

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gazyvaro 1000 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s 40 ml koncentrata vsebuje 1000 mg obinutuzumaba; to ustreza koncentraciji 25 mg/ml pred razredčenjem.

Obinutuzumab je humanizirano anti-CD20 monoklonsko protitelo tipa II podrazreda IgG1, pridobljeno s humanizacijo parentalnega mišjega protitelesa B-Ly1 in proizvedeno v celični liniji jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna do rjavkasta tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kronična limfocitna levkemija (KLL)

Zdravilo Gazyvaro je v kombinaciji s klorambucilom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljeno kronično limfocitno levkemijo (KLL), pri katerih zdravljenje s polnim odmerkom fludarabina zaradi pridruženih bolezni ni primerno (glejte poglavje 5.1).

Folikularni limfom (FL)

Zdravilo Gazyvaro je v kombinaciji s kemoterapijo, čemur pri odzivnih bolnikih sledi vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Gazyvaro, indicirano za zdravljenje bolnikov s predhodno nezdravljenim napredujočim folikularnim limfomom (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Gazyvaro je v kombinaciji z bendamustinom ter s poznejšo vzdrževalno uporabo zdravila Gazyvaro indicirano za zdravljenje bolnikov s folikularnim limfomom (FL), ki se na zdravljenje z rituksimabom ali shemo, ki je vključevala rituksimab, niso odzvali ali jim je bolezen med ali v 6 mesecih po takšnem zdravljenju napredovala.

Lupusni nefritis (LN)

Zdravilo Gazyvaro je v kombinaciji s mofetilmikofenolatom (MMF) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim lupusnim nefritisom (LN) razreda III ali IV, s sočasnim razredom V ali brez njega.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Dajanje zdravila Gazyvaro mora potekati pod natančnim nadzorom izkušenega zdravnika in v okolju, kjer je takoj na voljo vse potrebno za oživljanje.

Odmerjanje

Profilaksa in premedikacija sindroma razpada tumorja

Bolniki z velikim tumorskim bremenom in/ali velikim številom limfocitov v krvnem obtoku ($> 25 \times 10^9/l$) in/ali okvaro ledvic (očistek kreatinina < 70 ml/min) imajo večje tveganje za sindrom razpada tumorja in morajo prejeti profilakso. To naj sestavljata ustrezna hidracija in dajanje urikostatikov (npr. *alopurinola*) ali primerno alternativno zdravljenje, kot je uratna oksidaza (npr. *rasburikaza*), ki se začne 12 do 24 ur pred začetkom dajanja infuzije zdravila Gazyvaro v skladu s standardno prakso (glejte poglavje 4.4). Bolniki morajo nadaljevati z jemanjem ponovnih profilaks pred vsako nadaljnjo infuzijo, če se smatra, da je to primerno.

Profilaksa reakcij, povezanih z infuzijo, in premedikacija zanje

Premedikacija za zmanjšanje tveganja za reakcije, povezane z infuzijo, je prikazana v preglednici 1 (glejte tudi poglavje 4.4). Premedikacija s kortikosteroidom je v prvem ciklu za bolnike s FL priporočljiva, za bolnike s KLL in bolnike z LN pa obvezna (glejte preglednico 1). Premedikacijo med nadaljnjimi infundiranjmi in drugo premedikacijo je treba uporabiti, kot je opisano spodaj.

Med intravenskim infundiranjem zdravila Gazyvaro se lahko kot simptom reakcij, povezanih z infuzijo, pojavi hipotenzija. Zato je treba uporabo antihipertenzivnih zdravil zadržati v obdobju 12 ur pred infundiranjem zdravila Gazyvaro, med celotnim infundiranjem in še prvo uro po koncu dajanja zdravila (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 1. Premedikacija, ki jo je treba dati pred infundiranjem zdravila Gazyvaro za zmanjšanje tveganja reakcij, povezanih z infuzijo (glejte poglavje 4.4)

Indikacija/ Dan zdravljenja / Cikel	Bolniki, ki potrebujejo premedikacijo	Premedikacija	Uporaba
1. cikel: 1. dan pri KLL in FL	Vsi bolniki	Intravenski kortikosteroid ^{1,4} (obvezno pri KLL, priporočljivo pri FL)	Dokončano vsaj 1 uro pred infundiranjem zdravila Gazyvaro
		Peroralni analgetik/antipiretik ²	Vsaj 30 minut pred infundiranjem zdravila Gazyvaro
		Antihistaminik ³	
1. cikel: 2. dan samo pri KLL	Vsi bolniki	Intravenski kortikosteroid ¹ (obvezno)	Dokončano vsaj 1 uro pred infundiranjem zdravila Gazyvaro
		Peroralni analgetik/antipiretik ²	Vsaj 30 minut pred infundiranjem zdravila Gazyvaro
		Antihistaminik ³	
Vsa nadaljnja infundiranja pri KLL in FL	Bolniki, ki med prejšnjim infundiranjem niso imeli reakcije, povezane z infuzijo	Peroralni analgetik/antipiretik ²	Vsaj 30 minut pred infundiranjem zdravila Gazyvaro
	Bolniki, ki so imeli med prejšnjim infundiranjem reakcijo, povezano z infuzijo, 1. ali 2. stopnje	Peroralni analgetik/antipiretik ² Antihistaminik ³	
	Bolniki, ki so imeli med prejšnjim infundiranjem reakcijo, povezano z infuzijo, 3. stopnje, ALI bolniki s številom limfocitov > 25 x 10 ⁹ /l pred naslednjim zdravljenjem	Intravenski kortikosteroid ^{1,4}	Dokončano vsaj 1 uro pred infundiranjem zdravila Gazyvaro
		Peroralni analgetik/antipiretik ² Antihistaminik ³	Vsaj 30 minut pred infundiranjem zdravila Gazyvaro
LN	Vsi bolniki	Intravenski kortikosteroid ⁵	Dokončano v času od 30 do 60 minut pred infundiranjem zdravila Gazyvaro <i>Od 6. odmerka dalje je treba intravenski kortikosteroid dajati samo bolnikom, ki so imeli pri predhodni infuziji reakcijo, povezano z infuzijo</i>
		Peroralni analgetik/antipiretik ⁶	
		Antihistaminik ³	

¹ 100 mg prednizona/prednizolona ali 20 mg deksametazona ali 80 mg metilprednizolona. Hidrokortizona se ne sme uporabiti, ker ni bil učinkovit za zmanjšanje deleža reakcij, povezanih z infuzijo.

² Npr. 1000 mg paracetamola

³ Npr. 50 mg difenhidramina

⁴ Če se kemoterapija, ki vključuje kortikosteroid, daje na isti dan kot zdravilo Gazyvaro, se lahko uporabi peroralna oblika kortikosteroida, če se ga da vsaj 60 minut pred uporabo zdravila Gazyvaro; v tem primeru dodaten kortikosteroid v intravenski obliki kot premedikacija ni potreben.

⁵ 80 mg intravenskega metilprednizolona

⁶ 650-1000 mg acetaminofena/paracetamola

Odmerek

Kronična limfocitna levkemija (KLL, v kombinaciji s klorambucilom¹)

Za bolnike s KLL priporočeni odmerek zdravila Gazyvaro v kombinaciji s klorambucilom prikazuje preglednica 2.

1. cikel

Priporočeni odmerek zdravila Gazyvaro v kombinaciji s klorambucilom je 1000 mg, ki ga dajemo na 1. in 2. dan (ali v nadaljevanju 1. dne) ter 8. in 15. dan prvega 28-dnevnega cikla zdravljenja.

Za infundiranje 1. in 2. dan je treba pripraviti dve infuzijski vrečki (100 mg za 1. dan in 900 mg za 2. dan). Če med dajanjem prve vrečke ni bilo treba prilagoditi hitrosti infundiranja ali infundiranja prekiniti, je mogoče drugo vrečko uporabiti isti dan (odlog odmerka ni potreben, prav tako ni potrebna ponovitev premedikacije). Pogoji je, da so na voljo ustrezen čas, okoliščine in zdravniški nadzor med celotnim infundiranjem. Če je med dajanjem prvih 100 mg treba spremeniti hitrost infundiranja ali infundiranje prekiniti, je treba drugo vrečko dati naslednji dan.

2. do 6. cikel

Priporočeni odmerek zdravila Gazyvaro v kombinaciji s klorambucilom je 1000 mg, uporabljen 1. dan vsakega cikla.

Preglednica 2. Odmerek zdravila Gazyvaro, ki ga je treba dati v 6 ciklih zdravljenja, od katerih vsak traja 28 dni, pri bolnikih s KLL

Cikel	Dan zdravljenja	Odmerek zdravila Gazyvaro
1. cikel	1. dan	100 mg
	2. dan (ali 1. dan – nadaljevanje)	900 mg
	8. dan	1000 mg
	15. dan	1000 mg
2. do 6. cikel	1. dan	1000 mg

¹ Za podatke o odmerku klorambucila glejte poglavje 5.1.

Trajanje zdravljenja

Šest ciklov zdravljenja, od katerih vsak traja 28 dni.

Zapoznani ali izpuščeni odmerki

V primeru, da bolnik načrtovani odmerek zdravila Gazyvaro izpusti, mu ga je treba dati čim prej; ne čakajte do naslednjega načrtovanega odmerka. Med odmerki je treba ohranjati načrtovani terapevtski interval za zdravilo Gazyvaro.

Folikularni limfom

Za bolnike s FL je priporočeni odmerek zdravila Gazyvaro v kombinaciji s kemoterapijo prikazan v preglednici 3.

Bolniki s predhodno nezdravljenim folikularnim limfomom

Indukcija (v kombinaciji s kemoterapijo²)

Zdravilo Gazyvaro apliciramo v kombinaciji s kemoterapijo, kot je opisano spodaj:

- šest 28-dnevnih ciklov v kombinaciji z bendamustinom² ali
- šest 21-dnevnih ciklov v kombinaciji s ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom, prednizolonom (CHOP), ki jim sledita 2 dodatna cikla zdravila Gazyvaro v monoterapiji, ali
- osem 21-dnevnih ciklov v kombinaciji s ciklofosfamidom, vinkristinom in prednizonom/prednizolonom/metilprednizolonom (CVP).

Vzdrževanje

Bolniki, ki dosežejo popolni ali delni odgovor na indukcijsko zdravljenje z zdravilom Gazyvaro v kombinaciji s kemoterapijo (CHOP, CVP ali bendamustin) nadaljujejo z monoterapijo z zdravilom Gazyvaro 1000 mg kot vzdrževalnim zdravljenjem enkrat na 2 meseca v obdobju 2 let ali do napredovanja bolezni (glede na to, kar se zgodi prej).

Bolniki s folikularnim limfomom, ki se na zdravljenje z rituksimabom ali shemo, ki je vključevala rituksimab, niso odzvali ali jim je bolezen med ali v 6 mesecih po takšnem zdravljenju napredovala

Indukcija (v kombinaciji z bendamustinom²)

Zdravilo Gazyvaro se mora aplicirati v šestih 28-dnevnih cikli v kombinaciji z bendamustinom².

Vzdrževanje

Bolniki, ki dosežejo popolni ali delni odgovor na indukcijsko zdravljenje (tj. na prvih 6 ciklov zdravljenja) z zdravilom Gazyvaro v kombinaciji z bendamustinom ali imajo stabilno bolezen, nadaljujejo z monoterapijo z zdravilom Gazyvaro 1000 mg kot vzdrževalnim zdravljenjem enkrat na 2 meseca v obdobju 2 let ali do napredovanja bolezni (glede na to, kar se zgodi prej).

Preglednica 3. Folikularni limfom: odmerek zdravila Gazyvaro, ki ga je treba dati med indukcijskim zdravljenjem, čemur sledi vzdrževalno zdravljenje

Cikel	Dan zdravljenja	Odmerek zdravila Gazyvaro
1. cikel	1. dan	1000 mg
	8. dan	1000 mg
	15. dan	1000 mg
2. do 6. ali 2. do 8. cikel	1. dan	1000 mg
Vzdrževanje	Vsaka 2 meseca v obdobju 2 let ali do napredovanja bolezni (glede na to, kar se zgodi prej)	1000 mg

² Za podatke o odmerku bendamustina glejte poglavje 5.1.

Trajanje zdravljenja

Približno šestmesečno indukcijsko zdravljenje (šest 28-dnevnih ciklov zdravljenja z zdravilom Gazyvaro v kombinaciji z bendamustinom ali osem 21-dnevnih ciklov zdravljenja z zdravilom Gazyvaro v kombinaciji s CHOP ali CVP), ki mu sledi vzdrževalno zdravljenje enkrat na 2 meseca v obdobju 2 let ali do napredovanja bolezni (glede na to, kar se zgodi prej).

Zapoznani ali izpuščeni odmerki

V primeru izpustitve načrtovanega odmerka zdravila Gazyvaro je treba odmerek uporabiti čim prej; ne izpustite ga in ne čakajte do naslednjega načrtovanega odmerka.

Če se pred 8. dnem 1. cikla ali pred 15. dnem 1. cikla pojavi toksičnost, ki zahteva odlog zdravljenja, se mora te odmerke aplicirati potem, ko toksični učinek izzveni. V takšnih primerih naj bodo vsi nadaljnji obiski in začetek 2. cikla zdravljenja prestavljeni glede na odlog v 1. ciklu.

Med vzdrževanjem za nadaljnje odmerke ohranite originalni razpored odmerjanja.

Lupusni nefritis

Priporočeni odmerek zdravila Gazyvaro je 1000 mg, dan intravensko (glejte preglednico 4). Zdravilo Gazyvaro je treba uporabljati v kombinaciji z mofetilmikofenolatom.

Preglednica 4. Odmerek zdravila Gazyvaro pri bolnikih z lupusnim nefritisom

Številka odmerka	Čas zdravljenja	Odmerek
1	začetna infuzija	1000 mg
2	2. teden (dva tedna po 1. odmerku)	1000 mg
3	24. teden	1000 mg
4	26. teden (dva tedna po 3. odmerku)	1000 mg
5* in pozneje	vsakih 6 mesecev	1000 mg

*5. odmerek je treba dati šest mesecev po 4. odmerku

Za nadaljevanje zdravljenja je treba po 76 tednih in kasneje oceniti bolnikovo stanje in odziv ter opraviti ustrezno analizo razmerja med tveganji in koristmi.

Odloženi ali izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti načrtovani odmerek zdravila Gazyvaro, mu ga je treba dati čim prej – ne čakajte do naslednjega načrtovanega odmerka. Urnik dajanja zdravila je treba nato prilagoditi, da se ohrani ustrezen interval med odmerki.

Prilagoditev odmerka med zdravljenjem (vse indikacije)

Zmanjšanja odmerka zdravila Gazyvaro niso priporočljiva.

Za obvladovanje simptomatskih neželenih dogodkov (vključno z reakcijami, povezanimi z infuzijo), prosimo, glejte spodnji odstavek (Obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo, ali poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Varnost in učinkovitost zdravila Gazyvaro pri bolnikih z LN, starejših od 65 let, nista bili dokazani.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30–89 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Varnost in učinkovitost zdravila Gazyvaro pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) nista ugotovljeni (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Gazyvaro pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter nista ugotovljeni. Specifičnih priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Gazyvaro pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Gazyvaro je namenjeno za intravensko uporabo. Po razredčenju ga je treba dati kot intravensko infuzijo po posebni liniji (glejte poglavje 6.6). Infuzij zdravila Gazyvaro se ne sme dati v obliki hitre intravenske infuzije ali kot bolus.

Za navodila glede redčenja zdravila Gazyvaro pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Navodila glede hitrosti infundiranja so prikazana v preglednicah 5–8.

Kronična limfocitna levkemija (KLL)

Preglednica 5. Kronična limfocitna levkemija: standardna hitrost infundiranja v primeru, da ni reakcij, povezanih z infuzijo/preobčutljivostjo, in priporočila, če se je reakcija, povezana z infuzijo, pojavila med predhodno infuzijo

Cikel	Dan zdravljenja	Hitrost infundiranja Hitrost infundiranja je mogoče povečevati, če bolnik infundiranje dobro prenaša. Za obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo, ki se pojavijo med infuzijo, glejte Obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo.
1. cikel	1. dan (100 mg)	Začnite s hitrostjo 25 mg/uro v 4 urah. Ne povečajte hitrosti infundiranja.
	2. dan (ali 1. dan – nadaljevanje) (900 mg)	Če med predhodnim infundiranjem ni bilo reakcij, povezanih z infuzijo, začnite s hitrostjo 50 mg/uro. Hitrost infundiranja je mogoče povečevati v korakih po 50 mg/uro vsakih 30 minut do največje hitrosti 400 mg/uro. Če je imel bolnik med predhodnim infundiranjem reakcijo, povezano z infuzijo, začnite infundirati s hitrostjo 25 mg/uro. Hitrost infundiranja je mogoče povečevati po 50 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.
	8. dan (1000 mg)	Če med predhodnim infundiranjem ni bilo reakcij, povezanih z infuzijo, ob končni hitrosti infundiranja 100 mg/uro ali več, je mogoče infundiranje znova začeti s hitrostjo 100 mg/uro in hitrost povečevati po 100 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.
	15. dan (1000 mg)	
2. do 6. cikel	1. dan (1000 mg)	Če je imel bolnik med predhodnim infundiranjem reakcijo, povezano z infuzijo, začnite s hitrostjo 50 mg/uro. Hitrost infundiranja je mogoče povečevati po 50 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.

Folikularni limfom (FL)

Zdravilo Gazyvaro je treba v 1. ciklu aplicirati s standardno hitrostjo infundiranja (glejte preglednico 6). Bolnikom, ki med 1. ciklom nimajo reakcij, povezanih z infuzijo 3. ali višje stopnje, se lahko zdravilo Gazyvaro aplicira kot hitra (približno 90-minutna) infuzija od 2. cikla dalje (glejte preglednico 7).

Preglednica 6. Folikularni limfom: standardna hitrost infundiranja in priporočila, če se je reakcija, povezana z infuzijo, pojavila med predhodno infuzijo

Cikel	Dan zdravljenja	Hitrost infundiranja Hitrost infundiranja je mogoče povečevati, če bolnik infundiranje dobro prenaša. Za obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo, ki se pojavijo med infuzijo, glejte Obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo.
1. cikel	1. dan (1000 mg)	Začnite s hitrostjo 50 mg/uro. Hitrost infundiranja je mogoče povečevati po 50 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.
	8. dan (1000 mg)	Če med predhodnim infundiranjem ni bilo reakcij, povezanih z infuzijo, ali če so bile le-te 1. stopnje ob končni hitrosti infundiranja 100 mg/uro ali več, je mogoče infundiranje znova začeti s hitrostjo 100 mg/uro in jo povečevati po 100 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.
	15. dan (1000 mg)	
2. do 6. ali 2. do 8. cikel	1. dan (1000 mg)	Če je imel bolnik med predhodnim infundiranjem reakcijo, povezano z infuzijo, 2. ali višje stopnje, začnite s hitrostjo 50 mg/uro. Hitrost infundiranja je mogoče povečevati po 50 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.
Vzdrževanje	Vsaka 2 meseca v obdobju 2 let ali do napredovanja bolezni (glede na to, kar se zgodi prej)	

Preglednica 7. Folikularni limfom: kratkotrajna infuzija in priporočila, če se je reakcija, povezana z infuzijo, pojavila med predhodno infuzijo

Cikel	Dan zdravljenja	Hitrost infundiranja Za obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo, ki se pojavijo med infuzijo, glejte Obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo.
2. do 6. ali 2. do 8. cikel	1. dan (1000 mg)	Če bolnik med 1. ciklom ni imel reakcij, povezanih z infuzijo 3. ali višje stopnje: 100 mg/uro 30 minut, nato 900 mg/uro približno 60 minut.
Vzdrževanje	Vsaka 2 meseca v obdobju 2 let ali do napredovanja bolezni (glede na to, kar se zgodi prej)	Če je imel bolnik med predhodno kratkotrajno infuzijo reakcijo, povezano z infuzijo 1. ali 2. stopnje s simptomi, ki še niso izzveneli, ali reakcijo, povezano z infuzijo 3. stopnje, aplicirajte naslednjo infuzijo obinutuzumaba s standardno hitrostjo (glejte preglednico 6).

Lupusni nefritis

Začetno infuzijo zdravila Gazyvaro je treba dati s standardno hitrostjo infundiranja (glejte preglednico 8).

Bolniki, ki med prejšnjim infundiranjem niso imeli reakcij, povezanih z infuzijo, 3. ali višje stopnje, lahko prejmejo zdravilo Gazyvaro kot kratkotrajno (približno 90-minutno) infuzijo od 2. odmerka dalje (glejte preglednico 9) pri nadaljnji premedikaciji.

Preglednica 8. Lupusni nefritis: standardna hitrost infundiranja

Številka odmerka	Časovna točka zdravljenja	Hitrost infundiranja
1	začetna infuzija (1000 mg)	Aplicirajte s hitrostjo 50 mg/uro. Hitrost infundiranja lahko povečujete po 50 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro. Za obvladovanje z infuzijo povezanih reakcij, ki se pojavijo med infundiranjem, glejte poglavje Obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo.
2	2. teden – dva tedna po 1. odmerku (1000 mg)	Aplicirajte s hitrostjo 100 mg/uro. Hitrost infundiranja lahko povečujete s hitrostjo 100 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.
3	24. teden (1000 mg)	
4	26. teden – dva tedna po 3. odmerku (1000 mg)	
5* in pozneje	vsakih 6 mesecev (1000 mg)	

*5. odmerek je treba dati šest mesecev po 4. odmerku

Preglednica 9. Lupusni nefritis: kratkotrajna infuzija in priporočila, če se je reakcija, povezana z infuzijo, pojavila med predhodno infuzijo

Številka odmerka	Hitrost infundiranja
1	Glejte preglednico 8.
2 in pozneje	Če med prejšnjim infundiranjem ni bilo reakcij, povezanih z infuzijo $\geq$ 3. stopnje: 100 mg/uro za 30 minut, nato 900 mg/uro za približno 60 minut. Če je imel bolnik med predhodno kratkotrajno infuzijo reakcijo, povezano z infuzijo, 1. ali 2. stopnje s simptomi, ki še niso izzveneli, ali reakcijo, povezano z infuzijo, 3. ali višje stopnje, aplicirajte zdravilo Gazyvaro s standardno hitrostjo infundiranja (glejte preglednico 8).

Obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo

Obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo, lahko zahteva začasno prekinitev infundiranja, zmanjšanje hitrosti infundiranja ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Gazyvaro, kot je prikazano spodaj (glejte tudi poglavje 4.4).

Kronična limfocitna levkemija (KLL) in folikularni limfom (FL)

- 4. stopnja (življenje ogrožajoče): Infundiranje je treba ustaviti in zdravljenje trajno končati.
- 3. stopnja (hude): Infundiranje je treba začasno ustaviti in zdraviti simptome. Ko simptomi izzvenijo, je mogoče infundiranje znova začeti s hitrostjo, ki ne presega polovice prejšnje hitrosti (tj. hitrosti, uporabljene v času, ko se je pojavila reakcija, povezana z infuzijo). Če se bolniku ne pojavi noben simptom reakcije, povezane z infuzijo, je mogoče hitrost infundiranja

povečevati v korakih in presledkih, ki ustrezajo uporabljenemu odmerku (glejte preglednice 5–7). Za bolnike s KLL lahko odmerek 1. dne (1. cikla) razdelite na dva dni, hitrost infundiranja je mogoče 1. dan (1. cikla) po 1 uri spet povečati na 25 mg/uro, ne sme pa se je povečati bolj. Infundiranje je treba ustaviti in zdravljenje trajno končati, če se pri bolniku še drugič pojavi z infuzijo povezana reakcija 3. stopnje.

- 1. do 2. stopnja (blage do zmerne): Hitrost infundiranja je treba zmanjšati in zdraviti simptome. Po izzvenenju simptomov je infundiranje mogoče nadaljevati in če se bolniku ne pojavi noben simptom reakcije, povezane z infuzijo, je mogoče hitrost infundiranja povečevati v korakih in presledkih, ki ustrezajo uporabljenemu odmerku (glejte preglednice 5–7). Za bolnike s KLL lahko odmerek 1. dne (1. cikla) razdelite na dva dni, hitrost infundiranja je mogoče 1. dan (1. cikla) po 1 uri spet povečati na 25 mg/uro, ne sme pa se je povečati bolj.

Reakcije, povezane z infuzijo, med kratkotrajno infuzijo:

- 4. stopnja (življenje ogrožajoče): Infundiranje je treba ustaviti in zdravljenje trajno končati.
- 3. stopnja (hude): Infundiranje je treba začasno ustaviti in zdraviti simptome. Ko simptomi izzvenijo, je mogoče infundiranje znova začeti s hitrostjo, ki ne presega polovice prejšnje hitrosti (tj. hitrosti, uporabljene v času, ko se je pojavila reakcija, povezana z infuzijo) in ni večja od 400 mg/uro.
Infundiranje je treba ustaviti in zdravljenje trajno končati, če se bolniku še drugič pojavi reakcija, povezana z infuzijo 3. stopnje. Če bolnik infundiranje zaključi brez nadaljnjih reakcij, povezanih z infuzijo 3. stopnje, je treba pri naslednjem infundiranju uporabiti hitrost, ki ne presega standardne.
- 1. do 2. stopnja (blage do zmerne): Hitrost infundiranja je treba zmanjšati in zdraviti simptome. Ko simptomi izzvenijo, je mogoče infundiranje nadaljevati in če se pri bolniku ne pojavi noben simptom reakcije, povezane z infuzijo, je mogoče hitrost infundiranja povečevati v korakih in presledkih, ki ustrezajo uporabljenemu odmerku (glejte preglednici 6 in 7).

