrátane rituximabu v monoterapii v rámci indukčnej alebo udržiavacej liečby). Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie buď samotného bendamustínu (B) (n = 202), alebo Gazyvara v kombinácii s bendamustínom (G+B) (n = 194) počas 6 cyklov, z ktorých každý trval 28 dní. Pacientom v skupine s G+B, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia (t.j. pacienti s úplnou odpoveďou na liečbu (*complete response - CR*), s čiastočnou odpoveďou na liečbu (*partial response - PR*) alebo u ktorých sa dosiahla stabilizácia ochorenia (*stable disease, SD*)) na konci indukčnej liečby, sa Gazyvaro následne podával na udržiavaciu liečbu raz za dva mesiace počas dvoch rokov alebo až do progresie ochorenia (podľa toho, čo nastalo skôr). Pacienti boli stratifikovaní podľa regiónu, podtypu iNHL (folikulový verus nefolikulový), typu refraktérneho stavu vo vzťahu k rituximabu (či boli refraktérni na predchádzajúcu monoterapiu rituximabom, alebo na rituximab v kombinácii s chemoterapiou) a podľa počtu predchádzajúcich liečieb (≤ 2 verus > 2).

Demografické údaje a východiskové charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené (priemerný vek bol 63 rokov, väčšinu pacientov tvorili belosi [88 %] a muži [58 %]). Väčšina pacientov mala folikulový lymfóm (81 %). Medián času od stanovenia diagnózy bol 3 roky a medián počtu predchádzajúcich liečieb bol 2 (rozmedzie 1 až 10); 44 % pacientov podstúpilo 1 predchádzajúcu liečbu a 34 % pacientov podstúpilo 2 predchádzajúce liečby.

Gazyvaro sa podal intravenóznou infúziou v dávke 1 000 mg v 1. deň, 8. deň a 15. deň 1. cyklu, v 1. deň 2. - 6. cyklu, a u pacientov, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia, sa podával raz za dva mesiace počas dvoch rokov alebo až do progresie ochorenia (podľa toho, čo nastalo skôr).

Bendamustín sa podal intravenózne v 1. deň a 2. deň pri všetkých liečebných cykloch (1. - 6. cyklus) v dávke 90 mg/m²/deň, keď sa podával v kombinácii s Gazyvarom, alebo v dávke 120 mg/m²/deň, keď sa podával samotný. U pacientov liečených G+ B podstúpilo všetkých šesť liečebných cyklov 79,4 % pacientov v porovnaní so 66,7 % pacientov v skupine s B.

Primárna analýza založená na hodnoteniach vykonaných nezávislou posudkovou komisiou (IRC) preukázala štatisticky signifikantné 45 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti u pacientov s iNHL liečených G+B, po ktorých nasledovala udržiavacia liečba Gazyvarom, v porovnaní s pacientmi liečenými samotným bendamustínom. Zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti pozorované v populácii pacientov s iNHL je determinované znížením výskytu v skupine pacientov s FL.

Väčšina pacientov v štúdiu GAO4753g mala FL (81,1 %). Výsledky účinnosti z primárnej analýzy v populácii s FL sú uvedené v Tabuľke 11 a grafoch 6 a 8. 11,6 % pacientov malo lymfóm z buniek marginálnej zóny (*marginal zone lymphoma*, MZL) a 7,1 % malo lymfóm z malých lymfocytov (*small lymphocytic lymphoma*, SLL). Podľa hodnotenia IRC, v populácii pacientov bez FL bol HR pre PFS 0,94 [95 % IS: 0,49; 1,90]. Definitívne závery o účinnosti v podskupinách s MZL a SLL nemôžu byť vyvodené.

Vo finálnej analýze bol medián času sledovania u pacientov s FL v skupine B 45,9 mesiaca (rozsah: 0 – 100,9 mesiaca) a 57,3 mesiaca (rozsah: 0,4 – 97,6 mesiaca) u pacientov v skupine G + B, čo predstavuje medián následného sledovania od primárnej analýzy počas ďalšieho 25,6 mesiaca v skupine B a 35,2 mesiaca v skupine G+B. Vo finálnej analýze boli hlásené iba cieľové ukazovatele hodnotené investigátorom (INV), pretože hodnotenie IRC nepokračovalo. Celkovo boli výsledky účinnosti hodnotené investigátorom v súlade s výsledkami pozorovanými v primárnej analýze. Celkové prežívanie (OS) u pacientov s FL bolo stabilné s dlhším následným sledovaním (pozri obrázok 7); HR pre riziko smrti bol 0,71 (95 % IS: 0,51; 0,98).

Tabuľka 11 Súhrn účinnosti z primárnej analýzy u pacientov s FL[#] zo štúdie GAO4753g/GADOLIN

	Bendamustín N = 166	Gazyvaro + bendamustín, po ktorých nasledovala udržiavacia liečba Gazyvarom N = 155
	Medián času pozorovania: 20 mesiacov	Medián času pozorovania: 22 mesiacov
Primárny cieľový ukazovateľ v populácii s FL		
PFS hodnotené ICR (PFS-IRC)		
Počet (%) pacientov s udalosťou	90 (54,2 %)	54 (34,8 %)
Medián času do vzniku udalosti (mesiace, 95 % IS)	13,8 (11,4; 16,2)	NR (22,5; -)
HR (95 % IS)	0,48 (0,34; 0,68)	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank test*)	< 0,0001	
Sekundárne cieľové ukazovatele		
PFS hodnotené skúšajúcimi lekármi (PFS-INV)		
Počet (%) pacientov s udalosťou	102 (61,4 %)	62 (40,0 %)
Medián času do vzniku udalosti (mesiace, 95 % IS)	13,7 (11,0; 15,5)	29,2 (17,5; -)

	Bendamustín N = 166	Gazyvaro + bendamustín, po ktorých nasledovala udržiavacia liečba Gazyvarom N = 155
	Medián času pozorovania: 20 mesiacov	Medián času pozorovania: 22 mesiacov
HR (95 % IS) p-hodnota (stratifikovaný log-rank test*)	0,48 (0,35; 0,67) < 0,0001	
Najlepšia celková odpoveď (Best Overall Response, BOR) (hodnotená IRC)[§]		
Počet pacientov zahrnutých v analýze	161	153
Pacienti, ktorí odpovedali na liečbu (%) (CR/PR)	124 (77,0 %)	122 (79,7 %)
Rozdiel vo výskyte odpovede na liečbu, (95 % IS)	2,72 (-6,74; 12,18)	
p-hodnota (Cochranov-Mantelov-Haenszelov test)	0,6142	
Pacienti, ktorí dosiahli úplnú odpoveď na liečbu (%)	31 (19,3 %)	24 (15,7 %)
Pacienti, ktorí dosiahli čiastočnú odpoveď na liečbu (%)	93 (57,8 %)	98 (64,1 %)
Stabilizácia ochorenia (%)	18 (11,2 %)	13 (8,5 %)
Trvanie odpovede na liečbu (duration of response, DOR) (hodnotené IRC)		
Počet pacientov zahrnutých v analýze	127	122
Počet (%) pacientov s udalosťou	74 (58,3 %)	36 (29,5 %)
Medián (mesiace) DOR (95 % IS)	11,9 (8,8; 13,6)	NR (25,4; -)
HR (95 % IS)	0,36 (0,24; 0,54)	
Celkové prežívanie (údaje ešte nie sú konečné)		
Počet (%) pacientov s udalosťou	36 (21,7 %)	25 (16,1 %)
Medián času do vzniku udalosti (mesiace)	NR	NR
HR (95 % IS)	0,71 (0,43; 1,19)	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank test*)	0,1976	

IRC: nezávislá posudková komisia (*Independent Review Committee*); PFS: prežívanie bez progresie ochorenia (*progression-free survival*); HR: Hazard ratio; IS: interval spoľahlivosti.

