

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gazyvaro 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych - patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Płyn przezroczysty, bezbarwny do lekko brązowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Profilaktyka i premedykacja - zespół rozpadu guza (ZRG)

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

Profilaktyka i premedykacja - reakcje związane z wlewem

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

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

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

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

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

² np. 1000 mg acetaminofenu/paracetamolu

³ np. 50 mg difenhydraminy

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

Dawka

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL, w skojarzeniu z chlorambucylem¹⁾

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

Cykl 1

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

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

Cykle 2 - 6

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

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

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

¹Informacje dotyczące dawki chlorambucylu, patrz punkt 5.1

Czas trwania leczenia

Sześć cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni.

Opóźnienie w przyjęciu lub pominięcie dawki

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

Chłoniak grudkowy

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

Pacjenci z wcześniej nieleczonym chłoniakiem grudkowym

Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z chemioterapią²)

Gazyvaro należy podawać z chemioterapią według następującego schematu:

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

Leczenie podtrzymujące

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

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

Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z bendamustyną²)

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

Leczenie podtrzymujące

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

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

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

² Informacje dotyczące dawki bendamustyny, patrz punkt 5.1

Czas trwania leczenia

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

Opóźnienie w przyjęciu lub pominięcie dawki

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

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

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

Modyfikacja dawki podczas leczenia (wszystkie wskazania)

Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego Gazyvaro.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Metoda podawania

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

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego Gazyvaro przed podaniem - patrz punkt 6.6.

Instrukcja dotycząca prędkości wlewu - patrz Tabele 4-6.

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Tabela 4 Przewlekła białaczka limfocytowa: Standardowa prędkość wlewu w przypadku braku nadwrażliwości i (lub) reakcji związanych z wlewem (IRR) oraz zalecenia w przypadku IRR, które wystąpiły podczas poprzedniego wlewu.

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

Chłoniak grudkowy (FL)

Produkt leczniczy Gazyvaro należy podawać ze standardową prędkością wlewu w Cyklu 1 (patrz Tabela 5). U pacjentów, u których w czasie Cyklu 1 nie wystąpiły reakcje związane z wlewem stopnia ≥ 3 , produkt leczniczy Gazyvaro może być podawany jako wlew o krótkim (około 90-minutowym) czasie trwania, począwszy od Cyklu 2 (patrz Tabela 6).

Tabela 5 Chłoniak grudkowy: Standardowa prędkość wlewu oraz zalecenia w przypadku, gdy IRR wystąpiły podczas poprzedniego wlewu

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

Tabela 6 Chłoniak grudkowy: Prędkość wlewu o krótkim czasie trwania i zalecenia w przypadku wystąpienia IRR podczas poprzedniego wlewu

Cykl	Dzień cyklu	Prędkość wlewu Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz „Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem”.
Cykle 2-6 lub 2-8	Dzień 1 (1000 mg)	Jeśli podczas Cyklu 1 nie wystąpiła IRR stopnia ≥ 3 : 100 mg/godzinę przez 30 minut, następnie 900 mg/godzinę przez około 60 minut.
Leczenie podtrzymujące	Co 2 miesiące przez 2 lata lub do czasu progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze)	Jeśli podczas poprzedniego wlewu o krótkim czasie trwania wystąpiła IRR stopnia 1-2 z utrzymującymi się objawami lub IRR stopnia 3, kolejny wlew obinutuzumabu należy podać ze standardową prędkością wlewu (patrz Tabela 5).

Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem (wszystkie wskazania)

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

- Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- Stopień 3 (ciężkie): Należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem), a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki (patrz Tabele 4-6). U pacjentów z PBL otrzymujących leczenie z dnia 1. (Cykl 1) w dawce podzielonej na dwa dni prędkość wlewu z dnia 1. można ponownie zwiększyć jedynie do 25 mg/godzinę po 1 godzinie. Należy bezwzględnie zakończyć wlew i całkowicie zakończyć leczenie produktem, jeżeli u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3.
- Stopień 1 - 2 (łagodne do umiarkowanych): Prędkość wlewu musi być zmniejszona a objawy leczone. Po ustąpieniu objawów wlew można kontynuować, a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki (patrz Tabele 4-6). U pacjentów z PBL otrzymujących leczenie z dnia 1. (Cykl 1) w dawce podzielonej na 2 dni, prędkość wlewu z dnia 1. można ponownie zwiększyć jedynie do 25 mg/godzinę po 1 godzinie, jednak nie więcej.

Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem występujących podczas wlewu o krótkim czasie trwania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Aby poprawić monitorowanie bezpieczeństwa stosowania i identyfikowanie biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie określić (podać) nazwę handlową i numer serii podawanego produktu w historii choroby danego pacjenta.

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

Reakcje związane z wlewem

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Gazyvaro należą reakcje związane z wlewem, występujące głównie podczas wlewu pierwszych 1000 mg produktu. Reakcje związane z wlewem mogą mieć związek z zespołem uwalniania cytokin, który obserwowano u pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro. U pacjentów z PBL, u których zastosowano skojarzone działania, aby zapobiec występowaniu reakcji związanych z infuzją (podanie odpowiednich kortykosteroidów, doustnych leków przeciwbólowych/przeciwhistaminowych, niestosowanie leków obniżających ciśnienie w godzinach porannych w dniu pierwszej infuzji oraz podawanie dawki w dniu 1. cyklu 1. przez dwa dni) w sposób określony w punkcie 4.2, zaobserwowano zmniejszoną częstość występowania reakcji związanych z wlewem wszystkich stopni. Częstości występowania reakcji związanych z wlewem stopnia 3 i 4 (w oparciu o stosunkową małą liczbę pacjentów) były zbliżone przed i po zastosowaniu działań je zmniejszających. Należy stosować działania zmniejszające reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.2). Częstość występowania i nasilenie objawów niepożądanych związanych z wlewem, znacznie spada po podaniu pierwszego 1000 mg produktu, a u większości pacjentów reakcje związane z wlewem nie występują podczas kolejnych wlewów produktu leczniczego Gazyvaro (patrz punkt 4.8).