Lupusni nefritis (LN)

- 4. stopnja (življenje ogrožajoče): infundiranje je treba ustaviti in trajno prekiniti zdravljenje.
- 3. stopnja (hude): infundiranje je treba začasno ustaviti in zdraviti simptome. Ko simptomi izzvenijo, je mogoče infundiranje znova začeti s hitrostjo, ki ne presega polovice prejšnje hitrosti (tj. hitrosti, uporabljene v času, ko se je pojavila reakcija, povezana z infuzijo), če pa bolnik ne občuti nobenih nadaljnjih simptomov reakcije, povezane z infuzijo, se lahko hitrost infundiranja nadaljuje s postopnim povečevanjem hitrosti in v intervalih, ki ustrezajo uporabljenemu odmerku (glejte preglednico 8).
Če se pri bolniku pojavi druga z infuzijo povezana reakcija 3. stopnje, je treba infundiranje ustaviti in trajno prekiniti zdravljenje.
- 1. do 2. stopnja (blage do zmerne): hitrost infundiranja je treba zmanjšati na polovico hitrosti, ki je bila uporabljena v času reakcije in zdraviti simptome. Infundiranje se lahko nadaljuje z zmanjšano hitrostjo še dodatnih 30 minut po izzvenenju simptomov. Če bolnik nima nadaljnjih simptomov z infuzijo povezanih reakcij, se lahko hitrost infundiranja znova postopno povečuje v intervalih, primernih za odmerek, ki se uporablja za zdravljenje (glejte preglednici 8 in 9).

Reakcije, povezane z infuzijo, med kratkotrajno infuzijo:

- 4. stopnja (življenje ogrožajoče): infundiranje je treba ustaviti in trajno prekiniti zdravljenje.
- 3. stopnja (hude): Infundiranje je treba začasno ustaviti in zdraviti simptome. Ko simptomi izzvenijo, je mogoče infundiranje znova začeti s hitrostjo, ki ne presega polovice prejšnje hitrosti (tj. hitrosti, uporabljene v času, ko se je pojavila reakcija, povezana z infuzijo) in ni večja od 400 mg/uro.
Infundiranje je treba ustaviti in zdravljenje trajno končati, če se bolniku še drugič pojavi reakcija, povezana z infuzijo 3. stopnje. Če bolnik infundiranje zaključi brez nadaljnjih reakcij, povezanih z infuzijo 3. stopnje, je treba pri naslednjem infundiranju uporabiti hitrost, ki ne presega standardne (glejte preglednico 8).

- 1. do 2. stopnja (blage do zmerne): Hitrost infundiranja je treba zmanjšati in zdraviti simptome. Po izzvenenju simptomov je infundiranje mogoče nadaljevati in če se bolniku ne pojavi noben simptom reakcije, povezane z infuzijo, je mogoče hitrost infundiranja povečevati v korakih in presledkih, ki ustrezajo uporabljenemu odmerku (glejte preglednici 8 in 9). Če je imel bolnik med predhodno 90-minutno infuzijo simptome, ki še niso izzveneli, ali reakcijo, povezano z infuzijo, 3. ali višje stopnje, aplicirajte vse nadaljnje infuzije zdravila Gazyvaro s standardno hitrostjo infundiranja (glejte preglednico 8).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi so predstavljeni ločeno za onkološki indikaciji (kronična limfocitna levkemija in folikularni limfom) in za indikacijo lupusni nefritis.

Kronična limfocitna levkemija (KLL) in folikularni limfom (FL)

O učinkovitosti pri bolnikih z nizkim tveganjem po točkovalniku FLIPI (0-1) na podlagi analize podskupin bolnikov s predhodno nezdravljenim FL se trenutno ne more sklepati (glejte poglavje 5.1). Pri izbiri zdravljenja za te bolnike je treba skrbno pretehtati celokupni varnostni profil zdravila Gazyvaro v kombinaciji s kemoterapijo ter specifično situacijo bolnika.

Reakcije, povezane z infuzijo

Najpogosteje opaženi neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gazyvaro, so bile reakcije, povezane z infuzijo, ki so se pretežno pojavile med infundiranjem prvih 1000 mg. Reakcije, povezane z infuzijo, so lahko povezane s sindromom sproščanja citokinov, o katerem so prav tako poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Gazyvaro. Pri bolnikih s KLL, ki so bili deležni kombiniranih ukrepov za preprečitev reakcij, povezanih z infuzijo (ustreznih kortikosteroidov, peroralnih analgetikov/antihistaminikov, neuporabe antihipertenzivov na jutro prvega infundiranja ter uporabe odmerka za 1. dan 1. cikla v 2 dneh), kot so opisani v poglavju 4.2, je bila incidenca z infuzijo povezanih reakcij vseh stopenj manjša. Deleži z infuzijo povezanih reakcij 3. do 4. stopnje (ki temeljijo na razmeroma majhnem številu bolnikov) so bili pred uvedbo ukrepov za ublažitev in po tem podobni. Za zmanjšanje reakcij, povezanih z infuzijo, je treba upoštevati ukrepe za ublažitev (glejte poglavje 4.2). Incidenca in izrazitost simptomov reakcij, povezanih z infuzijo, se je bistveno zmanjšala po infundiranju prvih 1000 mg in večina bolnikov med nadaljnjo uporabo zdravila Gazyvaro reakcij, povezanih z infuzijo, ni imela (glejte poglavje 4.8).

Pri večini bolnikov ne glede na indikacijo so bile reakcije, povezane z infuzijo, blage do zmerne in jih je bilo mogoče obvladati z upočasnitvijo ali začasno prekinitvijo prvega infundiranja. Vendar pa so poročali tudi o hudih in življenje ogrožajočih reakcijah, povezanih z infuzijo, ki so zahtevale simptomatsko zdravljenje. Reakcije, povezane z infuzijo, so lahko klinično nerazločljive od alergijskih reakcij, posredovanih z imunoglobulini E (IgE) (npr. anafilaktična reakcija). Bolniki s KLL in velikim tumorskim bremenom in/ali velikim številom krožečih limfocitov v krvi [$> 25 \times 10^9/l$] imajo lahko večje tveganje za hude reakcije, povezane z infuzijo. Bolniki z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) in bolniki, ki imajo hkrati kumulativno oceno bolezni po lestvici CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) > 6 in očistek kreatinina < 70 ml/min, imajo večje tveganje za reakcije, povezane z infuzijo, vključno s hudimi reakcijami, povezanimi z infuzijo (glejte poglavje 4.8). Za obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo, glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe.

Bolniki ne smejo dobiti nadaljnjih infuzij zdravila Gazyvaro, če se pri njih pojavi oziroma pojavijo:

- akutni življenje ogrožajoči simptomi na dihalih,
- z infuzijo povezana reakcija 4. stopnje (tj. življenje ogrožajoča) ali
- ponovna z infuzijo povezana reakcija 3. stopnje (podaljšana/ponovna) po ponovnem začetku prve infuzije ali med katero od nadaljnjih infuzij).

Bolnike z obstoječo boleznijo srca ali pljuč je treba skrbno nadzorovati ves čas infundiranja in v obdobju po njem. Med intravenskim infundiranjem zdravila Gazyvaro se lahko pojavi hipotenzija. Uporabo antihipertenzivnih zdravil je zato treba začasno prekiniti v obdobju 12 ur pred infundiranjem zdravila Gazyvaro, med celotnim infundiranjem in še prvo uro po koncu dajanja zdravila. Pri bolnikih z akutnim tveganjem za hipertenzivno krizo je treba oceniti tveganja in koristi zadržanja njihovih antihipertenzivnih zdravil.

Preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Gazyvaro, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah s takojšnjim (npr. anafilaksa) ali zakasnenim nastopom (npr. serumska bolezen). Preobčutljivost je včasih težko klinično ločiti od reakcij, povezanih z infuzijo. Simptomi preobčutljivosti se lahko pojavijo po predhodni izpostavljenosti in zelo redko ob prvi infuziji. Pri sumu na preobčutljivostno reakcijo med infundiranjem ali po njem je treba infundiranje prekiniti in zdravljenje trajno končati. Bolnikov, ki imajo znano preobčutljivost za obinutuzumab, se z njim ne sme zdraviti (glejte poglavje 4.3).

Sindrom razpada tumorja

Med uporabo zdravila Gazyvaro so poročali o sindromu razpada tumorja. Bolniki z velikim tveganjem za sindrom razpada tumorja (npr. bolniki z velikim tumorskim bremenom in/ali velikim številom limfocitov v periferni krvi [$> 25 \times 10^9/l$]) in/ali okvaro ledvic (očistek kreatinina < 70 ml/min) morajo prejeti profilakso. To naj sestajata ustrezna hidracija in dajanje urikostatika (npr. alopurinola) ali primerne alternative zdravljenja, kot je uratna oksidaza (npr. rasburikaza), ki se začne 12 do 24 ur pred infundiranjem zdravila Gazyvaro v skladu s standardno prakso (glejte poglavje 4.2). Vse bolnike s tveganjem je treba pozorno spremljati med prvimi dnevi zdravljenja s posebno pozornostjo na ledvično delovanje, vrednosti kalija in sečne kisline. Dodatno je treba upoštevati morebitne dodatne smernice v skladu s standardno prakso. Med zdravljenjem sindroma razpada tumorja je treba odpraviti nepravilnosti elektrolitov, preverjati delovanje ledvic in ravnovesje tekočin ter uporabiti podporno oskrbo, vključno z dializnim zdravljenjem, kot je indicirano.

Nevtropenija

Med zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro so poročali o hudi in življenje ogrožajoči nevtropeniji, vključno s febrilno nevtropenijo. Bolnike, pri katerih se razvije nevtropenija, je treba skrbno nadzirati z rednimi laboratorijskimi kontrolami krvne slike, dokler ne mine. Če je potrebno zdravljenje, ga je treba uporabiti v skladu z lokalnimi smernicami in razmisliti o uporabi granulocitne kolonije stimulirajočih faktorjev (G-CSF - granulocyte-colony stimulating factor). Morebitne znake sočasne okužbe je treba zdraviti, kot je primerno. Pri hudi ali življenje ogrožajoči nevtropeniji je treba razmisliti o preložitvi odmerka na kasnejši čas. Za bolnike s hudo nevtropenijo, daljšo od 1 tedna, je zelo priporočljivo dajanje protibakterijske profilakse med zdravljenjem, dokler se nevtropenija ne izboljša na 1. ali 2. stopnjo. Razmisliti je treba tudi o protivirusni in protiglivični profilaksi (glejte poglavje 4.2). Pojavi se lahko zapoznela nevtropenija (ki nastopi > 28 dni po koncu zdravljenja) ali dolgotrajna nevtropenija (ki traja več kot 28 dni po dokončanju/prenehanju zdravljenja). Bolniki z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) imajo večje tveganje za nevtropenijo (glejte poglavje 4.8).

Trombocitopenija

Med zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro so opažali hudo in življenje ogrožajočo trombocitopenijo, vključno z akutno trombocitopenijo (ki se je pojavila znotraj 24 ur po infuziji). Bolniki z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) imajo večje tveganje za trombocitopenijo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Gazyvaro, so bili v 1. ciklu opisane tudi krvavitve s smrtnim izidom. Jasne povezanosti med trombocitopenijo in krvavitvami niso ugotovili.

Bolnike je treba natančno spremljati glede trombocitopenije, zlasti v prvem ciklu; izvajati je treba redne laboratorijske preiskave krvne slike, dokler dogodek ne mine, pri hudi ali življenje ogrožajoči trombocitopeniji pa je treba razmisliti o preložitvi odmerka na kasnejši čas. Transfuzija krvnih pripravkov (tj. transfuzije trombocitov) je v skladu s prakso v ustanovi prepuščena presoji lečečega zdravnika. Upoštevati je treba tudi sočasno uporabo katerih koli zdravil, ki lahko poslabšajo s trombocitopenijo povezane dogodke, na primer zaviralcev trombocitov in antikoagulantov; to je treba še zlasti upoštevati v prvem ciklu.

Motnje koagulacije, vključno z diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIK)

V kliničnih študijah in v obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gazyvaro, poročali o DIK, vključno s smrtnimi dogodki. Večina primerov je vključevala neočitno DIK, pri čemer so se subklinične (asimptomatske) spremembe trombocitov in laboratorijskih parametrov koagulacije pojavile v enem do dveh dneh po prvi infuziji, v enem do dveh tednih pa je prišlo do spontanega izboljšanja in ni bilo potrebe po prekinitvi uporabe zdravila ali posebnem ukrepanju. V nekaterih primerih so bili dogodki povezani z reakcijo, povezano z infuzijo in/ali sindromom razpada tumorja. Posebni izhodiščni dejavniki tveganja za DIK niso bili ugotovljeni. Bolnike, pri katerih obstaja sum, da imajo neočitno DIK, je treba skrbno spremljati glede parametrov koagulacije, vključno s trombociti in kliničnim opazovanjem glede znakov ali simptomov pojava očitne DIK. Zdravljenje z zdravilom Gazyvaro je treba prekiniti ob prvem pojavu suma na očitno DIK in uvesti ustrezno zdravljenje.

Poslabšanje obstoječih srčnih bolezni

Pri bolnikih z obstoječo srčno boleznijo so se med zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro pojavile motnje srčnega ritma (npr. atrijska fibrilacija in tahiaritmija), angina pectoris, akutni koronarni sindrom, akutni miokardni infarkt in srčno popuščanje (glejte poglavje 4.8). Ti dogodki se lahko pojavijo kot del reakcij, povezanih z infuzijo, in so lahko smrtni. Zato je treba bolnike z anamnezo srčne bolezni natančno nadzirati. Poleg tega je treba pri teh bolnikih hidracijo izvajati previdno, da bi preprečili možno preobremenitev s tekočino.

Okužbe

Zdravila Gazyvaro se ne sme uporabiti pri bolnikih z aktivno okužbo, pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb pa je pri razmisleku o uporabi zdravila Gazyvaro potrebna previdnost. Med zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro in po njem se lahko pojavijo resne bakterijske, glivične in nove ali reaktivirane virusne okužbe. Poročali so o okužbah s smrtnim izidom.

Bolniki (KLL), ki imajo hkrati CIRS > 6 in očistek kreatinina < 70 ml/min, imajo večje tveganje za okužbe, vključno s hudimi okužbami (glejte poglavje 4.8). V študijah folikularnega limfoma so v vseh fazah, vključno z obdobjem spremljanja, opazili visoko incidenco okužb; najvišjo incidenco so zaznali pri bolnikih v vzdrževalni fazi. Med obdobjem spremljanja so dokumentirali več okužb 3. do 5. stopnje pri bolnikih, ki so v fazi indukcije prejeli zdravilo Gazyvaro v kombinaciji z bendamustinom.

Reaktivacija hepatitisa B

Bolnikom, zdravljenim s protitelesi proti CD20 (vključno z zdravilom Gazyvaro), se lahko pojavi reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV), v nekaterih primerih s posledičnim fulminantnim hepatitisom, jetrno odpovedjo in smrtjo (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gazyvaro je treba pri vseh bolnikih opraviti presejalno testiranje za HBV. To mora obsegati vsaj določitev stanja površinskega antigena hepatitisa B (HBsAg) in stanja središčnega protitelesa proti hepatitisu B (HBcAb). To je mogoče dopolniti z drugimi ustreznimi označevalci v skladu z lokalnimi smernicami. Bolnikov z aktivnim hepatitisom B se ne sme zdraviti z zdravilom Gazyvaro. Bolniki s pozitivnimi serološkimi izvidi za hepatitis B se morajo pred začetkom zdravljenja posvetovati s specialistom za jetrne bolezni; treba jih je nadzorovati in voditi v skladu z lokalnimi zdravstvenimi standardi, da bi preprečili reaktivacijo hepatitisa.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Gazyvaro, je bila opisana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) (glejte poglavje 4.8). Na diagnozo PML je treba pomisliti pri vsakem bolniku z novonastalimi nevrološkimi spremembami ali spremembi že obstoječih nevroloških stanj. Simptomi PML so nespecifični in se lahko razlikujejo glede na prizadet možganski predel. Pogosti so motorični simptomi s prizadetostjo kortikospinalnega trakta (npr. mišična šibkost, paraliza in senzorične motnje), senzorične nepravilnosti, cerebelarni simptomi in izpadi vidnega polja. Pojavijo se lahko nekateri znaki ali simptomi, ki veljajo za "kortikalne" (npr. afazija ali vizualno-prostorska dezorientiranost). Ovrednotenje PML vključuje (a ni omejeno na) posvet z nevrologom, magnetnoresonančno slikanje možganov in lumbalno punkcijo (testiranje cerebrospinalnega likvorja na DNA virusa John Cunningham). Med preiskovanjem suma na PML je treba zdravljenje z zdravilom Gazyvaro prekiniti, če je PML potrjena, pa ga je treba trajno končati. V poštev pride tudi prenehanje ali zmanjšanje morebitne sočasne kemoterapije ali imunosupresivnega zdravljenja. Bolnika je treba napotiti k nevrologu za ovrednotenje in zdravljenje PML.

Imunizacija

Varnost imunizacije z živimi ali oslabljenimi virusnimi cepivi po zdravljenju z zdravilom Gazyvaro ni raziskana in cepljenje z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem in do okrevanja celic B ni priporočljivo.

Izpostavljenost obinutuzumabu in utero in cepljenje dojenčkov z živimi virusnimi cepivi

Zaradi možnega zmanjšane števila celic B pri dojenčkih mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene zdravilu Gazyvaro, je treba pri dojenčkih preverjati število teh celic. Cepljenja z živimi virusnimi cepivi je treba odložiti, dokler se število celic B pri dojenčku ne povrne na normalno raven. O varnosti in časovni shemi cepljenja se je treba pogovoriti z dojenčkovim zdravnikom (glejte poglavje 4.6).

Lupusni nefritis (LN)

Okužbe

Zdravilo Gazyvaro se ne sme uporabljati, če je prisotna aktivna okužba, pri odločanju o uporabi zdravila Gazyvaro pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb pa je potrebna previdnost. Med zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro in po njem se lahko pojavijo resne bakterijske, glivične in nove ali reaktivirane virusne okužbe. Poročali so o okužbah s smrtnim izidom.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gazyvaro je treba pri vseh bolnikih opraviti presejalni test za virus hepatitisa B (HBV). To mora obsegati vsaj določitev stanja HBsAg in stanja HBcAb. To je mogoče dopolniti z drugimi ustreznimi označevalci v skladu z lokalnimi smernicami. Bolnikov z aktivnim hepatitisom B se ne sme zdraviti z zdravilom Gazyvaro. Bolnike s pozitivnim izvidom serološkega testiranja na hepatitis B je treba spremljati in zdraviti v skladu z lokalnimi zdravstvenimi standardi za preprečevanje reaktivacije hepatitisa.

Nevtropenija

Med zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro so poročali o hudi in življenje ogrožajoči nevtropeniji, vključno s febrilno nevtropenijo. Bolnike, pri katerih se pojavi nevtropenija, je treba skrbno spremljati z rednimi laboratorijskimi testi, dokler se stanje ne izboljša. Če je zdravljenje potrebno, ga je treba izvajati v skladu z lokalnimi smernicami, pri čemer je treba razmisliti o uporabi granulocitne kolonije stimulirajočih faktorjev (G-CSF). Vse znake sočasne okužbe je treba ustrezno zdraviti.

Reakcije, povezane z infuzijo

Pri bolnikih z LN so se z infuzijo povezane reakcije pojavile predvsem med infundiranjem prvih 1000 mg. Z infuzijo povezane reakcije so bile na splošno blage (1. stopnja) do zmerne (2. stopnja) in jih je bilo mogoče obvladati s počasnejšim infundiranjem ali začasno prekinitvijo infundiranja (glejte Obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo). Poročali pa so tudi o hudih (3. stopnja) in življenje ogrožajočih (4. stopnja) reakcijah, povezanih z infuzijo, ki so zahtevale simptomatsko zdravljenje. Za informacije o profilaksi glejte poglavje 4.2.

Bolniki ne smejo prejeti nadaljnjih infuzij zdravila Gazyvaro, če se pri njih pojavijo:

- akutni, življenje ogrožajoči simptomi na dihalih,
- z infuzijo povezana reakcija 4. stopnje (tj. življenje ogrožajoča) ali
- ponovna z infuzijo povezana reakcija 3. stopnje (podaljšana/ponovna) (po ponovnem začetku prve infuzije ali med katero od nadaljnjih infuzij).

Bolnike z obstoječimi boleznimi srca ali pljuč je treba skrbno spremljati ves čas infundiranja in v obdobju po njem. Med intravenskimi infuzijami zdravila Gazyvaro se lahko pojavi hipotenzija. Zato je treba razmisliti o prekinitvi antihipertenzivnega zdravljenja 12 ur pred vsakim infundiranjem zdravila Gazyvaro, med njim ter prvo uro po aplikaciji. Bolnike z akutnim tveganjem za hipertenzivno krizo je treba oceniti glede koristi in tveganj prekinitve zdravljenja z antihipertenzivnim zdravilom.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

O PML so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Gazyvaro zaradi KLL in/ali FL (glejte poglavje 4.8), pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Gazyvaro med LN pa med študijami, nadzorovanimi s placebom, ni poročil. Na diagnozo PML je treba pomisliti pri vsakem bolniku, pri katerem se pojavijo novonastale nevrološke manifestacije ali spremembe že obstoječih. Simptomi PML so nespecifični in se lahko razlikujejo glede na prizadet možganski predel. Pogosti so motorični simptomi s prizadetostjo kortikospinalnega trakta (npr. mišična šibkost, paraliza in senzorične motnje), senzorične nepravilnosti, cerebelarni simptomi in izpadi vidnega polja. Pojavijo se lahko nekateri znaki ali simptomi, ki veljajo za "kortikalne" (npr. afazija ali vizualno-prostorska dezorientiranost). Ocenjevanje PML med drugim vključuje posvetovanje z nevrologom, magnetnoresonančno slikanje možganov in lumbalno punkcijo (testiranje cerebrospinalnega likvorja na DNA virusa John Cunningham). Zdravljenje z zdravilom Gazyvaro je treba med preiskavo potencialne PML prekiniti in v primeru potrjene PML trajno prekiniti. Razmisliti je treba tudi o prekinitvi ali zmanjšanju sočasne kemoterapije ali imunosupresivnega zdravljenja. Bolnika je treba napotiti k nevrologu za oceno in zdravljenje PML.

Imunizacija

Varnost imunizacije z živimi ali oslabljenimi virusnimi cepivi po zdravljenju z zdravilom Gazyvaro ni raziskana, zato cepljenje z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem in do okrevanja celic B ni priporočljivo.

Izpostavljenost obinituzumabu in utero in cepljenje dojenčkov z živimi virusnimi cepivi

Zaradi možnega zmanjšane števila celic B pri dojenčkih mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene zdravilu Gazyvaro, je treba pri dojenčkih preverjati število teh celic. Cepljenja z živimi virusnimi cepivi je treba odložiti, dokler se število celic B pri dojenčku ne povrne na normalno raven. O varnosti in času cepljenja se je treba pogovoriti z dojenčkovim zdravnikom (glejte poglavje 4.6).

Starejši bolniki

Varnost in učinkovitost zdravila Gazyvaro pri bolnikih z LN, starejših od 65 let, nista bili dokazani.

Okvara ledvic

Varnost in učinkovitost zdravila Gazyvaro pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) nista bili dokazani.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja med zdravili niso izvedli. Izvedli pa so nekaj podštudij medsebojnega delovanja med zdravili za zdravilo Gazyvaro z bendamustinom, CHOP, fludarabinom in ciklofosfamidom (FC) in klorambucilom.

Tveganja za medsebojno delovanje z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili ni mogoče izključiti.

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Obinituzumab ni substrat, zaviralec ali induktor citokroma P450 (CYP450), encimov uridindifosfat-glukuroniltransferaze (UGT) ali prenašalcev, kakršen je P-glikoprotein. Zato ni pričakovati farmakokinetičnih medsebojnih delovanj z zdravili, ki se presnavljajo s temi encimskimi sistemi.

Sočasno dajanje zdravila Gazyvaro ni imelo vpliva na farmakokinetiko bendamustina, FC, klorambucila ali posameznih učinkovin v CHOP. Dodatno ni bilo vidnih učinkov bendamustina, FC, klorambucila ali CHOP na farmakokinetiko zdravila Gazyvaro.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Zaradi imunosupresivnega učinka obinituzumaba cepljenje z živimi virusnimi cepivi ni priporočljivo med zdravljenjem in do okrevanja celic B (glejte poglavje 4.4).

Kombinacija obinituzumaba s klorambucilom, bendamustinom, CHOP ali CVP lahko poveča tveganje za nevтроpenijo (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 18 mesecev po zaključku zdravljenja z zdravilom Gazyvaro.

Nosečnost

Študija sposobnosti razmnoževanja na opicah cynomolgus ni pokazala znakov embriofetalne toksičnosti ali teratogenih učinkov, ugotovila pa je popolno odsotnost (zmanjšanje števila) limfocitov B pri potomstvu. Število celic B se je pri potomstvu normaliziralo in imunološko delovanje obnovilo v 6 mesecih po rojstvu. Koncentracija obinutuzumaba v serumu pri potomcih 28. dan po porodu je bila podobna kot pri materah, koncentracija v mleku istega dne pa je bila zelo majhna, kar kaže, da obinutuzumab prehaja skozi placento (glejte poglavje 5.3). Podatkov o uporabi obinutuzumaba pri nosečnicah ni. Zdravila Gazyvaro se pri nosečnicah ne sme uporabljati, razen če možna korist odtehta možno tveganje.

Zaradi farmakoloških lastnosti zdravila je mogoče v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo pričakovati zmanjšanje števila celic B pri dojenčkih. Pri dojenčkih mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene zdravilu Gazyvaro, je treba razmisliti o odložitvi cepljenja z živimi virusnimi cepivi, dokler se število celic B pri dojenčku ne vrne na normalne vrednosti (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se obinutuzumab izloča v materino mleko (glejte poglavje 5.3).