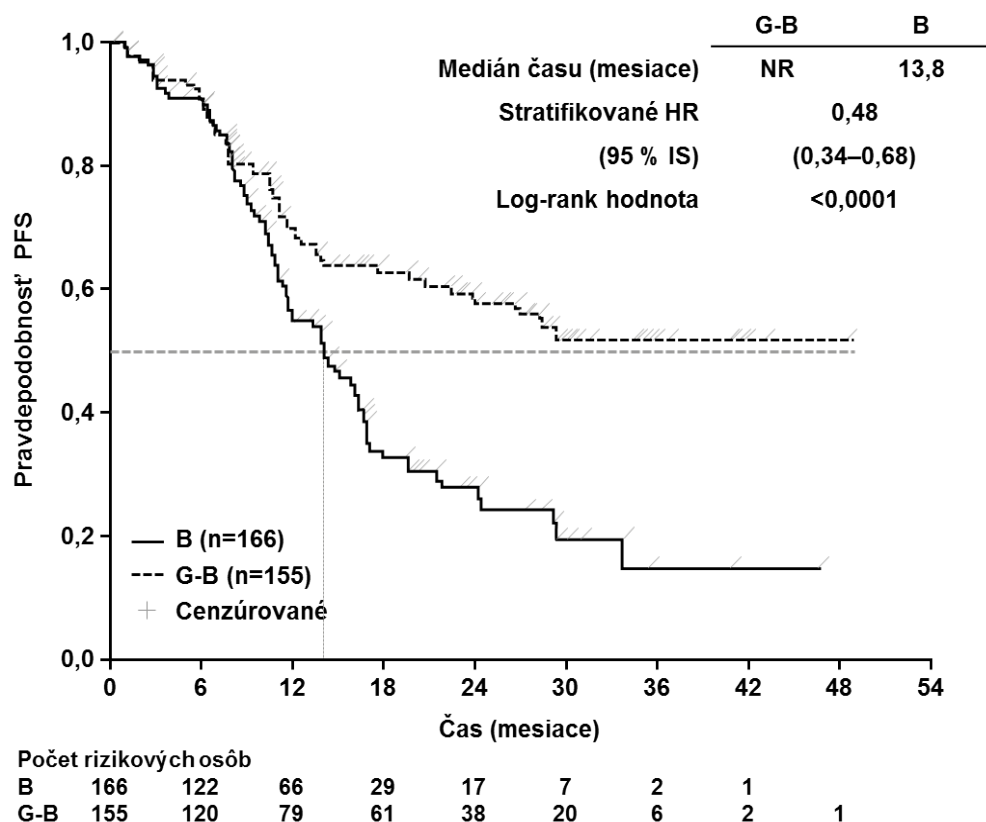
NR = Nedosiahnuté

Pacienti s FL, ktorí neodpovedali na liečbu, alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo do 6 mesiacov po liečbe rituximabom alebo režimom obsahujúcim rituximab

*Stratifikačné faktory na účely analýzy boli typ refraktérneho stavu (rituximab v monoterapii verus rituximab + chemoterapia) a predchádzajúce liečby (≤ 2 verus > 2). Stratifikačným faktorom v štúdií bol aj folikulový verus nefolikulový lymfóm, ale nie je aplikovateľný v analýze podskupín pacientov s FL.

§ Najlepšia odpoveď na liečbu do 12 mesiacov od začiatku liečby

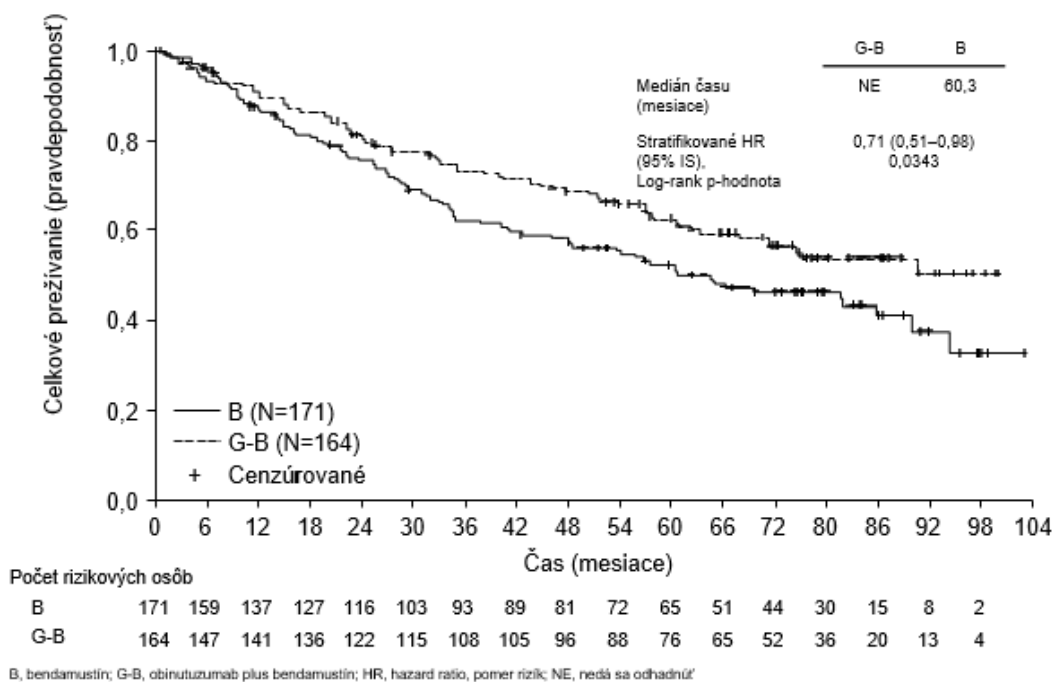
Graf 6 Kaplanova-Meierova krivka PFS hodnoteného IRC u pacientov s FL# (štúdia GAO4753g/GADOLIN)



B, bendamustín; IS, interval spoľahlivosti; G-B, obinutuzumab plus bendamustín; HR, hazard ratio; NR, nedosiahnuté; PFS, prežívanie bez progresie ochorenia

Pacienti s FL, ktorí neodpovedali na liečbu, alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo do 6 mesiacov po liečbe rituximabom alebo režimom obsahujúcim rituximab

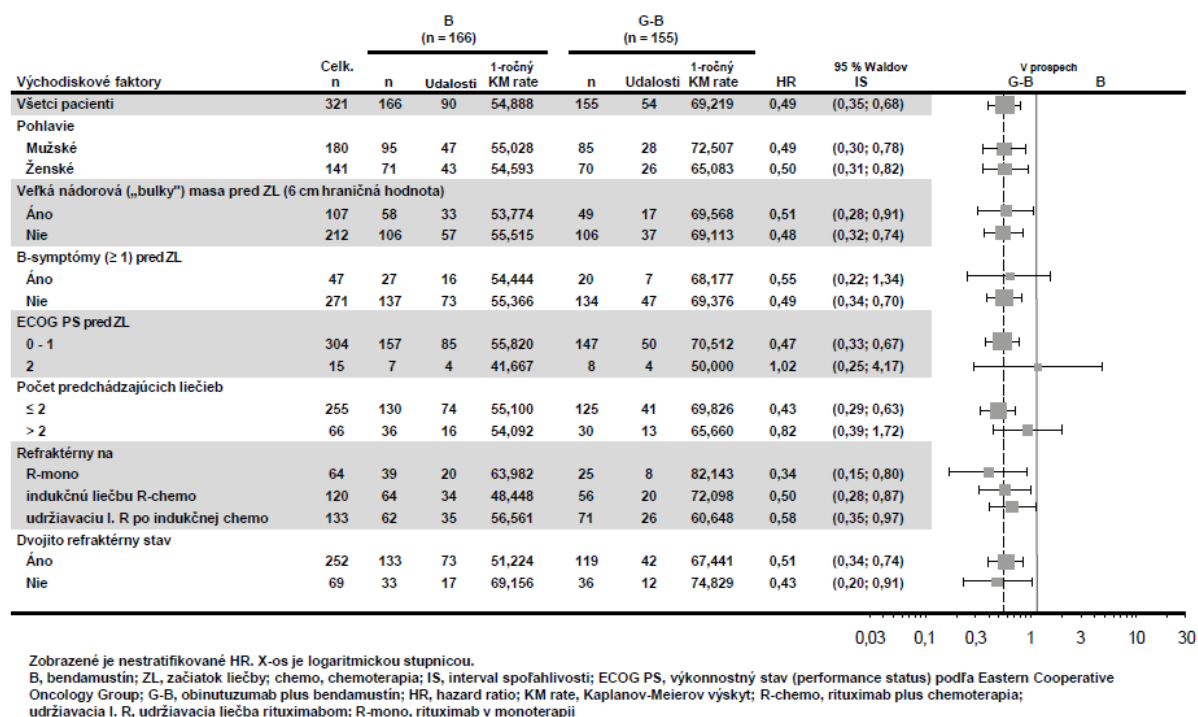
Graf 7 Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania u pacientov s FL v čase finálnej analýzy (štúdia GAO4753g/GADOLIN)



Výsledky analýz podskupín

Výsledky analýz podskupín sa vo všeobecnosti zhodovali s výsledkami pozorovanými v populácii s FL, čo podporuje robustnosť celkového výsledku.

Graf 8 PFS hodnotené IRC podľa podskupín pacientov pri FL*# (štúdia GAO4753g/GADOLIN)



*vopred špecifické analýzy vykonané v intent-to-treat (ITT) populácii sa zopakovali v populácii s FL; analýza dvojito refraktérneho (t.j. nedosiahnutie odpovede na liečbu alebo progresia ochorenia počas liečby režimom založeným na alkylačnej látke alebo do 6 mesiacov po poslednej dávke alkylačnej látky) stavu bola exploratívna.

Pacienti s FL, ktorí neodpovedali na liečbu, alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo do 6 mesiacov po liečbe rituximabom alebo režimom obsahujúcim rituximab

Štúdia MO40597 (GAZELLE) overujúca krátko trvajúcu infúziu

Bezpečnosť krátko (približne 90 minút) trvajúcej infúzie (*short duration infusion*, SDI) obinutuzumabu podávaného v kombinácii s chemoterapiou pozostávajúcou z CHOP, CVP alebo z bendamustínu bola hodnotená v multicentrickej, otvorenej štúdiu s jednou liečebnou skupinou u 113 pacientov s dovtedy neliečeným pokročilým folikulovým lymfómom (štúdia MO40597/GAZELLE).

