

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gazyvaro 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de 40 ml concentrat conține 1000 mg obinutuzumab, corespunzător unei concentrații de 25 mg/ml, înainte de diluare.

Obinutuzumab este un anticorp monoclonal anti-CD20 umanizat de tip II din subclasa IgG1, obținut prin umanizarea anticorpului parental B-Ly1 provenit de la șoarece și produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologie ADN recombinat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Lichid limpede, incolor până la brun deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Leucemie limfocitară cronică (LLC)

Gazyvaro administrat în asociere cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu LLC netratată anterior și cu comorbidități care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă (vezi pct. 5.1).

Limfom folicular (LF)

Gazyvaro administrat în asociere cu chimioterapie, urmat de tratament de întreținere cu Gazyvaro la pacienții care obțin un răspuns la tratament, este indicat pentru tratamentul pacienților cu LF în formă avansată, netrațată anterior (vezi pct. 5.1).

Gazyvaro administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreținere cu Gazyvaro, este indicat pentru tratamentul pacienților cu LF care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.

4.2 Doze și mod de administrare

Gazyvaro trebuie administrat sub supravegherea atentă a unui medic cu experiență și într-un mediu în care sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare.

Doze

Profilaxia și premedicația în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)

Se consideră că pacienții cu încărcătură tumorală mare și/sau cu un număr mare de limfocite circulante ($> 25 \times 10^9/l$) și/sau insuficiență renală ($Cl_{cr} < 70$ ml/minut) au risc de SLT și trebuie să primească tratament profilactic. Profilaxia trebuie realizată prin hidratare corespunzătoare și administrarea de

uricostatice (de exemplu, *alopurinol*) sau de alternative adecvate cum este o urat-oxidază (de exemplu, *rasburicază*), începând cu 12-24 de ore înainte de inițierea administrării în perfuzie a Gazyvaro conform cu practica clinică standard (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie să continue să primească în mod repetat profilaxie înainte de fiecare perfuzie administrată ulterior, dacă se consideră că este necesară.

Profilaxia și premedicația în cazul apariției reacțiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)

Premedicația în vederea reducerii riscului de RAP este prezentată în Tabelul 1 (vezi și pct. 4.4). Premedicația cu corticosteroizi este recomandată pentru pacienții cu LF și obligatorie pentru pacienții cu LLC în primul ciclu de tratament (vezi Tabelul 1). Premedicația pentru perfuziile ulterioare și alte tipuri de premedicație trebuie administrate conform indicațiilor de mai jos.

În timpul administrării perfuziilor intravenoase cu Gazyvaro poate apărea hipotensiune arterială, ca simptom al RAP. Prin urmare, se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu medicamente antihipertensive cu 12 ore înainte de și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Gazyvaro și în decursul primei ore după administrare (vezi pct. 4.4).

Tabelul 1 Premedicație administrată înainte de perfuzia cu Gazyvaro pentru a reduce riscul de apariție a RAP la pacienții cu LLC și LF (vezi pct. 4.4)

Ziua din ciclul de tratament	Pacienți care necesită premedicație	Premedicație	Administrare
Ciclul 1: Ziua 1 pentru LLC și LF	Toți pacienții	Tratament intravenos cu corticosteroizi ^{1, 4} (obligatoriu pentru LLC, recomandat pentru LF)	Finalizată cu cel puțin 1 oră înainte de administrarea perfuziei cu Gazyvaro
		Analgezice/antipiretice orale ²	Cu cel puțin 30 minute înainte de administrarea perfuziei cu Gazyvaro
		Medicament antihistaminic ³	
Ciclul 1: Ziua 2 doar pentru LLC	Toți pacienții	Tratament intravenos cu corticosteroizi ¹ (obligatoriu)	Finalizată cu cel puțin 1 oră înainte de administrarea perfuziei cu Gazyvaro
		Analgezice/antipiretice orale ²	Cu cel puțin 30 minute înainte de administrarea perfuziei cu Gazyvaro
		Medicament antihistaminic ³	
Toate perfuziile ulterioare pentru LLC și LF	Pacienți fără RAP în timpul administrării perfuziei anterioare	Analgezice/antipiretice orale ²	Cu cel puțin 30 minute înainte de administrarea perfuziei cu Gazyvaro
	Pacienți cu RAP (grad 1 sau 2) în timpul administrării perfuziei anterioare	Analgezice/antipiretice orale ² Medicament antihistaminic ³	
	Pacienți cu RAP de grad 3 în timpul administrării perfuziei anterioare SAU	Tratament intravenos cu corticosteroizi ^{1, 4}	Finalizată cu cel puțin 1 oră înainte de administrarea perfuziei cu Gazyvaro
	Pacienți cu număr de limfocite >25 x 10 ⁹ /l înainte de umătoarea administrare a tratamentului	Analgezice/antipiretice orale ² Medicament antihistaminic ³	Cu cel puțin 30 minute înainte de administrarea perfuziei cu Gazyvaro

¹ 100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon. Hidrocortizonul nu trebuie utilizat, deoarece nu s-a demonstrat a fi eficace în reducerea incidenței RAP.

² de exemplu, 1000 mg acetaminofen/paracetamol

³ de exemplu, 50 mg difenhidramină

⁴ Dacă se administrează chimioterapie care include corticosteroid în aceeași zi cu Gazyvaro, corticosteroidul poate fi administrat ca un medicament pe cale orală dacă este administrat cu minimum 60 de minute înainte de Gazyvaro, nefiind necesară administrarea suplimentară de corticosteroid IV ca premedicație.

Doză

Leucemie limfocitară cronică (LLC, în asociere cu clorambucil¹)

La pacienții cu LLC, doza recomandată de Gazyvaro în asociere cu clorambucil este indicată în Tabelul 2.

Ciclul 1

Doza recomandată de Gazyvaro în asociere cu clorambucil este de 1000 mg, administrată în Ziua 1 și Ziua 2, (sau continuată în Ziua 1), precum și în Ziua 8 și Ziua 15 a primului ciclu de tratament de 28 de zile.

Două pungi de perfuzie trebuie să fie pregătite pentru perfuzia din Zilele 1 și 2 (100 mg pentru Ziua 1 și 900 mg pentru Ziua 2). În cazul în care prima pungă este administrată fără modificări ale vitezei de perfuzare sau întreruperi, a doua pungă poate fi administrată în aceeași zi (fără nicio întârziere sau repetare a premedicației), cu condiția ca administrarea perfuziei să se realizeze într-o perioadă de timp adecvată, iar pe parcursul administrării să fie disponibile condiții și supraveghere medicală corespunzătoare. În cazul în care există modificări ale vitezei de perfuzare sau întreruperi la administrarea primelor 100 de mg, cea de-a doua pungă va fi administrată în ziua următoare.

Ciclurile 2 – 6

Doza recomandată de Gazyvaro în asociere cu clorambucil este de 1000 mg, administrată în Ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament.

Tabelul 2 Doza de Gazyvaro care se administrează pe parcursul celor 6 cicluri de tratament, fiecare cu o durată de 28 de zile, la pacienții cu LLC

Ciclul	Ziua de tratament	Doza de Gazyvaro
Ciclul 1	Ziua 1	100 mg
	Ziua 2 (sau continuare Ziua 1)	900 mg
	Ziua 8	1000 mg
	Ziua 15	1000 mg
Ciclurile 2-6	Ziua 1	1000 mg

¹Vezi pct. 5.1 pentru informații privind doza de clorambucil

Durata tratamentului

Șase cicluri de tratament, fiecare cu durata de 28 zile.

Doze întârziate sau omise

Dacă o doză de Gazyvaro planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; nu așteptați până la următoarea doză planificată. Intervalul planificat de tratament dintre doze pentru Gazyvaro trebuie menținut.

Limfom folicular

La pacienții cu LF, doza recomandată de Gazyvaro în asociere cu chimioterapie este indicată în Tabelul 3.

Pacienți cu limfom folicular netratați anterior

Tratament de inducție (în asociere cu chimioterapie²)

În asociere cu chimioterapie, Gazyvaro trebuie administrat după cum urmează:

- Șase cicluri de tratament cu durata de 28 de zile în asociere cu bendamustină² sau,
- Șase cicluri de tratament cu durata de 21 de zile în asociere cu ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolon (CHOP), urmate de 2 cicluri suplimentare de tratament cu Gazyvaro în monoterapie sau,
- Opt cicluri de tratament cu durata de 21 de zile în asociere cu ciclofosfamidă, vincristină și prednison/prednisolon/metilprednisolon (CVP).

Tratament de întreținere

Pacienții care obțin un răspuns complet sau parțial la terapia de inducție cu Gazyvaro în asociere cu chimioterapie (CHOP sau CVP sau bendamustină) trebuie să primească în continuare Gazyvaro în doză de 1000 mg ca monoterapie de întreținere o dată la 2 luni timp de 2 ani sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul).

Pacienți cu limfom folicular care nu au prezentat răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab

Tratament de inducție (în asociere cu bendamustină²)

Gazyvaro în asociere cu bendamustină² trebuie administrat în șase cicluri de tratament cu durata de 28 de zile.

Tratament de întreținere

Pacienților care prezintă răspuns complet sau parțial la tratamentul de inducție (de exemplu, primele 6 cicluri de tratament) cu Gazyvaro în asociere cu bendamustină sau care au boală stabilă trebuie să li se administreze în continuare Gazyvaro în doză de 1000 mg ca monoterapie de întreținere o dată la 2 luni, timp de 2 ani sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul).