Človeški imunoglobulin podvrste G (IgG) se izloča v materino mleko; možnost za absorpcijo in škodljivi vpliv pri dojenčku ni znan. Ženskam je zato treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro prenehajo dojit in naj ne dojijo še 18 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Gazyvaro.

Plodnost

Pri živalih niso izvedli specifičnih študij za oceno vpliva obinutuzumaba na plodnost. V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, ki so jih opravili na opicah cynomolgus, niso ugotovili neželenih učinkov na reproduktivne organe samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Gazyvaro ne vpliva ali pa ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Reakcije, povezane z infuzijo, so med prvim infundiranjem zdravila Gazyvaro zelo pogoste. Bolnikom, pri katerih se pojavijo z infuzijo povezani simptomi, je treba naročiti, naj ne upravljajo vozil ali strojev, dokler simptomi ne minejo.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so predstavljeni ločeno za onkološki indikaciji (kronična limfocitna levkemija in folikularni limfom) in za indikacijo lupusni nefritis.

Kronična limfocitna levkemija (KLL) in folikularni limfom (FL)

Povzetek varnostnih značilnosti

Neželene učinke iz kliničnih preskušanj so ugotovili med indukcijskim in vzdrževalnim zdravljenjem ter spremljanjem indolentnega ne-Hodgkinovega limfoma (iNHL), vključno s folikularnim limfomom (FL); zdravljenjem in spremljanjem KLL v treh ključnih kliničnih študijah:

- BO21004/CLL11 (n = 781): bolniki s predhodno nezdravljeno KLL
- BO21223/GALLIUM (n = 1390): bolniki s predhodno nezdravljenim iNHL (86 % bolnikov je imelo FL)
- GAO4753g/GADOLIN (n = 409): bolniki z iNHL (81 % bolnikov je imelo FL), ki se na zdravljenje z rituksimabom ali shemo, ki je vključevala rituksimab, niso odzvali ali jim je bolezen med ali v 6 mesecih po takšnem zdravljenju napredovala.

V teh preskušanjih so proučevali zdravilo Gazyvaro v kombinacijah s klorambucilom pri KLL in bendamustinom, CHOP ali CVP, čemur je sledilo vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Gazyvaro, pri iNHL. V študijah BO21223/GALLIUM in GAO4753g/GADOLIN so bili vključeni bolniki z iNHL, vključno s FL. Da bi zagotovili kar najbolj celovite varnostne informacije, je bila analiza neželenih učinkov, predstavljenih v nadaljevanju, izvedena na celotni študijski populaciji (tj. iNHL).

Preglednica 10 povzema vse neželene učinke, vključno s tistimi iz ključnih študij (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN), ki so se pojavili z večjo incidenco (razlika $\geq 2\%$), v primerjavi s skupino, ki je prejela ustrezno primerjalno zdravilo v vsaj eni od ključnih študij:

- bolniki s KLL, ki so prejeli kombinacijo zdravila Gazyvaro in klorambucila, v primerjavi s klorambucilom samim ali rituksimabom in klorambucilom (študija BO21004/CLL11),
- bolniki s predhodno nezdravljenim iNHL, ki so prejeli kombinacijo zdravila Gazyvaro in kemoterapije (bendamustin, CHOP, CVP), ki ji je pri odzivnih bolnikih sledilo vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Gazyvaro, v primerjavi s kombinacijo rituksimaba in kemoterapije, ki ji je pri odzivnih bolnikih sledilo vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom (študija BO21223/GALLIUM),
- bolniki z iNHL, ki se na zdravljenje z rituksimabom ali shemo, ki je vključevala rituksimab, niso odzvali ali jim je bolezen med ali v 6 mesecih po takšnem zdravljenju napredovala in so prejeli kombinacijo zdravila Gazyvaro in bendamustina, čemur je pri nekaterih bolnikih sledilo vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Gazyvaro, v primerjavi z bendamustinom samim (študija GAO4753g/GADOLIN).

V preglednici 10 so navedene najvišje incidence neželenih učinkov (vseh stopenj in stopenj 3-5), ki so jih poročali v kateri koli od treh študij.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 10. Povzetek neželenih učinkov, zabeleženih pri bolnikih[#], ki so prejeli zdravilo Gazyvaro + kemoterapijo*

Organski sistem Pogostnost	Vse stopnje zdravilo Gazyvaro + kemoterapija* (KLL, iNHL), sledi Gazyvaro za vzdrževalno zdravljenje (iNHL)	3. do 5. stopnja [†] zdravilo Gazyvaro + kemoterapija* (KLL, iNHL), sledi Gazyvaro za vzdrževalno zdravljenje (iNHL)
Infekcijske in parazitske bolezni		
zelo pogosti	okužba zgornjih dihal, sinuzitis [§] , okužba sečil, pljučnica [§] , herpes zoster [§] , nazofaringitis	
pogosti	herpes ustne votline, rinitis, faringitis, okužba pljuč, gripa	okužba sečil, pljučnica, okužba pljuč, okužba zgornjih dihal, sinuzitis, herpes zoster
občasni	reaktivacija hepatitisa B	nazofaringitis, rinitis, gripa, herpes uste votline
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		
pogosti	ploščatocelični karcinom kože, bazalnocelični karcinom	ploščatocelični karcinom kože, bazalnocelični karcinom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
zelo pogosti	nevtropenija [§] , trombocitopenija, anemija, levkopenija	nevtropenija, trombocitopenija
pogosti	febrilna nevtropenija	anemija, levkopenija, febrilna nevtropenija
občasni	diseminirana intravaskularna koagulacija ^{##}	
Presnovne in prehranske motnje		

Organski sistem Pogostnost	Vse stopnje zdravilo Gazyvaro + kemoterapija* (KLL, iNHL), sledi Gazyvaro za vzdrževalno zdravljenje (iNHL)	3. do 5. stopnja[†] zdravilo Gazyvaro + kemoterapija* (KLL, iNHL), sledi Gazyvaro za vzdrževalno zdravljenje (iNHL)
pogosti	sindrom razpada tumorja, hiperurikemija, hipokaliemija	sindrom razpada tumorja, hipokaliemija
občasni		hiperurikemija
Psihiatrične motnje		
zelo pogosti	nespečnost	
pogosti	depresija, tesnoba	
občasni		nespečnost, depresija, tesnoba
Bolezni živčevja		
zelo pogosti	glavobol	
pogosti		glavobol
neznana	progresivna multifokalna levkoencefalopatija	
Srčne bolezni		
pogosti	atrijska fibrilacija	atrijska fibrilacija
Žilne bolezni		
pogosti	hipertenzija	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
zelo pogosti	kašelj [§]	
pogosti	nazalna kongestija, rinoreja, orofaringealna bolečina	
občasni		kašelj, orofaringealna bolečina
Bolezni prebavil		
zelo pogosti	diareja, zaprtost [§]	
pogosti	dispepsija, hemoroidi, gastrointestinalne perforacije	diareja
občasni		zaprtost, hemoroidi
Bolezni kože in podkožja		
zelo pogosti	alopecija, srbečica	
pogosti	ekcem	
občasni		srbečica
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
zelo pogosti	artralgija [§] , bolečina v hrbtu, bolečina v okončinah	
pogosti	mišično-skeletna bolečina v prsni koši, bolečina v kosteh	bolečina v okončinah
občasni		artralgija, bolečina v hrbtu, mišično-skeletna bolečina v prsni koši, bolečina v kosteh
Bolezni sečil		
pogosti	dizurija, urinarna inkontinenca	
občasni		dizurija, urinarna inkontinenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
zelo pogosti	zvišana telesna temperatura, astenija, utrujenost	
pogosti	bolečina v prsni koši	zvišana telesna temperatura, astenija, utrujenost
občasni		bolečina v prsni koši
Bolezni imunskega sistema		
redki	sindrom sproščanja citokinov ^{**}	
Preiskave		
pogosti	zmanjšanje števila belih krvnih celic, zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje telesne mase	zmanjšanje števila belih krvnih celic, zmanjšanje števila nevtrofilcev
občasni	hipogamaglobulinemija	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti postopkov		

Organski sistem Pogostnost	Vse stopnje zdravilo Gazyvaro + kemoterapija* (KLL, iNHL), sledi Gazyvaro za vzdrževalno zdravljenje (iNHL)	3. do 5. stopnja[†] zdravilo Gazyvaro + kemoterapija* (KLL, iNHL), sledi Gazyvaro za vzdrževalno zdravljenje (iNHL)
zelo pogosti	reakcije, povezane z infuzijo	reakcije, povezane z infuzijo

[#] Poročana je samo največja pogostnost, opažena v preskušanjih (v študijah BO21004: predhodno nezdravljena KLL, BO21223: predhodno nezdravljen napredovali iNHL in GAO4753g: rituksimab pri refraktarnem iNHL)

^{##} V kliničnih študijah in v obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gazyvaro, poročali o diseminirani intravaskularni koagulaciji (DIK), vključno s smrtnimi dogodki (glejte poglavje 4.4)

[†] Incidenca nobenega neželenega učinka 5. stopnje se med skupinama v študiji ni razlikovala za $\geq 2\%$

* Kemoterapija: klorambucil pri KLL; bendamustin, CHOP, CVP pri iNHL, vključno s FL

[§] Opažen tudi med vzdrževalnim zdravljenjem z vsaj 2 % večjo incidenco v skupini, zdravljeni z zdravilom Gazyvaro (BO21223)

^{**} Na podlagi izpostavljenosti v kliničnih študijah pri FL in KLL

Profil neželenih učinkov pri bolnikih s FL je bil v obeh študijah skladen s celokupno populacijo iNHL.

Opis izbranih neželenih učinkov

V spodnjih poglavjih navedene incidence, ki se nanašajo na iNHL, so najvišje incidence neželenih učinkov, ki so jih poročali ali iz ene ali iz druge ključne študije (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Študija MO40597 je bila namenjena oceni varnostnega profila kratkotrajne infuzije (približno 90-minutne), aplicirane od 2. cikla dalje pri bolnikih s predhodno nezdravljenim FL (glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti).

Reakcije, povezane z infuzijo

Simptomi, povezani z infuzijsko reakcijo, o katerih so poročali najpogosteje ($\geq 5\%$), so bili navzea, bruhanje, diareja, glavobol, omotica, utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura, hipotenzija, zardevanje, hipertenzija, tahikardija, dispneja in nelagodnje v prsnem košu. Poročali so tudi o respiratornih simptomih, kot so bronhospazem, vnetje grla in žrela, sopenje in edem grla, ter o srčnih težavah, kot je atrijska fibrilacija (glejte poglavje 4.4).

Kronična limfocitna levkemija

Incidenca reakcij, povezanih z infuzijo, je bila večja s kombinacijo zdravila Gazyvaro in klorambucila kot s kombinacijo rituksimaba in klorambucila. Incidenca reakcij, povezanih z infuzijo, je bila 66-% med infundiranjem prvih 1000 mg zdravila Gazyvaro (20 % bolnikov je imelo reakcijo, povezano z infuzijo od 3. do 4. stopnje). V celoti so se pri 7 % bolnikov pojavile reakcije, povezane z infuzijo, ki so povzročile prenehanje uporabe zdravila Gazyvaro. Incidenca reakcij, povezanih z infuzijo, je bila med nadaljnjimi infundiranjem z drugim 1000-mg odmerkom 3-%, pozneje pa 1-%. Po infundiranju prvih 1000 mg v 1. ciklu ni bilo več opisanih reakcij, povezanih z infuzijo od 3. do 5. stopnje.

Pri bolnikih, ki so prejeli priporočene ukrepe za preprečitev reakcij, povezanih z infuzijo, kot je opisano v poglavju 4.2, je to zmanjšalo incidenco reakcij, povezanih z infuzijo, vseh stopenj. Pogostnost reakcij, povezanih z infuzijo, 3. do 4. stopnje (ki se je pojavila pri relativno majhnem številu bolnikov) je bila podobna pred in po uvedbi ukrepov za blažitev.

Indolentni ne-Hodgkinov limfom, vključno s folikularnim limfomom

Reakcije, povezane z infuzijo, 3. do 4. stopnje so se pojavile pri 12 % bolnikov. Skupna incidenca reakcij, povezanih z infuzijo, je bila v 1. ciklu večja v skupini, ki je prejela kombinacijo zdravila Gazyvaro in kemoterapije, kot v primerjalni skupini. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gazyvaro in kemoterapijo, je bila incidenca reakcij, povezanih z infuzijo, največja 1. dan in se je z nadaljnjimi infundirani postopoma zmanjševala. Ta trend zmanjševanja se je nadaljeval med vzdrževalnim zdravljenjem s samim z zdravilom Gazyvaro. V nadaljnjih infundiranjih po 1. ciklu je bila incidenca reakcij, povezanih z infuzijo, med zdravilom Gazyvaro in ustreznim primerjalnim zdravilom primerljiva. Skupno je imelo 4 % bolnikov reakcijo, povezano z infuzijo, ki je vodila k prekinitvi zdravljenja z zdravilom Gazyvaro.

Kratkotrajna infuzija pri bolnikih s folikularnim limfomom

V študiji MO40597, ki je ocenjevala varnost kratkotrajne infuzije, je večji delež bolnikov imel reakcijo, povezano z infuzijo katere koli stopnje (10/99 [10,1 %]) v 2. ciklu v primerjavi z deležem tistih, ki so imeli reakcijo, povezano z infuzijo, po standardni infuziji v 2. ciklu v študiji BO21223 (23/529 [4,3 %]); reakcije, povezane z infuzijo, za katere so raziskovalci menili, da so nastopile zaradi katere koli komponente študijskega zdravljenja). Nobeden od bolnikov ni imel reakcije, povezane z infuzijo 3. ali višje stopnje po kratkotrajni infuziji v 2. ciklu v MO40597, 3/529 (0,6 %) so imeli reakcijo, povezano z infuzijo 3. ali višje stopnje v 2. ciklu v študiji BO21223. Simptomi in znaki reakcij, povezanih z infuzijo, so bili podobni v obeh študijah. Reakcije, povezane z infuzijo, opažene v študiji MO40597/GAZELLE, so povzete v preglednici 11.

Preglednica 11. Študija MO40597/GAZELLE kratkotrajna infuzija: Reakcije, povezane z infuzijo^a, po ciklih (populacija, v kateri so ocenili varnost)

Stopnja CTCAE	C1 skupno (standardna infuzija)	C1 ^b po dnevih				C2 ^c	C3	C4	C5	C6	C7	Vsi indukcijski cikli
		1. dan	2. dan ^d	8. dan	15. dan							
vse stopnje	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. ali višja stopnja	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 = cikel; CTCAE = enotna terminološka merila za poimenovanje neželenih dogodkov (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

^a Reakcija, povezana z infuzijo, je definirana kot kateri koli dogodek, ki se je pojavil med ali v 24 urah po končani infuziji študijskega zdravljenja in za katerega je raziskovalec ocenil, da je povezan z eno od komponent zdravljenja.

^b C1 vključuje tri infuzije s standardno hitrostjo infundiranja, aplicirane v tedenskih intervalih

^c Bolniki so prejeli kratkotrajno infuzijo od C2 naprej. Imenovalec pri C2 in naslednjih ciklih predstavlja število bolnikov, ki so prejeli kratkotrajno infuzijo v tistem ciklu.

^d Bolniki, zdravljeni z bendamustinom v 1. ciklu 2. dan.

Nevtropenija in okužbe

Kronična limfocitna levkemija

Incidenca nevtropenije je bila s kombinacijo zdravila Gazyvaro in klorambucila večja (41 %) kot s kombinacijo rituksimaba in klorambucila; nevtropenija je minila sama od sebe ali po uporabi granulocitne kolonije stimulirajočih faktorjev. Incidenca okužb je bila s kombinacijo zdravila Gazyvaro in klorambucila 38-% in s kombinacijo rituksimaba in klorambucila 37-% (neželene učinke od 3. do 5. stopnje so zabeležili pri 12 % bolnikov v prvi skupini in 14 % v drugi skupini, učinkov s smrtnim izidom pa je bilo v obeh skupinah < 1 %). Poročali so tudi o primerih dolgotrajne nevtropenije (2 % s kombinacijo zdravila Gazyvaro in klorambucila, 4 % s kombinacijo rituksimaba in klorambucila) in primerih pozno nastale nevtropenije (16 % s kombinacijo zdravila Gazyvaro in klorambucila in 12 % s kombinacijo rituksimaba in klorambucila) (glejte poglavje 4.4).

Indolentni ne-Hodgkinov limfom, vključno s folikularnim limfomom

Pri kombinaciji zdravila Gazyvaro in bendamustina je bila incidenca nevtropenije 1. do 4. stopnje (50 %) večja kot pri primerjalni skupini; tveganje je bilo večje med fazo indukcije. Incidenca podaljšane nevtropenije je bila 3 % in zakasnjene nevtropenije 8 %. Incidenca okužb je bila v skupini, zdravljeni z zdravilom Gazyvaro in kemoterapijo, 81 % (neželene učinke 3. do 5. stopnje so zabeležili pri 22 % bolnikov, o učinku s smrtnim izidom pa so poročali pri 3 % bolnikov). Bolniki, ki so prejeli profilakso G-CSF, so imeli manjši delež okužb 3. do 5. stopnje (glejte poglavje 4.4).

Kratkotrajna infuzija pri bolnikih s folikularnim limfomom

V študiji MO40597, ki je ocenjevala varnost kratkotrajne infuzije, so o nevtropeniji kot neželenem učinku poročali pri višjem deležu bolnikov (69/113 [61,1 %]) v primerjavi s študijo BO21223, v kateri so bolniki prejeli infuzijo s standardno hitrostjo (247/595 [41,5 %]), upošteva celoten čas indukcije. Mediana in obseg vrednosti števila nevtrofilcev sta bila podobna v obeh študijah v vseh časovnih točkah. O febrilni nevtropeniji so poročali pri podobnem deležu bolnikov v študijah MO40597 (6/113 [5,3 %]) in BO21223 (31/595 [5,2 %]). O okužbi so poročali manj pogosto v MO40597 (45/113 [39,8 %]) kot v BO21223 (284/595 [47,7 %]).

Trombocitopenija in hemoragični dogodki

Kronična limfocitna levkemija

Incidenca trombocitopenije je bila s kombinacijo zdravila Gazyvaro in klorambucila večja kot s kombinacijo rituksimaba in klorambucila (16 % v primerjavi s 7 %), še zlasti v prvem ciklu. Akutna trombocitopenija (nastala v 24 urah po infundiranju zdravila Gazyvaro) se je pojavila pri 4 % bolnikov, zdravljenih s kombinacijo zdravila Gazyvaro in klorambucila (glejte poglavje 4.4). Celotna incidenca krvavitev je bila v skupini z zdravilom Gazyvaro podobna kot v skupini z rituksimabom. Število krvavitev s smrtnim izidom je bilo med skupinama uravnoteženo, a vsi dogodki med prejemniki zdravila Gazyvaro so se pojavili v 1. ciklu. O dogodkih trombocitopenije 5. stopnje niso poročali. Jasne povezanosti med trombocitopenijo in krvavitvami niso ugotovili.

Indolentni ne-Hodgkinov limfom, vključno s folikularnim limfomom

Incidenca trombocitopenije je bila 15 %. Trombocitopenija se je pogosteje pojavljala v 1. ciklu v skupini, zdravljeni z zdravilom Gazyvaro in kemoterapijo. Trombocitopenijo, ki se je pojavila med ali v 24-ih urah po končanem infundiranju (akutno trombocitopenijo), so bolj pogosto opazili v skupini bolnikov, zdravljeni z zdravilom Gazyvaro in kemoterapijo, kot v primerjalni skupini. Incidenca hemoragičnih dogodkov je bila med zdravljenima skupinama podobna. Hemoragični dogodki so se pojavili pri 12 % bolnikov, hemoragični dogodki 3. do 5. stopnje pa pri 4 % bolnikov. Hemoragični dogodki s smrtnim izidom so se pojavili pri manj kot 1 % bolnikov, nobeden od neželenih učinkov s smrtnim izidom pa se ni pojavil v 1. ciklu.

Kratkotrajna infuzija pri bolnikih s folikularnim limfomom

V študiji MO40597, ki je ocenjevala varnost kratkotrajne infuzije, so o trombocitopeniji kot neželenem učinku poročali pri višjem deležu bolnikov (21/113 [28,6 %]) v primerjavi s študijo BO21223, v kateri so bolniki prejeli infuzijo s standardno hitrostjo (63/595 [10,6 %]), upošteva celoten čas indukcije. Mediana in obseg vrednosti števila trombocitov sta bila podobna v obeh študijah v vseh časovnih točkah. Nobeden od dogodkov trombocitopenije v MO40597 ni bil povezan s krvavitvijo.

Lupusni nefritis

Povzetek varnostnih značilnosti

V združenih podatkih iz s placebom nadzorovanih študij pri 200 bolnikih z lupusnim nefritisom, zdravljenih z zdravilom Gazyvaro, so bili najpogostejše opaženi neželeni učinki zdravila okužba zgornjih dihal (29 %), COVID-19 (22,5 %) in okužba sečil (21 %).

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, nevedeni v preglednici 12, temeljijo na združenih podatkih o varnosti zdravila iz dveh kliničnih študij pri bolnikih z lupusnim nefritisom razreda III ali IV po ISN/RPS 2003, s sočasnimi razredom V ali brez njega, do 76. tedna:

- REGENCY (CA41705): študija faze III, ki je vključevala 136 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Gazyvaro in standardno terapijo, ki je vključevala mofetilmikofenolat (MMF) in kortikosteroide.
- NOBILITY (WA29748): študija faze II, ki je vključevala 64 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Gazyvaro in standardno terapijo z MMF/mikofenolno kislino in kortikosteroidi.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 12. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gazyvaro + standardno terapijo* za LN

Organski sistem Pogostnost	Vse stopnje	Stopnje 3–5
Infekcijske in parazitske bolezni		
zelo pogosti	okužba zgornjih dihal, okužba z virusom COVID-19, okužba sečil, bronhitis	
pogosti	pljučnica, herpes simpleks	okužba z virusom COVID-19, okužba sečil, pljučnica
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		
zelo pogosti	reakcija, povezana z infuzijo	
pogosti		reakcija, povezana z infuzijo
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
zelo pogosti	nevtropenija	
pogosti		nevtropenija
Preiskave		
zelo pogosti	znižana raven imunoglobulinov M v krvi**	

*mofetilmikofenolat (MMF) in kortikosteroidi

**Kategorija pogostosti je določena iz laboratorijskih vrednosti, zbranih kot del rutinskega laboratorijskega spremljanja v kliničnih preskušanjih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

O okužbah so poročali pri 72,0 % bolnikov v skupini z zdravilom Gazyvaro v primerjavi z 61,7 % bolnikov v skupini s placebom. Okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so bile okužbe zgornjih in spodnjih dihal. O okužbah stopnje 3-5 so poročali pri 11,5 % bolnikov v skupini z zdravilom Gazyvaro v primerjavi z 9,8 % bolnikov v skupini s placebom. O okužbah s smrtnim izidom so poročali pri 1 % bolnikov v skupini z zdravilom Gazyvaro v primerjavi z 0,5 % bolnikov v skupini s placebom (glejte poglavje 4.4).

Nevtropenija

O nevtropeniji in z njo povezanih dogodkih so poročali pri 14,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Gazyvaro, in pri 6,2 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. O nevtropeniji stopnje 3-4 so poročali pri 7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Gazyvaro, v primerjavi z 0,5 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. Večina primerov nevtropenije in z njo povezanih dogodkov je izzvenela/se izboljšala spontano ali z uporabo granulocitne kolonije stimulirajočih faktorjev (glejte poglavje 4.4).

Reakcije, povezane z infuzijo

O reakcijah, povezanih z infuzijo, so poročali pri 13,5 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Gazyvaro, in pri 10,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. V obeh skupinah so bile reakcije, povezane z infuzijo, pretežno stopnje 1-2 in so se pojavile med prvo infuzijo/po prvi infuziji. O reakcijah, povezanih z infuzijo, stopnje 3-4 so poročali pri 1,5 % bolnikov v skupini z zdravilom Gazyvaro v primerjavi z 0,5 % bolnikov v skupini s placebom. Vsi dogodki stopnje 3-4 so se pojavili med prvo infuzijo/po prvi infuziji. Incidenca in resnost z infuzijo povezanih reakcij sta se z naslednjimi infuzijami zmanjšali (glejte poglavje 4.4).

V študiji REGENCY so najpogostejši znaki/simptomi reakcij, povezanih z infuzijo, vključevali glavobol, navzeo in bruhanje. V študiji NOBILITY sta bila najpogostejša simptoma reakcij, povezanih z infuzijo, pireksija in tahikardija.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Kronična limfocitna levkemija

V ključni študiji BO21004/CLL11 je bilo 46 % (156 od 336) bolnikov s KLL, zdravljenih s kombinacijo zdravila Gazyvaro in klorambucila, starih 75 let ali več (mediana starosti je bila 74 let). Ti bolniki so imeli več resnih neželenih učinkov in neželenih učinkov, ki so povzročili smrt, kot bolniki, mlajši od 75 let.

Indolentni ne-Hodkinov limfom, vključno s folikularnim limfomom

V ključnih študijah (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) pri iNHL je bilo pri bolnikih, starih 65 let ali več, več resnih neželenih učinkov in neželenih učinkov, ki so povzročili ukinitve zdravljenja ali smrt, kot pri bolnikih, mlajših od 65 let.

Okvara ledvic

Kronična limfocitna levkemija

V ključni študiji BO21004/CLL11 je imelo zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) 27 % (90 od 336) bolnikov, zdravljenih s kombinacijo zdravila Gazyvaro in klorambucila. Ti bolniki so imeli več resnih neželenih učinkov in neželenih učinkov, ki so povzročili smrt, kot bolniki z

očistkom kreatinina ≥ 50 ml/min (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2). Bolniki z očistkom kreatinina < 30 ml/min so bili iz študije izključeni (glejte poglavje 5.1).