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

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

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

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

Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaktyczne

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

Zespół rozpadu guza (ZRG)

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

Neutropenia

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

Małopłytkowość

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

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

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

W badaniach klinicznych oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów otrzymujących produkt Gazyvaro występowały przypadki zespołu DIC, w tym zakończone zgonem. W większości przypadków zespół DIC miał objawy utajone, a subkliniczne (beobjawowe) zmiany

liczby płytek krwi i laboratoryjnych parametrów krzepnięcia występowały w ciągu 1–2 dni po pierwszej infuzji, ustępując samoistnie zazwyczaj w ciągu 1–2 tygodni i nie powodując konieczności zaprzestania podawania leku ani specjalnej interwencji. W niektórych przypadkach zdarzenia te były związane z IRR lub TLS. Nie zidentyfikowano żadnych konkretnych podstawowych czynników ryzyka DIC. U pacjentów, u których podejrzewa się utajony zespół DIC należy uważnie kontrolować parametry krzepliwości, w tym liczbę płytek krwi, oraz obserwować, czy nie występują u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy jawnego zespołu DIC. Leczenie produktem Gazyvaro należy przerwać wraz z wystąpieniem pierwszych objawów podejrzanego jawnego zespołu DIC i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Pogorszenie przebiegu współistniejących chorób serca

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

Zakażenia

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

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

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

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

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

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

Immunizacja

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

Ekspozycja wewnątrzmaciczna na obinutuzumab i szczepienia niemowląt szczepionkami z żywymi wirusami

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Interakcje farmakokinetyczne

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

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

Interakcje farmakodynamiczne

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

- BO21004/CLL11 (N=781): pacjenci z wcześniej nieleczoną PBL
- BO21223/GALLIUM (N=1390): pacjenci z wcześniej nieleczonym iNHL (u 86% występował FL)
- GAO4753g/GADOLIN (N=409): pacjenci z iNHL (wśród nich 81% pacjentów z FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab wystąpiła progresja choroby.

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

W Tabeli 7 zestawiono wszystkie działania niepożądane, w tym te, które wystąpiły w głównych badaniach klinicznych (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM GAO4753g/GADOLIN), z większą częstością (różnica $\geq 2\%$) niż w odpowiedniej grupie porównawczej w przynajmniej jednym badaniu głównym u:

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

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tabeli 7 (wszystkie stopnie i stopień 3-5) przedstawiają największą częstość występowania danego działania niepożądanego, zgłaszaną w którymkolwiek z tych trzech badań.

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

Wykaz działań niepożądanych w tabeli

Tabela 7 Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów[#] przyjmujących produkt Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią*

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

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

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

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

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Reakcje związane z wlewem

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

Przewlekła białaczka limfocytowa

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

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

Indolentny chłoniak nieziarniczy, w tym chłoniak grudkowy

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

Wlew o krótkim czasie trwania u pacjentów z chłoniakiem grudkowym

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

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

Reakcje związane z wlewem obserwowane w badaniu MO40597/GAZELLE podsumowano w Tabeli 8.

Tabela 8 Badanie MO40597/GAZELLE Wlew o krótkim czasie trwania: Reakcje związane z wlewem^a według cyklu (populacja objęta oceną bezpieczeństwa stosowania)

Stopień według CTCAE	C1 ogólnie (standardowa prędkość wlewu)	C1 ^b z podziałem na dni				C2 ^c	C3	C4	C5	C6	C7	Przez wszystkie cykle leczenia indukcyjnego
		Dzień 1	Dzień 2 ^d	Dzień 8	Dzień 15							
Wszystkie stopnie	65/113 (57,5%)	57/113 (50,4%)	4/51 (7,8%)	6/112 (5,4%)	5/111 (4,5%)	13/110 (11,8%)	9/108 (8,3%)	7/108 (6,5%)	6/107 (5,6%)	5/105 (4,8%)	2/55 (3,6%)	71/113 (62,8%)
Stopień ≥ 3	6/113 (5,3%)	5/113 (4,4%)	1/51 (2,0%)	0	0	0	0	0	1/107 (0,9%)	0	0	7/113 (6,2%)

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

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

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

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

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

Neutropenia i zakażenia

Przewlekła białaczka limfocytowa

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

Indolentny chłoniak nieziarniczy, w tym chłoniak grudkowy

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

Wlew o krótkim czasie trwania u pacjentów z chłoniakiem grudkowym

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

Małopłytkowość i zdarzenia krwotoczne

Przewlekła białaczka limfocytowa

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

Indolentny chłoniak nieziarniczy, w tym chłoniak grudkowy

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

Wlew o krótkim czasie trwania u pacjentów z chłoniakiem grudkowym

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Przewlekła białaczka limfocytowa

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

Indolentny chłoniak nieziarniczy, w tym chłoniak grudkowy

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

Zaburzenia czynności nerek

Przewlekła białaczka limfocytowa

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

Indolentny chłoniak nieziarniczy, w tym chłoniak grudkowy

W głównych badaniach klinicznych (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) z udziałem pacjentów z iNHL, odpowiednio u 5% (35 z 698) i 7% (14 z 204) leczonych produktem leczniczym Gazyvaro występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min). U tych pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane stopnia 3 do 5 oraz zdarzenia niepożądane wymagające zakończenia leczenia (wyłącznie pacjenci w badaniu BO21223), w porównaniu do pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 50 ml/min (patrz punkt 4.2 i 5.2). Z badań wykluczono pacjentów z klirensiem kreatyniny < 40 ml/min (patrz punkt 5.1).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z badań klinicznych

Pogorszenie współistniejących chorób serca

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

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC15

Mechanizm działania

Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej.