V prvom cykle dostali pacienti obinutuzumab formou infúzie podanej štandardnou rýchlosťou v 1., 8. a 15. deň 1. cyklu. Pacienti, u ktorých sa nevyskytli žiadne IRR ≥ 3. stupňa počas prvého cyklu, dostávali od 2. cyklu SDI.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla IRR ≥ 3. stupňa v súvislosti so SDI počas 2. cyklu, a boli to pacienti, ktorí predtým dostali 3 dávky obinutuzumabu formou infúzie podanej štandardnou rýchlosťou v 1. cykle bez toho, že by sa u nich vyskytla IRR ≥ 3. stupňa.

U pacientov, ktorí dostali SDI, sa nepozorovali žiadne IRR ≥ 3. stupňa počas 2. cyklu. Po 2. cykle sa IRR 3. stupňa (hypertenzia v 5. cykle) vyskytla iba u jedného pacienta. Pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky.

Pacientmi oznamované výsledky

Z dôvodu otvoreného dizajnu štúdie majú byť pacientske výsledky interpretované s obozretnosťou. Na základe dotazníka FACT-Lym (*Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma*) a dotazníka EQ-5D (*European Quality of Life Questionnaire: EQ-5D skóre a EQ-5D VAS - vizuálna analógová škála*), ktoré pacienti vyplňali počas liečby a v obdobiach sledovania, sa zistilo, že v pivotnej štúdii bola kvalita života súvisiaca so zdravím vo všeobecnosti zachovaná a medzi liečebnými skupinami nebol významný rozdiel. U pacientov s FL však pridanie Gazyvaru k bendamustínu oddialilo čas do zhoršenia kvality života súvisiacej so zdravím, čo sa stanovilo pomocou skóre FACT-Lym TOI (*Trial Outcome Index*), a to o 2,2 mesiaca (medián 5,6 pri B verzus 7,8 mesiaca pri G+B, HR = 0,83; 95 % IS: 0,60; 1,13).

Imunogenicita

Výsledky testu imunogenicity vo vysokej miere závisia od niekoľkých faktorov vrátane senzitivity a špecificity testu, metodológie testu, citlivosti testu na kvantitu Gazyvaru/protilátok v cirkulácii, zaobchádzania so vzorkami, času odberu vzorky, súbežne podávaných liekov a základného ochorenia. Z týchto dôvodov môže byť porovnanie výskytu protilátok proti Gazyvaru s výskytom protilátok proti iným liekom zavádzajúce.

Pacienti v pivotnej štúdii BO21004/CLL11 zameranej na CLL boli vo viacerých časových bodoch testovaní na prítomnosť protilátok proti lieku Gazyvaru (*anti-therapeutic antibodies, ATA*). U pacientov liečených Gazyvarom sa u 8 zo 140 pacientov v randomizovanej fáze a u 2 zo 6 pacientov v úvodnej fáze zistila pozitívna ATA v 12-mesačnom sledovaní. Z týchto pacientov sa u žiadneho sa nevyskytli anafylaktické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti, ktoré by sa považovali za súvisiace s ATA, ani u nich nebola ovplyvnená klinická odpoveď na liečbu.

Po začatí liečby nebolo zaznamenané vytvorenie protilátok HAHA (protilátky proti humanizovaným monoklonálnym protilátkam) u pacientov s iNHL zaradených v štúdii GA04753g/GADOLIN. V štúdii BO21223/GALLIUM sa protilátky HAHA vytvorili u 1 z 565 pacientov (0,2% pacientov hodnotených po začatí liečby) po ukončení indukčnej liečby. Kým klinická významnosť HAHA nie je známa, nedá sa vylúčiť možná korelácia medzi HAHA a klinickým priebehom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Gazyvarom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s CLL a s FL (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vyvinutý bol populačný farmakokinetický model na analyzovanie FK údajov získaných od 469 pacientov s iNHL, 342 pacientov s CLL a 130 pacientov s difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL) zo štúdií fázy I, fázy II a fázy III, ktorým bol podávaný obinutuzumab v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou.

Absorpcia

Obinutuzumab sa podáva intravenózne, a preto je hodnotenie absorpcie neaplikovateľné. Neuskutočnili sa žiadne štúdie s inými spôsobmi podávania. Na základe populačného FK modelu sa stanovilo, že po infúzii podanej v 1. deň 6. cyklu bol u pacientov s CLL odhadovaný medián hodnoty C_{max} 465,7 $\mu\text{g/ml}$ a hodnoty $AUC(\tau)$ 8 961 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$ a u pacientov s iNHL bol odhadovaný medián hodnoty C_{max} 539,3 $\mu\text{g/ml}$ a hodnoty $AUC(\tau)$ 10 956 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní sa hodnota distribučného objemu centrálneho kompartmentu (2,98 l u pacientov s CLL a 2,97 u pacientov s iNHL) približuje hodnote objemu séra, čo naznačuje, že distribúcia sa z veľkej miery obmedzuje na plazmu a intersticiálnu tekutinu.

Biotransformácia

Metabolizmus obinutuzumabu sa priamo neskúmal. Protilátky podliehajú výlučne katabolizmu.

Eliminácia

Klírens obinutuzumabu bol približne 0,11 l/deň u pacientov s CLL a 0,08 l/deň u pacientov s iNHL a priemer eliminácie $t_{1/2}$ bol 26,4 dňa u pacientov s CLL a 36,8 dňa u pacientov s iNHL. Eliminácia obinutuzumabu pozostáva z dvoch paralelných ciest popisujúcich klírens, a to z cesty lineárneho klírnsu a z cesty nelineárneho klírnsu, ktorý sa mení v závislosti od času. Počas úvodnej liečby prevláda cesta nelineárneho časovo premenlivého klírnsu a teda je hlavnou cestou klírnsu. Ako liečba pokračuje, vplyv tejto cesty sa znižuje a prevláda cesta lineárneho klírnsu. To naznačuje vylučovanie liečiva sprostredkované farmakologickým cieľom (*target mediated drug disposition*, TMDD), keď počiatočné veľké množstvo CD20 pozitívnych buniek spôsobuje rýchle odstránenie obinutuzumabu z cirkulácie. Avšak len čo sa väčšina CD20 pozitívnych buniek naviaže na obinutuzumab, vplyv TMDD na FK sa minimalizuje.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vzťah(y)

V populačnej farmakokinetickej analýze sa zistilo, že pohlavie je kovariantom, ktorý v určitej miere vysvetľuje interindividuálnu variabilitu s u mužov o 22 % vyšším klírnsom v rovnovážnom stave (CLss) a distribučným objemom (V) vyšším o 19 %. Výsledky populačnej farmakokinetickej analýzy však ukázali, že rozdiely v expozícii nie sú významné (v 6. cykle je u pacientov s CLL odhadovaný medián AUC 11 282 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ a C_{max} 578,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ u žien a 8 451 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ a 432,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ u mužov v uvedenom poradí a u pacientov s iNHL je odhadovaný medián AUC 13 172 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ a C_{max} 635,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ u žien a 9 769 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ a 481,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ u mužov v uvedenom poradí), čo svedčí o tom, že nie je potrebné upravovať dávku na základe pohlavia.

Staršie osoby

Populačná farmakokinetická analýza obinutuzumabu ukázala, že vek neovplyvnil farmakokinetiku obinutuzumabu. Nepozorovali sa žiadne významné rozdiely vo farmakokinetike obinutuzumabu medzi pacientmi vo veku < 65 rokov (n = 375), pacientmi vo veku medzi 65 až 75 rokov (n = 265) a pacientmi vo veku > 75 rokov (n = 171).

Pediatričná populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetiku obinutuzumabu u pediatričných pacientov.

Porucha funkcie obličiek

Populačná farmakokinetická analýza obinutuzumabu ukázala, že klírens kreatinínu neovplyvňuje farmakokinetiku obinutuzumabu. Farmakokinetika obinutuzumabu u pacientov s miernou (CrCl 50 - 89 ml/min, n = 464) alebo stredne ťažkou (CrCl 30 až 49 ml/min, n = 106) poruchou funkcie obličiek je podobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (CrCl \geq 90 ml/min, n = 383). Farmakokinetické údaje týkajúce sa pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 15 - 29 ml/min) sú obmedzené (n = 8), preto nie je možné uviesť odporúčanie pre dávkovanie.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnila žiadna oficiálna farmakokinetická štúdia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne štúdie stanovujúce karcinogénny potenciál obinutuzumabu.

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie na zvieratách hodnotiace vplyv obinutuzumabu na fertilitu. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní na opiciach rodu *Cynomolgus* nemal obinutuzumab žiadne nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samcov a samíc.