Indolentni ne-Hodgkinov limfom, vključno s folikularnim limfomom

V ključnih študijah (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) pri iNHL je imelo 5 % bolnikov (35 od 698) in 7 % bolnikov (14 od 204), zdravljenih z zdravilom Gazyvaro, zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min). Ti bolniki (samo bolniki iz študije BO21223) so imeli več resnih neželenih učinkov, neželenih učinkov 3. do 5. stopnje in neželenih učinkov, ki so povzročili ukinitve zdravljenja, kot bolniki z očistkom kreatinina ≥ 50 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Bolniki z očistkom kreatinina < 40 ml/min so bili iz študij izključeni (glejte poglavje 5.1).

Lupusni nefritis

Analiza populacijske farmakokinetike ($n = 196$) zdravila Gazyvaro je pokazala, da očistek kreatinina ne vpliva na farmakokinetiko obinutuzumaba pri bolnikih z LN. Pri bolnikih z blago (očistek kreatinina $60 - < 90$ ml/min, $n = 45$) ali zmerno (očistek kreatinina $30 - < 60$ ml/min, $n = 17$) okvaro ledvic je farmakokinetika obinutuzumaba podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Varnost in učinkovitost zdravila Gazyvaro pri bolnikih s hudo okvaro ledvic nista uradno preučeni.

Dodatne informacije o varnosti iz izkušenj v kliničnih študijah

Poslabšanje obstoječih srčnih bolezni

Med zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro so se pri bolnikih s KLL in NHL pojavili primeri motenj srčnega ritma (npr. atrijska fibrilacija in tahiaritmije), angine pektoris, akutnega koronarnega sindroma, akutnega miokardnega infarkta in srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4). Ti dogodki se lahko pojavijo kot del reakcij, povezanih z infuzijo, in so lahko smrtni.

Laboratorijske nepravilnosti

Kmalu po prvi infuziji zdravila Gazyvaro so pri KLL opažali prehodno zvišanje jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaze [AST], alanin-aminotransferaze [ALT], alkalne fosfataze).

Glede na združene podatke pri bolnikih z LN iz študij, nadzorovanih s placebom, je zdravljenje z obinutuzumabom privedlo do zmanjšanja celokupnih imunoglobulinov, predvsem zaradi zmanjšanja IgM.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih študij pri človeku ni izkušenj s prevelikim odmerjanjem. V kliničnih študijah zdravila Gazyvaro so uporabili odmerke od 50 mg do (in vključno) 2000 mg na infuzijo. Incidenca in izrazitost neželenih učinkov, opisanih v teh študijah, po vsem sodeč nista odvisni od odmerka.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba infundiranje nemudoma prekiniti ali ga upočasniti, bolnika pa natančno nadzorovati. Razmisliti je treba o rednih kontrolah števila krvnih celic in tveganja za okužbe med obdobjem, ko je število celic B zmanjšano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01FA03

Mehanizem delovanja

Obinutuzumab je rekombinantno, humanizirano in glikoinženirsko obdelano monoklonsko protitelo proti CD20 tipa II izotipa IgG1. Je specifično usmerjeno na zunajcelično zanko transmembranskega antigena CD20 na površini nemalignih in malignih pre-B in zrelih B-limfocitov, ne pa na krvotvorne matične celice, celice pro-B, zrele plazmatke ali druga normalna tkiva. Glikoinženirska obdelava dela Fc obinutuzumabu v primerjavi s protitelesi, ki niso glikoinženirsko obdelana, poveča afiniteto za receptorje FcγRIII na imunskih efektorskih celicah, kakršne so naravne celice ubijalke (NK - natural killer cells), makrofagi in monociti.

V predkliničnih študijah je obinutuzumab induciral neposredno celično smrt in je posredoval od protiteles odvisno celično citotoksičnost (ADCC - antibody dependent cellular cytotoxicity) in od protiteles odvisno celično fagocitozo (ADCP - antibody dependent cellular phagocytosis) s privabljanjem FcγRIII-pozitivnih imunskih efektorskih celic. Poleg tega obinutuzumab *in vivo* posreduje nizko stopnjo od komplementa odvisne citotoksičnosti (CDC - complement dependent cytotoxicity). V primerjavi s protitelesi tipa I je za obinutuzumab, ki je protitelo tipa II, značilna močnejša neposredna indukcija celične smrti s sočasnim zmanjšanjem CDC pri ekvivalentnem odmerku. Za obinutuzumab, ki je glikoinženirsko protitelo, je pri ekvivalentnem odmerku značilna močnejša ADCC in ADCP kot pri protitelesih, ki niso glikoinženirsko obdelana. V živalskih modelih obinutuzumab močno zmanjša število celic B in deluje protitumorsko.

V ključni klinični študiji pri bolnikih s KLL (BO21004/CLL11) je imelo 91 % (40 od 44) ocenljivih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Gazyvaro, na koncu obdobja zdravljenja odsotnost celic B (opredeljeno kot število celic B CD19+ < 0,07 x 10⁹/l); ta odsotnost se je ohranila v prvih 6 mesecih spremljanja. Okrevanje celic B so opazili v 12 do 18 mesecih spremljanja pri 35 % (14 od 40) bolnikov brez napredujoče bolezni in pri 13 % (5 od 40) z napredujočo boleznijo.

V ključni klinični študiji pri bolnikih z iNHL (GAO4753/GADOLIN) je imelo 97 % (171 od 176) ocenljivih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Gazyvaro, na koncu obdobja zdravljenja odsotnost celic B; ta odsotnost se je ohranila pri 97 % (61 od 63) bolnikov več kot 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila. Okrevanje celic B so opazili v 12 do 18 mesecih spremljanja pri 11 % (5 od 46) ocenljivih bolnikov.

V ključni klinični študiji pri bolnikih z LN (CA41705/REGENCY) je imelo po 4 tednih 99,2 % (127 od 128) bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti in ki so se zdravili z zdravilom Gazyvaro, zmanjšano število celic B (opredeljeno kot število celic B CD19+ < 10 celic/μl), po 76 tednih pa je imelo zmanjšano število celic B 95 % (117 od 123) bolnikov. Zmanjšanje števila naivnih celic B, spominskih B in plazmoblastov/plazemskih celic v krvnem obtoku so opazili do 4. tedna in je ostalo nizko do 76. tedna po začetku zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

Kronična limfocitna levkemija

Mednarodna, multicentrična, odprta, randomizirana, dvostopenjska klinična študija faze III s tremi skupinami (BO21004/CLL11) za preučitev učinkovitosti in varnosti kombinacije zdravila Gazyvaro in klorambucila (G-Clb) v primerjavi s kombinacijo rituksimaba in klorambucila (R-Clb) ter s klorambucilom (Clb) je bil izvedena pri bolnikih s še nezdravljeno KLL in komorbidnimi stanji.

Pred vključitvijo so morali imeti bolniki potrjeno KLL CD20+ in zadostiti enemu ali obema meriloma za sočasne bolezni: oceno komorbidnosti (CIRS) več kot 6 ali zmanjšano delovanje ledvic z očistkom kreatinina < 70 ml/min. Bolniki z nezadostnim delovanjem jeter (jetrni testi 3. stopnje po National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (AST, ALT > 5 x zgornje normalne meje > 2 tedna; bilirubin > 3 x zgornje normalne meje) in delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) so bili izključeni. Prav tako so bili izključeni bolniki, ki so imeli oceno okvare enega ali več posameznih organov/organskih sistemov 4. stopnje po definiciji CIRS (izključujoč organske sisteme oči, ušesa, nos, žrelo in grlo).

Skupno 781 bolnikov so randomizirali v razmerju 2:2:1 na prejetje kombinacije zdravila Gazyvaro in klorambucila, kombinacije rituksimaba in klorambucila ali samega klorambucila. Faza 1a je primerjala kombinacijo zdravila Gazyvaro in klorambucila s samim klorambucilom pri 356 bolnikih, 2. faza pa kombinacijo zdravila Gazyvaro in klorambucila s kombinacijo rituksimaba in klorambucila pri 663 bolnikih.

Večina bolnikov je zdravilo Gazyvaro dobila intravensko kot začetni odmerek 1000 mg, uporabljen 1., 8. in 15. dan prvega cikla zdravljenja. Za zmanjšanje deleža reakcij, povezanih z infuzijo, je bila sprejeta sprememba in 140 bolnikov je dobilo prvi odmerek zdravila Gazyvaro v 2 dneh (1. dan [100 mg] in 2. dan [900 mg]) (glejte poglavji 4.2 in 4.4). V vseh nadaljnjih ciklih zdravljenja (2. do 6. cikel) so bolniki dobili 1000 mg zdravila Gazyvaro samo 1. dan. Klorambucil so dobivali peroralno v odmerku 0,5 mg/kg telesne mase 1. in 15. dan v vseh ciklih zdravljenja (od 1. do 6.).

Demografski podatki in izhodiščne značilnosti so bili med skupinama dobro uravnoteženi. Večina bolnikov je bila belcev (95 %) in 61 % je bilo moških. Mediana starosti je bila 73 let in 44 % oseb je bilo starih 75 let ali več. Izhodiščno je imelo 22 % stadij A po Binetu, 42 % stadij B po Binetu in 36 % stadij C po Binetu.

Mediana ocena komorbidnosti je bila 8 in 76 % vključenih bolnikov je imelo oceno komorbidnosti nad 6. Mediana ocenjenega očistka kreatinina je bila 62 ml/min in 66 % vseh bolnikov je imelo očistek kreatinina < 70 ml/min. 42 % vključenih bolnikov je imelo hkrati očistek kreatinina < 70 ml/min in oceno komorbidnosti > 6. 34 % bolnikov je bilo vključenih le zaradi ocene komorbidnosti in 23 % le zaradi okvare delovanja ledvic.

Najpogosteje zabeležena sočasna bolezenska stanja (z uporabo meje 30 % ali več) po organskih sistemih MedDRA so bila: žilne bolezni (73 %), srčne bolezni (46 %), bolezni prebavil (38 %), presnovne in prehranske motnje (40 %), bolezni sečil (38 %), bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva (33 %).

Rezultati učinkovitosti za bolnike s še nezdravljeno KLL so povzeti v preglednici 13. Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja brez napredovanja bolezni in celokupnega preživetja prikazujejo slike od 1 do 4.

Preglednica 13. Povzetek o učinkovitosti iz študije BO21004/CLL11

	Faza 1a		2. faza	
	klorambucil n = 118	zdravilo Gazyvaro + klorambucil n = 238	rituksimab + klorambucil n = 330	zdravilo Gazyvaro + klorambucil n = 333
	Mediani čas opazovanja 22,8 meseca ^g		Mediani čas opazovanja 18,7 meseca ^g	
Primarni opazovani dogodek				
PFS po raziskovalčevi oceni (PFS-INV)^a				
Število (%) bolnikov z dogodkom	96 (81,4 %)	93 (39,1 %)	199 (60,3 %)	104 (31,2 %)
Mediani čas do dogodka (meseci)	11,1	26,7	15,2	26,7
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
Vrednost p (stratificirani log-rang test ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Ključni sekundarni opazovani dogodki				
PFS po oceni IRC (PFS-IRC)^a				
Število (%) bolnikov z dogodkom	90 (76,3 %)	89 (37,4 %)	183 (55,5 %)	103 (30,9 %)
Mediani čas do dogodka (meseci)	11,2	27,2	14,9	26,7
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
Vrednost p (stratificirani log-rang test ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Delež odgovora ob koncu zdravljenja				
Število bolnikov, vključenih v analizo	118	238	329	333
Odzivni bolniki (%)	37 (31,4 %)	184 (77,3 %)	214 (65,0 %)	261 (78,4 %)
Neodzivni bolniki (%)	81 (68,6 %)	54 (22,7 %)	115 (35,0 %)	72 (21,6 %)
Razlika v deležu odgovora (95-% IZ)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
Vrednost p (test hi-kvadrat)	< 0,0001		0,0001	
Število popolnoma odzivnih ^c (%)	0 (0,0 %)	53 (22,3 %)	23 (7,0 %)	69 (20,7 %)
Molekularna remisija na koncu zdravljenja^d				
Število bolnikov, vključenih v analizo	90	168	244	239
MRD-negativni ^e (%)	0 (0 %)	45 (26,8 %)	6 (2,5 %)	61 (25,5 %)
MRD-pozitivni ^f (%)	90 (100 %)	123 (73,2 %)	238 (97,5 %)	178 (74,5 %)
Razlika v deležih MRD (95-% IZ)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Preživetje brez dogodka				
Število (%) bolnikov z dogodkom	103 (87,3 %)	104 (43,7 %)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Mediani čas do dogodka (meseci)	10,8	26,1	14,3	26,1
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
Vrednost p (stratificirani log-rang test ^b)	< 0,0001		< 0,0001	

	Faza 1a		2. faza	
	klorambucil n = 118	zdravilo Gazyvaro + klorambucil n = 238	rituksimab + klorambucil n = 330	zdravilo Gazyvaro + klorambucil n = 333
	Mediani čas opazovanja 22,8 meseca ^g		Mediani čas opazovanja 18,7 meseca ^g	
Čas do novega antilevkemičnega zdravljenja				
Število (%) bolnikov z dogodkom	65 (55,1 %)	51 (21,4 %)	86 (26,1 %)	55 (16,5 %)
Mediani čas do dogodka (mesece)	14,8	ND	30,8	ND
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
Vrednost p (stratificirani log-rang test ^b)	< 0,0001		< 0,0018	
Celokupno preživetje				
Število (%) bolnikov z dogodkom	57 (48,3 %)	93 (39,1 %)	147 (44,5 %)	121 (36,3 %)
Mediani čas do dogodka (mesece)	66,7	ND	73,1	ND
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
Vrednost p (stratificirani log-rang test ^b)	0,0196		0,0245	

IRC: odbor za neodvisni pregled, PFS: preživetje brez napredovanja bolezni, IZ: interval zaupanja, MRD (*Minimal Residual Disease*): minimalna rezidualna bolezen, ND = ni dosežen.

^a Opredeljeno kot čas od randomizacije do prvega pojava napredovanja, recidiva ali smrti zaradi kakršnega koli vzroka po raziskovalčevi oceni.

^b Stratificirani glede na izhodiščni stadij po Binetu.

^c Vključuje 11 bolnikov v skupini G-Clb s popolnim odgovorom in nepopolnim okrevanjem kostnega mozga.

^d Kri in kostni mozeg skupaj.

^e MRD-negativnost je opredeljena kot rezultat pod 0,0001.

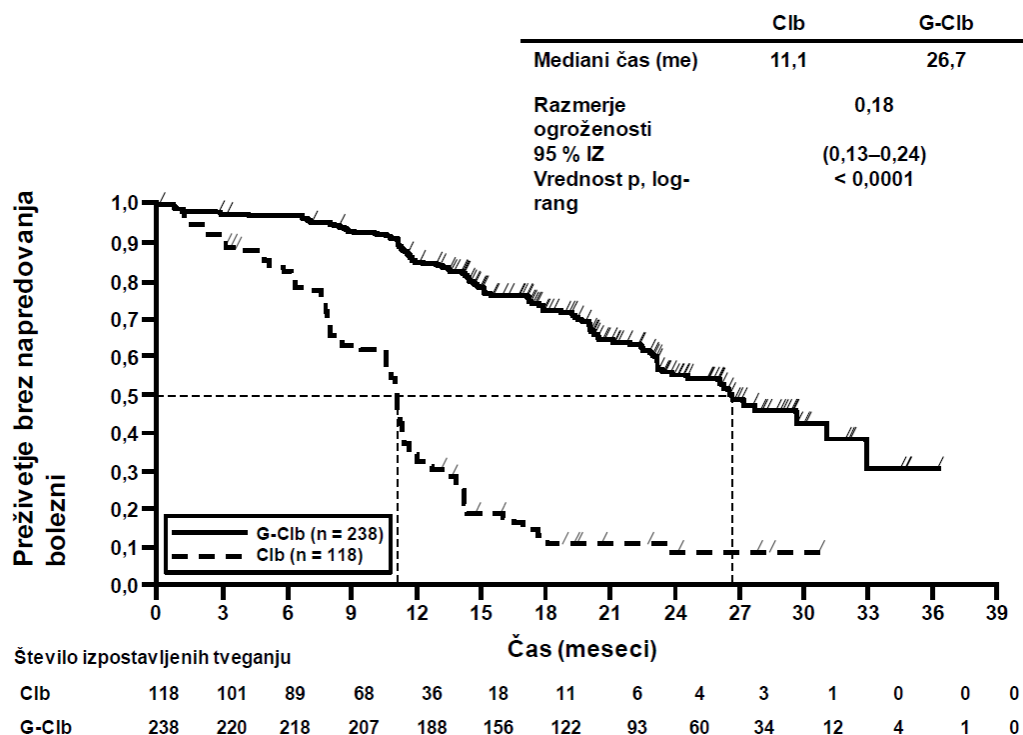
^f Vključuje MRD-pozitivne bolnike in bolnike, pri katerih je bolezen napredovala ali so umrli pred koncem zdravljenja.

^g Mediani čas opazovanja celokupnega preživetja ustreza medianemu času opazovanja v fazi 1a 62,5 meseca in medianemu času opazovanja v 2. fazi 59,4 meseca.

Rezultati analiz podskupin

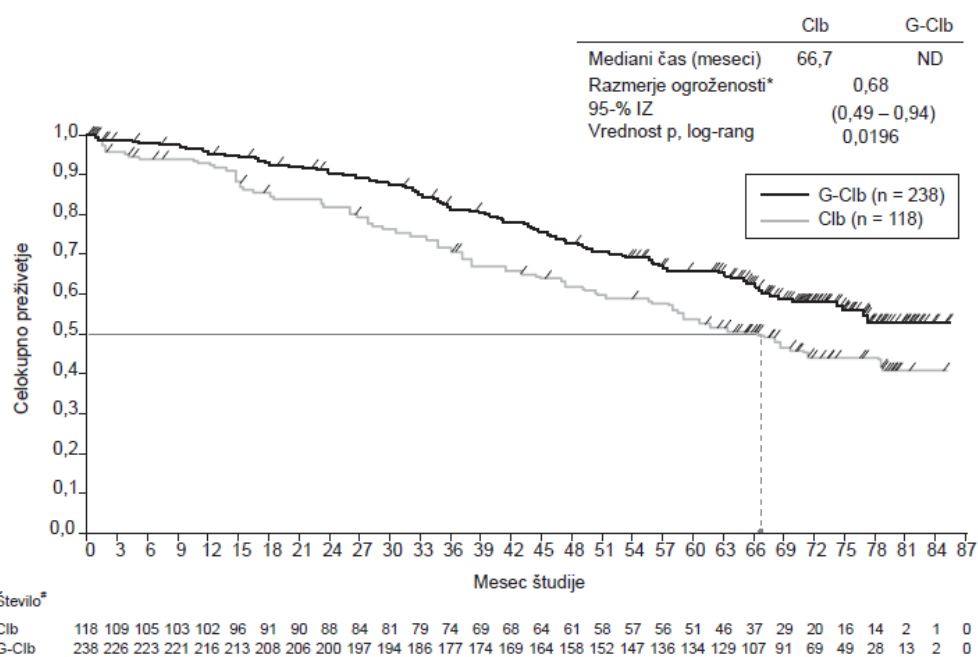
Rezultati analize preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) po podskupinah (tj. spol, starost, stadij po Binetu, očistek kreatinina, ocena CIRS, beta2-mikroglobulin, stanje IGVH, kromosomske nepravilnosti, izhodiščno število limfocitov) so se skladali z rezultati, ugotovljenimi v celotni populaciji z-namenom-zdravljenja. Tveganje za napredovanje bolezni ali za smrt je bilo v skupini, ki je prejela zdravilo Gazyvaro in klorambucil, v vseh podskupinah manjše kot v skupinah, ki so prejemale ali rituksimab in klorambucil ali samo klorambucil, razen v podskupini bolnikov z delecijo 17p. V majhni podskupini bolnikov z delecijo 17p so opazili le pozitiven trend v primerjavi s Clb (razmerje ogroženosti = 0,42, $p = 0,0892$); v primerjavi s R-Clb pa koristi niso opazili. Po podskupinah je zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali za smrt segalo od 92 % do 58 % v skupini, ki je prejela zdravilo Gazyvaro in klorambucil v primerjavi s klorambucilom samim in od 72 % do 29 % v skupini, ki je prejela zdravilo Gazyvaro in klorambucil v primerjavi s skupino, ki je prejela rituksimab in klorambucil.

Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po raziskovalčevi oceni za fazo 1a pri bolnikih s KLL (študija BO21004/CLL11)



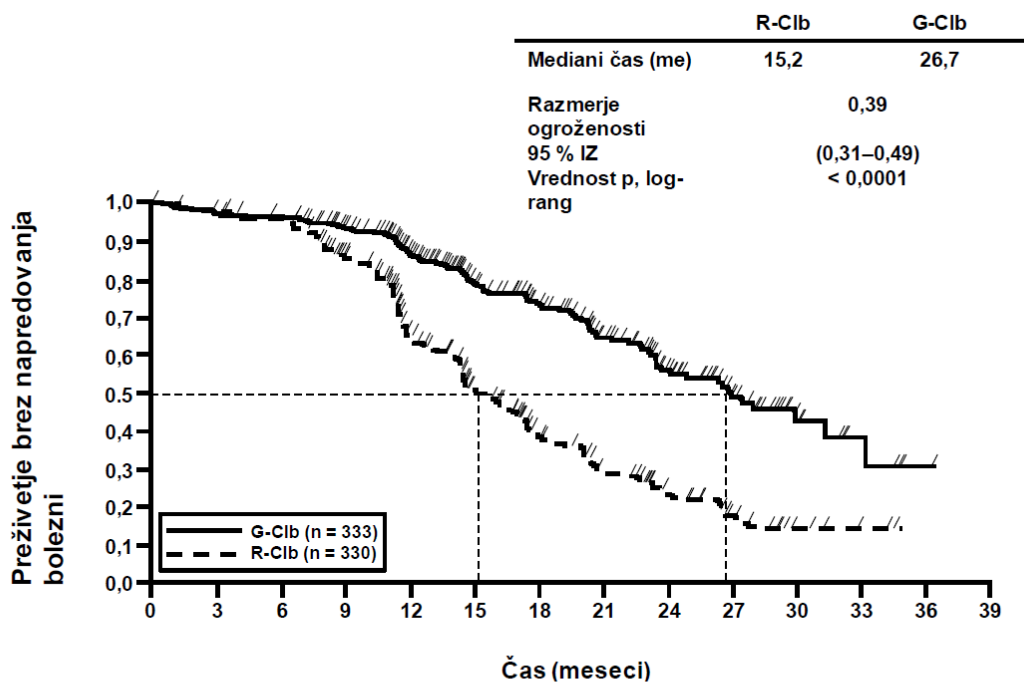
IZ, interval zaupanja

Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja za fazo 1a pri bolnikih s KLL (študija BO21004/CLL11)



IZ, interval zaupanja; ND, ni dosežen
 *Stratificirani glede na izhodiščni stadij po Binetu
 *Število izpostavljenih tveganju

Slika 3. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po raziskovalčevi oceni za 2. fazo pri bolnikih s KLL (študija BO21004/CLL11)

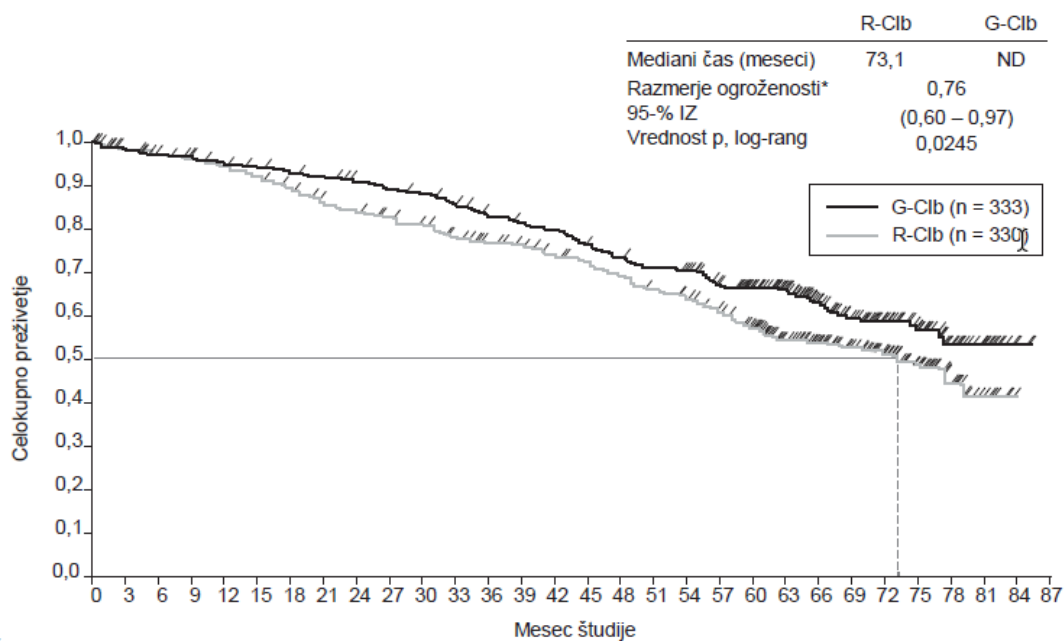


Število izpostavljenih tveganju

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

IZ, interval zaupanja

Slika 4. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja za 2. fazo pri bolnikih s KLL (študija BO21004/CLL11)



Število*

R-Clb	330	320	314	309	303	295	283	268	263	255	248	236	227	222	212	204	197	187	178	116	147	112	96	80	64	40	22	7	0	0
G-Clb	333	316	310	305	299	295	290	286	279	274	270	260	250	245	239	228	220	212	206	188	171	144	108	91	69	49	28	13	2	0

IZ, interval zaupanja; ND, ni dosežen

*Stratificirani glede na izhodišni stadij po Binetu

*Število izpostavljenih tveganju

Kakovost življenja

Ocena z vprašalnikoma QLQC30 in QLQ-CLL-16, opravljena med zdravljenjem, ni na nobeni podlestvici pokazala bistvenih razlik. Podatkov iz obdobja spremljanja je malo, še zlasti za skupino, ki je dobivala samo klorambucil. Vendar do zdaj med spremljanjem niso ugotovili pomembnih razlik v kakovosti življenja.