Przeciwciało to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przezbłonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B, ale nie na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek. Glikoinżynieria fragmentu Fc obinutuzumabu powoduje wzrost powinowactwa do receptorów FcγRIII komórek efektorowych, takich jak komórki NK (ang. *Natural killer*, NK), makrofagi, monocyty w porównaniu z przeciwciałami, których nie modyfikowano metodami glikoinżynierijnymi.

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przewlekła białaczka limfocytowa

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

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

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

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

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

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

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

Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z wcześniej nieleczoną PBL podsumowano w Tabeli 9. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono na Rycinach 1-4.

Tabela 9 Podsumowanie skuteczności na podstawie danych z badania BO21004/CLL11

	Faza 1a		Faza 2	
	Chlorambucyl N=118	Gazyvaro + chlorambucyl N=238	Rytuksymab + chlorambucyl N=330	Gazyvaro + chlorambucyl N=333
	Mediana czasu obserwacji 22,8 m-ca ^g		Mediana czasu obserwacji 18,7 m-ca ^g	
Punkt końcowy pierwszorzędowy				
PFS oceniany przez badacza (PFS-INV)^a				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące)	11,1	26,7	15,2	26,7
Ryzyko względne (95% CI)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Główne punkty końcowe drugorzędowe				
PFS oceniany przez IRC (PFS-IRC)^a				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące)	11,2	27,2	14,9	26,7
Ryzyko względne (95% CI)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie w momencie zakończenia terapii				
Liczba pacjentów włączonych do analizy	118	238	329	333
Pacjenci odpowiadający na leczenie (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Pacjenci nieodpowiadający na leczenie (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)

	Faza 1a		Faza 2	
	Chlorambucyl N=118	Gazyvaro + chlorambucyl N=238	Rytuksymab + chlorambucyl N=330	Gazyvaro + chlorambucyl N=333
	Mediana czasu obserwacji 22,8 m-ca ^g		Mediana czasu obserwacji 18,7 m-ca ^g	
Różnica we wskaźniku odpowiedzi, (95% CI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
wartość p (test zgodności chi-kwadrat)	< 0,0001		0,0001	
Liczba pacjentów całkowicie odpowiadających na leczenie ^c (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
Remisja molekularna w momencie zakończenia leczenia^d				
Liczba pacjentów włączonych do analizy	90	168	244	239
MRD- ^e (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
MRD+ ^f (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
Różnica pomiędzy MRD- a MRD+, (95% CI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Przeżycie wolne od zdarzeń				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Mediana czasu do zdarzenia (miesiące)	10,8	26,1	14,3	26,1
Ryzyko względne (95% CI)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Czas do zastosowania nowej terapii przeciwbiałaczkowej				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące)	14,8	NR	30,8	NR
Ryzyko względne (95% CI)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany ^b)	< 0,0001		< 0,0018	
Przeżycie całkowite				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	57 (48,3%)	93 (39,1%)	147 (44,5%)	121 (36,3%)
Mediana czasu do zdarzenia (miesiące)	66,7	NR	73,1	NR
Ryzyko względne (95% CI)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany ^b)	0,0196		0,0245	

IRC: niezależny komitet oceniający; PFS: (ang. *Progression-free survival*) przeżycie wolne od progresji; HR: ryzyko względne (ang. *Hazard ratio*); CI: (ang. *Confidence interval*) przedział ufności; MRD: (ang. *Minimal Residual Disease*) minimalna choroba resztkowa. NR = nieosiągnięty

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

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

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

^d Łącznie krew i szpik kostny

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

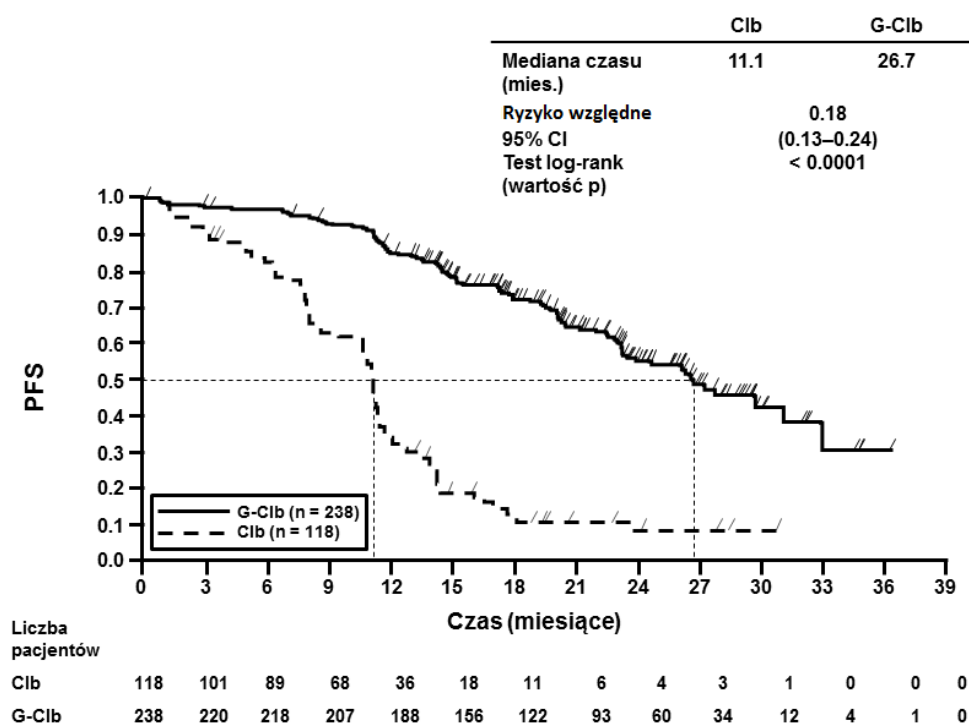
^f Obejmuje pacjentów MRD (+) oraz pacjentów, u których nastąpiła progresja lub którzy zmarli przed zakończeniem leczenia