V rozšírenej štúdiu prenatálnej a postnatálnej vývojovej (*enhanced pre and postnatal development, ePPND*) toxicity na gravidných opiciach rodu *Cynomolgus* nebol dokázaný teratogénny efekt. Aj keď obinutuzumab podávaný intravenózne raz týždenne v dávke 25 a 50 mg/kg (2- až 5-násobok klinickej expozície založenej na C_{max} a AUC) od 20. dňa post-coitum až do pôrodu viedol ku kompletnej deplícii B-buniek u dojčených opíc. Expozícia u potomkov zistená na 28. deň po pôrode svedčí o tom, že obinutuzumab prechádza placentárnou bariérou. Koncentrácie v sére dojčených mláďat zistené na 28. deň po pôrode boli v rozmedzí koncentrácií v sére samičích matiek, zatiaľ čo koncentrácie v mlieku v ten istý deň boli veľmi nízke (menej ako 0,5 % zodpovedajúcich hladín v sére samičích matiek), čo poukazuje na to, že k expozícii dojčeného mláďaťa muselo dôjsť *in utero*. Počet B-buniek sa vrátil do referenčných hodnôt a imunologická funkcia sa obnovila do 6 mesiacov po pôrode.

V 26-týždňovej štúdiu na opiciach rodu *Cynomolgus* sa pozorovali reakcie z precitlivenosti a prisudzovali sa rozpoznaníu humanizovanej protilátky ako cudzorodej látky u opíc rodu *Cynomolgus* (0,7- až 6-násobok klinickej expozície založenej na hodnotách C_{max} a AUC v rovnovážnom stave po podávaní 5, 25 a 50 mg/kg raz týždenne). Nález zahŕňal akútne anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie a zvýšenú prevalenciu systémového zápalu a infiltrátov, ktoré zodpovedali reakciám z precitlivenosti sprostredkovaným imunokomplexami, akými sú arteritída/periarteritída, glomerulonefritída a zápal serózných blán/spojiva. Tieto reakcie viedli k neplánovanému utrateniu 6/36 zvierat liečených obinutuzumabom počas fázy podávania lieku a fázy zotavovania sa; tieto zmeny boli čiastočne reverzibilné. U ľudí sa nepozorovala žiadna renálna toxicita s príčinným vzťahom k obinutuzumabu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Histidín
Monohydrát histidíniumpulchloridu
Dihydrát trehalózy
Poloxamér 188
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

Po nariadení

Po nariadení je chemická a fyzikálna stabilita lieku riedeného v 0,9 % (9 mg/ml) injekčnom roztoku chloridu sodného na koncentrácie od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml preukázaná na 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C a následne na 48 hodín (vrátane času podania infúzie) pri teplote ≤ 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

40 ml koncentráту v 50 ml injekčnej liekovke (číre sklo typu I) so zátkou (butylkaučuk). Veľkosť balenia s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na riedenie

Gazyvaro má pripraviť zdravotnícky pracovník za použitia aseptickkej techniky. Injekčnou liekovkou netraste. Na prípravu Gazyvara použite sterilnú ihlu a injekčnú striekačku.

2. - 6. cyklus pri CLL a všetky cykly pri FL

Odoberte 40 ml koncentráту z injekčnej liekovky a zriedte ich v polyvinylchloridových (PVC) infúzných vakoch alebo polyolefínových infúzných vakoch bez obsahu PVC obsahujúcich 0,9 % (9 mg/ml) injekčný roztok chloridu sodného.

Len CLL - 1. cyklus

Aby sa zaistilo odlíšenie dvoch infúzných vakov obsahujúcich úvodnú 1 000 mg dávku, odporúča sa použiť vaky rôznej veľkosti, aby sa rozoznala 100 mg dávka určená na 1. deň 1. cyklu od 900 mg dávky určenej na (pokračujúci) 1. deň 1. cyklu alebo na 2. deň 1. cyklu. Pripravte 2 infúzne vaky tak, že odoberiete 40 ml koncentrátu z injekčnej liekovky a zriedite 4 ml v 100 ml PVC infúznom vaku alebo polyolefínovom infúznom vaku bez obsahu PVC a zvyšných 36 ml v 250 ml PVC infúznom vaku alebo polyolefínovom infúznom vaku bez obsahu PVC obsahujúcom 0,9 % (9 mg/ml) injekčný roztok chloridu sodného. Každý infúzny vak jasne označte. Podmienky na uchovávanie infúzných vakov, pozri časť 6.3.

Dávka Gazyvara, ktorá sa má podať	Potrebné množstvo koncentrátu Gazyvara	Veľkosť PVC infúzneho vaku alebo polyolefínového infúzneho vaku bez obsahu PVC
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1 000 mg	40 ml	250 ml

Nepoužívajte iné roztoky na riedenie ako je (5 %) roztok glukózy (pozri časť 6.2).

Vak sa má jemne prevrátiť, aby sa roztok premiešal a aby sa predišlo nadmernému speneniu. Zriedený roztok sa nemá pretrepávať ani mraziť.

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu sfarbenia.

Neboli pozorované žiadne inkompatibility medzi Gazyvarom v rozsahu koncentrácií od 0,4 mg/ml do 20,0 mg/ml po zriedení Gazyvara s 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného a:

- PVC, polyetylénovými (PE), polypropylénovými alebo polyolefínovými vakmi
- PVC, polyuretánovými (PUR) alebo PE infúznymi súpravami
- voliteľnými *in-line* filtrami s kontaktným povrchom z polyétersulfónu (PES), 3-cestným uzatváracím kohútikom pre infúzne súpravy vyrobeným z polykarbonátu (PC) a katétami vyrobenými z polyuretánu (PEU).

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/937/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. júla 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. apríla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZOPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZOPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
NEMECKO

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia PSUR zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Gazyvaro 1 000 mg infúzny koncentrát
obinutuzumab

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka so 40 ml koncentrátu obsahuje 1 000 mg obinutuzumabu, čo zodpovedá koncentrácii 25 mg/ml pred nariedením.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Histidín
Monohydrát histidíniūmchloridu
Dihydrát trehalózy
Poloxamér 188
Voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 000 mg/40 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútrožilové použitie po riedení
Injekčnou liekovkou netraste

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke
Neuchovávajúce v mrazničke
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/937/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Gazyvaro 1 000 mg infúzny koncentrát
obinutuzumab
Vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na vnútrožilové použitie po riedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

1 000 mg/40 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Gazyvaro 1 000 mg infúzny koncentrát obinutuzumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Gazyvaro a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Gazyvaro
3. Ako sa Gazyvaro podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Gazyvaro
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Gazyvaro a na čo sa používa

Čo je Gazyvaro

Gazyvaro obsahuje liečivo obinutuzumab, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných „monoklonálne protilátky“. Protilátky účinkujú tak, že sa naviažu na špecifické ciele vo vašom tele.

Na čo sa Gazyvaro používa

Gazyvaro sa môže používať u dospelých na liečbu dvoch odlišných typov rakoviny

- **Chronická lymfocytová leukémia** (nazývaná aj „CLL“)
 - Gazyvaro sa používa u pacientov, ktorí doteraz nepodstúpili žiadnu liečbu CLL a ktorí majú iné ochorenia, kvôli ktorým pravdepodobne nebudú schopní znášať plné dávky iného lieku používaného na liečbu CLL, ktorý sa nazýva fludarabín.
 - Gazyvaro sa používa spolu s ďalším liekom proti rakovine nazývaným chlorambucil.
- **Folikulový lymfóm** (nazývaný aj „FL“)
 - Gazyvaro sa používa u pacientov, ktorí doteraz nepodstúpili žiadnu liečbu FL.
 - Gazyvaro sa používa u pacientov, ktorí doteraz podstúpili aspoň jednu liečbu liekom nazývaným rituximab a u ktorých došlo k návratu alebo zhoršeniu FL počas alebo po tejto liečbe.
 - Na začiatku liečby FL sa Gazyvaro používa spolu s ďalšími liekmi proti rakovine.
 - Potom sa Gazyvaro môže používať samostatne počas 2 rokov ako „udržiavacia liečba“.

Ako Gazyvaro účinkuje

- CLL a FL sú typy rakoviny, ktoré postihujú biele krvinky nazývané „B-lymfocyty“. Postihnuté B-lymfocyty sa príliš rýchlo rozmnožujú a žijú príliš dlho. Gazyvaro sa cielene naviaže na povrch postihnutých „B-lymfocytových“ buniek a spôsobí ich smrť.
- Keď sa Gazyvaro podáva pacientom s CLL alebo s FL spolu s ďalšími liekmi proti rakovine, predĺži sa tým čas, ktorý uplynie do zhoršenia ich ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Gazyvaro

Gazyvaro vám nesmú podať, ak:

- ste alergický na obinutuzumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si tým nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú Gazyvaro.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám začnú podávať Gazyvaro, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte infekciu, alebo ste v minulosti mali infekciu, ktorá trvala dlhý čas alebo ktorá sa vám vracia
- ste niekedy užívali, alebo vám podávali lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém (ako sú chemoterapeutiká alebo imunosupresíva (lieky potláčajúce imunitné reakcie))
- užívate lieky proti vysokému krvnému tlaku alebo lieky používané na zriedenie krvi - váš lekár vám možno bude musieť zmeniť ich užívanie
- ste niekedy mali problémy so srdcom
- ste niekedy mali problémy súvisiace s mozgom (ako sú problémy s pamäťou, ťažkosti s pohybom alebo so zmyslovým vnímaním, problémy so zrakom)
- ste niekedy mali problémy s dýchaním alebo problémy s pľúcami
- ste niekedy mali hepatitídu B - typ ochorenia pečene
- sa chystáte dať zaočkovať alebo ak viete, že očkovanie môžete potrebovať v blízkej budúcnosti.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú Gazyvaro.