Ocene kakovosti življenja, specifične za utrujenost med obdobjem zdravljenja, ne kažejo statistično značilne razlike; to kaže, da dodatek zdravila Gazyvaro shemi s klorambucilom bolnikom ne poveča utrujenosti.

Folikularni limfom

Predhodno nezdravljen folikularni limfom (študija BO21223/GALLIUM)

V odprti, multicentrični, randomizirani klinični študiji faze III (BO21233/GALLIUM) so ocenjevali 1202 bolnikov s predhodno nezdravljenim napredovalim (obsežna bolezen stadija II, stadij III/IV) folikularnim limfomom gradusa 1–3a. Bolniki s folikularnim limfomom gradusa 3b so bili iz študije izključeni. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 na prejemanje zdravila Gazyvaro (n = 601) ali rituksimaba (n = 601) v kombinaciji s kemoterapijo (bendamustin, CHOP ali CVP), čemur je pri bolnikih s popolnim ali delnim odgovorom sledilo vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Gazyvaro ali rituksimabom.

Zdravilo Gazyvaro so dajali v obliki intravenske infuzije v odmerku 1000 mg 1., 8. in 15. dan 1. cikla zdravljenja in 1. dan nadaljnjih ciklov zdravljenja. Skupno so dali šest ciklov zdravila Gazyvaro (vsakih 28 dni) v kombinaciji s šestimi cikli bendamustina ali osem ciklov zdravila Gazyvaro (vsakih 21 dni) v kombinaciji s šestimi cikli CHOP ali osmimi cikli CVP. Zdravilo Gazyvaro so aplicirali pred kemoterapijo. Če so v kombinaciji z zdravilom Gazyvaro uporabili bendamustin, so ga aplicirali intravensko v odmerku 90 mg/m²/dan 1. in 2. dan vsakega cikla zdravljenja (cikli 1-6). Za CHOP in CVP so uporabili standardno odmerjanje. Po 6. ali 8. ciklu v kombinaciji s kemoterapijo so odzivni bolniki prejeli vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Gazyvaro vsaka 2 meseca do napredovanja bolezni ali največ 2 leti.

Demografski podatki in izhodiščne značilnosti populacije bolnikov so bili med zdravljenima skupinama dobro uravnoteženi; mediana starost je bila 59 let, 81 % bolnikov je bilo belcev, 53 % žensk, 79 % jih je imelo rezultat točkovalnika FLIPI ≥ 2 , 7 % bolezni v stadiju II (obsežno), 35 % bolezni v stadiju III in 57 % bolezni v stadiju IV, 44 % je imelo obsežno bolezen (> 7 cm), 34 % izhodiščno vsaj en B-simptom in 97 % izhodiščni status zmogljivosti po ECOG 0-1. Sedeminpetdeset % bolnikov je prejelo bendamustin, 33 % kemoterapijo CHOP in 10 % kemoterapijo CVP.

Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s predhodno nezdravljenim FL so povzeti v preglednici 14. Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni sta prikazani na sliki 5.

Preglednica 14. Povzetek o učinkovitosti pri bolnikih s predhodno nezdravljenim FL iz študije BO21223/študija GALLIUM

	Rituksimab + kemoterapija, nato vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom n = 601	Zdravilo Gazyvaro + kemoterapija, nato vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Gazyvaro n = 601
Primarni opazovani dogodek		
PFS po raziskovalčevi oceni[§] (PFS-INV) primarna analiza		
Število (%) bolnikov z dogodkom	144 (24,0 %)	101 (16,8 %)
RO [95-% IZ]	0,66 [0,51; 0,85]	
Vrednost p (stratificirani log-rang test*)	0,0012	
Ocena 3-letnega PFS [%] [95-% IZ]	73,3 [68,8; 77,2]	80,0 [75,9; 83,6]
Končna analiza PFS-INV^{§§}		
Število (%) bolnikov z dogodkom	244 (40,6 %)	206 (34,3 %)
RO [95-% IZ]	0,77 [0,64; 0,93]	
Vrednost p (stratificirani log-rang test*)	0,0055	
Ocena 3-letnega PFS [%] [95-% IZ]	75,5 [71,8; 78,9]	82,4 [79,0; 85,3]
Ocena 7-letnega PFS [%] [95-% IZ]	55,7 [51,3; 59,9]	63,4 [59,0; 67,4]
Ključni opazovani dogodki		
PFS po oceni IRC (PFS-IRC) primarna analiza		
Število (%) bolnikov z dogodkom	125 (20,8 %)	93 (15,5 %)
RO [95-% IZ]	0,71 [0,54; 0,93]	
Vrednost p (stratificirani log-rang test*)	0,0138	
Čas do naslednjega zdravljenja limfoma[#] primarna analiza		
Število (%) bolnikov z dogodkom	111 (18,5 %)	80 (13,3 %)
RO [95-% IZ]	0,68 [0,51; 0,91]	
Vrednost p (stratificirani log-rang test*)	0,0094	
Primarna analiza celokupnega preživetja[#]		
Število (%) bolnikov z dogodkom	46 (7,7 %)	35 (5,8 %)
RO [95-% IZ]	0,75 [0,49; 1,17] [¶]	
Vrednost p (stratificirani log-rang test*)	0,21 ^{¶¶}	
Končna analiza celokupnega preživetja^{§§}		
Število (%) bolnikov z dogodkom	86 (14,3 %)	76 (12,6 %)
RO [95-% IZ]	0,86 [0,63; 1,18]	
Vrednost p (stratificirani log-rang test*)	0,36	

	Rituksimab + kemoterapija, nato vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom n = 601	Zdravilo Gazyvaro + kemoterapija, nato vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Gazyvaro n = 601
Celokupni odgovor** na koncu indukcije[‡] (raziskovalčeva ocena, CT)[#] primarna analiza		
Odzivni bolniki (%) (CR, PR)	522 (86,9 %)	532 (88,5 %)
Razlika v deležu odgovora (%) [95-% IZ]	1,7 % [-2,1 %; 5,5 %]	
Vrednost p (Cochran-Mantel-Haenszelov test)	0,33	
Popolni odgovor (CR)	143 (23,8 %)	117 (19,5 %)
Delni odgovor (PR)	379 (63,1 %)	415 (69,1 %)

CR: popolni odgovor (complete response); IRC: odbor za neodvisni pregled (Independent Review Committee); RO: razmerje ogroženosti; PFS: preživetje brez napredovanja bolezni; PR: delni odgovor (partial response); IZ: interval zaupanja

* Stratifikacijski dejavniki so bili: režim kemoterapije, rizična skupina FLIPI za folikularni limfom, geografska regija

§ Stopnja značilnosti pri tej vmesni analizi/primarni analizi učinkovitosti: 0,012, presečni datum: 31. januar 2016, mediani čas opazovanja: 34/35 mesecev

§§ Končna analiza, presečni datum 30. julij 2021, mediani čas opazovanja: 94 mesecev

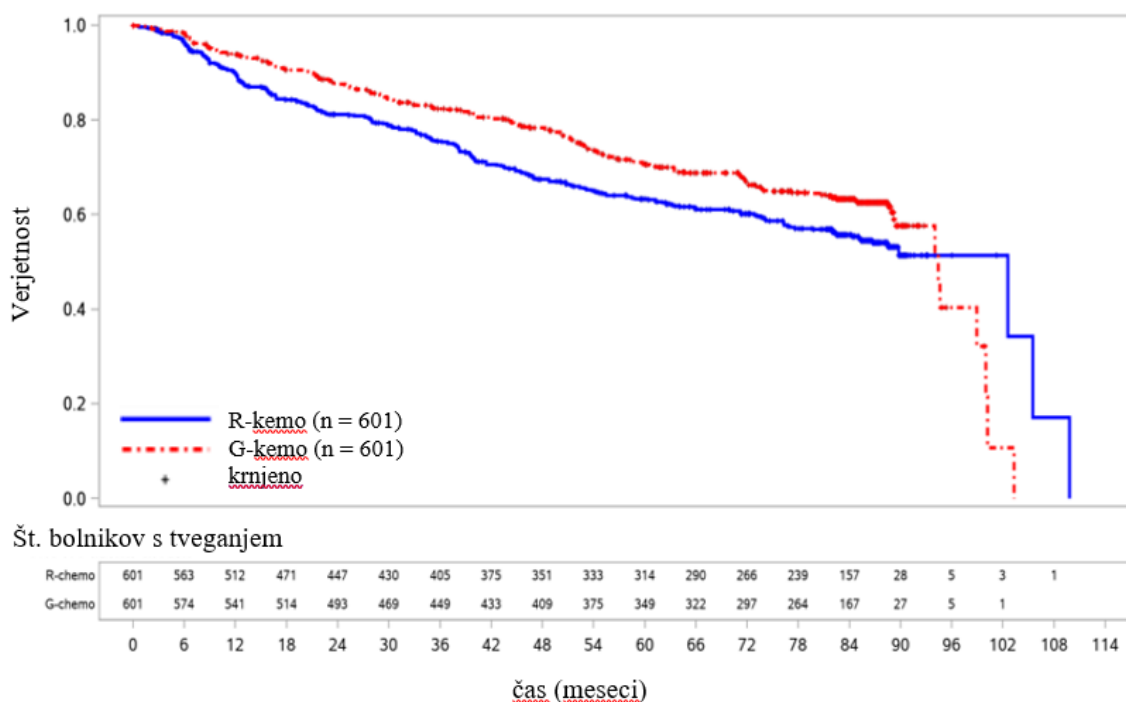
¶ Podatki še niso zreli. Mediana v času analize ni bila dosežena.

Neprilagojeno glede multiplicitete

**Ocenjeno po modificiranem kriteriju Cheson 2007

‡ Konec indukcije = konec faze indukcije, ne vključuje vzdrževanja z monoterapijo

Slika 5. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po raziskovalčevi oceni pri bolnikih s predhodno nezdravljenim FL (študija BO21223/GALLIUM), končna analiza*



R-kemo: rituksimab plus kemoterapija, G-kemo: Gazyvaro plus kemoterapija, RO: razmerje ogroženosti, IZ: interval zaupanja

* Končna analiza, presečni datum 30. julij 2021, mediani čas opazovanja: 94 mesecev

Rezultati analiz podskupin

Rezultati analiz podskupin (neprilagojeni glede multiplicitete) so se na splošno skladali z rezultati, opaženimi v populaciji s FL, kar potrjuje robustnost celokupnega rezultata (primarna analiza, presečni datum 31. januar 2016). Ocenjene podskupine so vključevale IPI, FLIPI, obsežno bolezen, izhodiščne B simptome, stadij Ann Arbor in izhodiščni status zmogljivosti po ECOG. Pri bolnikih z rezultatom točkovalnika FLIPI 0–1 (nizko tveganje) niso opazili razlik med skupino, ki je prejela zdravilo Gazyvaro in kemoterapijo, ter skupino, ki je prejela rituksimab in kemoterapijo (PFS po raziskovalčevi oceni z RO 1,17 (95-% IZ 0,63; 2,19, 40 primerov PFS). Ta podskupina je predstavljala 21 % (253/1202) populacije folikularnega limfoma z namenom zdraviti in je imela 16,3 % (40/245) primerov PFS. Dodatno je bila eksplorativna analiza preživetja brez napredovanja bolezni podskupin po režimih kemoterapije (bendamustin, CHOP, CVP) skladna z rezultati, ki so jih opazili v populaciji, zdravljeni z zdravilom Gazyvaro in kemoterapijo. Ugotovljena razmerja ogroženosti glede na podskupino s kemoterapijo so bila naslednja: CHOP (n = 398): RO 0,77 (95-% IZ: 0,50; 1,20), CVP (n = 118): RO 0,63 (95-% IZ: 0,32; 1,21) in bendamustin (n = 686): RO 0,61 (95-% IZ: 0,43; 0,86).

Izidi po navedbi bolnika

Na podlagi vprašalnika FACT-Lym, uporabljenega med zdravljenjem in obdobjem spremljanja, so se pri bolnikih iz obeh zdravljenih skupin simptomi, povezani z limfomom, klinično pomembno izboljšali, kot določa zvečanje za ≥ 3 točke od izhodišča na podlestvici za limfome, zvečanje za ≥ 6 točk od izhodiščne ocene FACT-Lym TOI in zvečanje za ≥ 7 točk od izhodiščne skupne ocene FACT-Lym. Rezultati uporabnosti, merjeni z vprašalnikom za merjenje uporabnosti EQ-5D, so bili podobni v izhodišču, med zdravljenjem in obdobjem spremljanja. Med zdravljenima skupinama niso opazili pomembnih razlik v zdravstveni kakovosti življenja ali merilih zdravstvenega statusa.

Zaradi odprte zasnove študije je treba izide po navedbi bolnika razlagati previdno.

Bolniki s folikularnim limfomom, ki se niso odzvali na zdravljenje, ali jim je bolezen napredovala med ali v 6 mesecih po zdravljenju z rituksimabom ali shemami z rituksimabom (študija GAO4753g/GADOLIN)

V odprti, multicentrični, randomizirani klinični študiji faze III (GAO4753g/GADOLIN) so ocenili 396 bolnikov z iNHL, ki se niso odzvali na zdravljenje ali jim je bolezen napredovala v 6 mesecih po zadnjem odmerku rituksimaba oz. sheme z rituksimabom (vključno z monoterapijo z rituksimabom v okviru indukcijskega ali vzdrževalnega zdravljenja). Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na prejetje bodisi samega bendamustina (B) (n = 202) bodisi zdravila Gazyvaro v kombinaciji z bendamustinom (G + B) (n = 194) za šest 28-dnevnih ciklov. Bolniki v skupini G + B, ki jim bolezen na koncu indukcije ni napredovala (tj. bolniki s popolnim odgovorom (CR), delnim odgovorom (PR) ali stabilno boleznijo (SD)), so še naprej prejemali vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Gazyvaro enkrat na dva meseca v obdobju dveh let ali do napredovanja bolezni (kar od tega se je zgodilo prej). Bolnike so stratificirali glede na regijo, podvrsto iNHL (folikularni ali nefolikularni), vrsto refraktarnosti na rituksimab (refraktaren na predhodno monoterapijo z rituksimabom ali na rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo) in število predhodnih zdravljenj (≤ 2 ali > 2).

Demografski podatki in izhodiščne značilnosti so bili med zdravljenima skupinama dobro uravnoteženi (mediana starost 63 let, večina je bila belcev [88 %] in moških [58 %]). Večina bolnikov (81 %) je imela folikularni limfom. Mediani čas od prve diagnoze je bil 3 leta in mediano število predhodnih zdravljenj 2 (razpon: od 1 do 10); eno predhodno zdravljenje je prejelo 44 % bolnikov in dve predhodni zdravljenji 34 % bolnikov.

Zdravilo Gazyvaro so dajali v intravenski infuziji v odmerku 1000 mg 1., 8. in 15. dan 1. cikla, 1. dan od 2. do 6. cikla ter, pri bolnikih, ki jim bolezen ni napredovala, enkrat na dva meseca v obdobju dveh let ali do napredovanja bolezni (kar od tega se je zgodilo prej). Bendamustin so dajali intravensko 1. in 2. dan vseh ciklov zdravljenja (od 1. do 6. cikla) v odmerku 90 mg/m²/dan, če je bil uporabljen v kombinaciji z zdravilom Gazyvaro, ali 120 mg/m²/dan, če je bil uporabljen sam. Med bolniki, zdravljenimi z G + B, jih je 79,4 % prejelo vseh šest ciklov zdravljenja; v skupini, ki je prejela B, je bilo takšnih 66,7 %.

Primarna analiza je temeljila na oceni odbora za neodvisni pregled (IRC – Independent Review Committee). Pokazala je statistično značilno 45-% zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt pri bolnikih z iNHL, ki so prejeli G + B in nato vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Gazyvaro, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo bendamustin. Zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt, ki so ga opazili v skupini bolnikov z iNHL, temelji na podskupini bolnikov s FL.

Večina bolnikov v študiji GAO4753g je imela FL (81,1 %). Rezultate učinkovitosti iz primarne analize v populaciji s folikularnim limfomom prikazuje preglednica 15 ter sliki 6 in 8.

11,6 % bolnikov je imelo limfom marginalne cone (MZL – marginal zone lymphoma) in 7,1 % jih je imelo limfom malih limfocitov (SLL – small lymphocytic lymphoma). V populaciji, ki ni imela FL, je bilo razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni po oceni IRC 0,94 [95-% IZ: 0,49; 1,90]. Dokončni zaključki o učinkovitosti pri subpopulacijah z MZL in SLL niso mogoči.

V času končne analize je bil mediani čas opazovanja 45,9 meseca (razpon: 0–100,9 meseca) za bolnike s FL v skupini B in 57,3 meseca (razpon: 0,4–97,6 meseca) za bolnike v skupini G + B, kar predstavlja dodatnih 25,6 meseca medianega spremljanja v skupini B in 35,2 meseca medianega spremljanja v skupini G + B od primarne analize. Pri končni analizi so poročali le končne izide po raziskovalčevi oceni, saj z ocenami IRC niso nadaljevali. Celokupno so bili rezultati učinkovitosti po raziskovalčevi oceni skladni z opaženimi v primarni analizi. Celokupno preživetje pri bolnikih s FL je bilo stabilno z daljšim spremljanjem (glejte sliko 7); RO za tveganje smrti je bilo 0,71 (95-% IZ: 0,51; 0,98).

Preglednica 15. Povzetek primarne analize učinkovitosti pri bolnikih s FL[#] iz študije GAO4753g/GADOLIN

	Bendamustin n = 166	Zdravilo Gazyvaro + bendamustin, nato vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Gazyvaro n = 155
	Mediani čas opazovanja: 20 mesecev	Mediani čas opazovanja: 22 mesecev
<i>Primarni opazovani dogodek v populaciji s FL</i>		
PFS po oceni IRC (PFS-IRC)		
Število (%) bolnikov z dogodkom	90 (54,2 %)	54 (34,8 %)
Mediani čas do dogodka (mesece, 95-% IZ)	13,8 (11,4; 16,2)	ND (22,5; -)
RO (95-% IZ)	0,48 (0,34; 0,68)	
Vrednost p (stratificirani log-rang test*)	< 0,0001	
<i>Sekundarni opazovani dogodki</i>		
PFS po raziskovalčevi oceni (PFS-INV)		
Število (%) bolnikov z dogodkom	102 (61,4 %)	62 (40,0 %)
Mediani čas do dogodka (mesece, 95-% IZ)	13,7 (11,0; 15,5)	29,2 (17,5; -)
RO (95-% IZ)	0,48 (0,35; 0,67)	
Vrednost p (stratificirani log-rang test*)	< 0,0001	

	Bendamustin n = 166	Zdravilo Gazyvaro + bendamustin, nato vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Gazyvaro n = 155
	Mediani čas opazovanja: 20 mesecev	Mediani čas opazovanja: 22 mesecev
Najboljši celokupni odgovor (BOR) (po oceni IRC)[§]		
Število bolnikov, vključenih v analizo	161	153
Bolniki z odgovorom (%) (CR/PR)	124 (77,0 %)	122 (79,7 %)
Razlika v deležu odgovora (95-% IZ)	2,72 (-6,74; 12,18)	
Vrednost p (Cochran-Mantel-Haenszelov test)	0,6142	
Bolniki s popolnim odgovorom (%)	31 (19,3 %)	24 (15,7 %)
Bolniki z delnim odgovorom (%)	93 (57,8 %)	98 (64,1 %)
Stabilna bolezen (%)	18 (11,2 %)	13 (8,5 %)
Trajanje odgovora (DOR) (po oceni IRC)		
Število bolnikov, vključenih v analizo	127	122
Število (%) bolnikov z dogodkom	74 (58,3 %)	36 (29,5 %)
Mediana trajanja (mesece) DOR (95-% IZ)	11,9 (8,8; 13,6)	ND (25,4; -)
RO (95-% IZ)	0,36 (0,24; 0,54)	
Celokupno preživetje (še ni doseženo)		
Število (%) bolnikov z dogodkom	36 (21,7 %)	25 (16,1 %)
Mediani čas do dogodka (mesece)	ND	ND
RO (95-% IZ)	0,71 (0,43; 1,19)	
Vrednost p (stratificirani log-rang test*)	0,1976	

IRC: odbor za neodvisni pregled, PFS: preživetje brez napredovanja bolezni, RO: razmerje ogroženosti, IZ: interval zaupanja,

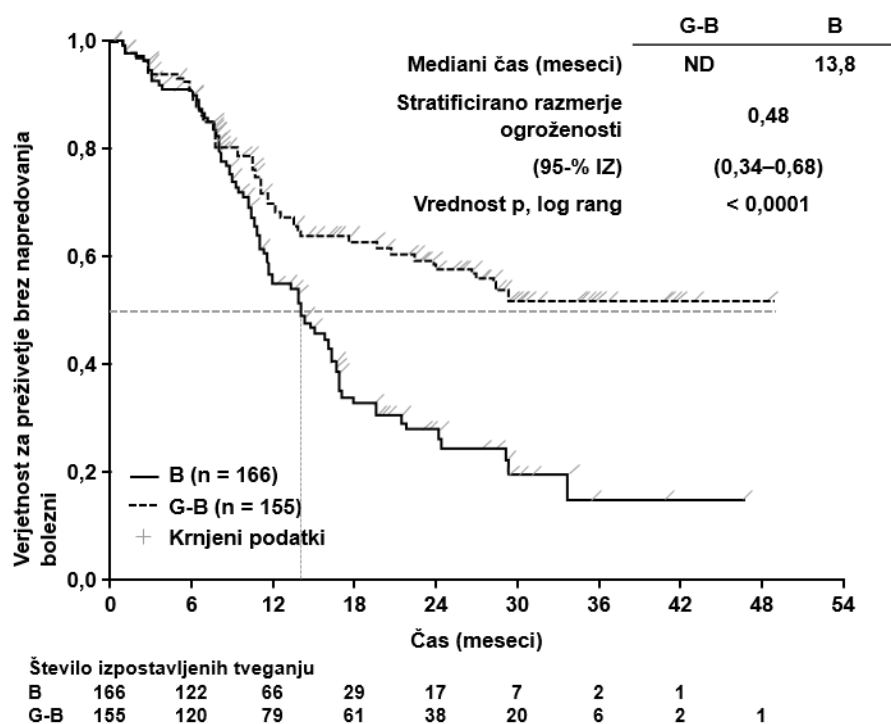
ND = ni doseženo

Bolniki s FL, ki se na zdravljenje z rituksimabom ali shemo, ki je vključevala rituksimab, niso odzvali ali jim je bolezen med ali v 6 mesecih po takšnem zdravljenju napredovala.

*Stratifikacijska dejavnika za analizo sta bila vrsta refraktarnosti (na monoterapijo z rituksimabom oz. na rituksimab + kemoterapijo) in število predhodnih zdravljenj (≤ 2 ali > 2). Stratifikacijski dejavnik v študiji je bila tudi folikularna bolezen v primerjavi z nefolikularno, vendar ta dejavnik ne pride v poštev za analizo podskupin bolnikov s folikularnim limfomom.

§ Najboljši odgovor v 12 mesecih od začetka zdravljenja

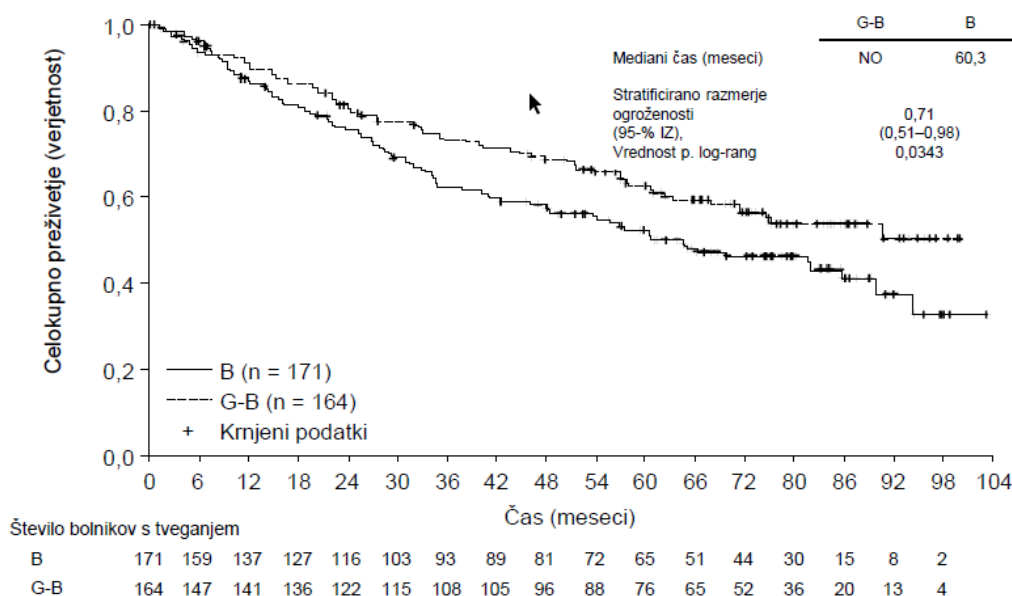
Slika 6. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (po oceni IRC) pri bolnikih s folikularnim limfomom[#] (študija GAO4753g/GADOLIN)



B: bendamustin; G-B: obinituzumab plus bendamustin; IZ: interval zaupanja; ND: ni dosežen

[#] Bolniki s FL, ki se na zdravljenje z rituksimabom ali shemo, ki je vključevala rituksimab, niso odzvali ali jim je bolezen med ali v 6 mesecih po takšnem zdravljenju napredovala.