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

Wyniki analiz podgrup

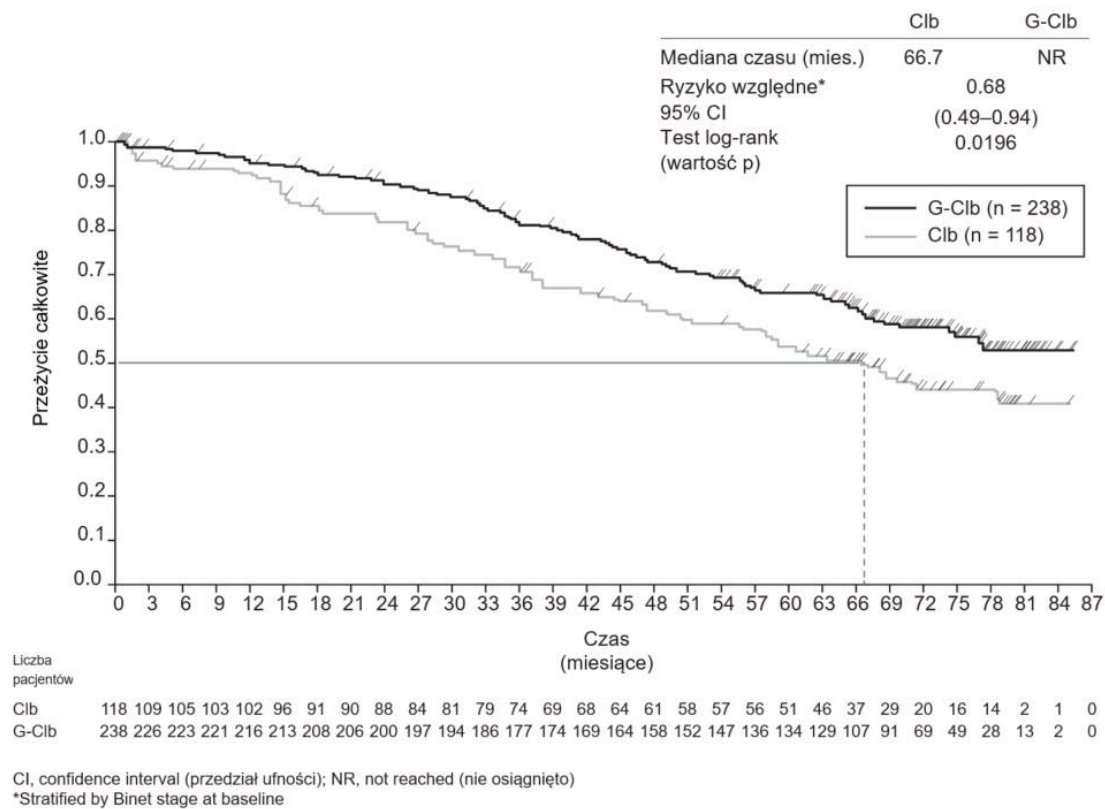
Wyniki analizy podgrup przeżycia wolnego od progresji (PFS) (czyli wg płci, wieku, stopnia zaawansowania klinicznego wg Bineta, CrCl, wyniku CIRS, mikroglobuliny beta2, statusu IGHV, nieprawidłowości chromosomalnych, liczby limfocytów w punkcie wyjściowym) były spójne z wynikami obserwowanymi w ogólnej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