Tabelul 3 **Limfom folicular: Doza de Gazyvaro care se administrează în timpul tratamentului de inducție, urmată de tratament de întreținere**

Ciclul	Ziua de tratament	Doza de Gazyvaro
Ciclul 1	Ziua 1	1000 mg
	Ziua 8	1000 mg
	Ziua 15	1000 mg
Ciclurile 2–6 sau 2–8	Ziua 1	1000 mg
Tratament de întreținere	O dată la 2 luni timp de 2 ani sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul)	1000 mg

² Vezi pct. 5.1 pentru informații privind doza de bendamustină

Durata tratamentului

Tratament de inducție de aproximativ 6 luni (șase cicluri de tratament cu Gazyvaro, fiecare cu durata de 28 zile, când este administrat în asociere cu bendamustină, sau opt cicluri de tratament cu Gazyvaro, fiecare cu durata de 21 zile, în asociere cu CHOP sau CVP), urmate de tratament de întreținere o dată la 2 luni, timp de 2 ani sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul).

Doze întârziate sau omise

Dacă o doză de Gazyvaro planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; nu se omite sau nu se așteaptă până la următoarea doză planificată.

Dacă toxicitatea survine înainte de ziua 8 din ciclul 1 de tratament sau de ziua 15 din ciclul 1 de tratament, impunând amânarea administrărilor, dozele respective trebuie administrate după remiterea

episodului de toxicitate. În aceste situații, toate programările ulterioare și inițierea ciclului 2 de tratament vor fi modificate în funcție de amânarea administrării din cadrul ciclului 1 de tratament.

Pe durata tratamentului de întreținere, între dozele ulterioare se menține intervalul inițial dintre doze.

Modificări de doze în timpul tratamentului (toate indicațiile)

Nu se recomandă reducerea dozelor de Gazyvaro.

Pentru controlul evenimentelor adverse simptomatice (inclusiv RAP), vezi paragraful de mai jos (Controlul RAP sau pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei [Cl_{cr}] 30-89 ml/minut) (vezi pct. 5.2). Siguranța și eficacitatea Gazyvaro la pacienții cu insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ ml/minut) nu au fost stabilite (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea Gazyvaro la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost stabilite. Nu se pot face recomandări specifice privind doza.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Gazyvaro la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Gazyvaro este destinat administrării intravenoase. Acesta trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, după diluare, printr-o linie de perfuzie destinată doar acestui medicament (vezi pct. 6.6). Perfuzia cu Gazyvaro nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus.

Pentru instrucțiuni privind diluarea Gazyvaro înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Instrucțiuni privind viteza de perfuzare sunt prezentate în tabelele 4 - 6.

Leucemie limfocitară cronică (LLC)

Tabelul 4 Leucemie limfocitară cronică: Rata de perfuzare standard în absența RAP/hipersensibilității și recomandări în cazul în care cu ocazia perfuziei anterioare au survenit RAP

Ciclul	Ziua de tratament	Rata de perfuzare Viteza de perfuzare poate fi crescută, cu condiția ca pacientul să o poată tolera. Pentru tratarea RAP survenite în timpul perfuziei, vezi „Controlul RAP“.
Ciclul 1	Ziua 1 (100 mg)	Administrați la 25 mg/oră, timp de 4 ore. Nu creșteți viteza de perfuzare.
	Ziua 2 (sau continuare Ziua 1) (900 mg)	În cazul în care, în timpul administrării perfuziei anterioare nu au apărut RAP, administrați la 50 mg/oră. Viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de 50 mg/oră la fiecare 30 de minute, până la o viteză maximă de 400 mg/oră. În cazul în care pacientul a prezentat o RAP cu ocazia perfuziei anterioare, se începe administrarea cu viteza de 25 mg/oră. Viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de până la 50 mg/oră la fiecare 30 de minute, până la o viteză maximă de 400 mg/oră.
	Ziua 8 (1000 mg)	În cazul în care cu ocazia administrării perfuziei anterioare nu au apărut RAP, când viteza finală de administrare a perfuziei a fost de 100 mg/oră sau mai mare, administrarea perfuziilor poate fi începută la o viteză de 100 mg/oră, după care va fi crescută în trepte de 100 mg/oră la fiecare 30 de minute, până la o viteză maximă de 400 mg/oră.
	Ziua 15 (1000 mg)	
Ciclurile 2-6	Ziua 1 (1000 mg)	În cazul în care cu ocazia administrării perfuziei anterioare pacientul a prezentat o RAP, perfuzia se administrează folosind viteza de 50 mg/oră. Viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de 50 mg/oră la fiecare 30 de minute, până la o viteză maximă de 400 mg/oră.

Limfom folicular (LF)

Gazyvaro trebuie administrat la viteza de perfuzare standard în ciclul 1 (vezi Tabelul 5). La pacienții care nu prezintă reacții de grad ≥ 3 legate de administrarea perfuziei (RAP), în timpul Ciclului 1, Gazyvaro se poate administra sub formă de perfuzie cu durată scurtă (PDS) (aproximativ 90 de minute) începând cu Ciclul 2 (vezi Tabelul 6).

Tabelul 5 Limfom folicular: Rata de perfuzare standard și recomandări în cazul în care cu ocazia perfuziei anterioare au survenit RAP

Ciclul	Ziua de tratament	Rata de perfuzare Viteza de perfuzare poate fi crescută, cu condiția ca pacientul să o poată tolera. Pentru tratarea RAP survenite în timpul perfuziei, vezi „Controlul RAP”.
Ciclul 1	Ziua 1 (1000 mg)	Administrați la 50 mg/oră. Viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de 50 mg/oră la fiecare 30 de minute, până la o viteză maximă de 400 mg/oră.
	Ziua 8 (1000 mg)	În cazul în care cu ocazia perfuziei anterioare nu au apărut RAP sau au apărut RAP de grad 1, când viteza finală de administrare a perfuziei a fost de 100 mg/oră sau mai mare, administrarea perfuziilor poate fi începută la o viteză de 100 mg/oră, după care va fi crescută în trepte de 100 mg/oră la fiecare 30 de minute, până la o viteză maximă de 400 mg/oră.
	Ziua 15 (1000 mg)	
Ciclurile 2–6 sau 2-8	Ziua 1 (1000 mg)	
Tratament de întreținere	O dată la 2 luni, timp de 2 ani sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul)	În cazul în care cu ocazia administrării perfuziei anterioare pacientul a prezentat o RAP de grad ≥ 2 , perfuzia se administrează folosind viteza de 50 mg/oră. Viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de 50 mg/oră la fiecare 30 de minute, până la o viteză maximă de 400 mg/oră.

Tabelul 6 Limfomul folicular: viteza perfuziei cu durată scurtă și recomandări în caz de RAP la perfuzia anterioară

Ciclul	Ziua de tratament	Rata de perfuzare Pentru gestionarea RAP care apar pe durata perfuziei, consultați „Controlul RAP”.
Ciclurile 2–6 sau 2–8	Ziua 1 (1000 mg)	Dacă nu apar RAP de grad ≥ 3 în timpul ciclului 1: 100 mg/oră timp de 30 minute, apoi 900 mg/oră timp de aproximativ 60 minute.
Tratament de întreținere	O dată la 2 luni, timp de 2 ani sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul)	Dacă în timpul PDS anterioare a apărut o RAP de gradul 1-2 cu simptome persistente sau o RAP de gradul 3, perfuzia ulterioară cu obinituzumab se va administra la viteza standard (vezi Tabelul 5).

Controlul RAP (toate indicațiile)

Abordarea terapeutică a RAP poate necesita întreruperea temporară, reducerea vitezei de perfuzare sau întreruperea tratamentului cu Gazyvaro, așa cum este menționat mai jos (vezi de asemenea pct. 4.4).

- Gradul 4 (care pun viața în pericol): perfuzia trebuie oprită și tratamentul trebuie întrerupt definitiv.
- Gradul 3 (severe): perfuzia trebuie oprită temporar, iar simptomele trebuie tratate. La dispariția simptomelor, perfuzia poate fi reluată la nu mai mult de jumătate din viteza anterioară (viteza utilizată în momentul în care a avut loc RAP) și, în cazul în care pacientul nu manifestă niciun simptom al unei RAP, creșterea vitezei de perfuzare poate fi reluată în treptele și intervalele adecvate, conform dozei de tratament (vezi tabelele 4 - 6). La pacienții cu LLC cărora li se administrează doza din Ziua 1 (Ciclul 1), în două zile distincte, viteza de perfuzare a dozei din Ziua 1 poate fi crescută din nou până la 25 mg/oră după 1 oră, dar nu mai mult. Administrarea perfuziei trebuie oprită iar tratamentul trebuie întrerupt definitiv în cazul în care pacientul prezintă o a doua apariție a unei RAP de gradul 3.
- Gradul 1-2 (ușoare până la moderate): Viteza de perfuzare trebuie redusă iar simptomele trebuie tratate. Administrarea perfuziei poate fi continuată după dispariția simptomelor și, în cazul în care pacientul nu manifestă niciun simptom al unei RAP, creșterea vitezei de perfuzare poate fi reluată în treptele și intervalele adecvate, conform dozei de tratament (vezi tabelele 4 - 6). La pacienții cu LLC cărora li se administrează doza din Ziua 1 (Ciclul 1) în două zile distincte, viteza de perfuzare a dozei din Ziua 1 poate fi crescută din nou până la 25 mg/oră după 1 oră, dar nu mai mult.