Venujte pozornosť nasledujúcim vedľajším účinkom

Gazyvaro môže spôsobiť niektoré závažné vedľajšie účinky, o ktorých musíte bezodkladne informovať svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Tieto zahŕňajú:

Reakcie súvisiace s infúziou

- Ak sa u vás objaví ktorákoľvek z reakcií súvisiacich s infúziou uvedených na začiatku časti 4, bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Reakcie súvisiace s infúziou sa môžu vyskytnúť počas podávania infúzie alebo do 24 hodín po jej podaní.
- Ak sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou, môžete potrebovať dodatočnú liečbu alebo môže byť potrebné spomalenie alebo zastavenie podávania infúzie. Keď tieto príznaky vymiznú alebo sa zmiernia, v podávaní infúzie sa môže pokračovať. Výskyt týchto reakcií je pravdepodobnejší pri podávaní prvej infúzie. Ak sa u vás vyskytne silná reakcia súvisiaca s infúziou, váš lekár sa môže rozhodnúť, že liečbu Gazyvarom ukončí.
- Pred každou infúziou Gazyvara vám podajú lieky, ktoré pomáhajú znížiť výskyt možných reakcií súvisiacich s infúziou alebo „syndrómu rozpadu nádoru“. Syndróm rozpadu nádoru je potenciálne život ohrozujúca komplikácia spôsobená chemickými zmenami v krvi zapríčinenými rozpadom zanikajúcich nádorových buniek (pozri časť 3).

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (nazývaná aj „PML“)

- PML je veľmi zriedkavá a život ohrozujúca infekcia mozgu, ktorá bola hlásená u veľmi malého počtu pacientov liečených Gazyvarom.
- Bezodkladne informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytne výpadok pamäti, ťažkosti s hovorením, ťažkosti s chôdzou alebo problémy so zrakom.
- Ak ste ktorýkoľvek z týchto príznakov mali už pred liečbou Gazyvarom, bezodkladne informujte svojho lekára, ak v nich spozorujete akékoľvek zmeny. Môžete potrebovať lekárske ošetrenie.

Infekcie

- Bezodkladne informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás po liečbe Gazyvarom vyskytnú akékoľvek prejavy infekcie (pozri „Infekcie“ v časti 4).

Deti a dospelí

Gazyvaro nepodávajte deťom alebo dospelým mladším ako 18 rokov. Dôvodom je, že nie sú žiadne informácie o jeho použití v týchto vekových skupinách.

Iné lieky a Gazyvaro

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. To sa týka aj liekov zadovážených bez lekárskeho predpisu a liekov rastlinného pôvodu.

Tehotenstvo

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Pomôže vám zvážiť, aký prínos má pokračovanie v liečbe Gazyvarom pre vás oproti riziku pre vaše dieťa.
- Ak otehotníte počas liečby Gazyvarom, čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Dôvodom je, že liečba Gazyvarom môže ovplyvniť zdravie vášho dieťaťa.

Dojčenie

- Počas liečby Gazyvarom a počas 18 mesiacov po ukončení liečby Gazyvarom nedojčíte. Dôvodom je, že malé množstvo lieku môže prechádzať do vášho materského mlieka.

Antikoncepcia

- Počas liečby Gazyvarom používajte účinný spôsob antikoncepcie.
- V používaní účinnej antikoncepcie pokračujte počas 18 mesiacov po ukončení liečby Gazyvarom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by Gazyvaro ovplyvnil vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať sa, používať nástroje alebo obsluhovať stroje. Ak sa však u vás vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou (pozri časť 4), nevedte vozidlá, nebicykľujte sa, nepoužívajte nástroje alebo neobsluhujte stroje, pokiaľ táto reakcia nevyzmizne.

3. Ako sa Gazyvaro podáva

Ako sa Gazyvaro podáva

Gazyvaro sa podáva pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s takouto liečbou. Podáva sa do žily po kvapkách (vnútrožilovou infúziou) počas niekoľkých hodín.

Liečba Gazyvarom

Chronická lymfocytová leukémia

- Bude vám podaných 6 cyklov liečby Gazyvarom v kombinácii s ďalším liekom proti rakovine nazývaným chlorambucil. Každý cyklus trvá 28 dní.
- V 1. deň vášho prvého cyklu vám podajú časť vašej prvej dávky Gazyvara, t. j. 100 miligramov (mg), veľmi pomaly. Váš lekár/vaša zdravotná sestra vás bude starostlivo sledovať kvôli reakciám súvisiacim s infúziou.
- Ak počas podávania infúzie nebudete mať reakciu súvisiacu s infúziou, zvyšok prvej dávky (900 mg) vám môžu podať v ten istý deň.
- Ak budete mať reakciu súvisiacu s infúziou po podaní malej časti vašej prvej dávky, zvyšok vašej prvej dávky vám podajú na 2. deň.

Zvyčajná schéma je uvedená nižšie.

1. cyklus - bude zahŕňať tri dávky Gazyvara podané v priebehu 28 dní:

- 1. deň - časť vašej prvej dávky (100 mg)
- 2. deň alebo (pokračujúci) 1. deň - zvyšok vašej prvej dávky, t.j. 900 mg

- 8. deň - plná dávka (1 000 mg)
- 15. deň - plná dávka (1 000 mg).

2., 3., 4., 5. a 6. cyklus - bude zahŕňať len jednu dávku Gazyvara podanú v priebehu 28 dní:

- 1. deň - plná dávka (1 000 mg).

Folikulový lymfóm

- Bude vám podaných 6 alebo 8 cyklov liečby Gazyvarom v kombinácii s ďalšími liekmi proti rakovine - každý cyklus trvá 28 alebo 21 dní v závislosti od toho, aké ďalšie lieky proti rakovine sa podávajú spolu s Gazyvarom.
- Po fáze indukčnej liečby bude nasledovať „fáza udržiavacej liečby“ - počas tejto fázy vám bude Gazyvaro podávaný raz za 2 mesiace počas 2 rokov, pokiaľ nedôjde k progresii (zhoršeniu) vášho ochorenia. Váš lekár na základe stavu vášho ochorenia po cykloch úvodnej liečby rozhodne, či vám bude tento liek podávaný vo fáze udržiavacej liečby.
- Zvyčajná schéma je uvedená nižšie.

Fáza indukčnej liečby

1. cyklus - bude zahŕňať tri dávky Gazyvara podané v priebehu 28 alebo 21 dní v závislosti od toho, aké ďalšie lieky proti rakovine sa podávajú spolu s Gazyvarom:

- 1. deň - plná dávka (1 000 mg)
- 8. deň - plná dávka (1 000 mg)
- 15. deň - plná dávka (1 000 mg).

2. - 6. alebo 2. - 8. cyklus - bude zahŕňať len jednu dávku Gazyvara podanú v priebehu 28 alebo 21 dní v závislosti od toho, aké ďalšie lieky proti rakovine sa podávajú spolu s Gazyvarom:

- 1. deň - plná dávka (1 000 mg).

Fáza udržiavacej liečby

- Plná dávka (1 000 mg) raz za 2 mesiace počas 2 rokov, pokiaľ nedôjde k progresii (zhoršeniu) vášho ochorenia.

Lieky podané pred každou infúziou

Pred každou infúziou Gazyvara vám podajú lieky, ktoré znižujú pravdepodobnosť výskytu reakcií súvisiacich s infúziou alebo syndrómu rozpadu nádoru. Takéto lieky môžu zahŕňať:

- tekutiny
- lieky na potlačenie horúčky
- lieky na zmiernenie bolesti (analgetiká)
- lieky na zmiernenie zápalu (kortikosteroidy)
- lieky na zmiernenie alergickej reakcie (antihistaminiká)
- lieky na predchádzanie syndrómu rozpadu nádoru (ako je alopurinol).