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

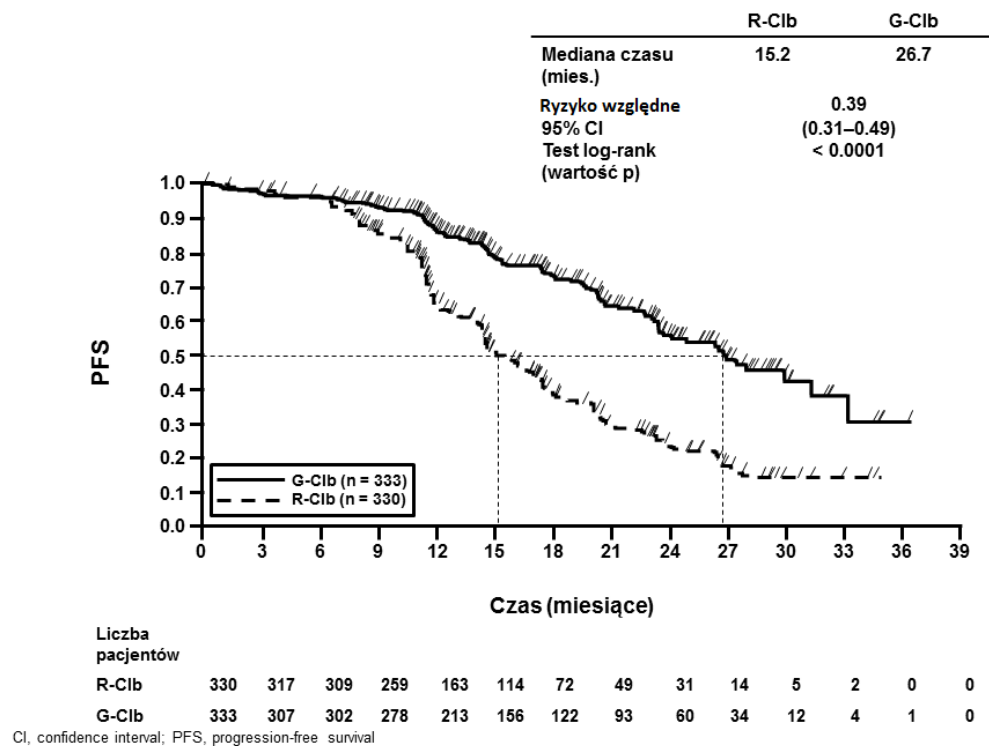


CI, confidence interval; PFS, progression-free survival

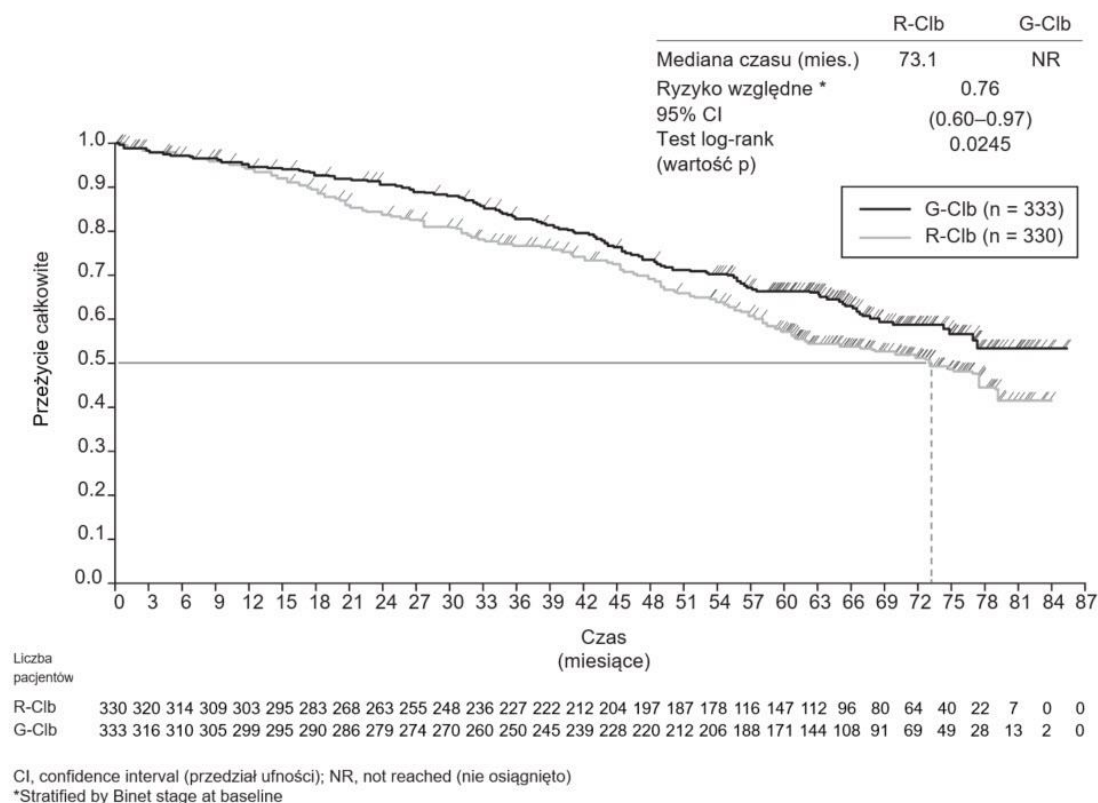
Rycina 2 Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące OS od fazy 1a u pacjentów z PBL (badanie BO21004/CLL11)



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



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



Jakość życia

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

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

Chłoniak grudkowy

Wcześniej nieleczony chłoniak grudkowy (badanie BO21223/GALLIUM)

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

Produkt leczniczy Gazyvaro był podawany w infuzji dożylniej w dawce 1000 mg w dniu 1., 8. i 15. cyklu 1., w dniu 1. w kolejnych cyklach. Łącznie zastosowano sześć cykli leczenia produktem Gazyvaro (co 28 dni) w skojarzeniu z sześcioma cyklami bendamustyny oraz osiem cykli leczenia produktem Gazyvaro (co 21 dni) w skojarzeniu z sześcioma cyklami CHOP lub ośmioma cyklami

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

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

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane u pacjentów z wcześniej nieleczonym FL podsumowano w Tabeli 10 Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przedstawiono na Rycinie 5.