Controlul RAP apărute în timpul PDS

- Gradul 4 (care pun viața în pericol): perfuzia trebuie oprită și tratamentul trebuie întrerupt definitiv.
- Gradul 3 (severe): perfuzia trebuie oprită temporar, iar simptomele trebuie tratate. La dispariția simptomelor, perfuzia poate fi reluată la nu mai mult de jumătate din viteza anterioară (viteza utilizată în momentul în care a avut loc RAP) și, nu mai mare de 400 mg/oră. În cazul în care pacientul prezintă o a doua apariție a unei RAP de gradul 3 după reluarea primei perfuzii, administrarea perfuziei trebuie oprită iar tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Dacă pacientul reușește să finalizeze perfuzia fără apariția unei RAP de gradul 3, următoarea perfuzie trebuie administrată la o viteză nu mai mare decât viteza standard.
- Gradul 1-2 (ușoare până la moderate): Viteza de perfuzare trebuie redusă iar simptomele trebuie tratate. Administrarea perfuziei poate fi continuată după dispariția simptomelor și, în cazul în care pacientul nu manifestă niciun simptom al unei RAP, creșterea vitezei de perfuzare poate fi reluată în treptele și intervalele adecvate, conform dozei de tratament (vezi tabelele 5 - 6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pe baza analizei de subgrup la pacienții cu limfom folicular, netratați anterior, eficacitatea la scorul FLIPI scăzut (0-1) este în prezent neconcludentă (vezi pct. 5.1). O alegere terapeutică pentru acești pacienți trebuie să ia în considerare cu atenție profilul general de siguranță pentru Gazyvaro plus chimioterapie și situația specifică a pacientului.

Reacții legate de administrarea perfuziei

Cele mai frecvente reacții adverse (RA) observate la pacienții cărora li se administrează Gazyvaro au fost RAP, care s-au manifestat predominant în timpul administrării perfuziei cu primele 1000 mg. RAP pot fi asociate cu sindromul de eliberare a citokinelor, care a fost raportat, de asemenea, la pacienții tratați cu Gazyvaro. La pacienții cu LLC pentru care au fost luate măsuri asociate de prevenire a RAP (administrare de corticosteroid adecvat, analgezic/antihistaminic oral, omiterea medicamentului antihipertensiv în dimineața primei perfuzii și doza din Ciclu 1 Ziua 1 administrată în decursul a 2 zile) descrise la pct. 4.2, s-a observat o incidență scăzută a RAP de orice grad. Incidențele RAP de Grad 3-4 (bazate pe un număr relativ mic de pacienți) au fost similare înainte și după aplicarea măsurilor de minimizare a acestora. Măsurile de reducere a RAP trebuie aplicate (vezi pct. 4.2). Incidența și severitatea simptomelor asociate perfuzării au scăzut considerabil după administrarea perfuziei cu primele 1000 mg, iar majoritatea pacienților nu au mai prezentat nicio RAP în timpul administrărilor ulterioare de Gazyvaro (vezi pct. 4.8).

La majoritatea pacienților, indiferent de indicație, RAP au fost ușoare până la moderate și au putut fi controlate prin încetinirea sau oprirea temporară a primei perfuzii, însă au fost raportate și RAP severe și cu risc letal care au necesitat tratament simptomatic. Este posibil ca RAP să nu se poată deosebi, din punct de vedere clinic, de reacțiile alergice mediate de imunoglobulina E (IgE) (de exemplu, anafilaxie). Pacienții cu încărcătură tumorală mare și/sau număr mare de limfocite circulante în LLC [$> 25 \times 10^9/l$] pot prezenta risc crescut de apariție a RAP severe. Pacienții cu insuficiență renală ($Cl_{cr} < 50$ ml/minut) și pacienții care prezintă atât scala de evaluare a comorbidității (Cumulative Illness Rating Scale - CIRS) > 6 cât și $Cl_{cr} < 70$ ml/minut sunt mai expuși riscului de apariție a RAP, inclusiv a RAP severe (vezi pct. 4.8). Pentru controlul RAP, vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare.

Pacienților nu trebuie să li se administreze în continuare perfuzii cu Gazyvaro dacă aceștia prezintă:

- simptome respiratorii acute cu risc letal,
- o RAP de Grad 4 (și anume cu risc letal) sau,
- o a doua apariție a unei RAP de Grad 3 (prelungită/recurentă) (după reluarea primei perfuzii sau în timpul administrării următoarei perfuzii).

Pacienții care prezintă afecțiuni cardiace sau pulmonare preexistente trebuie monitorizați cu atenție pe întreaga durată de administrare a perfuziei și în perioada următoare perfuzării. În timpul administrării intravenoase a perfuziilor cu Gazyvaro poate apărea hipotensiunea arterială. Prin urmare, se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu medicamente antihipertensive cu 12 ore înainte de și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Gazyvaro și în decursul primei ore după administrare. Pacienții cu risc acut de crize hipertensive trebuie evaluați în ceea ce privește beneficiile și riscurile întreruperii tratamentului cu medicamente antihipertensive.

Reacții de hipersensibilitate

La pacienții tratați cu Gazyvaro au fost raportate reacții de hipersensibilitate (de exemplu, anafilaxia) cu debut imediat sau întârziat (de exemplu, boala serică). Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferențiat clinic de RAP. Simptomele de hipersensibilitate pot apărea după expunerea prealabilă și foarte rar la administrarea primei perfuzii. Dacă se suspectează apariției unei reacții de hipersensibilitate în timpul sau după administrarea perfuziei, perfuzia trebuie oprită și tratamentul întrerupt definitiv. Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la obinituzumab nu trebuie tratați (vezi pct. 4.3).

Sindrom de liză tumorală (SLT)

SLT a fost raportat la pacienții tratați cu Gazyvaro. Pacienților considerați a fi expuși riscului de SLT (de exemplu, pacienții cu încărcătură tumorală mare și/sau cu un număr mare de limfocite circulante [$> 25 \times 10^9/l$] și/sau insuficiență renală [$Cl_{cr} < 70$ ml/minut]) trebuie să li se administreze tratament profilactic. Profilaxia trebuie realizată prin hidratare adecvată și administrarea de uricostatice (de exemplu, alopurinol) sau de alternative adecvate cum este o urat-oxidază (de exemplu, rasburicază) începând cu 12-24 de ore înainte de inițierea administrării perfuziei cu Gazyvaro, conform cu practica

clinică standard (vezi pct. 4.2). Toți pacienții despre care să consideră că sunt expuși riscului, trebuie monitorizați îndeaproape pe durata primelor zile de tratament, având în vedere mai ales funcția renală, valorile serice ale potasiului și acidului uric. Se vor respecta orice recomandări suplimentare conform practicii standard. Pentru tratamentul SLT, se corectează anomaliiile electrolitice, se monitorizează funcția renală și echilibrul fluidelor și se administrează tratament de susținere, inclusiv dializă dacă este cazul.

Neutropenie

În timpul tratamentului cu Gazyvaro a fost raportată neutropenia severă și cu risc letal, inclusiv neutropenia febrilă. Pacienții care manifestă neutropenie trebuie monitorizați atent prin efectuarea cu regularitate a testelor de laborator, până la dispariția simptomelor. Dacă este necesară inițierea unui tratament, acesta trebuie administrat în conformitate cu ghidurile locale și trebuie avută în vedere administrarea de factori de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF). Orice semne de infecție concomitentă trebuie tratate corespunzător. Trebuie avută în vedere amânarea dozei în cazul apariției neutropeniei severe sau cu risc letal. Se recomandă cu fermitate ca pacienților cu neutropenie severă care persistă mai mult de 1 săptămână să li se administreze tratament profilactic antimicrobian pe întreaga perioadă a tratamentului, până la revenirea la Gradul 1 sau 2. Trebuie luate în considerare și tratamentul profilactic antiviral și antifungic (vezi pct. 4.2). Poate surveni neutropenie cu debut tardiv (care apare la > 28 de zile de la finalul tratamentului) sau prelungită (care durează mai mult de 28 zile de la finalul/oprirea tratamentului). Pacienții cu insuficiență renală ($Cl_{cr} < 50$ ml/minut) sunt mai expuși riscului de apariție a neutropeniei (vezi pct. 4.8).

Trombocitopenie

În timpul tratamentului cu Gazyvaro a fost raportată trombocitopenia severă și cu risc letal, inclusiv trombocitopenia acută (care apare în decurs de 24 ore de la administrarea perfuziei). Pacienții cu insuficiență renală ($Cl_{cr} < 50$ ml/minut) sunt mai expuși riscului de apariție a trombocitopeniei (vezi pct. 4.8). Au fost raportate și evenimente hemoragice letale în Ciclu 1 la pacienții tratați cu Gazyvaro. Nu a fost stabilită o relație clară între trombocitopenie și evenimentele hemoragice.

Pacienții trebuie monitorizați atent pentru apariția trombocitopeniei, în special în primul ciclu de tratament; trebuie efectuate cu regularitate teste de laborator până când evenimentul dispare, iar în cazul trombocitopeniei severe sau cu risc letal trebuie luată în considerare amânarea administrării dozei. Transfuzia produselor sanguine (și anume transfuzia de trombocite) în conformitate cu practica instituțională este la dispoziția medicului curant. Utilizarea oricăror tratamente concomitente ce ar putea agrava evenimentele asociate trombocitopeniei, cum sunt inhibitorii plachetari și anticoagulatele, trebuie de asemenea avută în vedere, în special în primul ciclu de tratament.