Ak vynecháte podanie infúzie Gazyvara

Ak vynecháte dohodnutú návštevu ordinácie, čo najskôr si dohodnite ďalší termín návštevy. Dôvodom je, že aby bol tento liek pokiaľ možno čo najúčinnjší, je dôležité dodržiavať dávkovací interval.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Pri liečbe týmto liekom boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky:

Závažné vedľajšie účinky

Reakcie súvisiace s infúziou

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov počas podávania infúzie alebo do 24 hodín po podaní infúzie, bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře:

Najčastejšie hlásené sú:

- nauzea (napínanie na vracanie)
- únava
- závraty
- bolesť hlavy
- hnačka
- horúčka, návaly tepla alebo triaška
- vracanie
- namáhavé dýchanie
- nízky alebo vysoký krvný tlak
- veľmi rýchly tlkot srdca
- nepríjemný pocit v hrudníku

Menej často hlásené sú:

- nepravidelný tlkot srdca
- opuch hrdla alebo dýchacích ciest
- pískavé dýchanie, ťažkosti s dýchaním, pocit tiesne na hrudníku alebo podráždenie v hrdle

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z uvedených príznakov, bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

PML je veľmi zriedkavá a život ohrozujúca infekcia mozgu, ktorá bola hlásená pri liečbe Gazyvarom.

Bezodkladne informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytne

- výpadok pamäti
- ťažkosti s hovorením
- ťažkosti s chôdzou
- problémy so zrakom

Ak ste ktorýkoľvek z týchto príznakov mali už pred liečbou Gazyvarom, bezodkladne informujte svojho lekára, ak v nich spozorujete akékoľvek zmeny. Môžete potrebovať lekárske ošetrovanie.

Infekcie

Počas a po liečbe Gazyvarom môže byť u vás pravdepodobnejšie, že sa nakazíte infekciou. Často ide len o nachladnutie, ale vyskytli sa prípady závažnejších infekcií. Hlásené bolo aj znovuobjavenie sa typu ochorenia pečene nazývaného hepatitída B u pacientov, ktorí mali hepatitídu B v minulosti.

Bezodkladne informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás počas a po liečbe Gazyvarom vyskytnú akékoľvek prejavy infekcie. Tieto zahŕňajú:

- horúčku
- kašeľ
- bolesť na hrudníku
- únavu
- bolestivú vyrážku
- bolesť v hrdle
- pálivú bolesť pri močení
- pocit slabosti alebo celkovej choroby

Ak ste mali opakujúce sa alebo chronické infekcie už pred začiatkom liečby Gazyvarom, povedzte to svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- horúčka
- infekcia pľúc
- bolesť hlavy
- bolesť kĺbov, bolesť chrbta
- pocit slabosti
- pocit únavy
- bolesť v rukách a nohách
- hnačka, zápcha
- nespavosť
- vypadávanie vlasov, svrbenie
- infekcia močových ciest, zápal nosa a hrdla, pásový opar
- zmeny zistené vyšetreniami krvi:
 - anémia (nízky počet červených krviniek)
 - nízky počet všetkých typov bielych krviniek (celkový)
 - nízke hladiny neutrofilov (typ bielych krviniek)
 - nízky počet krvných doštičiek (typ krvných buniek, ktorý napomáha zrážaniu krvi)
- infekcia horných dýchacích ciest (infekcia nosa, hltana, hrtana a prínosových dutín), kašeľ

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- opary
- depresia, úzkosť
- chrípka
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- nádcha alebo upchatý nos
- ekzém
- bolesť v ústach alebo v hrdle
- bolesť svalov a kostí hrudníka
- rakovina kože (spinocelulárny karcinóm, bazocelulárny karcinóm)
- bolesť kostí
- nepravidelný tlkot srdca (atriálna fibrilácia)
- problémy pri močení, neschopnosť udržať moč
- vysoký krvný tlak
- problémy s trávením (napr. pálenie záhy), hemoroidy

- zmeny zistené vyšetreniami krvi:
 - nízky počet lymfocytov (typ bielych krviniek), horúčka spojená s nízkou hladinou neutrofilov (druh bielych krviniek)
 - zvýšená hladina draslíka, fosfátu alebo kyseliny močovej - čo môže spôsobovať problémy s obličkami (súčasť syndrómu rozpadu nádoru)
 - zníženie hladiny draslíka
- diera v žalúdku alebo v črevách (gastrointestinálna perforácia, najmä v prípadoch, keď rakovina postihuje žalúdočno-črevný trakt)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- poruchy zrážanlivosti krvi vrátane závažného ochorenia, pri ktorom sa zrazeniny tvoria v celom tele (diseminovaná intravaskulárna koagulácia)

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov vymenovaných vyššie, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Gazyvaro

Gazyvaro budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike. Informácie o uchovávaní sú takéto:

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajú v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajú v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávajú vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Gazyvaro obsahuje

- Liečivo je obinutuzumab: 1 000 mg/40 ml v injekčnej liekovke zodpovedá pred nariedením koncentrácii 25 mg/ml.
- Ďalšie zložky sú L-histidín, monohydrát L-histidíniumchloridu, dihydrát trehalózy, poloxamér 188 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Gazyvaro a obsah balenia

Gazyvaro je infúzny koncentrát a je to číra až svetlohnedá tekutina. Gazyvaro sa dodáva v balení obsahujúcom 1 sklenenú injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dávkovanie

Gazyvaro sa má podávať pod starostlivým dohľadom skúseného lekára a v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii kompletne resuscitačné vybavenie.

Profylaxia a premedikácia na predchádzanie syndrómu rozpadu nádoru (Tumour Lysis Syndrome, TLS)

Pacienti s veľkou nádorovou záťažou a/alebo s vysokým počtom cirkulujúcich lymfocytov ($> 25 \times 10^9/l$) a/alebo s poruchou funkcie obličiek ($CrCl < 70$ ml/min) sa považujú za rizikových z hľadiska vzniku TLS a majú dostať profylaxiu. Profylaxia má spočívať v dostatočnej hydratácii a v podaní urikostatík (napr. *alopurinolu*) alebo vhodného alternatívneho lieku, ako je urátová oxidáza (napr. *rasburikáza*), 12-24 hodín pred začiatkom infúzie Gazyvara v súlade so štandardnými postupmi. Všetci pacienti, ktorí sa považujú za rizikových, majú byť starostlivo sledovaní počas úvodných dní liečby s osobitným zameraním na funkciu obličiek, hodnoty draslíka a hodnoty kyseliny močovej. Je potrebné riadiť sa ďalšími odporúčaniami v súlade so štandardnými postupmi.

Profylaxia a premedikácia zamerané na reakcie súvisiace s infúziou (Infusion Related Reactions, IRR)

Premedikácia na zníženie rizika IRR je uvedená v tabuľke 1. Premedikácia kortikosteroidmi sa odporúča u pacientov s FL a je povinná u pacientov s CLL v prvom cykle (pozri tabuľku 1). Premedikácia pri následných infúziách a ďalšia premedikácia sa má podávať tak, ako je to opísané nižšie.

Počas intravenózných infúzií Gazyvara sa môže vyskytnúť hypotenzia ako príznak IRR. Preto sa má zvážiť vysadenie antihypertenzívnej liečby 12 hodín pred každou infúziou Gazyvara, počas celej doby jej podávania a prvú hodinu po jej podaní.

Tabuľka 1 Premedikácia, ktorá sa má podať pred infúziou Gazyvara, aby sa znížilo riziko IRR u pacientov s CLL a FL

Deň liečby Cyklus	Pacienti vyžadujúci premedikáciu	Premedikácia	Podanie
1. cyklus: 1. deň pri CLL a FL	Všetci pacienti	Intravenózne kortikosteroid ^{1,4} (povinný pre CLL odporúčaný pre FL)	Podanie ukončené aspoň 1 hodinu pred infúziou Gazyvara
		Perorálne analgetikum/antipyretikum ²	Aspoň 30 minút pred infúziou Gazyvara
		Antihistaminikum ³	
1. cyklus: 2. deň len pri CLL	Všetci pacienti	Intravenózne kortikosteroid ¹ (povinný)	Podanie ukončené aspoň 1 hodinu pred infúziou Gazyvara
		Perorálne analgetikum/antipyretikum ²	Aspoň 30 minút pred infúziou Gazyvara
		Antihistaminikum ³	
Všetky následné infúzie pri CLL a FL	Pacienti bez IRR počas predchádzajúcej infúzie	Perorálne analgetikum/antipyretikum ²	Aspoň 30 minút pred infúziou Gazyvara
	Pacienti s IRR (1. alebo 2. stupňa) pri predchádzajúcej infúzii	Perorálne analgetikum/antipyretikum ² Antihistaminikum ³	
	Pacienti s IRR 3. stupňa pri predchádzajúcej infúzii ALEBO	Intravenózne kortikosteroid ^{1,4}	Podanie ukončené aspoň 1 hodinu pred infúziou Gazyvara
	pacienti s počtom lymfocytov > 25 x 10 ⁹ /l pred ďalšou infúziou	Perorálne analgetikum/antipyretikum ² Antihistaminikum ³	Aspoň 30 minút pred infúziou Gazyvara

¹100 mg prednizónu/prednizolónu alebo 20 mg dexametazónu alebo 80 mg metylprednizolónu. Hydrokortizón sa nemá použiť, keďže nie je účinný v znižovaní výskytu IRR.