Tabela 10 Podsumowanie skuteczności u pacjentów z wcześniej nieleczonym FL, uzyskanej w badaniu BO21223/ GALLIUM

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

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

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

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

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

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

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

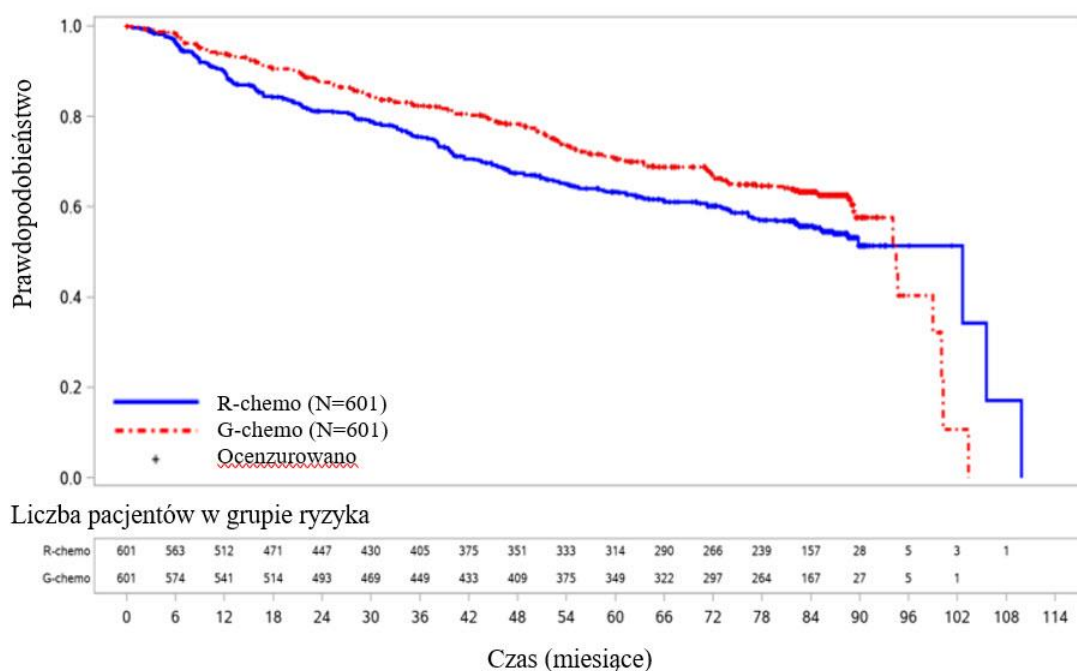
¶ Dane niedojrzałe. W chwili przeprowadzania analizy mediana nie została osiągnięta

bez korekty uwzględniającej liczbę porównań

**Oceniany według zmodyfikowanych kryteriów Cheson 2007

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

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



R-Chemo: Rytuksymab plus chemioterapia, G-Chemo: Gazyvaro plus chemioterapia, HR: ryzyko względne, CI: poziom ufności

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

Wyniki analizy podgrup

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

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

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

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

Pacjenci z chłoniakiem grudkowym, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których wystąpiła progresja choroby podczas lub do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem bądź schematem leczenia zawierającym rytuksymab (badanie GAO4753g/GADOLIN).

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

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa pacjentów były zrównoważone pomiędzy ramionami leczenia (mediana wieku 63 lata, większość pacjentów była rasy białej [88%] i płci męskiej

[58%]). Większość pacjentów miała chłoniaka grudkowego (81%). Mediana czasu od pierwszego rozpoznania wynosiła 3 lata, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres od 1 do 10); 44% pacjentów przyjęło wcześniej 1 terapię, a 34% pacjentów przyjęło wcześniej 2 terapie.

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

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

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

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

Tabela 11 Podsumowanie danych dotyczących skuteczności u pacjentów z FL[#] z badania GAO4753g/ GADOLIN

	Bendamustyna N=166	Gazyvaro + Bendamustyna z leczeniem podtrzymującym Gazyvaro N=155
	Mediana czasu obserwacji: 20 miesiące	Mediana czasu obserwacji: 22 miesiące
<i>Pierwszorzędowy punkt końcowy w populacji z FL</i>		
PFS oceniany przez IRC (PFS-IRC)		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	90 (54,2%)	54 (34,8%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące, 95% CI)	13,8 (11,4; 16,2)	NR (22,5;-)
HR (95% CI)	0,48 (0,34; 0,68)	
wartość p (test logarytmiczny rang, stratyfikowany*)	< 0,0001	