Slika 7. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja pri bolnikih s folikularnim limfomom v času končne analize (študija GAO4753g/GADOLIN)

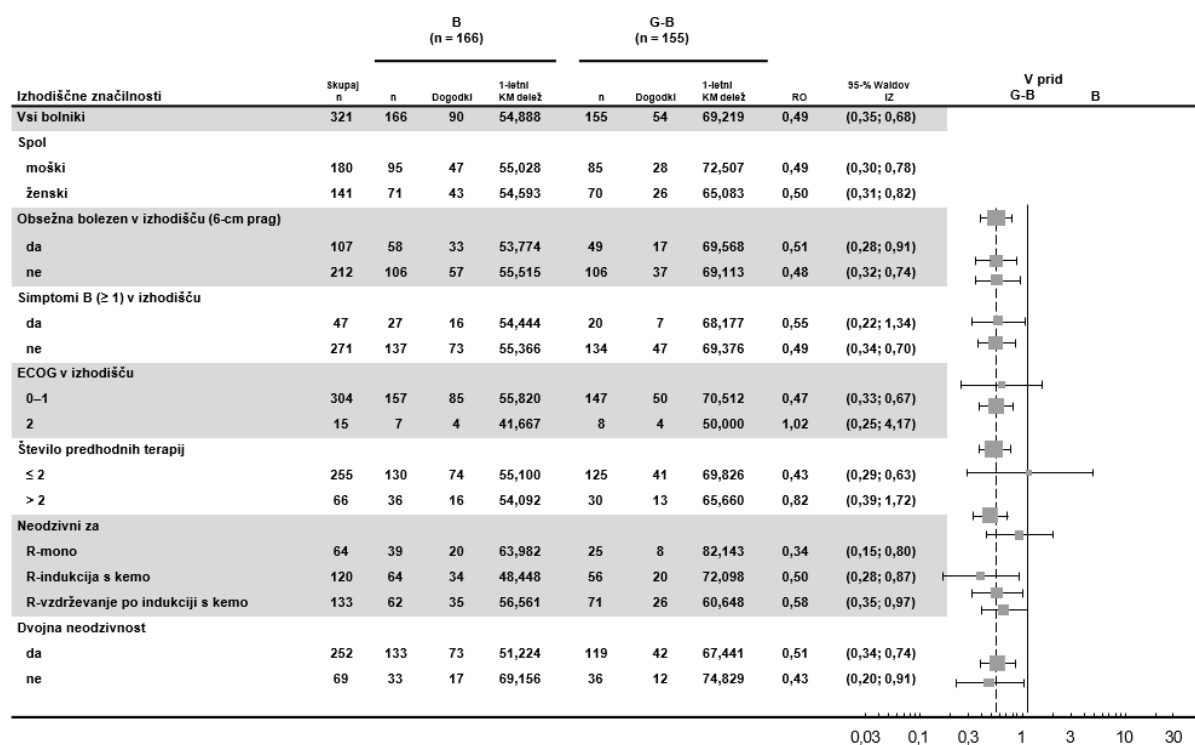


B: bendamustin; G-B: obinituzumab plus bendamustin; NO: ni ocenljivo

Rezultati analiz podskupin

Rezultati analiz podskupin so se na splošno skladali z rezultati v populaciji s FL; to potrjuje robustnost skupnega rezultata.

Slika 8. Preživetje brez napredovanja bolezni (po oceni IRC) po podskupinah bolnikov s folikularnim limfomom** (študija GAO4753g/GADOLIN)



Prikazano je nestratificirano RO. Os x z logaritemsko skalo.

B: bendamustin; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-B: obinutuzumab plus bendamustin; IZ: interval zaupanja;

kemo: kemoterapija; KM: Kaplan-Meier; R-kemo: rituksimab plus kemoterapija; R-mono: monoterapija z rituksimabom;

R-vzdrževanje: vzdrževanje z rituksimabom; RO: razmerje ogroženosti

*Vnaprej opredeljene analize, opravljene v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – intent to treat), so ponovili na populaciji s FL; analiza stanja dvojne refraktarnosti (tj. neodzivnosti ali napredovanja bolezni med ali v 6 mesecih po zadnjem odmerku sheme na podlagi alkilirajočega zdravila) je bila eksplorativna.

Bolniki s FL, ki se na zdravljenje z rituksimabom ali shemo, ki je vključevala rituksimab, niso odzvali ali jim je bolezen med ali v 6 mesecih po takšnem zdravljenju napredovala.

Študija kratkotrajne infuzije MO40597 (GAZELLE)

Varnost hitre (približno 90-minutne) infuzije obinutuzumaba, apliciranega v kombinaciji s CHOP, CVP ali kemoterapijo z bendamustinom so ocenili v multicentrični, odprti študiji z eno skupino pri 113 bolnikih s predhodno nezdravljenim napredovalim folikularnim limfomom (študija MO40597/GAZELLE).

Bolniki so prejeli prvi cikel obinutuzumaba s standardno hitrostjo infundiranja 1., 8. in 15. dan 1. cikla. Bolniki, ki niso imeli neželene reakcije, povezane z infuzijo 3. ali višje stopnje, so od 2. cikla dalje prejeli kratkotrajno infuzijo.

Primarni opazovani dogodek študije je bil delež bolnikov, ki so imeli neželeno reakcijo, povezano z infuzijo 3. ali višje stopnje, v povezavi s kratkotrajno infuzijo med 2. ciklom, med tistimi bolniki, ki so predhodno prejeli 3 aplikacije obinutuzumaba s standardno hitrostjo infundiranja brez reakcije, povezane z infuzijo 3. ali višje stopnje med 1. ciklom.

Med bolniki, ki so v 2. ciklu prejeli kratkotrajno infuzijo, niso opazili reakcij, povezanih z infuzijo 3. ali višje stopnje. Po 2. ciklu je imel en bolnik reakcijo, povezano z infuzijo 3. stopnje (zvišan krvni tlak v 5. ciklu). Glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki.

Izidi po navedbi bolnika

Zaradi odprte zasnove študije je treba izide po navedbi bolnika razlagati previdno. Na podlagi vprašalnika FACT-Lym in indeksne lestvice EQ-5D, uporabljenih med zdravljenjem in obdobjem spremljanja, se je zdravstvena kakovost življenja v ključni študiji na splošno ohranila; med skupinama ni bilo pomembnih razlik. Vendar je pri bolnikih s FL dodatek zdravila Gazyvaro bendamustinu podaljšal čas do poslabšanja zdravstvene kakovosti življenja, merjene z oceno FACT-Lym TOI, za 2,2 meseca (mediana 5,6 meseca z bendamustinom in 7,8 meseca z G + B; RO = 0,83, 95-% IZ: 0,60; 1,13).

Lupusni nefritis

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična študija faze III z vzporednima skupinama (CA41705/REGENCY) je bila izvedena pri bolnikih z lupusnim nefritisom razreda III ali IV po ISN/RPS 2003, s sočasnim LN razreda V ali brez njega, zdravljenih s standardno terapijo, sestavljeno iz mofetilmikofenolata (MMF) in kortikosteroidov.

Bolniki so imeli aktivni ali aktivni/kronični proliferacijski LN razreda III ali IV po ISN/RPS 2003, s sočasnim razredom V ali brez njega, dokazan z ledvično biopsijo, pozitivna protijedrna protitelesa (ANA – positive antinuclear antibody) v trenutni ali v pretekli anamnezi, razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu (UPCR) ≥ 1 g/g in so prejeli vsaj en odmerek pulznega intravenskega metilprednizolona (≥ 250 mg) ali enakovredno zdravljenje za LN v 6 mesecih pred ali med presejanjem.

Bolniki z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² ali bolniki, ki so potrebovali dializo ali presaditev, s sklerozo v > 50 % glomerulov v ledvični biopsiji, bolniki s hitro napredujočim glomerulonefritisom, tisti z znaki aktivne okužbe in tisti, ki so prejeli zdravljenje proti CD20 < 9 mesecev pred presejanjem ali med njim ali so prejeli ciklofosfamid, takrolimus, ciklosporin ali voklosporin v 2 mesecih pred presejanjem ali med njim, so bili izključeni.

Skupno 271 bolnikov so randomizirali v razmerju 1:1 na prejetje zdravila Gazyvaro 1000 mg ali placebo intravensko v kombinaciji z MMF 2–2,5 g/dan in postopnim zmanjševanjem odmerka kortikosteroidov in jih ocenjevali v obdobju 76 tednov. Bolniki, randomizirani na prejetje zdravila Gazyvaro, so bili dodatno randomizirani v razmerju 1:1 na prejetje bodisi zdravila Gazyvaro 1000 mg intravensko na 1. dan ter 2., 24., 26., 50. in 52. teden (1. skupina) ali zdravila Gazyvaro 1000 mg intravensko na 1. dan ter 2., 24., 26. in 52. teden (2. skupina). Skupni podatki o učinkovitosti zdravila Gazyvaro, ki združujejo obe zdravljeni skupini, so prikazani v preglednici 16.

Vsi bolniki so prejeli peroralni prednizon v odmerku 0,5 mg/kg/dan (največ 60 mg/dan) in so ta odmerek prejeli do 2. tedna. Od 15. dne dalje so odmerek prednizona postopno zmanjševali, da so do 24. tedna dosegli ciljni odmerek 5 mg/dan. Od 24. do 80. tedna je bil vzdrževalni odmerek prednizona majhen (5 mg/dan).

Mediana starost bolnikov je bila 31 let, 84,5 % je bilo žensk, 57,6 % je bilo latinskoameriškega porekla, 47,6 % je bilo belcev in 14,8 % je bilo temnopoltih oziroma Afroameričanov. Po razredih ledvične biopsije jih je bilo 39,5 % razvrščenih v razred III, 60,5 % v razred IV in 31,4 % jih je imelo sočasni razred V. Povprečna (SD) eGFR v izhodišču je bila 102,3 ($\pm 30,8$) ml/min/1,73 m². Povprečni (SD) UPCR v izhodišču je bil 3,34 ($\pm 2,87$) mg/mg, 42,2 % bolnikov pa je imelo v izhodišču UPCR ≥ 3 mg/mg. 17 % bolnikov je imelo v izhodišču blago (eGFR 60 - < 90 ml/min/1,73 m²) in 11,4 % zmerno (eGFR 30 - < 60 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic.

Primarno merilo izida je bil delež bolnikov, ki so po 76 tednih dosegli popolni ledvični odziv (CRR – complete renal response), opredeljen kot izpolnjevanje vseh naslednjih meril: UPCR $< 0,5$ g/g; ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR – estimated glomerular filtration rate) ≥ 85 % izhodiščne hitrosti, izračunana po enačbi raziskovalne skupine za epidemiologijo kronične bolezni ledvic iz leta 2009 (CKKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); odsotnost pojava

naslednjih sočasnih dogodkov: rešilno zdravljenje, neuspešnost zdravljenja, smrt ali zgodnja prekinitev študije.

Ključna sekundarna merila izida so vključevala: delež bolnikov, ki so dosegli CRR z uspešnim postopnim zmanjšanjem odmerka prednizona po 76 tednih, delež bolnikov, ki so po 76 tednih dosegli proteinurični odziv in delež bolnikov, pri katerih je do vključno 76. tedna prišlo do smrti ali z ledvicami povezanih dogodkov.

Rezultati

Delež bolnikov z luskusnim nefritisom, ki so dosegli CRR po 76 tednih, je bil pomembno večji (46,4 %) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Gazyvaro v kombinaciji s standardno terapijo, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo v kombinaciji s standardno terapijo (33,1 %). Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 16.

Preglednica 16. Rezultati učinkovitosti pri odraslih z luskusnim nefritisom (REGENCY/CA4170)

	Placebo + standardna terapija[^] (n = 136)	Zdravilo Gazyvaro + standardna terapija[^] (n = 135)
Primarni opazovani dogodek		
CRR po 76 tednih (%)	33,1	46,4
Razlika v zdravljenju (95-% IZ)	13,40 (1,95; 24,84)	
Vrednost p	0,0232	
Sestavni deli CRR:		
UPCR < 0,5	49 (36,0 %)	64 (47,4 %)
eGFR ≥ 85 % izhodiščne	103 (75,7 %)	113 (83,7 %)
Ni pojava sočasnih dogodkov	102 (75,0 %)	120 (88,9 %)
Ključni sekundarni opazovani dogodki		
CRR z uspešnim zmanjševanjem odmerka prednizona po 76 tednih (%)[*]	30,9	42,7
Razlika v zdravljenju (95-% IZ)	11,88 (0,57; 23,18)	
Vrednost p	0,0421	
Proteinurični odziv po 76 tednih (%)[#]	41,9	55,5
Razlika v zdravljenju (95-% IZ)	13,68 (2,01; 25,36)	
Vrednost p	0,0227	

CRR: popolni ledvični odziv; IZ: interval zaupanja; UPCR: razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu; eGFR: ocenjena hitrost glomerulne filtracije

[^]mofetilnikofenolat (MMF) in kortikosteroidi

^{*}CRR po 76 tednih brez postopnega zmanjševanja prednizona za > 7,5 mg/dan ali enakovrednega odmerka od 64. do vključno 76. tedna

[#]UPCR < 0,8 g/g po 76 tednih in brez pojava naslednjih sočasnih dogodkov: rešilno zdravljenje, neuspešnost zdravljenja, smrt ali zgodnja prekinitev študije

Imunogenost

Rezultati preizkusov imunogenosti so zelo odvisni od številnih dejavnikov, vključno s senzitivnostjo in specifičnostjo preizkusa, metodologijo preizkusa, robustnostjo preizkusov za količino zdravila Gazyvaro v obtoku, ravnanjem z vzorcem, časom odvzema vzorca, sočasnimi zdravili in osnovno boleznijo. Zato je lahko primerjava incidence protiteles proti zdravilu Gazyvaro z incidenco protiteles proti drugim zdravilom zavajajoča.

Bolnike s KLL v ključni študiji BO21004/CLL11 so na več časovnih točkah testirali glede protiterapevtskih protiteles (ATA – anti-therapeutic antibodies) proti zdravilu Gazyvaro. Med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Gazyvaro, je bilo po 12 mesecih spremljanja na protiterapevtska protitelesa pozitivnih 8 od 140 bolnikov v randomizirani fazi in 2 od 6 v uvajalni fazi. Nobeden od teh bolnikov ni imel anafilaktične ali preobčutljivostne reakcije, ki bi bila ocenjena kot povezana s protiterapevtskimi protitelesi; tudi klinični odziv ni bil spremenjen.

Pri nobenem bolniku z iNHL se po začetku zdravljenja v študiji GAO4753g/GADOLIN niso razvila protitelesa HAHA (HAHA – Human Anti-Human Antibody). V študiji BO21223/GALLIUM so se pri 1 bolniku od 565 bolnikov (0,2 % od testiranih po začetku zdravljenja) razvila protitelesa HAHA po zaključku indukcije. Čeprav klinični pomen protiteles HAHA ni znan, možne povezave med protitelesi HAHA in kliničnim potekom ni mogoče izključiti.

Pri bolnikih, ki so se v študijah LN zdravili z zdravilom Gazyvaro, so pri skupno 12 od 200 (6 %) kadar koli med študijami zabeležili vsaj en vzorec, pozitiven za ADA. Pri šestih (3 %) preskušanih so vzorce, pozitivne za ADA, zabeležili ob izhodišču. Dva od 6 bolnikov, ki so bili ob izhodišču pozitivni za ADA, sta ves čas študije ostala pozitivna za ADA, 1 je imel en vzorec po izhodišču, ki je bil pozitiven za ADA, pri preostalih 3 bolnikih pa so bili vsi vzorci po izhodišču negativni za ADA. Šest (3 %) bolnikov, pri katerih je bil izhodiščni vzorec negativen za ADA, je imelo po izhodišču pozitiven titer ADA (z zdravljenjem povzročena ADA).

Pri nobenem od 12 bolnikov s pozitivnimi titri ADA v katerem koli obdobju zdravljenja med študijo ni prišlo do reakcij, povezanih z infuzijo, ali anafilaktične ali preobčutljivostne reakcije.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Gazyvaro za vse podskupine pediatrične populacije pri kronični limfocitni levkemiji in folikularnem limfomu (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Gazyvaro za vse podskupine pediatrične populacije pri sistemskem erimatoznem lupusu, vključno z LN (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za analizo farmakokinetičnih podatkov pri 469 bolnikih z indolentnim ne-Hodgkinovim limfomom (iNHL), 342 bolnikih s KLL in 130 bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B (DLBCL) v študijah faze I, II in III, ki so dobivali obinutuzumab sam ali v kombinaciji s kemoterapijo, je bil razvit populacijski farmakokinetični model.

Populacijski farmakokinetični model je bil razvit za analizo farmakokinetičnih podatkov pri 196 bolnikih z LN iz študij faze II in III, ki so prejeli obinutuzumab.

Absorpcija

Obinutuzumab se uporablja intravensko, zato podatek o absorpciji ni relevanten. Raziskav o drugih načinih uporabe niso izvedli. Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela je bila pri bolnikih s KLL po infuziji 1. dan 6. cikla ocenjena mediana C_{max} 465,7 µg/ml in $AUC(\tau)$ 8961 µg•dan/ml, pri bolnikih z iNHL pa je bila ocenjena mediana C_{max} 539,3 µg/ml in $AUC(\tau)$ 10956 µg•dan/ml. Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela pri bolnikih z LN je bila ocenjena mediana vrednosti C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 468 µg/ml, vrednost AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pa je bila 8740 µg•dan/ml.

Porazdelitev

Po intravenski uporabi je volumen porazdelitve centralnega razdelka (2,98 l pri bolnikih s KLL 2,97 l pri bolnikih z iNHL in 2,22 l pri bolnikih z LN) blizu volumna seruma; to kaže, da je porazdelitev v veliki meri omejena na plazmo in intersticijsko tekočino.

Biotransformacija

Presnova obinutuzumaba ni neposredno raziskana. Protitelesa se večinoma odstranijo s katabolizmom.

Izločanje

Očistek obinutuzumaba je bil približno 0,11 l/dan pri bolnikih s KLL in 0,08 l/dan pri bolnikih z iNHL, mediani eliminacijski $t_{1/2}$ pa 26,4 dneva pri bolnikih s KLL in 36,8 dneva pri bolnikih z iNHL. Obinutuzumab se odstranjuje po dveh vzporednih poteh, ki opisujeta očistek: pot linearnega očistka in pot nelinearnega očistka, ki se spreminja v odvisnosti od časa. Med začetnim zdravljenjem prevladuje pot nelinearnega časovno spremenljivega očistka, ki je posledično glavna pot očistka. Med nadaljevanjem zdravljenja pa se pomen te poti zmanjšuje in prevlada pot linearnega očistka. To kaže na ciljno posredovano odstranjevanje zdravila (TMDD – target mediated drug disposition), pri katerem začetna količina CD20+ celic povzroči hitro odstranjevanje obinutuzumaba iz obtoka. Ko pa je večina CD20+ celic vezana z obinutuzumabom, se vpliv TMDD na farmakokinetiko minimizira.

Pri bolnikih z LN je bil očistek obinutuzumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 0,13 l/dan z medianim razpolovnim časom izločanja $t_{1/2}$ 22,4 dni. Obinutuzumab se izloča po dveh vzporednih poteh, ki opisujeta očistek: linearno pot očistka in nelinearno pot očistka, ki se spreminja s časom. Časovno spremenljivi očistek se zmanjšuje s časom s koeficientom eksponentnega upadanja, verjetno povezanim s ciljnim zmanjšanjem izražanja CD20 in izboljšanjem proteinurije skozi čas, ter časovno neodvisnim koeficientom, povezanim z endogenimi katabolnimi procesi IgG.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

V analizi populacijske farmakokinetike se je spol izkazal kot sospremenljivka, ki pojasni del variabilnosti med bolniki: pri moških je očistek v stanju dinamičnega ravnovesja (CLss) za 22 % večji, volumen porazdelitve (V) pa za 19 % večji. Vendar pa so rezultati populacijske analize pokazali, da so razlike v izpostavljenosti nepomembne (v 6. ciklu sta bili pri bolnikih s KLL ocenjeni mediani vrednosti AUC in C_{max} 11282 $\mu\text{g}\cdot\text{dan}/\text{ml}$ in 578,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pri ženskah ter 8451 $\mu\text{g}\cdot\text{dan}/\text{ml}$ in 432,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pri moških ter pri bolnikih z iNHL AUC in C_{max} 13172 $\mu\text{g}\cdot\text{dan}/\text{ml}$ in 635,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pri ženskah ter 9769 $\mu\text{g}\cdot\text{dan}/\text{ml}$ in 481,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pri moških); to kaže, da odmerka ni treba prilagoditi glede na spol.

Starejši

Kronična limfocitna levkemija in folikularni limfom

Populacijska farmakokinetična analiza obinutuzumaba je pokazala, da starost ne vpliva na farmakokinetiko obinutuzumaba. Farmakokinetika obinutuzumaba se ni bistveno razlikovala med bolniki, starimi < 65 let ($n = 375$), bolniki, starimi od 65 do 75 let ($n = 265$), in bolniki, starimi > 75 let ($n = 171$).

Lupusni nefritis

Študij za proučevanje farmakokinetike obinutuzumaba pri bolnikih, starih ≥ 65 let, niso izvedli.

Pediatrična populacija

Študij za preučitev farmakokinetike obinutuzumaba pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

Okvara ledvic

Kronična limfocitna levkemija in folikularni limfom

Populacijska farmakokinetična analiza obinutuzumaba je pokazala, da očistek kreatinina ne vpliva na farmakokinetiko obinutuzumaba. Farmakokinetika obinutuzumaba je bila pri bolnikih z blago (očistek kreatinina 50–89 ml/min, $n = 464$) ali zmerno (očistek kreatinina 30–49 ml/min, $n = 106$) okvaro ledvic podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 90 ml/min, $n = 383$). Farmakokinetičnih podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15–29 ml/min) je malo ($n = 8$), zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Lupusni nefritis

Populacijska farmakokinetična analiza ($n = 196$) obinutuzumaba je pokazala, da očistek kreatinina ne vpliva na farmakokinetiko zdravila pri bolnikih z LN. Pri bolnikih z blago (očistek kreatinina

60 - <90 ml/min, n = 45) ali zmerno (očistek kreatinina 30 - <60 ml/min, n = 17) okvaro ledvic je farmakokinetika obinutuzumaba podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Okvara jeter

Formalnih farmakokinetičnih študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij za oceno kancerogenega potenciala obinutuzumaba niso izvedli.

Specifičnih študij za oceno vpliva obinutuzumaba na plodnost pri živalih niso izvedli. V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov obinutuzumab pri opicah cynomolgus ni imel škodljivega vpliva na reproduktivne organe samcev in samic.

Razširjena študija toksičnosti za pred- in poporodni razvoj (ePPND - enhanced pre and postnatal development) pri brejih opicah cynomolgus ni pokazala teratogenih učinkov. Toda vsakotedenska uporaba od 20. postkoitalnega dne do poroda je pri opičjih mladičih povzročila popolno odsotnost celic B ob tedenskih intravenskih odmerkih obinutuzumaba od 25 do 50 mg/kg (to je od 2- do 5-kratnik klinične izpostavljenosti na podlagi C_{max} in AUC). Izpostavljenost mladičev 28. dan po porodu kaže, da obinutuzumab prehaja skozi krvno-placentno pregrado. Koncentracija v serumu dojenih mladičev 28. dan po porodu je bila v razponu koncentracije v materinem serumu, koncentracija v mleku isti dan pa je bila zelo nizka (manj kot 0,5 % ustrezne koncentracije v materinem serumu); to kaže, da je moralo do izpostavljenosti priti *in utero*. Število celic B se je normaliziralo in imunološko delovanje se je obnovilo v 6 mesecih po porodu.

V 26-tedenski študiji na opicah cynomolgus so zabeležili preobčutljivost, ki so jo pripisali prepoznavi humaniziranega protitelesa pri opicah cynomolgus kot tujka (0,7- do 6-kratna klinična izpostavljenost na podlagi C_{max} in AUC v stanju dinamičnega ravnovesja po vsakotedenski uporabi 5, 25 in 50 mg/kg). Izsledki so obsegali akutne anafilaktične in anafilaktoidne reakcije in večjo prevalenco sistemskega vnetja in infiltratov, kar se sklada s preobčutljivostnimi reakcijami, posredovanimi z imunskimi kompleksi, npr. arteritisom/periarteritisom, glomerulonefritisom in vnetjem seroze/adventicije. Te reakcije so povzročile nenačrtovano prekinitev pri 6/36 živali, ki so prejemale obinutuzumab med fazo odmerjanja in okrevanja; spremembe so bile delno reverzibilne. Pri človeku niso opazili toksičnosti za ledvice, ki bi bila vzročno povezana z obinutuzumabom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidinijev klorid monohidrat
trehaloza dihidrat
poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Po razredčenju

Po razredčenju sta kemijska in fizikalna stabilnost dokazani v 0,9-% (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za injiciranje v koncentracijah od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml za 72 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, čemur sledi 48 ur (vključno s časom infundiranja) pri temperaturi ≤ 30 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas po navadi ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

40 ml koncentrata v 50-ml viali (prozorno steklo tipa I) z zamaškom (iz butilne gume). Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za redčenje

Zdravilo Gazyvaro mora pripraviti zdravstveni delavec z uporabo aseptične tehnike. Viale ne stresajte. Za pripravo zdravila Gazyvaro uporabite sterilno injekcijsko iglo in brizgo.