² napr. 1 000 mg acetaminofenu/paracetamolu

³ napr. 50 mg difenhydramínu

⁴ Ak sa chemoterapeutický režim obsahujúci kortikosteroid podáva v ten istý deň ako Gazyvaro, kortikosteroid sa môže podať vo forme perorálneho lieku, ak sa podá aspoň 60 minút pred Gazyvarom, pričom v tomto prípade nie je potrebné podať ďalší i.v. kortikosteroid ako premedikáciu.

Dávka

Chronická lymfocytová leukémia (v kombinácii s chlorambucilom¹)

Odporúčaná dávka Gazyvara v kombinácii s chlorambucilom pre pacientov s CLL je uvedená v tabuľke 2.

1. cyklus

Odporúčaná dávka Gazyvara v kombinácii s chlorambucilom je 1 000 mg podaných počas 1. a 2. dňa (alebo pokračujúci 1. deň) a v 8. deň a 15. deň počas prvého 28-dňového liečebného cyklu. Na infúziu v 1. a 2. deň majú byť pripravené 2 infúzne vaky (100 mg v 1. deň a 900 mg v 2. deň). Ak je podávanie prvého vaku ukončené bez úpravy rýchlosti infúzie alebo bez jej prerušenia, druhý infúzný vak môže byť podaný v ten istý deň (nie je potrebné oddialenie dávky, nie je potrebné zopakovať premedikáciu) za predpokladu, že je k dispozícii dostatočný čas, podmienky a lekársky dohľad počas podávania infúzie. Ak sú počas podávania prvých 100 mg potrebné úpravy rýchlosti infúzie alebo prerušenia infúzie, druhý vak sa musí podať na nasledujúci deň.

2. - 6. cyklus

Odporúčaná dávka Gazyvara v kombinácii s chlorambucilom je 1 000 mg podaných v 1. deň každého cyklu.

Tabuľka 2 Dávka Gazyvara pre pacientov s CLL, ktorá sa má podávať počas 6 liečebných cyklov, z ktorých každý trvá 28 dní

Cyklus	Deň liečby	Dávka Gazyvara
1. cyklus	1. deň	100 mg
	2. deň (alebo pokračujúci 1. deň)	900 mg
	8. deň	1 000 mg
	15. deň	1 000 mg
2. - 6. cyklus	1. deň	1 000 mg

¹ Chlorambucil sa podáva perorálne v dávke 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti v 1. deň a 15. deň všetkých liečebných cyklov

Dĺžka liečby

Šesť liečebných cyklov, z ktorých každý trvá 28 dní.

Folikulový lymfóm

Odporúčaná dávka Gazyvara v kombinácii s chemoterapiou pre pacientov s FL je uvedená v tabuľke 3.

Pacienti s doteraz neliečeným folikulovým lymfómom

Indukčná liečba (v kombinácii s chemoterapiou²)

Gazyvaro sa má podávať s chemoterapiou takto:

- šesť 28-dňových cyklov v kombinácii s bendamustínom² alebo
- šesť 21-dňových cyklov v kombinácii s cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom, prednizolónom (CHOP), po ktorých nasledujú 2 ďalšie cykly liečby samotným Gazyvarom alebo
- osem 21-dňových cyklov v kombinácii s cyklofosfamidom, vinkristínom a prednizónom/prednizolónom/metylprednizolónom (CVP).

Udržiavacia liečba

Pacientom, ktorí dosiahnu úplnú alebo čiastočnú odpoveď na indukčnú liečbu Gazyvarom v kombinácii s chemoterapiou, sa má Gazyvaro v dávke 1 000 mg následne podávať ako jediný liek na udržiavaciu liečbu, a to raz za 2 mesiace počas 2 rokov alebo až do progresie ochorenia (podľa toho, čo nastane skôr).

Pacienti s folikulovým lymfómom, ktorí neodpovedali na liečbu, alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo do 6 mesiacov po liečbe rituximabom alebo režimom obsahujúcim rituximab.

Indukčná liečba (v kombinácii s bendamustínom²)

Gazyvaro sa má podávať v šiestich 28-dňových cykloch v kombinácii s bendamustínom².

Udržiavacia liečba

Pacientom, ktorí dosiahli úplnú alebo čiastočnú odpoveď na indukčnú liečbu (t.j. na úvodných 6 liečebných cykloch) Gazyvarom v kombinácii s bendamustínom, alebo u ktorých sa dosiahla stabilizácia ochorenia, sa má Gazyvaro v dávke 1 000 mg následne podávať ako jediný liek na udržiavaciu liečbu, a to raz za 2 mesiace počas 2 rokov alebo až do progresie ochorenia (podľa toho, čo nastane skôr).

Tabuľka 3 Folikulový lymfóm: Dávka Gazyvara, ktorá sa má podávať počas indukčnej liečby, po ktorej nasleduje udržiavacia liečba

Cyklus	Deň liečebného cyklu	Dávka Gazyvara
1. cyklus	1. deň	1 000 mg
	8. deň	1 000 mg
	15. deň	1 000 mg
2. - 6. alebo 2. - 8. cyklus	1. deň	1 000 mg
Udržiavacia liečba	Raz za 2 mesiace počas 2 rokov alebo až do progresie ochorenia (podľa toho, čo nastane skôr)	1 000 mg

² Bendamustín sa podáva intravenózne v 1. deň a 2. deň pri všetkých liečebných cykloch (1. - 6. cyklus) v dávke 90 mg/m²/deň; CHOP a CVP sa podávajú podľa štandardných režimov

Dĺžka liečby

Indukčná liečba trvajúca približne šesť mesiacov (šesť cyklov liečby Gazyvarom, z ktorých každý trvá 28 dní, keď sa podáva v kombinácii s bendamustínom, alebo osem cyklov liečby Gazyvarom, z ktorých každý trvá 21 dní, keď sa podáva v kombinácii s CHOP alebo CVP), po ktorej nasleduje udržiavacia liečba Gazyvarom podávaným raz za 2 mesiace počas 2 rokov alebo až do progresie ochorenia (podľa toho, čo nastane skôr).

Spôsob podávania

Gazyvaro je na intravenózne použitie. Má sa po nariadení podávať intravenóznou infúziou cez osobitnú infúznu hadičku. Infúzny roztok Gazyvara sa nemá podávať formou pretlakovej infúzie (tzv. i.v. *push*) ani intravenózne bolusovej injekcie.

Pokyny na riedenie Gazyvara pred podaním, pozri nižšie.

Pokyny týkajúce sa rýchlosti infúzie sú uvedené v tabuľkách 4 - 6.

Chronická lymfocytová leukémia

Tabuľka 4 Chronická lymfocytová leukémia: Štandardná rýchlosť infúzie pri neprítomnosti IRR/precitlivosti a odporúčania v prípade výskytu IRR pri predchádzajúcej infúzii

Cyklus	Deň liečby	Rýchlosť infúzie
1. cyklus	1. deň (100 mg)	Podávajte rýchlosťou 25 mg/h počas 4 hodín. Rýchlosť infúzie sa nemá zvyšovať.
	2. deň (alebo pokračujúci 1. deň) (900 mg)	Ak sa počas predchádzajúcej infúzie nevyskytla žiadna IRR, podávajte rýchlosťou 50 mg/h. Rýchlosť infúzie sa môže zvyšovať v prírastkoch o 50 mg/h každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 400 mg/h. Ak sa u pacienta vyskytla IRR počas predchádzajúcej infúzie, infúziu začnite podávať rýchlosťou 25 mg/h. Rýchlosť infúzie sa môže zvyšovať v prírastkoch o 50 mg/h každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 400 mg/h.
	8. deň (1 000 mg)	Ak sa počas predchádzajúcej infúzie nevyskytla žiadna IRR, keď bola konečná rýchlosť infúzie 100 mg/h alebo vyššia, infúzia sa môže začať podávať rýchlosťou 100 mg/h a zvyšovať v prírastkoch o 100 mg/h každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 400 mg/h.
	15. deň (1 000 mg)	
2. – 6. cyklus	1. deň (1 000 mg)	Ak sa u pacienta vyskytla IRR počas predchádzajúcej infúzie, infúziu podávajte rýchlosťou 50 mg/h. Rýchlosť infúzie sa môže zvyšovať v prírastkoch o 50 mg/h každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 400 mg/h.