Anomalii de coagulare, inclusiv coagulare intravasculară diseminată (CID)

La pacienții cărora li s-a administrat Gazyvaro în studii clinice și în perioada de supraveghere de după punerea pe piață a fost raportată CID, incluzând evenimentele letale. Majoritatea cazurilor au implicat CID neevidentă (în stadiu incipient), cu modificări (asimptomatice) subclinice ale trombocitelor și parametri de coagulare de laborator care apar în decurs de 1-2 zile de la prima perfuzie cu dispariția spontană, de obicei apărând în decurs de una până la două săptămâni, fără a necesita întreruperea medicamentului sau intervenție specifică. În unele cazuri, evenimentele au fost asociate cu RAP și/sau SLT. Nu au fost identificați factori de risc inițiali specifici pentru CID. Pacienții suspecți că au CDI neevidentă (în stadiu incipient) trebuie monitorizați atent în ceea ce privește parametrii de coagulare, inclusiv trombocitele și observați clinic pentru depistarea semnelor sau simptomelor de CID declarată. Administrarea Gazyvaro trebuie întreruptă la primul debut al DIC declarată suspectată și trebuie inițiat tratament adecvat.

Agravarea afecțiunilor cardiace preexistente

La pacienții cu afecțiuni cardiace asociate, au fost raportate în timpul tratamentului cu Gazyvaro aritmii (cum sunt fibrilația atrială și tahiaritmia), angina pectorală, sindrom coronarian acut, infarct

miocardic și insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente pot face parte dintr-o RAP și pot fi fatale. Prin urmare, pacienții cu boli cardiace în antecedente trebuie monitorizați atent. În plus, acești pacienți trebuie să fie hidratați cu atenție, pentru a preveni o potențială supraîncărcare cu lichide.

Infecții

Gazyvaro nu trebuie administrat în prezența unei infecții active și trebuie acordată atenție atunci când se ia în considerare utilizarea Gazyvaro la pacienții cu infecții recurente sau cronice în antecedente. În timpul și după finalizarea tratamentului cu Gazyvaro pot apărea infecții bacteriene, fungice și alte infecții virale noi sau reactivate grave. Au fost raportate infecții finalizate cu deces.

Pacienții (LLC) care prezintă atât $CIRS > 6$ cât și $Cl_{cr} < 70$ ml/minut sunt mai expuși riscului de infecții, inclusiv infecții severe (vezi pct. 4.8). În studiile privind limfomul folicular, s-a observat o incidență înaltă a infecțiilor în toate fazele studiilor, inclusiv în perioada de monitorizare, nivelul maxim fiind observat în timpul fazei de întreținere. Pe durata fazei de monitorizare, infecțiile de grad 3-5 sunt observate mai frecvent la pacienții tratați cu Gazyvaro în asociere cu bendamustină în faza de inducție.

Reactivarea hepatitei B

Reactivarea virusului hepatitei B (VHB), în unele cazuri conducând la hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces, poate apărea la pacienții tratați cu anticorpi anti-CD20, inclusiv Gazyvaro (vezi pct. 4.8). Testarea pentru prezența VHB trebuie efectuată pentru toți pacienții înainte de începerea tratamentului cu Gazyvaro. Aceasta trebuie să includă cel puțin starea antigenului de suprafață al hepatitei B (AgHBs) și starea anticorpului AchBc. Acestea pot fi completate cu markerii corespunzători, conform ghidurilor locale. Pacienții cu hepatită B activă nu trebuie tratați cu Gazyvaro. Pacienții cu serologie pozitivă de hepatită B trebuie să consulte medici specialiști în afecțiuni hepatice înainte de a începe tratamentul și trebuie monitorizați și tratați conform standardelor medicale locale pentru prevenirea reactivării hepatitei.

Leucoencefalopatie Multifocală Progresivă (LMP)

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) a fost raportată la pacienții tratați cu Gazyvaro (vezi pct. 4.8). Diagnosticarea LMP trebuie avută în vedere la orice pacient care prezintă debut sau modificări ale manifestărilor neurologice preexistente. Simptomele LMP sunt nespecifice și pot varia în funcție de regiunea afectată a creierului. Simptomele motorii cu manifestări la nivelul tractului corticospinal (de exemplu, slăbiciune musculară, paralizie și tulburări senzoriale), anomaliile senzoriale, simptomele cerebrale și defectele de câmp vizual sunt frecvente. Pot apărea anumite semne/simptome considerate "corticale" (de exemplu, afazie sau dezorientare vizual-spațială). Evaluarea LMP include, dar fără a se limita la consultarea unui medic neurolog, imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) la nivelul creierului și puncție lombară (testarea lichidului cefalorahidian pentru ADN-ul viral John Cunningham). Tratamentul cu Gazyvaro trebuie întrerupt în timpul investigării potențialei LMP și trebuie întrerupt permanent în cazul LMP confirmată. De asemenea, trebuie luată în considerare întreruperea sau reducerea oricărei chimioterapii sau a oricărui tratament imunosupresor concomitent. Pacientul trebuie îndrumat către un medic neurolog pentru evaluarea și tratarea LMP.

Imunizare

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii sau atenuate ulterior tratamentului cu Gazyvaro nu a fost studiată și vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu nu este recomandată în timpul tratamentului și până la recuperarea celulelor B.

Expunerea in utero la obinituzumab și vaccinarea sugarilor cu vaccinuri cu virus viu

Din cauza potențialei depleții a celulelor B la sugarii ai căror mame au fost expuse la Gazyvaro în timpul sarcinii, aceștia trebuie monitorizați în privința depleției celulelor B și vaccinările cu vaccinuri

cu virus viu trebuie amânate până când se recuperează numărul de celule B ale sugarului. Siguranța și momentul vaccinării trebuie discutate cu medicul sugarului (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii dedicate privind interacțiunile medicamentoase, însă s-au efectuat sub-studii limitate privind interacțiunile medicamentoase în cazul administrării Gazyvaro în asociere cu bendamustină, CHOP, fludarabină și ciclofosfamidă (FC) și clorambucil.

Nu se poate exclude riscul de apariție a interacțiunilor cu alte medicamente administrate concomitent.

Interacțiuni farmacocinetice

Obinutuzumab nu este un substrat, inhibitor sau inductor al citocromului P450 (CYP450), al enzimelor uridin difosfat glucuroniltransferaze (UGT) și al transportatorilor cum este glicoproteina P. Prin urmare, nu se preconizează interacțiuni farmacocinetice cu medicamente cunoscute ca fiind metabolizate de aceste sisteme enzimatic.

Administrarea concomitentă cu Gazyvaro nu a avut niciun efect asupra proprietăților farmacocinetice ale bendamustinei, FC, clorambucilului sau ale componentelor individuale ale CHOP. În plus, nu s-au observat efecte ale bendamustinei, FC, clorambucilului sau CHOP asupra proprietăților farmacocinetice ale Gazyvaro.

Interacțiuni farmacodinamice

Vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu nu este recomandată în timpul tratamentului și până la recuperarea celulelor B, din cauza efectului imunosupresor al obinutuzumab (vezi pct. 4.4).

Asocierea obinutuzumab cu clorambucil, bendamustină, CHOP sau CVP poate crește riscul de apariție a neutropeniei (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să folosească metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului și o perioadă de 18 luni după tratamentul cu Gazyvaro.

Sarcina

Un studiu privind reproducerea, realizat la maimuțe cynomolgus, nu a evidențiat toxicitate embriofetală sau efecte teratogene, dar a determinat o depleție totală a limfocitelor B la nou-născuți. Numărul de celule B a revenit la nivelul normal la nou-născuți, iar funcția imunologică a fost restabilită în decurs de 6 luni de la naștere. Concentrațiile serice de obinutuzumab la nou-născuți au fost similare cu cele din ziua 28 după naștere ale mamelor, în timp ce concentrațiile determinate în lapte în aceeași zi au fost foarte mici, sugerând faptul că obinutuzumab traversează placenta (vezi pct. 5.3). Nu există date privind utilizarea obinutuzumab la femeile gravide. Gazyvaro nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial.

În cazul expunerii în timpul sarcinii, se poate preconiza depleția de celule B la sugari din cauza proprietăților farmacologice ale medicamentului. Trebuie avută în vedere amânarea vaccinării cu vaccinuri vii la sugarii ai căror mame au fost expuse la Gazyvaro în timpul sarcinii, până când nivelurile de celule B ale sugarului revin între limitele normale (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Studiile la animale au arătat că obinutuzumab se secretă în laptele matern (vezi pct. 5.3).

Întrucât imunoglobulina umană G (IgG) este secretată în laptele matern la om și potențialul de absorbție și afectare în cazul nou-născutului este necunoscut, femeile trebuie sfătuite să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului cu Gazyvaro și pentru o perioadă de 18 luni de la administrarea ultimei doze de Gazyvaro.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice la animale pentru a evalua efectul obinutuzumab asupra fertilității. Nu au fost observate efecte adverse asupra organelor reproducătoare masculine și feminine în studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate la maimuța cynomolgus (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Gazyvaro nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. RAP sunt foarte frecvente în timpul administrării primei perfuzii cu Gazyvaro, iar pacienții care manifestă simptome determinate de administrarea perfuziei trebuie sfătuiți să nu conducă și să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse (RA) din studiile clinice au fost identificate în timpul tratamentului de inducție, de întreținere și al perioadei de monitorizare în cazul limfomului non-Hodgkin indolent (LNHi), inclusiv LF, și în timpul tratamentului și în timpul perioadei de monitorizare pentru LLC în trei studii clinice pivot:

- BO21004/CLL11 (N=781): Pacienți cu LLC netratați anterior
- BO21223/GALLIUM (N=1390): Pacienți cu LNHi netratați anterior (86% dintre pacienți au avut LF)
- GAO4753g/GADOLIN (N=409): Pacienți cu LNHi (81% dintre pacienți au avut LF), care au fost refractari sau care au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care conținea rituximab.