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

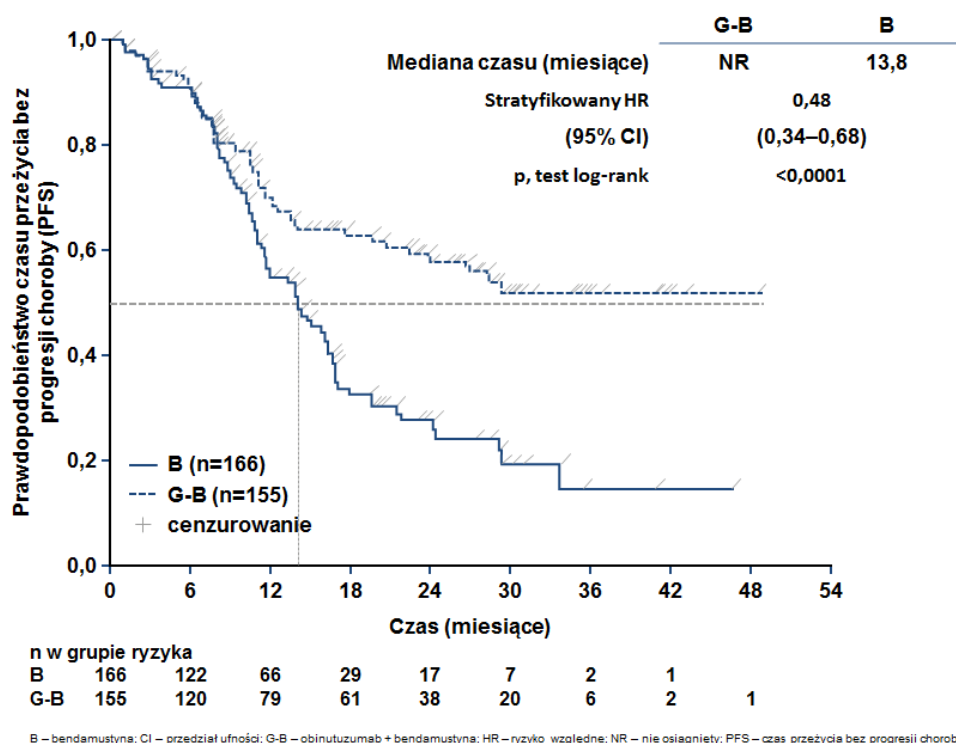
IRC: niezależny komitet oceniający; PFS: przeżycie wolne od progresji; HR: ryzyko względne (ang. *Hazard ratio*); CI: CI: (ang. *Confidence interval*) przedział ufności, NR = (ang. *Not Reached*) nie osiągnięto

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

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

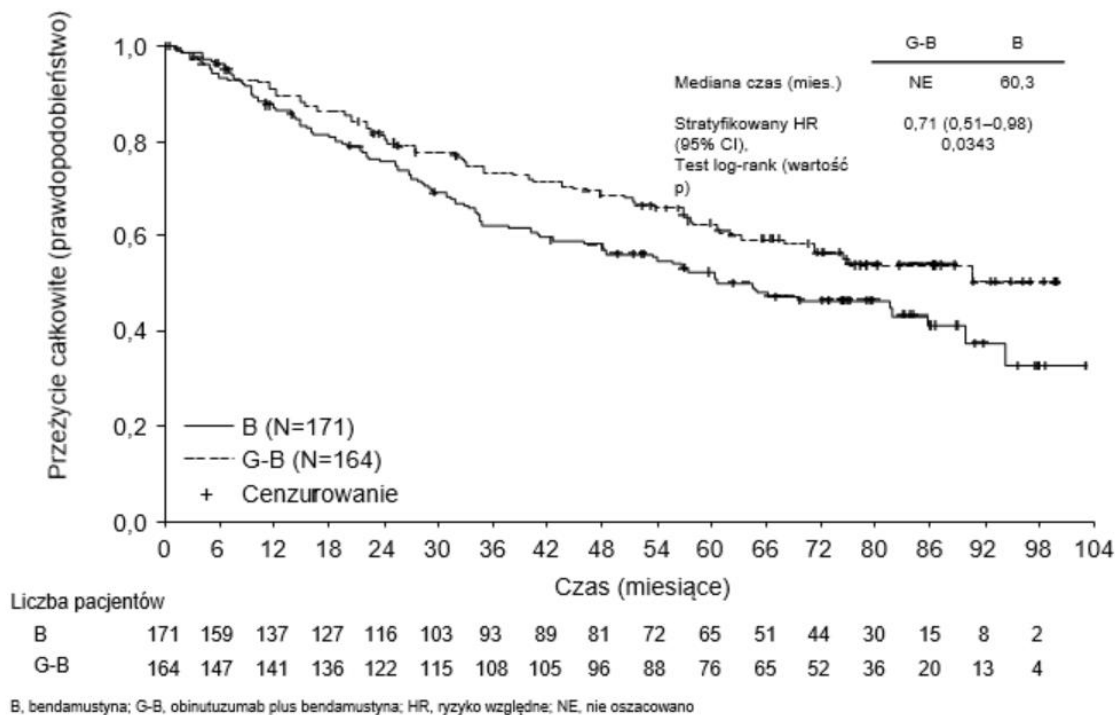
§ Najlepsza odpowiedź w okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia

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



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

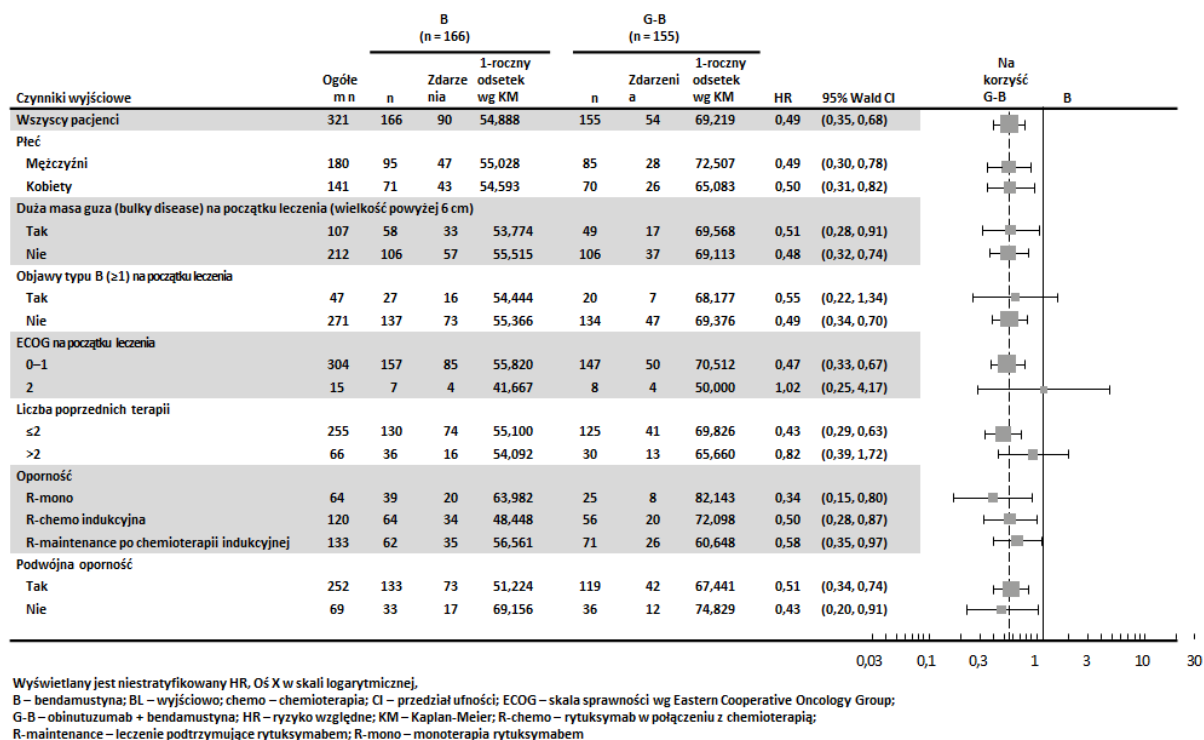
Rycina 7 Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia całkowitego u pacjentów z FL w końcowej analizie (badanie GAO4753g/GADOLIN)



Wyniki analiz podgrup

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

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



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

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

Wlew o krótkim czasie trwania Badanie MO40597/GAZELLE

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

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

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

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

Z uwagi na plan badania z leczeniem otwartym wyniki leczenia zgłaszane przez pacjentów należy interpretować z zachowaniem ostrożności. Wyniki kwestionariusza FACT-Lym i skali EQ-5D zgromadzone podczas leczenia i w okresie obserwacji wskazują, że jakość życia uwarunkowana

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

Immunogenność

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Obinutuzumab podaje się we wlewach dożylnych, dlatego ocena wchłaniania nie ma zastosowania. Nie przeprowadzono badań oceniających inne metody podania. W oparciu o model populacyjny analizy farmakokinetycznej, u pacjentów z PBL po wlewie w dniu 1. szóstego cyklu, średnie C_{max} wyniosło 465,7 µg/ml a wartość AUC(τ) wyniosła 8961 µg•d/ml, a u pacjentów z iNHL szacunkowa mediana C_{max} wynosiła 539,3 µg/ml, a wartość AUC(τ) wynosiła 10956 µg•dobe/ml.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań analizujących farmakokinetykę obinutuzumabu u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

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

Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono formalnego badania farmakokinetycznego u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań w celu ustalenia potencjalnego działania rakotwórczego obinutuzumabu.

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

W przeprowadzonym na ciężarnych samicach makaka jawańskiego rozszerzonym badaniu toksyczności przed- i pourodzeniowej (ang. *Enhanced pre and postnatal development*, ePPND) nie stwierdzono dowodów działania teratogennego. Stosowanie obinutuzumabu dożylnie co tydzień w okresie od 20 dnia po stosunku do dnia porodu, w dawce 25 mg/kg mc. i 50 mg/kg mc. (2-5 krotna wartość ekspozycji klinicznej w oparciu o wartości C_{max} i AUC) powodowało jednak całkowitą deplecję limfocytów B u potomstwa. Narażenie na lek noworodka w 28. dniu po porodzie może wskazywać na przenikanie obinutuzumabu przez barierę krew-łożysko. Stężenia leku w surowicy noworodka w 28. dniu po porodzie mieściły się w zakresie stężeń w surowicy matki, podczas gdy stężenia w mleku matki oznaczone tego samego dnia były bardzo małe (poniżej 0,5% stężeń w surowicy matki). Sugeruje to, że do ekspozycji na lek noworodka musiało dojść w macicy. Liczba limfocytów B powróciła do wartości prawidłowych, a czynności układu immunologicznego zostały przywrócone w ciągu 6 miesięcy po porodzie.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodoru jednowodnian
Trehalozę dwuwodnian
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwarta

3 lata.

Po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu produkt leczniczy zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) w stężeniach od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C i następne 48 godzin (włączając czas wlewu) w temperaturze pokojowej ($\leq 30^{\circ}\text{C}$).

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Sposób rozcieńczania

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

Cykle 2–6 w PBL i wszystkie cykle w FL

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

Tylko PBL – cykl 1

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

Dawka produktu leczniczego Gazyvaro, którą należy podać	Wymagana objętość koncentratu produktu Gazyvaro	Rozmiar worka infuzyjnego z PCW lub poliolefin bez PCW
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

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

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

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

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

- workami z polichlorku winylu (PCW) lub polietylenu (PE), lub polipropylenu lub poliolefin,
- zestawami do infuzji z PCW lub poliuretanu (PUR), lub PE,
- opcjonalnymi filtrami w linii infuzyjnej z powierzchnią kontaktującą się z produktem leczniczym wykonaną z polieterosulfonu (PES), z trójkątnymi zamykającymi z poliwęglanu (PC) i z cewnikami wykonanymi z polieterouretanu.

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/937/001

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1 września 2022

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