Folikulový lymfóm (FL)

Gazyvaro sa má podávať štandardnou rýchlosťou infúzie v 1. cykle (pozri tabuľku 5). U pacientov, u ktorých sa nevyskytnú reakcie súvisiace s infúziou (IRR) \geq 3. stupňa počas 1. cyklu, sa môže Gazyvaro podávať formou krátko (približne 90 minút) trvajúcej infúzie (*short duration infusion*, SDI) od 2. cyklu (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 5 Folikulový lymfóm: Štandardná rýchlosť infúzie a odporúčania v prípade výskytu IRR pri predchádzajúcej infúzii

Cyklus	Deň liečebného cyklu	Rýchlosť infúzie
		Rýchlosť infúzie sa môže zvyšovať v prípade, ak je tolerovaná pacientom. Pokyny na zvládnutie IRR vyskytujúcich sa počas infúzie nájdete v odseku „Zvládnutie IRR“.
1. cyklus	1. deň (1 000 mg)	Podávajte rýchlosťou 50 mg/h. Rýchlosť infúzie sa môže zvyšovať v prírastkoch o 50 mg/h každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 400 mg/h.
	8. deň (1 000 mg)	Ak sa počas predchádzajúcej infúzie nevyskytla žiadna IRR alebo ak sa vyskytla IRR 1. stupňa, keď bola konečná rýchlosť infúzie 100 mg/h alebo vyššia, infúzia sa môže začať podávať rýchlosťou 100 mg/h a zvyšovať v prírastkoch o 100 mg/h každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 400 mg/h.
	15. deň (1 000 mg)	
2. - 6. alebo 2. - 8. cyklus	1. deň (1 000 mg)	
Udržiavacia liečba	Raz za 2 mesiace počas 2 rokov alebo až do progresie ochorenia (podľa toho, čo nastane skôr)	Ak sa u pacienta vyskytla IRR 2. alebo vyššieho stupňa počas predchádzajúcej infúzie, infúziu podávajte rýchlosťou 50 mg/h. Rýchlosť infúzie sa môže zvyšovať v prírastkoch o 50 mg/h každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 400 mg/h.

Tabuľka 6 Folikulový lymfóm: Krátko trvajúca infúzia a odporúčania v prípade výskytu IRR pri predchádzajúcej infúzii

Cyklus	Deň liečebného cyklu	Rýchlosť infúzie
		Pokyny na zvládnutie IRR vyskytujúcich sa počas infúzie nájdete v odseku „Zvládnutie IRR“.
2. - 6. alebo 2. - 8. cyklus	1. deň (1 000 mg)	Ak sa počas 1. cyklu nevyskytla žiadna IRR \geq 3. stupňa: 100 mg/h počas 30 minút, potom 900 mg/h počas približne 60 minút.
Udržiavacia liečba	Raz za 2 mesiace počas 2 rokov alebo až do progresie ochorenia (podľa toho, čo nastane skôr)	Ak sa počas predchádzajúcej SDI vyskytla IRR 1. - 2. stupňa, ktorej príznaky pretrvávajú, alebo IRR 3. stupňa, ďalšiu infúziu obinutuzumabu podávajte štandardnou rýchlosťou (pozri tabuľku 5).

Zvládnutie IRR (všetky indikácie)

Zvládnutie IRR si môže vyžadovať dočasné prerušenie podávania infúzie, zníženie rýchlosti jej podávania alebo ukončenie liečby Gazyvarom, ako je uvedené nižšie.

- 4. stupeň (život ohrozujúca): Podávanie infúzie sa musí zastaviť a liečba sa musí natrvalo ukončiť.
- 3. stupeň (závažná): Podávanie infúzie sa musí dočasne zastaviť a príznaky sa musia liečiť. Po odznení príznakov sa infúzia môže znovu začať podávať najviac polovičnou rýchlosťou (s použitím rýchlosti v čase, keď sa vyskytla IRR) a ak sa u pacienta nevyskytnú žiadne príznaky IRR, môže sa znovu začať so zvyšovaním rýchlosti podávania infúzie v prírastkoch a intervaloch vhodných pre liečebnú dávku (pozri tabuľky 4 - 6). U pacientov s CLL, ktorým sa podáva dávka určená na 1. deň (1. cyklu) rozdelená do dvoch dní, sa rýchlosť infúzie v 1. deň môže znovu zvýšiť až na 25 mg/h po 1 hodine, ale ďalej sa už nesmie zvyšovať. Podávanie infúzie sa musí zastaviť a liečba natrvalo ukončiť, ak sa u pacienta druhýkrát vyskytne IRR 3. stupňa.
- 1. - 2. stupeň (mierna až stredne závažná): Rýchlosť podávania infúzie sa musí znížiť a príznaky sa musia liečiť. V podávaní infúzie sa môže pokračovať po odznení príznakov a ak sa u pacienta nevyskytnú žiadne príznaky IRR, môže sa znovu začať so zvyšovaním rýchlosti podávania infúzie v prírastkoch a intervaloch vhodných pre liečebnú dávku (pozri tabuľky 4 - 6). U pacientov s CLL, ktorým sa podáva dávka určená na 1. deň (1. cyklu) rozdelená do dvoch dní, sa rýchlosť infúzie v 1. deň môže zvýšiť na 25 mg/h po 1 hodine, ale ďalej sa už nesmie zvyšovať.

Zvládnutie IRR vyskytujúcich sa počas SDI

- 4. stupeň (život ohrozujúca): Podávanie infúzie sa musí zastaviť a liečba sa musí natrvalo ukončiť.
- 3. stupeň (závažná): Podávanie infúzie sa musí dočasne zastaviť a príznaky sa musia liečiť. Po odznení príznakov sa infúzia môže znovu začať podávať najviac polovičnou rýchlosťou (s použitím rýchlosti v čase, keď sa vyskytla IRR), ktorá nemá byť väčšia ako 400 mg/h. Ak sa u pacienta druhýkrát vyskytne IRR 3. stupňa po znovu začatí podávania infúzie, podávanie infúzie sa musí zastaviť a liečba sa musí natrvalo ukončiť. Ak je pacient schopný dokončiť infúziu bez ďalších IRR 3. stupňa, nasledujúca infúzia sa má podávať rýchlosťou, ktorá nie je vyššia ako štandardná rýchlosť.
- 1. - 2. stupeň (mierna až stredne závažná): Rýchlosť podávania infúzie sa musí znížiť a príznaky sa musia liečiť. V podávaní infúzie sa môže pokračovať po odznení príznakov a ak sa u pacienta nevyskytnú žiadne príznaky IRR, môže sa znovu začať so zvyšovaním rýchlosti podávania infúzie v prírastkoch a intervaloch vhodných pre liečebnú dávku (pozri tabuľky 5 - 6).

Pokyny na riedenie

Gazyvaro má pripraviť zdravotnícky pracovník s použitím aseptickkej techniky. Injekčnou liekovkou netraste. Na prípravu Gazyvara použite sterilnú ihlu a injekčnú striekačku.

2. - 6. cyklus pri CLL a všetky cykly pri FL

Odoberte 40 ml koncentráta z injekčnej liekovky a zriedte ich v polyvinylchloridových (PVC) infúzných vakoch alebo polyolefínových infúzných vakoch bez obsahu PVC obsahujúcich 0,9 % (9 mg/ml) injekčný roztok chloridu sodného.

Len CLL - 1. cyklus

Aby sa zaistilo odlíšenie dvoch infúzných vakov obsahujúcich úvodnú 1 000 mg dávku, odporúča sa použiť vaky rôznej veľkosti, aby sa rozoznala 100 mg dávka určená na 1. deň 1. cyklu od 900 mg dávky určenej na (pokračujúci) 1. deň 1. cyklu alebo na 2. deň 1. cyklu. Pripravte 2 infúzne vaky tak, že odoberiete 40 ml koncentráту z injekčnej liekovky a zriedite 4 ml v 100 ml PVC infúznom vaku alebo polyolefínovom infúznom vaku bez obsahu PVC a zvyšných 36 ml v 250 ml PVC infúznom vaku alebo polyolefínovom infúznom vaku bez obsahu PVC obsahujúcom 0,9 % (9 mg/ml) injekčný roztok chloridu sodného. Každý infúzny vak jasne označte.

Dávka Gazyvara, ktorá sa má podať	Potrebné množstvo koncentráту Gazyvara	Veľkosť PVC infúzneho vaku alebo polyolefínového infúzneho vaku bez obsahu PVC
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1 000 mg	40 ml	250 ml

Neboli pozorované žiadne inkompatibility medzi Gazyvarom, v rozsahu koncentrácií od 0,4 mg/ml do 20,0 mg/ml po zriedení Gazyvara s 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného a:

- PVC, polyetylénovými (PE), polypropylénovými alebo polyolefínovými vakmi
- PVC, polyuretánovými (PUR) alebo PE infúznymi súpravami
- voliteľnými *in-line* filtrami s kontaktným povrchom z polyétersulfónu (PES), 3-cestným uzatváracím kohútikom pre infúzne súpravy vyrobeným z polykarbonátu (PC) a katétami vyrobenými z polyuretánu (PEU).

Nepoužívajte iné roztoky na riedenie ako je (5 %) roztok glukózy.

Infúzny vak sa má jemne prevrátiť, aby sa roztok premiešal a aby sa predišlo nadmernému speneniu. Zriedený roztok sa nemá pretrepávať ani mraziť.

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu sfarbenia.

Po nariadení je chemická a fyzikálna stabilita lieku riedeného v 0,9 % (9 mg/ml) injekčnom roztoku chloridu sodného na koncentrácie od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml preukázaná na 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C a následne na 48 hodín (vrátane času podania infúzie) pri teplote ≤ 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.