Aceste studii clinice au investigat utilizarea Gazyvaro în asociere cu clorambucil în tratamentul LLC și cu bendamustină, CHOP sau CVP, urmate de tratament de întreținere cu Gazyvaro în tratamentul LNHi. Studiile BO21223/GALLIUM și GAO4753g/GADOLIN au înrolat pacienți cu LNHi, inclusiv LF. Prin urmare, pentru a furniza informații complete privind siguranța, analiza RA prezentate mai jos a fost realizată pe întreaga populație a studiului (și anume pacienții cu LNHi).

Tabelul 7 prezintă toate RA, inclusiv cele din studiile pivot (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM GAO4753g/GADOLIN) care au apărut cu o incidență mai mare (diferență $\geq 2\%$) comparativ cu brațul comparator relevant în cel puțin un studiu pivot la:

- Pacienții cu LLC cărora li s-a administrat Gazyvaro plus clorambucil, comparativ cu clorambucil administrat în monoterapie sau rituximab plus clorambucil (studiul BO21004/CLL1)
- Pacienții cu LNHi netratați anterior care au primit tratament cu Gazyvaro plus chimioterapie (bendamustină, CHOP, CVP), urmate de tratament de întreținere cu Gazyvaro la pacienții care obțin un răspuns, comparativ cu tratamentul cu rituximab plus chimioterapie urmate de terapie de întreținere cu rituximab la pacienții care obțin un răspuns (studiul BO21223/GALLIUM)
- Pacienții cu LNHi care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab, cărora li s-a administrat Gazyvaro plus bendamustină, urmate, la unii pacienți, de administrarea tratamentului de întreținere cu Gazyvaro, comparativ cu bendamustină administrată în monoterapie (studiul GAO4753g/GADOLIN).

Valorile corespunzătoare incidenței prezentate în Tabelul 7 (de orice grad și gradele 3-5) reprezintă valoarea maximă a incidenței RA respective raportată din oricare dintre cele trei studii.

Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Tabelul 7 Rezumatul RA raportate la pacienții# cărora li s-a administrat Gazyvaro + chimioterapie*

Sisteme Organe Clase Frecvență	Toate Gradele Gazyvaro + chimioterapie* (LLC, LNHi) urmate de tratament de întreținere cu Gazyvaro (LNHi)	Gradele 3-5† Gazyvaro + chimioterapie* (LLC, LNHi) urmate de tratament de întreținere cu Gazyvaro (LNHi)
Infecții și infestări		
Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator superior, sinuzită [§] , infecții ale tractului urinar, pneumonie [§] , herpes zoster [§] , rinofaringită	
Frecvente	Herpes oral, rinită, faringită, infecții pulmonare, gripă	Infecții ale tractului urinar, pneumonie, infecție pulmonară, infecții ale tractului respirator superior, sinuzită, herpes zoster
Mai puțin frecvente	Reactivarea hepatitei B	Rinofaringită, rinită, gripă, herpes oral
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		
Frecvente	Carcinom cutanat cu celule scuamoase, carcinom bazocelular	Carcinom cutanat cu celule scuamoase, carcinom bazocelular
Tulburări hematologice și limfatice		
Foarte frecvente	Neutropenie [§] , trombocitopenie, anemie, leucopenie	Neutropenie, trombocitopenie
Frecvente	Neutropenie febrilă	Anemie, leucopenie, neutropenie febrilă
Mai puțin frecvente	Coagulare intravasculară diseminată ^{##}	
Tulburări metabolice și de nutriție		
Frecvente	Sindrom de liză tumorală, hiperuricemie, hipopotasemie	Sindrom de liză tumorală, hipopotasemie
Mai puțin frecvente		Hiperuricemie
Tulburări psihice		
Foarte frecvente	Insomnie	
Frecvente	Depresie, anxietate	
Mai puțin frecvente		Insomnie, depresie, anxietate
Tulburări ale sistemului nervos		
Foarte frecvente	Cefalee	
Mai puțin frecvente		Cefalee
Cu frecvență necunoscută	Leucoencefalopatie multifocală progresivă	
Tulburări cardiace		
Frecvente	Fibrilație atrială	Fibrilație atrială
Tulburări vasculare		
Frecvente	Hipertensiune arterială	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Foarte frecvente	Tuse [§]	
Frecvente	Congestie nazală, rinoree, durere oro-faringeală	
Mai puțin frecvente		Tuse, durere oro-faringeală
Tulburări gastro-intestinale		

Sisteme Organe Clase Frecvență	Toate Gradele Gazyvaro + chimioterapie* (LLC, LNHi) urmate de tratament de întreținere cu Gazyvaro (LNHi)	Gradele 3-5† Gazyvaro + chimioterapie* (LLC, LNHi) urmate de tratament de întreținere cu Gazyvaro (LNHi)
Foarte frecvente	Diaree, constipație§	
Frecvente	Dispepsie, hemoroizi, perforație gastro-intestinală	Diaree
Mai puțin frecvente		Constipație, hemoroizi
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Foarte frecvente	Alopecie, prurit	
Frecvente	Eczemă	
Mai puțin frecvente		Prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Foarte frecvente	Artralgie§, dursalgie, durere la nivelul extremităților	
Frecvente	Durere musculo-scheletică toracică, durere osoasă	Durere la nivelul extremităților
Mai puțin frecvente		Artralgie, dursalgie, durere musculo-scheletică toracică, durere osoasă
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Frecvente	Disurie, incontinență urinară	
Mai puțin frecvente		Disurie, incontinență urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Foarte frecvente	Pirexie, astenie, fatigabilitate	
Frecvente	Durere toracică	Pirexie, astenie, fatigabilitate
Mai puțin frecvente		Durere toracică
Tulburări ale sistemului imunitar		
Rare	Sindromul de eliberare de citokine**	
Investigații diagnostice		
Frecvente	Număr scăzut de celule albe ale sângelui, număr scăzut de neutrofile, creștere în greutate	Număr scăzut de celule albe ale sângelui, număr scăzut de neutrofile
Mai puțin frecvente	Hipogamaglobulinemie	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		
Foarte frecvente	RAP	RAP

* Se raportează numai cel mai mare nivel de frecvență observat în studii (pe baza studiilor BO21004/ la pacienți cu LLC netratați anterior, BO21223/la pacienți cu LNHi avansat netratați anterior și GAO4753g/ la pacienți cu LNHi refractari la rituximab)

Coagularea intravasculară diseminată (CID), incluzând evenimente letale, a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat Gazyvaro în studii clinice și în supravegherea de după punerea pe piață (vezi pct. 4.4)

† Nu au fost observate reacții de Grad 5 cu o diferență $\geq 2\%$ între brațele de tratament

* Chimioterapie: Clorambucil în LLC; bendamustină, CHOP, CVP în LNHi inclusiv LF

§ observate, de asemenea, în timpul tratamentului de întreținere cu o incidență $\geq 2\%$ mai mare în brațul de tratament cu Gazyvaro (BO21223)

** Pe baza expunerii din studiile clinice în LF și LLC

Profilul de reacții adverse la pacienții cu LF a fost concordant cu cel observat la populația LNHi per ansamblu în ambele studii.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Valorile incidenței prezentate în secțiunile următoare, dacă fac referire la LNHi, reprezintă valoarea maximă a incidenței RA respective raportată din oricare dintre studiile pivot (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Studiul MO40597 a fost conceput pentru caracterizarea profilului de siguranță a perfuziilor cu durată scurtă (aproximativ 90 de minute) din Ciclu 2, la pacienți cu LF netratat anterior (vezi pct. 5.1 Proprietăți farmacodinamice).

Reacții legate de administrarea perfuziei

Simptomele asociate unei RAP cele mai frecvente ($\geq 5\%$) raportate au fost greață, vărsături, diaree, cefalee, amețeli, fatigabilitate, frisoane, pirexie, hipotensiune arterială, hiperemie facială, hipertensiune arterială, tahicardie, dispnee, amețeli și disconfort toracic. S-au raportat, de asemenea, simptome respiratorii cum sunt bronhospasmul, iritația laringiană și faringiană, respirație șuierătoare, edemul laringian și simptome cardiace cum ar fi fibrilația atrială (vezi pct. 4.4).

Leucemie limfocitară cronică

Incidența RAP a fost mai mare în brațul cu Gazyvaro plus clorambucil, comparativ cu brațul cu rituximab plus clorambucil. Incidența RAP a fost de 66% în timpul administrării perfuzabile a primelor 1000 mg de Gazyvaro (20% dintre pacienți au manifestat o RAP de Grad 3-4. În general, 7% dintre pacienți au manifestat o RAP care a determinat întreruperea tratamentului cu Gazyvaro. Incidența RAP la perfuziile ulterioare a fost 3% la a doua doză de 1000 mg și 1% ulterior. Nu au fost raportate RAP de Grad 3-5, cu excepția primelor perfuzii de 1000 mg din Ciclu 1.

La pacienții pentru care au fost luate măsuri recomandate de prevenire a RAP descrise la pct. 4.2, s-a observat o incidență scăzută a RAP de orice grad. Incidențele RAP de Grad 3-4 (apărute la un număr relativ mic de pacienți) au fost similare înainte și după aplicarea măsurilor de minimizare a acestora.

Limfom non-Hodgkin indolent, inclusiv limfom folicular

RAP de grad 3-4 au survenit la 12% dintre pacienți. În Ciclu 1 de tratament, incidența generală a RAP a fost mai mare la pacienții tratați cu Gazyvaro și chimioterapie comparativ cu cei din brațul de tratament comparator. La pacienții tratați cu Gazyvaro și chimioterapie, incidența RAP a fost maximă în Ziua 1 și s-a redus treptat cu ocazia administrării perfuziilor ulterioare. Această tendință descendentă s-a menținut pe durata tratamentului de întreținere cu Gazyvaro în monoterapie. După Ciclu 1 de tratament, incidența RAP în cazul administrării perfuziilor ulterioare a fost comparabilă între tratamentul cu Gazyvaro și brațele de tratament comparator relevante. Per total, 4% dintre pacienți au prezentat reacții legate de administrarea perfuziei care au determinat întreruperea administrării Gazyvaro.