Za 2. do 6. cikel pri KLL, vse cikle pri FL in ves čas zdravljenja pri LN

Iz viala potegnite 40 ml koncentrata in ga razredčite v polivinilkloridnih (PVC) ali ne-PVC infuzijskih vrečkah, ki vsebujejo 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije.

Samo za 1. cikel pri KLL

Za zagotovitev razlikovanja obeh infuzijskih vrečk za začetni odmerek 1000 mg je priporočljivo uporabiti različno veliki vrečki, da lahko razlikujete med 100-mg odmerkom za 1. dan 1. cikla in 900-mg odmerkom za 1. dan 1. cikla (nadaljevanje) ali 2. dan. Za pripravo 2 infuzijskih vrečk potegnite iz viala 40 ml koncentrata in 4 ml razredčite v 100-ml PVC ali ne-PVC poliolefinski infuzijski vrečki, preostalih 36 ml pa v 250-ml PVC ali ne-PVC poliolefinski infuzijski vrečki, ki vsebujeta 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije. Obe infuzijski vrečki jasno označite. Za pogoje shranjevanja infuzijskih vrečk glejte poglavje 6.3.

Preglednica 17. Redčenje zdravila Gazyvaro (samo KLL)

Dan zdravljenja	Odmerek zdravila Gazyvaro, ki ga je treba uporabiti	Potrebna količina koncentrata zdravila Gazyvaro	Velikost PVC ali ne-PVC poliolefinske infuzijske vrečke
1 dan 1. cikla	100 mg	4 ml	100 ml
1. dan 1. cikla (nadaljevanje) ali 2. dan	900 mg	36 ml	250 ml
8 dan 1. cikla in pozneje	1000 mg	40 ml	250 ml

Ne uporabljajte drugih raztopin za redčenje, npr. 5-% raztopine glukoze (glejte poglavje 6.2).

Da bi preprečili pretirano penjenje raztopine, je treba vrečko za premešanje raztopine previdno obračati. Razredčene raztopine se ne sme stresati ali zamrzniti.

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve.

Inkompatibilnosti niso ugotovili med zdravilom Gazyvaro v razponu koncentracij od 0,4 mg/ml do 20,0 mg/ml po razredčenju z 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije in:

- PVC, polietilenskimi (PE), polipropilenskimi ali poliolefinskimi vrečkami,
- PVC, poliuretanskimi (PUR) ali PE sistemi za infundiranje,
- fakultativnimi linijskimi filtri, pri katerih so kontaktne površine z zdravilom iz polietersulfona (PES), pripomočki za infundiranje iz polikarbonata (PC) s 3-smernim zapiralom, ali katetri izpolieteruretana (PEU).

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/937/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. julij 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 2. april 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCA BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Nemčija

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Gazyvaro 1000 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
obinutuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s 40 ml koncentrata vsebuje 1000 mg obinutuzumaba; to ustreza koncentraciji pred razredčenjem 25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

histidin
histidinijev klorid monohidrat
trehaloza dihidrat
poloksamer 188
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1000 mg/40 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Za intravensko uporabo po razredčenju
Viale ne stresajte

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/937/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Gazyvaro 1000 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
obinutuzumab
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Za intravensko uporabo po razredčenju

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1000 mg/40 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Gazyvaro 1000 mg koncentrat za raztopino za infundiranje obinutuzumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Gazyvaro in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Gazyvaro
3. Kako se daje zdravilo Gazyvaro
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Gazyvaro
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Gazyvaro in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Gazyvaro

Zdravilo Gazyvaro vsebuje učinkovino obinutuzumab, ki spada v skupino zdravil, imenovanih "monoklonska protitelesa". Protitelesa delujejo tako, da se vežejo na specifične tarče v telesu.

Za kaj uporabljamo zdravilo Gazyvaro

To zdravilo se uporablja pri odraslih za zdravljenje več različnih stanj. Ta so naslednja:

- **Kronična limfocitna levkemija (KLL)**
 - Zdravilo Gazyvaro uporabljamo pri bolnikih, ki pred tem še niso prejeli nobenega zdravljenja za kronično limfocitno levkemijo in imajo pridružene bolezni, zaradi katerih je verjetno, da ne bi prenesli polnega odmerka drugega zdravila za zdravljenje kronične limfocitne levkemije, imenovanega fludarabin.
 - Zdravilo Gazyvaro uporabljamo v kombinaciji z drugim zdravilom proti raku, imenovanim klorambucil.
- **Folikularni limfom (FL)**
 - Zdravilo Gazyvaro uporabljamo pri bolnikih s folikularnim limfomom, ki pred tem še niso prejeli nobenega zdravljenja.
 - Zdravilo Gazyvaro uporabljamo pri bolnikih, ki so pred tem prejeli vsaj eno zdravljenje z zdravilom, imenovanim rituksimab, a se je folikularni limfom med tem zdravljenjem ali po njem pri njih ponovil ali poslabšal.
 - Na začetku zdravljenja folikularnega limfoma zdravilo Gazyvaro uporabljamo skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje raka.
 - Zdravilo Gazyvaro lahko do 2 leti uporabljamo samostojno kot vzdrževalno zdravljenje.
- **Lupusni nefritis (LN)**
 - Zdravilo Gazyvaro se uporablja v kombinaciji z mofetilmikofenolatom (MMF) za zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim LN (vnetje ledvic, ki ga povzroča lupus) razreda III ali IV, s sočasnim LN razreda V ali brez njega.

Kako deluje zdravilo Gazyvaro

- KLL in FL sta dve vrsti raka, ki prizadeneta vrsto belih krvnih celic, imenovanih limfociti B. Prizadeti limfociti B se množijo prehitro in živijo predolgo. Zdravilo Gazyvaro se veže na tarče na površini prizadetih limfocitov B in povzroči, da te celice odmrejo.
 - Ko zdravilo Gazyvaro uporabljajo bolniki s kronično limfocitno levkemijo in folikularnim limfomom skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje raka, to podaljša obdobje do poslabšanja bolezni.
- LN je vrsta bolezni ledvic, pri kateri lastni imunski sistem napačno prepozna in napada ledvice.
 - Zdravilo Gazyvaro zmanjša količino limfocitov B, vrste celic imunskega sistema, ki sodelujejo pri povzročanju nekaterih simptomov LN.
 - Zdravilo Gazyvaro se daje bolnikom z LN skupaj z drugimi zdravili. To upočasni ali prepreči napade imunskega sistema na zdrave ledvične celice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Gazyvaro

Zdravila Gazyvaro ne smete dobiti:

- če ste alergični na obinutuzumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se pred prejemanjem zdravila Gazyvaro posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila Gazyvaro se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate ali ste v preteklosti imeli kakšno okužbo, ki je bila dolgotrajna ali se vam je ponavljala,
- če ste kdaj jemali ali prejeli zdravila, ki vplivajo na imunski sistem (na primer kemoterapijo ali imunosupresivna zdravila),
- če jemljete zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali za redčenje krvi – zdravnik bo morda moral spremeniti način jemanja teh zdravil,
- če ste kdaj imeli težave s srcem,
- če ste kdaj imeli težave, povezane z možgani (kot so težave s spominom, težave z gibanjem ali zaznavanjem občutkov v vašem telesu, težave z vidom),
- če ste kdaj imeli težave z dihanjem ali s pljuči,
- če ste kdaj imeli hepatitis B – vrsto jetrne bolezni.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden boste dobili zdravilo Gazyvaro.

Z zdravnikom se posvetujte tudi, če menite, da boste v bližnji prihodnosti morda potrebovali kakršno koli cepljenje, med drugim cepljenja, potrebna za potovanje v druge države. Nekatera cepiva se ne smejo dajati istočasno kot zdravilo Gazyvaro ali v mesecih po prejemu zdravila Gazyvaro. Zdravnik bo preveril, ali morate prejeti katero koli cepivo, preden prejmete zdravilo Gazyvaro.

Bodite pozorni na naslednje neželene učinke

Zdravilo Gazyvaro lahko povzroči nekatere resne neželene učinke, o katerih morate takoj povedati zdravniku ali medicinski sestri. To so:

Reakcije, povezane z infuzijo

- Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če se vam pojavi kakšna reakcija, povezana z infuzijo, navedena na začetku poglavja 4. Reakcije, povezane z infuzijo, se lahko pojavijo med infundiranjem ali v 24 urah po njem.

- Če dobite reakcijo, povezano z infuzijo, boste morda potrebovali dodatno zdravljenje ali bo infundiranje morda treba upočasniti ali ustaviti. Ko ti simptomi minejo ali se izboljšajo, je infundiranje mogoče nadaljevati. Te reakcije so bolj verjetne med prvo infuzijo. Če se vam pojavi huda reakcija, povezana z infuzijo, se zdravnik lahko odloči, da ukine zdravljenje z zdravilom Gazyvaro.
- Pred vsakim infundiranjem zdravila Gazyvaro boste dobili zdravila, ki pomagajo zmanjšati možne reakcije, povezane z infuzijo, ali sindrom razpada tumorja. Sindrom razpada tumorja je lahko življenje ogrožajoč zaplet, ki ga povzročijo kemijske spremembe v krvi zaradi razgradnje odmirajočih rakavih celic (glejte poglavje 3).

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

- Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) je zelo redka in življenje ogrožajoča okužba možganov, o kateri so poročali pri zelo majhnem številu bolnikov, zdravljenih z zdravilom Gazyvaro.
- Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če se vam poslabša spomin, pojavijo težave z govorom, težave s hojo ali težave z vidom.
- Če ste imeli kateri koli opisani simptom že pred zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro, zdravniku takoj povejte, če opazite kakršno koli spremembo teh simptomov. Morda boste potrebovali zdravljenje.

Okužbe

- Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte, če se po zdravljenju z zdravilom Gazyvaro pri vas pojavijo kakršni koli znaki okužbe (glejte poglavje 4, Okužbe).

Otroci in mladostniki

Zdravila Gazyvaro ne smemo dati otrokom ali osebam, mlajšim od 18 let. O njegovi uporabi v teh starostnih skupinah namreč ni podatkov.

Druga zdravila in zdravilo Gazyvaro

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, in zdravila rastlinskega izvora.

Nosečnost

- Zdravniku ali medicinski sestri povejte, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Pomagala vam bosta pretehtati koristi nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Gazyvaro v primerjavi s tveganjem za otroka.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro zanosite, o tem čim prej obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Zdravljenje z zdravilom Gazyvaro namreč lahko vpliva na vaše ali otrokovo zdravje.

Dojenje

- Med zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro in še 18 mesecev po končanem zdravljenju ne smete dojiti. Majhna količina zdravila namreč lahko pride v materino mleko.

Kontracepcija

- Med zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro uporabljajte učinkovit način kontracepcije.
- Z uporabo učinkovitega načina kontracepcije nadaljujte še 18 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Gazyvaro vplivalo na vašo sposobnost za vožnjo, kolesarjenje ali uporabo orodij ali strojev. Če pa se vam pojavi reakcija, povezana z infuzijo (glejte poglavje 4), ne upravljajte vozil, ne kolesarite in ne uporabljajte kakršnih koli orodij ali strojev, dokler reakcija ne mine.

3. Kako uporabljati zdravilo Gazyvaro

Prejemanje zdravila Gazyvaro

Zdravilo Gazyvaro boste prejeli pod nadzorom zdravnika z izkušnjami za zdravljenje raka. Zdravilo boste dobili v veno z intravensko infuzijo, ki traja več ur.

Zdravljenje z zdravilom Gazyvaro

Kronična limfocitna levkemija (KLL)

- Dobili boste 6 ciklov zdravljenja z zdravilom Gazyvaro v kombinaciji z drugim zdravilom za zdravljenje raka, imenovanim klorambucil. Vsak cikel traja 28 dni.
- Prvi dan prvega cikla boste zelo počasi dobili del prvega odmerka zdravila Gazyvaro, ki znaša 100 miligramov (mg). Zdravnik/medicinska sestra vas bosta skrbno nadzirala glede reakcij, povezanih z infuzijo.
- Če se vam po infundiranju majhne količine prvega odmerka ne pojavi reakcija, povezana z infuzijo, lahko dobite preostanek prvega odmerka (900 mg) še isti dan.
- Če se vam po infundiranju majhne količine prvega odmerka pojavi reakcija, povezana z infuzijo, boste preostanek prvega odmerka dobili 2. dan.

Tipičen razpored je prikazan spodaj.

1. cikel – vključuje tri odmerke zdravila Gazyvaro v 28 dneh:

- 1. dan – del vašega prvega odmerka (100 mg)
- 2. dan ali 1. dan (nadaljevanje) – preostanek prvega odmerka (900 mg)
- 8. dan – celoten odmerek (1000 mg)
- 15. dan – celoten odmerek (1000 mg)

2., 3., 4., 5. in 6. cikel - vključujejo le en odmerek zdravila Gazyvaro v 28 dneh:

- 1. dan – celoten odmerek (1000 mg).

Folikularni limfom (FL)

- Dobili boste 6 ali 8 ciklov zdravljenja z zdravilom Gazyvaro v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje raka. Vsak cikel traja 28 ali 21 dni, odvisno od tega, katera druga zdravila za zdravljenje raka boste prejeli skupaj z zdravilom Gazyvaro.
- Temu indukcijskemu zdravljenju bo sledilo vzdrževalno zdravljenje – med tem časom boste v naslednjih dveh letih dobili zdravilo Gazyvaro vsaka 2 meseca, dokler vaša bolezen ne bo napredovala. Glede na status vaše bolezni po začetnih ciklih zdravljenja se bo vaš zdravnik odločil, ali boste v vzdrževalni fazi prejemali zdravljenje.
- Tipičen razpored je prikazan spodaj.

Začetna faza

1. cikel – vključuje tri odmerke zdravila Gazyvaro v 28 ali 21 dneh, odvisno od tega, katera druga zdravila za zdravljenje raka boste prejeli skupaj z zdravilom Gazyvaro:

- 1. dan – celoten odmerek (1000 mg)
- 8. dan – celoten odmerek (1000 mg)

- 15. dan – celoten odmerek (1000 mg)

2. do 6. ali 2. do 8. cikel – vključujejo le en odmerek zdravila Gazyvaro v 28 ali 21 dneh, odvisno od tega, katera druga zdravila za zdravljenje raka boste prejeli skupaj z zdravilom Gazyvaro:

- 1. dan – celoten odmerek (1000 mg)

Vzdrževalna faza

- Celoten odmerek (1000 mg) enkrat na vsaka 2 meseca naslednji 2 leti, dokler vaša bolezen ne napreduje.

Lupusni nefritis (LN)

Zdravilo Gazyvaro boste prejeli v 1000 mg odmerkih v obliki intravenske infuzije, kot je prikazano v spodnjem razporedu:

- 1. odmerek (začetna infuzija): 1000 mg
- 2. odmerek (2. teden, dva tedna po 1. odmerku): 1000 mg
- 3. odmerek (24. teden): 1000 mg
- 4. odmerek (26. teden, dva tedna po 3. odmerku): 1000 mg
- 5. odmerek (šest mesecev po 4. odmerku in nato vsakih šest mesecev): 1000 mg

Zdravila, uporabljena pred vsakim infundiranjem

Pred vsakim infundiranjem zdravila Gazyvaro boste dobili zdravila, ki pomagajo zmanjšati možnost nastanka reakcij, povezanih z infuzijo, ali sindroma razpada tumorja. Med takšnimi so lahko:

- tekočine
- zdravila za znižanje zvišane telesne temperature
- zdravila proti bolečinam (analgetiki)
- zdravila za zmanjšanje vnetja (kortikosteroidi)
- zdravila za zmanjšanje alergijske reakcije (antihistaminiki)
- zdravila za preprečevanje sindroma razpada tumorja (kot je alopurinol)

Če ste izpustili zdravljenje z zdravilom Gazyvaro

Če izpustite dajanje zdravila Gazyvaro, se čim prej dogovorite za drug termin. Za čim boljšo učinkovitost tega zdravila je namreč pomembno, da upoštevate razpored odmerjanja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. S tem zdravilom so bili opisani naslednji neželeni učinki:

A. Če se zdravite zaradi kronične limfocitne levkemije (KLL) ali folikularnega limfoma (FL)

Resni neželeni učinki

Reakcije, povezane z infuzijo

Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če se vam med infundiranjem ali v 24 urah po njem pojavi kar koli od spodaj navedenega:

Najpogostejše opisani:

- siljenje na bruhanje (navzea)
- utrujenost
- omotica
- glavobol
- driska
- zvišana telesna temperatura, rdečica obraza ali mrzlica
- bruhanje
- kratka sapa
- nizek ali visok krvni tlak
- zelo hitro bitje srca
- neugodje v prsnem košu

Manj pogosto opisani:

- neredno bitje srca
- otekanje žrela ali dihalnih poti
- piskajoče dihanje (stridor), težko dihanje, tiščanje v prsih ali draženje žrela

Če se vam pojavi kaj od naštetega, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

PML je zelo redka in življenje ogrožajoča okužba možganov, opisana med uporabo zdravila Gazyvaro.

Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- poslabšanje spomina
- težave z govorom
- težave s hojo
- težave z vidom

Če ste imeli katere koli simptome že pred zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro, zdravniku takoj povejte, če opazite kakršno koli spremembo teh simptomov. Morda boste potrebovali zdravljenje.

Okužbe

Med zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro ali po njem se vam bo morda povečala dovzetnost za okužbe. Pogosto so to prehladi, zabeležili pa so tudi hujše okužbe. Pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti vrsto jetrne bolezni, imenovane hepatitis B, je bila opisana ponovitev hepatitisa B.

Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če med zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro ali po njem dobite simptome okužbe. Med takšnimi so:

- zvišana telesna temperatura
- kašelj
- bolečina v prsem košu
- utrujenost

- boleč izpuščaj
- vnetje žrela
- pekoče bolečine pri odvajanju urina
- občutek šibkosti ali splošnega slabega počutja

Če po zdravljenju z zdravilom Gazyvaro opazite katerega koli od naštetih znakov, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Če ste pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gazyvaro imeli okužbe, ki se ponavljajo, ali dolgotrajne okužbe, o tem obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zvišana telesna temperatura
- okužba pljuč
- glavobol
- bolečine v sklepih, bolečine v hrbtu
- občutek šibkosti
- občutek utrujenosti
- bolečine v okončinah
- driska, zaprtje
- nespečnost
- izpadanje las, srbečica
- okužba sečil, vnetje nosu in žrela, pasovec
- spremembe laboratorijskih izvidov krvi:
 - anemija (majhno število rdečih krvnih celic)
 - majhno število vseh vrst belih krvnih celic (skupaj)
 - majhno število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic)
 - majhno število trombocitov (vrste krvnih celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi)
- okužba zgornjih dihalnih poti (okužba nosu, žrela, grla in sinusov), kašelj

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- herpetični mehurčki
- depresija, tesnoba
- gripa (influenca)
- povečanje telesne mase
- izcedek iz nosu ali zamašen nos
- ekcem
- bolečina v ustih ali žrelu
- boleče mišice in kosti v prsnem košu
- rak kože (ploščatocelični karcinom, bazalnocelični karcinom)
- bolečine v kosteh
- nereden srčni utrip (atrijska fibrilacija)
- težave z uriniranjem, težave z zadrževanjem urina
- visok krvni tlak
- težave s prebavo (npr. zgaga), hemoroidi
- spremembe laboratorijskih izvidov krvi:
 - majhno število limfocitov (vrste belih krvnih celic), zvišana telesna temperatura, povezana z majhnim številom nevtrofilcev (vrsto belih krvnih celic)
 - zvišanje kalija, fosfata ali sečne kisline – to lahko povzroči težave z ledvicami (sestavni del sindroma razpada tumorja)
 - znižanje kalija

- luknja v želodcu ali črevesju (predrtje prebavil, še posebej v primerih, ko rak prizadane prebavno cev)

Občasni (pojaviijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nenormalno strjevanje krvi, vključno z resno boleznijo, pri kateri strdki nastanejo po vsem telesu (diseminirana intravaskularna koagulacija)
- spremembe laboratorijskih izvidov krvi: nizke ravni imunoglobulinov (protiteles, ki pomagajo pri boju proti okužbam)

Zdravniku ali medicinski sestri povejte, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

B. Če se zdravite zaradi lupusnega nefritisa (LN)

Resni neželeni učinki

Okužbe

Med zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro ali po njem se vam bo morda povečala dovzetnost za okužbe. Pogosto so to prehladi, zabeležili pa so tudi hujše okužbe.

Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če med zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro ali po njem dobite kakršne koli znake okužbe. Ti vključujejo:

- kihanje
- izcedek iz nosu ali zatekanje sluzi iz nosu v žrelo
- zvišana telesna temperatura
- kašelj
- bolečina v prsnem košu
- utrujenost
- izpuščaji
- boleče grlo
- pekoč občutek pri uriniranju
- gripi podobni simptomi, občutek oslabelosti ali splošno slabo počutje

Če po zdravljenju z zdravilom Gazyvaro opazite katerega koli od naštetih znakov, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Če ste imeli pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gazyvaro okužbe, ki se ponavljajo, ali dolgotrajne okužbe, o tem obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Nevtropenija

Nevtropenija pomeni nizko raven nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic) v krvi. Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- zvišana telesna temperatura ali mrzlica
- kašelj
- boleče grlo
- razjede v ustih zaradi okužb
- spremenjeni izvidi krvnih preiskav

Reakcije, povezane z infuzijo

Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte, če se vam med infundiranjem ali do 24 ur po njem pojavi kateri od naslednjih simptomov:

- siljenje na bruhanje (navzea)
- utrujenost

- omotica ali omedlevica
- glavobol
- driska
- zvišana telesna temperatura, vročinski oblivi ali mrzlica
- bruhanje
- kratka sapa ali težko dihanje
- nizek ali visok krvni tlak
- hitro bitje srca
- nelagodje v prsnem košu
- bolečina ali nelagodje v trebuhu
- rdečina, otekanje ali izcedek
- bolečine v sklepih, bolečine v mišicah

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

PML je zelo redka in življenje ogrožajoča okužba možganov, o kateri so poročali pri zdravljenju z zdravilom Gazyvaro pri drugih indikacijah.

Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- izguba spomina
- težave pri govoru
- težave pri hoji
- težave z vidom

Če ste imeli katerega od teh simptomov pred zdravljenjem z zdravilom Gazyvaro, takoj obvestite zdravnika, če opazite kakršne koli spremembe. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- vnetje pljuč (bronhitis)
- spremembe v izvidih krvnih preiskav: nizke ravni imunoglobulinov (protiteles, ki pomagajo v boju proti okužbam)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba pljuč (pljučnica)
- virusna okužba ustne votline s herpesom simpleksom (kot so herpesi) ali genitalij

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Gazyvaro

Zdravilo Gazyvaro bodo shranjevali zdravstveni delavci v bolnišnici ali ambulantni. Podrobnosti o shranjevanju so:

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

- Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Zdravstveni delavec bo zavrnil vse zdravilo, ki se ne uporablja več. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Gazyvaro

- Učinkovina je obinutuzumab: 1000 mg/40 ml na vialo; to ustreza koncentraciji 25 mg/ml pred razredčenjem.
- Druge sestavine zdravila so histidin, histidinijev klorid monohidrat, trehaloza dihidrat, poloksamer 188 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Gazyvaro in vsebina pakiranja

Zdravilo Gazyvaro je koncentrat za raztopino za infundiranje in je brezbarvna do rjavkasta tekočina. Zdravilo Gazyvaro je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 stekleno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Odmerjanje

Dajanje zdravila Gazyvaro mora potekati pod natančnim nadzorom izkušenega zdravnika in v okolju, kjer je takoj na voljo vse potrebno za oživljanje.

Profilaksa in premedikacija sindroma razpada tumorja

Bolniki z velikim tumorskim bremenom in/ali velikim številom limfocitov v krvnem obtoku ($> 25 \times 10^9/l$) in/ali okvaro ledvic (očistek kreatinina < 70 ml/min) imajo večje tveganje za sindrom razpada tumorja in morajo prejeti profilakso. To naj sestavljata ustrezna hidracija in dajanje urikostatikov (npr. *alopurinola*) ali primerno alternativno zdravljenje, kot je uratna oksidaza (npr. *rasburikaza*), ki se začne 12 do 24 ur pred začetkom infundiranja zdravila Gazyvaro v skladu s standardno prakso. Vse bolnike s tveganjem je treba pozorno spremljati med prvimi dnevi zdravljenja s posebno pozornostjo na ledvično delovanje, vrednosti kalija in sečne kisline. Dodatno je treba upoštevati morebitne dodatne smernice v skladu s standardno prakso. Sindrom razpada tumorja se ne smatra kot možno ali ugotovljeno tveganje pri bolnikih z LN.

Profilaksa reakcij, povezanih z infuzijo, in premedikacija zanje

Premedikacija za zmanjšanje tveganja za reakcije, povezane z infuzijo, je prikazana v preglednici 1. Premedikacija s kortikosteroidom je v prvem ciklu za bolnike s folikularnim limfomom (FL) priporočljiva, za bolnike s kronično limfocitno levkemijo (KLL) in bolnike z LN pa obvezna (glejte preglednico 1). Premedikacijo med nadaljnjimi infundiranjmi in drugo premedikacijo je treba uporabiti, kot je opisano spodaj.

Med intravenskim infundiranjem zdravila Gazyvaro se lahko kot simptom reakcij, povezanih z infuzijo, pojavi hipotenzija. Zato je treba začasno prekiniti uporabo antihipertenzivnih zdravil v obdobju 12 ur pred infundiranjem zdravila Gazyvaro, med celotnim infundiranjem in še prvo uro po koncu dajanja zdravila.