Perfuzia cu durată scurtă la pacienți cu limfom folicular

În studiul MO40597 care a evaluat siguranța PDS, o proporție mai mare de pacienți au manifestat RAP de orice grad în Ciclu 2, comparativ cu proporția celor care au prezentat RAP după perfuzia standard în Ciclu 2 în studiul BO21223 (10/99 [10,1%] comparativ cu 23/529 [4,3%]; RAP atribuite de investigator oricărui dintre componentele terapiei de studiu). Niciun pacient nu a manifestat RAP de grad ≥ 3 după PDS din Ciclu 2 în cadrul studiului MO40597; în studiul BO21223, 3/529 (0,6%) au prezentat RAP de grad ≥ 3 în Ciclu 2. Simptomele și semnele RAP din ambele studii au fost similare. Reacțiile legate de administrarea în perfuzie observate în studiul MO40597/GAZELLE sunt prezentate rezumativ în Tabelul 8.

Tabelul 8 Studiul MO40597/GAZELLE de evaluare a perfuziilor cu durată scurtă: reacții legate administrarea în perfuzie^a în funcție de ciclul de tratament (populația evaluabilă în privința siguranței)

Grad de severitate conform CTCAE	C1 Total (perfuzie standard)	C1 ^b pe zile				C2 ^c	C3	C4	C5	C6	C7	Pe parcursul tuturor ciclurilor de inducție
		Ziua 1	Ziua 2 ^d	Ziua 8	Ziua 15							
Toate gradele	65/113 (57,5%)	57/113 (50,4%)	4/51 (7,8%)	6/112 (5,4%)	5/111 (4,5%)	13/110 (11,8%)	9/108 (8,3%)	7/108 (6,5%)	6/107 (5,6%)	5/105 (4,8%)	2/55 (3,6%)	71/113 (62,8%)
Grad ≥ 3	6/113 (5,3%)	5/113 (4,4%)	1/51 (2,0%)	0	0	0	0	0	1/107 (0,9%)	0	0	7/113 (6,2%)

C=ciclu; CTCAE = Criterii de terminologie comună pentru evenimentele adverse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); RAP=reacție legată de administrarea perfuziei

^a Reacția legată de administrarea perfuziei este definită prin orice eveniment advers survenit în timpul perfuziei cu tratament de studiu sau în interval de 24 de ore de la încheierea perfuziei, care este considerat de investigator ca fiind corelat cu oricare dintre componentele terapiei.

^b C1 a constat în trei perfuzii administrate la viteza de perfuzare standard, la intervale săptămânale.

^c Pacienților li s-au administrat perfuzii cu durată scurtă începând cu Ciclul 2. Numitorul comun pentru C2 și ciclurile ulterioare este reprezentat de numărul pacienților cărora li s-au administrat PDS în ciclul respectiv.

^d Pacienți tratați cu bendamustină în ziua 2 din Ciclul 1.

Neutropenie și infecții

Leucemie limfocitară cronică

Incidența neutropeniei a fost mai mare în brațul cu Gazyvaro plus clorambucil (41%), comparativ cu brațul cu rituximab plus clorambucil, neutropenia dispărând în mod spontan sau după utilizarea de factori de stimulare a coloniilor granulocitare. Incidența infecțiilor a fost 38% în brațul cu Gazyvaro plus clorambucil și de 37% în brațul cu rituximab plus clorambucil (cu evenimente de Grad 3-5 raportate la 12% și respectiv 14%, și evenimente letale raportate la < 1% în ambele brațe de tratament). Au fost raportate, de asemenea, cazuri de neutropenie prelungită (2% în brațul cu Gazyvaro plus clorambucil și 4% în brațul cu rituximab plus clorambucil) și cazuri de neutropenie cu debut tardiv (16% în brațul cu Gazyvaro plus clorambucil și 12% în brațul cu rituximab plus clorambucil) (vezi pct. 4.4).

Limfom non-Hodgkin indolent, inclusiv limfom folicular

În brațul de tratament cu Gazyvaro plus chimioterapie, incidența neutropeniei de grad 1-4 (50%) a fost mai mare, față de cel din brațul comparator, riscul fiind crescut în timpul perioadei de inducție. Incidența neutropeniei persistente și a neutropeniei cu debut tardiv a fost de 3% și, respectiv, 8%. Incidența infecțiilor a fost de 81% în brațul de tratament cu Gazyvaro plus chimioterapie (evenimente de grad 3-5 fiind raportate la 22% dintre pacienți și, decese la 3% dintre pacienți). Pacienții care au primit terapie profilactică cu G-CSF au prezentat o incidență mai mică a infecțiilor de grad 3-5 (vezi pct. 4.4).

Perfuzia cu durată scurtă la pacienți cu limfom folicular

În studiul MO40597 pentru evaluarea siguranței PDS, neutropenia a fost raportată ca eveniment advers la o proporție mai mare de pacienți comparativ cu studiul BO21223, în care pacienților li s-au administrat perfuzii cu durată standard (69/113 [61,1%] comparativ cu 247/595 [41,5%], pe parcursul perioadei de inducție). Mediana și intervalul valorilor pentru numărul de neutrofile au fost similare în cele două studii la fiecare moment de evaluare prestabilit. Neutropenia febrilă a fost raportată la proporții similare de pacienți în studiile MO40597 și BO21223 (6/113 [5,3%] comparativ cu 31/595 [5,2%]). Cazurile de infecție au fost raportate mai puțin frecvent în studiul MO40597 decât în studiul BO21223 (45/113 [39,8%] comparativ cu 284/595 [47,7%]).

Trombocitopenie și evenimente hemoragice

Leucemie limfocitară cronică

Incidența trombocitopeniei a fost mai mare în brațul cu Gazyvaro plus clorambucil, comparativ cu brațul în care a fost administrat rituximab plus clorambucil (16% comparativ cu 7%), în special în primul ciclu de tratament. Patru procente dintre pacienții tratați cu Gazyvaro plus clorambucil au prezentat trombocitopenie acută (care a apărut în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei cu Gazyvaro) (vezi pct. 4.4). Incidența totală a evenimentelor hemoragice a fost similară în brațul cu pacienți tratați cu Gazyvaro și în brațul tratat cu rituximab. Numărul de evenimente hemoragice letale a fost echilibrat între brațele de tratament; cu toate acestea, toate evenimentele apărute la pacienții tratați cu Gazyvaro au fost raportate în Ciclul 1. Nu au fost raportate evenimente de trombocitopenie de grad 5. Nu a fost stabilită o legătură clară între trombocitopenie și evenimentele hemoragice.

Limfom non-Hodgkin indolent, inclusiv limfom folicular

Incidența trombocitopeniei a fost de 15%. Trombocitopenia a survenit mai frecvent în timpul Ciclului 1 în brațul de tratament cu Gazyvaro plus chimioterapie. Trombocitopenia care a survenit în timpul administrării sau în interval de 24 de ore de la încheierea acesteia (trombocitopenie acută) a fost mai frecvent observată la pacienții tratați cu Gazyvaro plus chimioterapie față de cei din brațul de tratament comparator. Incidența evenimentelor hemoragice a fost similară între toate brațele de tratament. Evenimentele hemoragice și evenimentele hemoragice de grad 3-5 au survenit la 12% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Evenimente hemoragice finalizate cu deces au survenit la mai puțin de 1% dintre pacienți și niciunul dintre evenimentele adverse fatale nu a survenit pe durata Ciclului 1 de tratament.

Perfuzia cu durată scurtă la pacienți cu limfom folicular

În studiul MO40597 pentru evaluarea siguranței PDS, trombocitopenia a fost raportată ca eveniment advers la o proporție mai mare de pacienți comparativ cu studiul BO21223, în care pacienților li s-au administrat perfuzii cu durată standard (21/113 [28,6%] comparativ cu 63/595 [10,6%], pe parcursul perioadei de inducție). Mediana și intervalul valorilor pentru numărul trombocitelor au fost similare în cele două studii la fiecare moment de evaluare prestabilit. Niciunul dintre evenimentele de trombocitopenie raportate în studiul MO40597 nu s-a asociat cu sângerare.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Leucemie limfocitară cronică

În studiul clinic pivot BO21004/CLL11, 46% (156 din 336) dintre pacienții cu LLC tratați cu Gazyvaro plus clorambucil au avut vârsta de 75 de ani sau mai mult (vârsta mediană a fost de 74 de ani). Acești pacienți au prezentat mai multe evenimente adverse grave și evenimente adverse finalizate cu deces decât pacienții cu vârsta < 75 de ani.

Limfom non-Hodgkin indolent, inclusiv limfom folicular

În studiile pivot (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) efectuate la pacienți cu LNHi, pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani au prezentat mai multe evenimente adverse grave și evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului sau la deces comparativ cu cei cu vârsta < 65 de ani.

Insuficiență renală

Leucemie limfocitară cronică

În studiul pivot BO21004/CLL11, 27% (90 din 336) dintre pacienții cu LLC tratați cu Gazyvaro plus clorambucil au prezentat insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} < 50$ ml/minut). Acești pacienți au prezentat mai multe evenimente adverse grave și evenimente adverse finalizate cu deces decât pacienții cu $Cl_{cr} \geq 50$ ml/minut (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2). Pacienții cu valori ale $Cl_{cr} < 30$ ml/minut au fost excluși din studiu (vezi pct. 5.1).