Preglednica 1. Premedikacija, ki jo je treba dati pred infundiranjem zdravila Gazyvaro za zmanjšanje tveganja reakcij, povezanih z infuzijo

Indikacija/ Dan zdravljenja / Cikel	Bolniki, ki potrebujejo premedikacijo	Premedikacija	Uporaba
1. cikel: 1. dan pri KLL in FL	Vsi bolniki	Intravenski kortikosteroid ^{1,4} (obvezno pri KLL, priporočljivo pri FL)	Dokončano vsaj 1 uro pred infundiranjem zdravila Gazyvaro
		Peroralni analgetik/antipiretik ²	Vsaj 30 minut pred infundiranjem zdravila Gazyvaro
		Antihistaminik ³	
1. cikel: 2. dan samo pri KLL	Vsi bolniki	Intravenski kortikosteroid ¹ (obvezno)	Dokončano vsaj 1 uro pred infundiranjem zdravila Gazyvaro
		Peroralni analgetik/antipiretik ²	Vsaj 30 minut pred infundiranjem zdravila Gazyvaro
		Antihistaminik ³	
Vsa nadaljnja infundiranja pri KLL in FL	Bolniki, ki med prejšnjim infundiranjem niso imeli reakcije, povezane z infuzijo	Peroralni analgetik/antipiretik ²	Vsaj 30 minut pred infundiranjem zdravila Gazyvaro
	Bolniki, ki so imeli med prejšnjim infundiranjem reakcijo, povezano z infuzijo, 1. ali 2. stopnje	Peroralni analgetik/antipiretik ² Antihistaminik ³	
	Bolniki, ki so imeli med prejšnjim infundiranjem reakcijo, povezano z infuzijo, 3. stopnje, ALI bolniki s številom limfocitov > 25 x 10 ⁹ /l pred naslednjim zdravljenjem	Intravenski kortikosteroid ^{1,4}	Dokončano vsaj 1 uro pred infundiranjem zdravila Gazyvaro
		Peroralni analgetik/antipiretik ² Antihistaminik ³	Vsaj 30 minut pred infundiranjem zdravila Gazyvaro
LN	Vsi bolniki	Intravenski kortikosteroid ⁵	Dokončano v času od 30 do 60 minut pred infundiranjem zdravila Gazyvaro
		Peroralni analgetik/antipiretik ⁶	
		Antihistaminik ³	<i>Od 6. odmerka dalje je treba intravenski kortikosteroid dajati samo bolnikom, ki so imeli pri predhodni infuziji reakcijo, povezano z infuzijo</i>

¹100 mg prednizona/prednizolona ali 20 mg deksametazona ali 80 mg metilprednizolona. Hidrokortizona se ne sme uporabiti, ker ni bil učinkovit za zmanjšanje deleža reakcij, povezanih z infuzijo.

² Npr. 1000 mg paracetamola

³ Npr. 50 mg difenhidramina

⁴ Če se kemoterapija, ki vključuje kortikosteroid, daje na isti dan kot zdravilo Gazyvaro, se lahko uporabi peroralna oblika kortikosteroida, če se ga da vsaj 60 minut pred uporabo zdravila Gazyvaro; v tem primeru dodaten kortikosteroid v intravenski obliki kot premedikacija ni potreben.

⁵ 80 mg intravenskega metilprednizolona

⁶ 650-1000 mg acetaminofena/paracetamola

Odmerek

Kronična limfocitna levkemija (v kombinaciji s klorambucilom¹)

Za bolnike s KLL priporočeni odmerek zdravila Gazyvaro v kombinaciji s klorambucilom prikazuje preglednica 2.

1. cikel

Priporočeni odmerek zdravila Gazyvaro v kombinaciji s klorambucilom je 1000 mg, ki ga dajemo 1. in 2. dan (ali v nadaljevanju 1. dne), ter 8. in 15. dan prvega 28-dnevnega cikla zdravljenja. Za infundiranje 1. in 2. dan je treba pripraviti dve infuzijski vrečki (100 mg za 1. dan in 900 mg za 2. dan). Če med dajanjem prve vrečke ni bilo treba prilagoditi hitrosti infundiranja ali infundiranja prekiniti, je mogoče drugo vrečko uporabiti isti dan (odlog odmerka ni potreben, prav tako ni potrebna ponovitev premedikacije). Pogoji je, da so na voljo čas, ustrezne razmere in zdravniški nadzor med celotnimi infundiranjem. Če je med dajanjem prvih 100 mg treba spremeniti hitrost infundiranja ali infundiranje prekiniti, je treba drugo vrečko dati naslednji dan.

2. do 6. cikel

Priporočeni odmerek zdravila Gazyvaro v kombinaciji s klorambucilom je 1000 mg, uporabljen 1. dan vsakega cikla.

Preglednica 2. Odmerek zdravila Gazyvaro, ki ga je treba dati v 6 ciklih zdravljenja, od katerih vsak traja 28 dni, pri bolnikih s KLL

Cikel	Dan zdravljenja	Odmerek zdravila Gazyvaro
1. cikel	1. dan	100 mg
	2. dan (ali 1. dan – nadaljevanje)	900 mg
	8. dan	1000 mg
	15. dan	1000 mg
2. do 6. cikel	1. dan	1000 mg

¹ Klorambucil dajemo peroralno v odmerku 0,5 mg/kg telesne mase na 1. dan in 15. dan vseh ciklov zdravljenja.

Trajanje zdravljenja

Šest ciklov zdravljenja, od katerih vsak traja 28 dni.

Folikularni limfom

Za bolnike s FL je priporočeni odmerek zdravila Gazyvaro v kombinaciji s kemoterapijo prikazan v preglednici 3.

Bolniki s predhodno nezdravljenim folikularnim limfomom

Indukcija (v kombinaciji s kemoterapijo²)

Zdravilo Gazyvaro apliciramo v kombinaciji s kemoterapijo, kot je opisano spodaj:

- šest 28-dnevnih ciklov v kombinaciji z bendamustinom² ali
- šest 21-dnevnih ciklov v kombinaciji s ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom, prednizolonom (CHOP), ki jim sledita 2 dodatna cikla zdravila Gazyvaro v monoterapiji, ali
- osem 21-dnevnih ciklov v kombinaciji s ciklofosfamidom, vinkristinom in prednizonom/prednizolonom/metilprednizolonom (CVP).

Vzdrževanje

Bolniki, ki dosežejo popolni ali delni odgovor na indukcijsko zdravljenje z zdravilom Gazyvaro v kombinaciji s kemoterapijo, morajo še naprej prejemati monoterapijo z zdravilom Gazyvaro 1000 mg kot vzdrževalno zdravljenje enkrat na 2 meseca v obdobju 2 let ali do napredovanja bolezni (glede na to, kar se zgodi prej).

Bolniki s folikularnim limfomom, ki se na zdravljenje z rituksimabom ali shemo, ki je vključevala rituksimab, niso odzvali ali jim je bolezen med ali v 6 mesecih po takšnem zdravljenju napredovala

Indukcija (v kombinaciji z bendamustinom²)

Zdravilo Gazyvaro se mora aplicirati v šestih 28-dnevnih cikli v kombinaciji z bendamustinom².

Vzdrževanje

Bolniki, ki dosežejo popolni ali delni odgovor na indukcijsko zdravljenje (tj. na prvih 6 ciklov zdravljenja) z zdravilom Gazyvaro v kombinaciji z bendamustinom ali imajo stabilno bolezen, morajo še naprej prejemati monoterapijo z zdravilom Gazyvaro 1000 mg kot vzdrževalno zdravljenje enkrat na 2 meseca v obdobju 2 let ali do napredovanja bolezni (glede na to, kar se zgodi prej).

Preglednica 3. Folikularni limfom: odmerek zdravila Gazyvaro, ki ga je treba dati med indukcijskim zdravljenjem, čemur sledi vzdrževalno zdravljenje

Cikel	Dan zdravljenja	Odmerek zdravila Gazyvaro
1. cikel	1. dan	1000 mg
	8. dan	1000 mg
	15. dan	1000 mg
2. do 6. cikel ali 2. do 8. cikel	1. dan	1000 mg
Vzdrževanje	Vsaka 2 meseca v obdobju 2 let ali do napredovanja bolezni (glede na to, kar se zgodi prej)	1000 mg

² Bendamustin dajemo intravensko na 1. in 2. dan vseh ciklov zdravljenja (1. do 6. cikel) v odmerku 90 mg/m²/dan; CHOP in CVP dajemo glede na standardna režima odmerjanja.

Trajanje zdravljenja

Približno šestmesečno indukcijsko zdravljenje (šest 28-dnevni ciklov zdravljenja z zdravilom Gazyvaro v kombinaciji z bendamustinom ali osem 21-dnevni ciklov zdravljenja z zdravilom Gazyvaro v kombinaciji s CHOP ali CVP), ki mu sledi vzdrževalno zdravljenje enkrat na 2 meseca v obdobju 2 let ali do napredovanja bolezni (glede na to, kar se zgodi prej).

Lupusni nefritis

Priporočeni odmerek zdravila Gazyvaro je 1000 mg, dan intravensko v skladu s preglednico 4.

Preglednica 4. Odmerek zdravila Gazyvaro pri bolnikih z lupusnim nefritisom

Številka odmerka	Dan zdravljenja	Odmerek
1	začetna infuzija	1000 mg
2	2. teden (dva tedna po 1. odmerku)	1000 mg
3	24. teden	1000 mg
4	26. teden (dva tedna po 3. odmerku)	1000 mg
5* in pozneje	vsakih 6 mesecev	1000 mg

*5. odmerek je treba dati šest mesecev po 4. odmerku

Način uporabe

Zdravilo Gazyvaro je namenjeno za intravensko uporabo. Po razredčenju ga je treba dati kot intravensko infuzijo po namenski liniji. Infuzij zdravila Gazyvaro se ne sme dati v obliki hitre intravenske infuzije ali kot bolus.

Za navodila glede redčenja zdravila Gazyvaro pred uporabo glejte spodnjo preglednico. Navodila glede hitrosti infundiranja so prikazana v preglednicah 4–9.

Kronična limfocitna levkemija (KLL)

Preglednica 5. Kronična limfocitna levkemija: standardna hitrost infundiranja v primeru, da ni reakcij, povezanih z infuzijo/preobčutljivostjo, in priporočila, če se je reakcija, povezana z infuzijo, pojavila med predhodno infuzijo

Cikel	Dan zdravljenja	Hitrost infundiranja Hitrost infundiranja je mogoče povečevati, če bolnik infundiranje dobro prenaša. Za obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo, ki se pojavijo med infuzijo, glejte "Obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo".
1. cikel	1. dan (100 mg)	Začnite s hitrostjo 25 mg/uro v 4 urah. Ne povečajte hitrosti infundiranja.
	2. dan (ali 1. dan – nadaljevanje) (900 mg)	Če med predhodnim infundiranjem ni bilo reakcij, povezanih z infuzijo, začnite s hitrostjo 50 mg/uro. Hitrost infundiranja je mogoče povečevati v korakih po 50 mg/uro vsakih 30 minut do največje hitrosti 400 mg/uro. Če je imel bolnik med predhodnim infundiranjem reakcijo, povezano z infuzijo, začnite infundirati s hitrostjo 25 mg/uro. Hitrost infundiranja je mogoče povečevati po 50 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.
	8. dan 1000 mg	Če med predhodnim infundiranjem ni bilo reakcij, povezanih z infuzijo, ko je bila končna hitrost infundiranja 100 mg/uro ali več, je mogoče infundiranje začeti s hitrostjo 100 mg/uro in hitrost povečevati po 100 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.
	15. dan 1000 mg	
2. do 6. cikel	1. dan 1000 mg	Če je imel bolnik med predhodnim infundiranjem reakcijo, povezano z infuzijo, začnite s hitrostjo 50 mg/uro. Hitrost infundiranja je mogoče povečevati po 50 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.

Folikularni limfom (FL)

Zdravilo Gazyvaro je treba v 1. ciklu aplicirati s standardno hitrostjo infundiranja (glejte preglednico 6). Bolnikom, ki med 1. ciklom nimajo reakcij, povezanih z infuzijo 3. ali višje stopnje, se lahko zdravilo Gazyvaro aplicira kot hitra (približno 90-minutna) infuzija od 2. cikla dalje (glejte preglednico 7).

Preglednica 6. Folikularni limfom: standardna hitrost infundiranja in priporočila, če se je reakcija, povezana z infuzijo, pojavila med predhodno infuzijo

Cikel	Dan zdravljenja	Hitrost infundiranja Hitrost infundiranja je mogoče povečevati, če bolnik infundiranje dobro prenaša. Za obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo, ki se pojavijo med infuzijo, glejte "Obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo".
1. cikel	1. dan (1000 mg)	Začnite s hitrostjo 50 mg/uro. Hitrost infundiranja je mogoče povečevati po 50 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.
	8. dan (1000 mg)	Če med predhodnim infundiranjem ni bilo reakcij, povezanih z infuzijo, ali če so bile le-te 1. stopnje ob končni hitrosti infundiranja 100 mg/uro ali več, je mogoče infundiranje znova začeti s hitrostjo 100 mg/uro in jo povečevati po 100 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.
	15. dan (1000 mg)	
2. do 6. ali 2. do 8. cikel	1. dan (1000 mg)	Če je imel bolnik med predhodnim infundiranjem reakcijo, povezano z infuzijo, 2. ali višje stopnje, začnite s hitrostjo 50 mg/uro. Hitrost infundiranja je mogoče povečevati po 50 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.
Vzdrževanje	Vsaka 2 meseca v obdobju 2 let ali do napredovanja bolezni (glede na to, kar se zgodi prej)	

Preglednica 7. Folikularni limfom: kratkotrajna infuzija in priporočila, če se je reakcija, povezana z infuzijo, pojavila med predhodno infuzijo

Cikel	Dan zdravljenja	Hitrost infundiranja Za obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo, ki se pojavijo med infuzijo, glejte "Obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo".
2. do 6. ali 2. do 8. cikel	1. dan (1000 mg)	Če bolnik med 1. ciklom ni imel reakcij, povezanih z infuzijo 3. ali višje stopnje: 100 mg/uro 30 minut, nato 900 mg/uro približno 60 minut.
Vzdrževanje	Vsaka 2 meseca v obdobju 2 let ali do napredovanja bolezni (glede na to, kar se zgodi prej)	Če je imel bolnik med predhodno kratkotrajno infuzijo reakcijo, povezano z infuzijo 1. ali 2. stopnje s simptomi, ki še niso izzveneli, ali reakcijo, povezano z infuzijo 3. stopnje, aplicirajte naslednjo infuzijo obinutuzumaba s standardno hitrostjo (glejte preglednico 6).

Lupusni nefritis (LN)

Začetno infuzijo zdravila Gazyvaro je treba dati s standardno hitrostjo infundiranja za 1. odmerek (glejte preglednico 8).

Bolniki, ki med prejšnjim infundiranjem niso imeli reakcij, povezanih z infuzijo, 3. ali višje stopnje, lahko prejmejo zdravilo Gazyvaro kot kratkotrajno (približno 90-minutno) infuzijo od 2. odmerka dalje (glejte preglednico 9) pri nadaljnji premedikaciji.

Preglednica 8. Lupusni nefritis: standardna hitrost infundiranja

Številka odmerka	Časovna točka zdravljenja	Hitrost infundiranja
1	začetna infuzija (1000 mg)	Aplicirajte s hitrostjo 50 mg/uro. Hitrost infundiranja lahko povečujete po 50 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro. Za obvladovanje z infuzijo povezanih reakcij, ki se pojavijo med infundiranjem, glejte poglavje Obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo.
2	2. teden – dva tedna po 1. odmerku (1000 mg)	Aplicirajte s hitrostjo 100 mg/h. Hitrost infundiranja lahko povečujete s hitrostjo 100 mg/uro vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.
3	24. teden (1000 mg)	
4	26. teden – dva tedna po 3. odmerku (1000 mg)	
5* in pozneje	vsakih 6 mesecev (1000 mg)	

*5. odmerek je treba dati šest mesecev po 4. odmerku

Preglednica 9. Lupusni nefritis: kratkotrajna infuzija in priporočila, če se je reakcija, povezana z infuzijo, pojavila med predhodno infuzijo

Številka odmerka	Hitrost infundiranja
1	Glejte preglednico 8.
2 in pozneje	Če med prejšnjim infundiranjem ni bilo reakcij, povezanih z infuzijo ≥ 3 . stopnje: 100 mg/uro za 30 minut, nato 900 mg/uro za približno 60 minut. Če je imel bolnik med predhodno kratkotrajno infuzijo reakcijo, povezano z infuzijo, 1. ali 2. stopnje s simptomi, ki še niso izzveneli, ali reakcijo, povezano z infuzijo, 3. ali višje stopnje, aplicirajte infuzije zdravila Gazyvaro s standardno hitrostjo infundiranja (glejte preglednico 8).

Obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo

Obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo, lahko zahteva začasno prekinitev infundiranja, zmanjšanje hitrosti infundiranja ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Gazyvaro, kot je prikazano spodaj.

Kronična limfocitna levkemija (KLL) in folikularni limfom (FL)

4. stopnja (življenje ogrožajoče): Infundiranje je treba ustaviti in zdravljenje trajno končati.

- 3. stopnja (hude): Infundiranje je treba začasno ustaviti in zdraviti simptome. Ko simptomi izzvenijo, je mogoče infundiranje znova začeti s hitrostjo, ki ne presega polovice prejšnje hitrosti (tj. hitrosti, uporabljene v času, ko se je pojavila reakcija, povezana z infuzijo). Če se bolniku ne pojavi noben simptom reakcije, povezane z infuzijo, je mogoče hitrost infundiranja povečevati v korakih in presledkih, ki ustrezajo uporabljenemu odmerku (glejte preglednice 5-7). Za bolnike s KLL lahko odmerek 1. dne (1. cikla) razdelite na dva dni, hitrost infundiranja je mogoče 1. dan (1. cikla) po 1 uri spet povečati na 25 mg/uro, ne sme pa se je povečati bolj.
Infundiranje je treba ustaviti in zdravljenje trajno končati, če se bolniku še drugič pojavi z infuzijo povezana reakcija 3. stopnje.
- 1. do 2. stopnja (blage do zmerne): Hitrost infundiranja je treba zmanjšati in zdraviti simptome. Po izzvenenju simptomov je infundiranje mogoče nadaljevati; če se bolniku ne pojavi noben simptom reakcije, povezane z infuzijo, je mogoče hitrost infundiranja povečevati v korakih in presledkih, ki ustrezajo uporabljenemu odmerku (glejte preglednice 5-7). Za bolnike s KLL lahko odmerek 1. dne (1. cikla) razdelite na dva dni, hitrost infundiranja je mogoče 1. dan (1. cikla) po 1 uri spet povečati na 25 mg/uro, ne sme pa se je povečati bolj.

Reakcije, povezane z infuzijo, med kratkotrajno infuzijo

- 4. stopnja (življenje ogrožajoče): Infundiranje je treba ustaviti in zdravljenje trajno končati.
- 3. stopnja (hude): Infundiranje je treba začasno ustaviti in zdraviti simptome. Ko simptomi izzvenijo, je mogoče infundiranje znova začeti s hitrostjo, ki ne presega polovice prejšnje hitrosti (tj. hitrosti, uporabljene v času, ko se je pojavila reakcija, povezana z infuzijo) in ni večja od 400 mg/uro.
- Infundiranje je treba ustaviti in zdravljenje trajno končati, če se bolniku še drugič pojavi reakcija, povezana z infuzijo 3. stopnje. Če bolnik infundiranje zaključi brez nadaljnjih reakcij, povezanih z infuzijo 3. stopnje, je treba pri naslednjem infundiranju uporabiti hitrost, ki ne presega standardne.
- 1. do 2. stopnja (blage do zmerne): Hitrost infundiranja je treba zmanjšati in zdraviti simptome. Ko simptomi izzvenijo, je mogoče infundiranje nadaljevati in če se pri bolniku ne pojavi noben simptom reakcije, povezane z infuzijo, je mogoče hitrost infundiranja povečevati v korakih in presledkih, ki ustrezajo uporabljenemu odmerku (glejte preglednici 5 in 6).

Lupusni nefritis

- 4. stopnja (življenje ogrožajoče): infundiranje je treba ustaviti in zdravljenje trajno končati.
- 3. stopnja (hude): infundiranje je treba začasno ustaviti in zdraviti simptome. Ko simptomi izzvenijo, se lahko infundiranje znova začne z ne več kot polovično hitrostjo od prejšnje (hitrost infundiranja v času, ko se je pojavila z infuzijo povezana reakcija), če pa bolnik ne občuti nobenih nadaljnjih simptomov reakcije, povezane z infuzijo, se lahko hitrost infundiranja nadaljuje s postopnim povečevanjem hitrosti in v intervalih, ki ustrezajo uporabljenemu odmerku (glejte preglednici 8 in 9).
- Infundiranje je treba ustaviti in zdravljenje trajno končati, če se bolniku še drugič pojavi z infuzijo povezana reakcija 3. stopnje.
- 1. do 2. stopnja (blage do zmerne): hitrost infundiranja je treba zmanjšati na polovico hitrosti, ki je bila uporabljena v času reakcije in zdraviti simptome. Infundiranje se lahko nadaljuje z zmanjšano hitrostjo še dodatnih 30 minut po izzvenenju simptomov. Če bolnik nima nadaljnjih simptomov z infuzijo povezanih reakcij, se lahko hitrost infundiranja znova postopno povečuje v intervalih, primernih za odmerek, ki se uporablja za zdravljenje (glejte preglednici 8 in 9).

Reakcije, povezane z infuzijo, med kratkotrajno infuzijo:

- 4. stopnja (življenje ogrožajoče): infundiranje je treba ustaviti in trajno prekiniti zdravljenje.
- 3. stopnja (hude): Infundiranje je treba začasno ustaviti in zdraviti simptome. Ko simptomi izzvenijo, je mogoče infundiranje znova začeti s hitrostjo, ki ne presega polovice prejšnje hitrosti (tj. hitrosti, uporabljene v času, ko se je pojavila reakcija, povezana z infuzijo) in ni večja od 400 mg/uro.
Infundiranje je treba ustaviti in zdravljenje trajno končati, če se bolniku še drugič pojavi reakcija, povezana z infuzijo 3. stopnje. Če bolnik infundiranje zaključi brez nadaljnjih reakcij, povezanih z infuzijo 3. stopnje, je treba pri naslednjem infundiranju uporabiti hitrost, ki ne presega standardne (glejte preglednico 8).
- 1. do 2. stopnja (blage do zmerne): Hitrost infundiranja je treba zmanjšati in zdraviti simptome. Po izzvenenju simptomov je infundiranje mogoče nadaljevati in če se bolniku ne pojavi noben simptom reakcije, povezane z infuzijo, je mogoče hitrost infundiranja povečevati v korakih in presledkih, ki ustrezajo uporabljenemu odmerku (glejte preglednici 8 in 9). Če je imel bolnik med predhodno 90-minutno infuzijo simptome, ki še niso izzveneli, ali reakcijo, povezano z infuzijo, 3. ali višje stopnje, aplicirajte vse nadaljnje infuzije zdravila Gazyvaro s standardno hitrostjo infundiranja (glejte preglednico 8).

Navodila za redčenje

Zdravilo Gazyvaro mora pripraviti zdravstveni delavec z uporabo aseptične tehnike. Viale ne stresajte. Za pripravo zdravila Gazyvaro uporabite sterilno injekcijsko iglo in brizgo.

Za 2. do 6. cikel KLL, vse cikle FL in ves čas zdravljenja LN

Iz viala potegnite 40 ml koncentrata in ga razredčite v polivinilkloridnih (PVC) ali ne-PVC infuzijskih vrečkah, ki vsebujejo 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije.

Samo za 1. cikel KLL

Za zagotovitev razlikovanja obeh infuzijskih vrečk za začetni odmerek 1000 mg je priporočljivo uporabiti različno veliki vrečki, da lahko razlikujete med 100-mg odmerkom za 1. dan 1. cikla in 900-mg odmerkom za 1. dan 1. cikla (nadaljevanje) ali 2. dan. Za pripravo 2 infuzijskih vrečk potegnite iz viala 40 ml koncentrata in 4 ml razredčite v 100-ml PVC ali ne-PVC poliolefinski infuzijski vrečki, preostalih 36 ml pa v 250-ml PVC ali ne-PVC poliolefinski infuzijski vrečki, ki vsebujeta 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije. Obe infuzijski vrečki jasno označite.

Preglednica 10. Redčenje zdravila Gazyvaro (samo KLL)

Dan zdravljenja	Odmerek zdravila Gazyvaro, ki ga je treba uporabiti	Potrebna količina koncentrata zdravila Gazyvaro	Velikost PVC ali ne-PVC poliolefinске infuzijske vrečke
1. dan 1. cikla	100 mg	4 ml	100 ml
1. dan 1. cikla (nadaljevanje) ali 2. dan	900 mg	36 ml	250 ml
8. dan 1. cikla in pozneje	1000 mg	40 ml	250 ml

Inkompatibilnosti niso ugotovili med zdravilom Gazyvaro v razponu koncentracij od 0,4 mg/ml do 20,0 mg/ml po razredčenju z 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije in:

- PVC, polietilenskimi (PE), polipropilenskimi ali poliolefinskimi vrečkami,
- PVC, poliuretanskimi (PUR) ali PE-sistemi za infundiranje,

- fakultativnimi linijskimi filtri, pri katerih so kontaktne površine z zdravilom iz polietersulfona (PES), pripomočki za infundiranje iz polikarbonata (PC) s 3-smernim zapiralom ali katetri iz polietereuretana (PEU).

Ne uporabljajte drugih raztopin za redčenje, npr. 5-% raztopine glukoze.

Da bi preprečili pretirano penjenje raztopine, je treba vrečko za premešanje raztopine previdno obračati. Razredčene raztopine se ne sme stresati ali zamrzniti.

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve.

Po razredčenju sta kemijska in fizikalna stabilnost dokazani v 0,9-% (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za injiciranje v koncentracijah od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml za 72 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, čemur sledi 48 ur (vključno s časom infundiranja) pri temperaturi ≤ 30 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas po navadi ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.