Limfom non-Hodgkin indolent, inclusiv limfom folicular

În studiile pivot (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) efectuate la pacienți cu LNHi, 5% (35 din 698) și 7% (14 din 204) dintre pacienții tratați cu Gazyvaro au avut insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} < 50$ ml/minut). Acești pacienți au prezentat mai multe evenimente adverse grave, având grad de la 3 la 5 și evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului (doar pacienții din studiul BO21223), comparativ cu pacienții cu $Cl_{cr} \geq 50$ ml/minut (vezi pct. 4.2 și 5.2). Pacienții cu valori ale $Cl_{cr} < 40$ ml/minut au fost excluși din studii (vezi pct. 5.1).

Informații suplimentare de siguranță provenite din experiența studiilor clinice

Agravarea afecțiunilor cardiace preexistente

În timpul tratamentului cu Gazyvaro au fost raportate cazuri de aritmii (cum sunt fibrilație atrială și tahiaritmie), angină pectorală, sindrom coronarian acut, infarct miocardic și insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.4). Aceste evenimente pot face parte dintr-o RAP și pot fi letale.

Valori anormale ale rezultatelor analizelor de laborator

La scurt timp după administrarea primei perfuzii de Gazyvaro au fost observate creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice (aspartat aminotransferaza [AST], alanin aminotransferaza [ALT], fosfataza alcalină).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență privind supradozajul în studiile clinice la om. În studiile clinice cu Gazyvaro au fost administrate doze variind de la 50 mg până 2000 mg inclusiv, pentru o perfuzie. Incidența și intensitatea reacțiilor adverse raportate în aceste studii nu a părut să fie dependentă de doză.

La pacienții la care apare supradozajul trebuie să se întrerupă sau să se reducă imediat perfuzia și trebuie atent supravegheați. Trebuie luată în considerare necesitatea monitorizării periodice a numărului de celule sanguine și a riscului crescut de infecții în perioada în care pacienții prezintă depleție de celule B.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01FA03

Mecanism de acțiune

Obinutuzumab este un anticorp monoclonal recombinant anti-CD20 umanizat și glico-modificat de tip II a izotipului IgG1. Acesta țintește în mod specific bucla extracelulară a antigenului transmembranar CD20 de pe suprafața limfocitelor pre-B și B mature non-maligne și maligne, dar nu de pe celulele stem hematopoietice, celulele pro-B, celulele plasmatiche normale sau de pe alt tip de țesut normal. Glico-modificarea părții Fc a obinutuzumab determină o afinitate mai mare pentru receptorii FcγRIII de pe celulele efectoare imune cum sunt celulele „ucigașe naturale” (*natural killer* NK), macrofage și monocite, spre deosebire de anticorpul care nu sunt glico-modificați.

În studiile non-clinice, obinutuzumab induce moartea directă a celulelor și mediază citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC) și fagocitoza celulară dependentă de anticorpi (ADCP) prin recrutarea celulelor efectoare imune pozitive FcγRIII. În plus, în vivo, obinutuzumab mediază un grad scăzut de citotoxicitate dependentă de complement (CDC). Comparativ cu anticorpii de Tip I, obinutuzumab, un anticorp de Tip II, este caracterizat printr-o inducere crescută a morții celulare directe cu o reducere concomitentă a CDC la o doză echivalentă. Obinutuzumab, fiind un anticorp glico-modificat, este caracterizat prin ADCC și ADCP crescute comparativ cu anticorpii care nu sunt glico-modificați, la o doză echivalentă. La modelele animale, obinutuzumab mediază depleția marcată a celulelor B și eficacitatea antitumorală.

În studiul clinic pivot la pacienții cu CLL (BO21004/CLL11), 91% (40 din 44) dintre pacienții evaluabili tratați cu Gazyvaro au prezentat o depleție a celulelor B (definită ca număr de celule B CD19+ < 0,07 x 10⁹/l) la finalul perioadei de tratament, această depleție menținându-se în primele 6 luni ale perioadei de monitorizare. Refacerea numărului de celulele B a fost observată în decurs de 12-18 luni în timpul perioadei de monitorizare la 35% (14 din 40) dintre pacienții fără boală progresivă și la 13% (5 din 40) dintre cei cu boală progresivă.

În studiul clinic pivot la pacienții cu LNH (GAO4753/GADOLIN), 97% (171 din 176) dintre pacienții evaluabili tratați cu Gazyvaro au prezentat o depleție a celulelor B la finalul perioadei de tratament și la 97% (61 din 63) depleția s-a menținut mai mult de 6 luni de la ultima doză. Refacerea numărului de celulele B a fost observată în decurs de 12 -18 luni în timpul perioadei de monitorizare la 11% (5 din 46) dintre pacienții evaluabili.

Eficacitate clinică și siguranță

Leucemie limfocitară cronică

Un studiu clinic internațional de fază III, randomizat, multicentric, deschis, în două etape, cu 3 brațe de tratament (BO21004/CLL11) care a investigat eficacitatea și siguranța Gazyvaro plus clorambucil (GClb) comparativ cu rituximab plus clorambucil (RClb) sau clorambucil (Clb) în monoterapie a fost desfășurat la pacienți cu LLC netratată anterior, însoțită de comorbidități.

Înainte de înrolare, pacienții au trebuit să prezinte LLC CD20+ documentată și una dintre următoarele măsuri ale afecțiunilor medicale coexistente sau ambele: scor de comorbiditate (CIRS) mai mare de 6 sau funcție renală redusă confirmată prin obținerea unei valori a Cl_{cr} < 70 ml/minut. Pacienții cu funcție hepatică (teste privind funcția ficatului evaluată conform Institutului Național de Cancer – Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimentele Adverse de Grad 3 (AST, ALT > 5 x LSN pentru > 2 săptămâni; bilirubină > 3 x LSN) și cu funcție renală inadecvată (Cl_{cr} < 30 ml/minut) au fost excluși. Pacienții cu una sau mai multe insuficiențe ale organelor/sistemului, cu un scor de 4

conform evaluării efectuate având în vedere definiția CIRS, cu excepția sistemului de organe format din ochi, urechi, nas, gât și laringe, au fost excluși.

Un număr total de 781 de pacienți au fost randomizați 2:2:1 pentru a li se administra Gazyvaro plus clorambucil, rituximab plus clorambucil sau clorambucil în monoterapie. Etapa 1a a comparat Gazyvaro plus clorambucil cu clorambucil în monoterapie în cazul a 356 pacienți, iar Etapa 2 a comparat Gazyvaro plus clorambucil cu rituximab plus clorambucil în cazul a 663 pacienți.

La majoritatea pacienților, Gazyvaro a fost administrat intravenos în doză inițială de 1000 mg în Ziua 1, Ziua 8 și Ziua 15 din primul ciclu de tratament. Pentru a reduce incidența reacțiilor legate de administrarea perfuziei la pacienți, s-a adus o modificare, și anume unui număr de 140 de pacienți li s-a administrat prima doză de Gazyvaro pe parcursul a 2 zile (Ziua 1 [100 mg] și Ziua 2 [900 mg]) (vezi pct. 4.2 și 4.4). Pentru fiecare ciclu de tratament ulterior (Ciclurile 2 până la 6), pacienților li s-a administrat doza de 1000 mg de Gazyvaro doar în Ziua 1. Clorambucil a fost administrat pe cale orală la o doză de 0,5 mg/kg greutate corporală în Ziua 1 și Ziua 15 din toate ciclurile de tratament (1 până la 6).

Datele demografice și caracteristicile inițiale au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (95%) și de sex masculin (61%). Vârsta mediană a fost de 73 de ani, cu 44% având vârsta de 75 ani sau peste. Inițial, 22% dintre pacienți au fost în Stadiul A Binet, 42% în Stadiul B Binet și 36% în Stadiul C Binet.

Scorul median de comorbiditate a fost de 8, iar 76% dintre pacienții înrolați au avut un scor de comorbiditate de peste 6. Cl_{cr} median estimat a fost de 62 ml/minut și 66% dintre pacienți au avut un $Cl_{cr} < 70$ ml/minut. Patruzeci și două de procente dintre pacienții înrolați au prezentat atât $Cl_{cr} < 70$ ml/minut, cât și un scor de comorbiditate > 6 . Treizeci și patru de procente dintre pacienți au fost înrolați doar în funcție de scorul de comorbiditate, iar 23% dintre pacienți au fost înrolați doar în funcție de insuficiența renală.

Afecțiunile medicale coexistente raportate cel mai frecvent (folosind o limită de 30% sau mai mare), conform clasificării MedDRA sunt: tulburări vasculare (73%), tulburări cardiace (46%), tulburări gastro-intestinale (38%), tulburări metabolice și de nutriție (40%), tulburări renale și ale căilor urinare (38%), tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv (33%).

Rezultatele privind eficacitatea provenite de la pacienții cu LLC netratați anterior sunt prezentate în Tabelul 9. Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și supraviețuirea generală (SG) sunt prezentate în Figurile 1-4.

Tabelul 9 Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea din studiul BO21004/CLL11

	Etapa 1a		Etapa 2	
	Clorambucil N=118	Gazyvaro + clorambucil N= 238	Rituximab + clorambucil N= 330	Gazyvaro + clorambucil N= 333
	22,8 luni timp median de observație ^g		18,7 luni timp median de observație ^g	
Criteriu de evaluare principal				
<i>SFP evaluată de investigator (SFP-INV)^a</i>				
Număr (%) de pacienți cu eveniment	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Intervalul median până la apariția evenimentului (luni)	11,1	26,7	15,2	26,7
Raport de risc (ÎÎ 95%)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
valoare p (test Log-Rank, stratificat ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Criterii de evaluare secundare cheie				
<i>SFP evaluată de IRC (SFP-IRC)^a</i>				
Număr (%) de pacienți cu eveniment	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Intervalul median până la apariția evenimentului (luni)	11,2	27,2	14,9	26,7
Raport de risc (ÎÎ 95%)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
valoare p (test Log-Rank, stratificat ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Rată de răspuns la finalul tratamentului</i>				
Nr. de pacienți incluși în analiză	118	238	329	333
Respondenți (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Non-respondenți (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Diferență în rata de răspuns, (ÎÎ 95%)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
valoare p (Test Chi-Pătrat)	< 0,0001		0,0001	
Nr. de respondenți compleți ^c (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
<i>Remisiune moleculară la finalul tratamentului^d</i>				
Nr. de pacienți incluși în analiză	90	168	244	239
BRM negativ ^e (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
BRM pozitiv ^f (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
Diferență în ratele BRM, (ÎÎ 95%)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
<i>Supraviețuire fără evenimente</i>				
Nr. (%) de pacienți cu eveniment	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Timp median până la eveniment (luni)	10,8	26,1	14,3	26,1
Raport de risc (ÎÎ 95%)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
valoare p (test Log-Rank, stratificat ^b)	< 0,0001		< 0,0001	

	Etapa 1a		Etapa 2	
	Clorambucil N=118	Gazyvaro + clorambucil N= 238	Rituximab + clorambucil N= 330	Gazyvaro + clorambucil N= 333
	22,8 luni timp median de observație ^g		18,7 luni timp median de observație ^g	
Perioada până la un nou tratament anti-leucemie				
Nr. (%) de pacienți cu eveniment	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Intervalul median până la apariția evenimentului (luni)	14,8	NR	30,8	NR
Raport de risc (ÎÎ 95%)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
valoare p (test Log-Rank, stratificat ^b)	< 0,0001		< 0,0018	
Supraviețuire generală				
Nr. (%) de pacienți cu eveniment	57 (48,3%)	93 (39,1%)	147 (44,5%)	121 (36,3%)
Timp median până la eveniment (luni)	66,7	NR	73,1	NR
Raport de risc (ÎÎ 95%)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
valoare p (test Log-Rank, stratificat ^b)	0,0196		0,0245	

IRC: Comitet independent de evaluare; SFP: supraviețuire fără progresie a bolii; RR: Raport de risc; ÎÎ: Interval de încredere, BRM: Boală Reziduală Minimă, NR = Nu a fost atins

^a Definit ca durata de la randomizare până la prima apariție a progresiei, a recidivei sau a decesului din orice cauză, evaluată de investigator

^b stratificat după stadiul Binet inițial

^c Include 11 pacienți din brațul cu GClb cu răspuns complet cu recuperare incompletă a măduvei

^d Sânge și măduvă osoasă combinate

^e negativitatea BRM este definită în consecință sub 0,0001

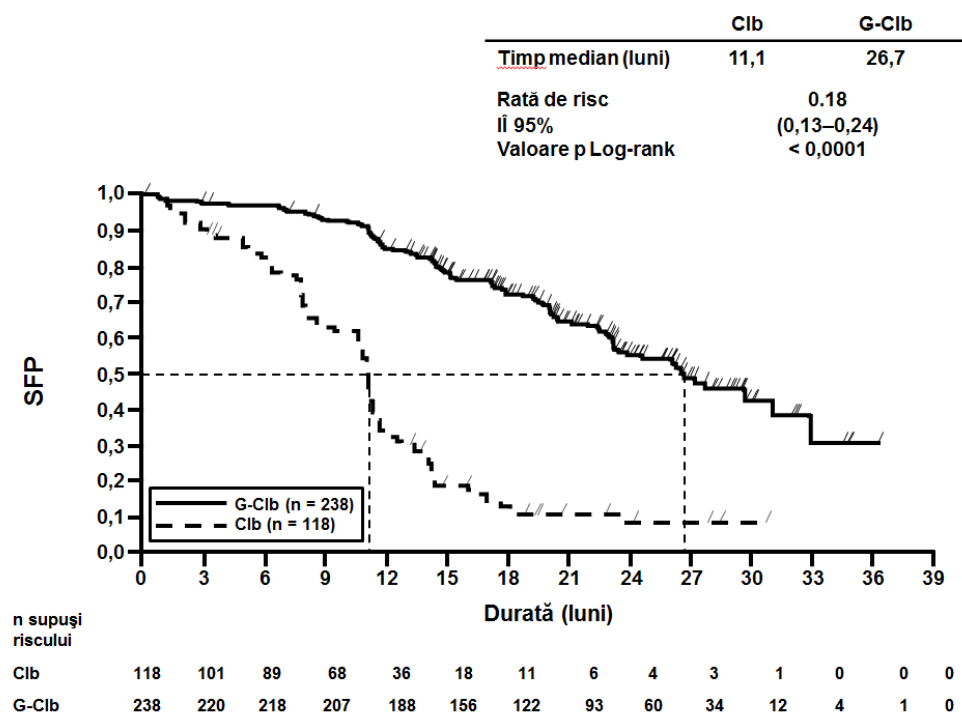
^f Include pacienții BRM pozitivi și pacienții cu progresia bolii sau care au decedat înainte de finalul tratamentului

^g Timpul median de observație pentru supraviețuirea generală (SG), datele corespund unei perioade de 62,5 luni timp median de observație în Etapa 1a și de 59,4 luni timp median de observație în Etapa 2.

Rezultatele subgrupului de analiză

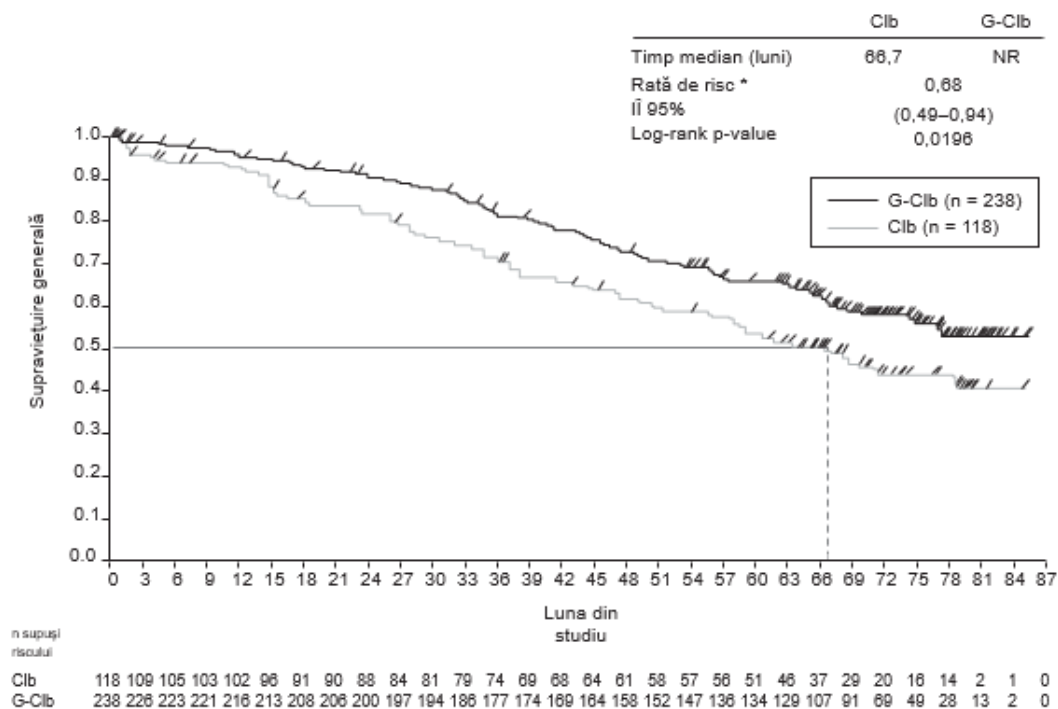
Rezultatele supraviețuirii fără progresie (SFP) a subgrupului de analiză (și anume sex, vârstă, stadii Binet, Cl_{cr}, scor CIRS, beta2-microglobulină, stadiu IGVH, anomalii cromozomiale, număr de limfocite inițial) au fost în concordanță cu rezultatele observate la populația generală tip intenție de tratament. Riscul de progresie a bolii sau deces a fost scăzut în brațul cu GClb comparativ cu brațul cu RClb și brațul cu Clb, în cazul tuturor subgrupurilor, cu excepția subgrupului de pacienți cu deleție 17p. La subgrupul mic de pacienți cu deleție 17p, s-a observat doar o tendință pozitivă comparativ cu Clb (RR=0,42; p=0,0892); nu s-a observat niciun beneficiu comparativ cu RClb. Pentru subgrupuri, reducerea riscului de progresie a bolii sau deces a variat de la 92% la 58% pentru GClb comparativ cu Clb și de la 72% la 29% pentru GClb comparativ cu RClb.

Figura 1 Curba Kaplan-Meier a SFP evaluată de investigator din Etapa 1a la pacienții cu LLC (Studiul BO21004/CLL11)



II, interval de încredere; SFP, supraviețuire fără progresie a bolii

Figura 2 Curba Kaplan-Meier a SG din Etapa 1a la pacienții cu LLC (Studiul BO21004/CLL11)



II, interval de încredere; NR, nu a fost atins

*Stratificat după stadiul Binet inițial

Figura 3 Curba Kaplan-Meier a SFP evaluată de investigator din Etapa 2 la pacienții cu LLC (Studiul BO21004/CLL11)

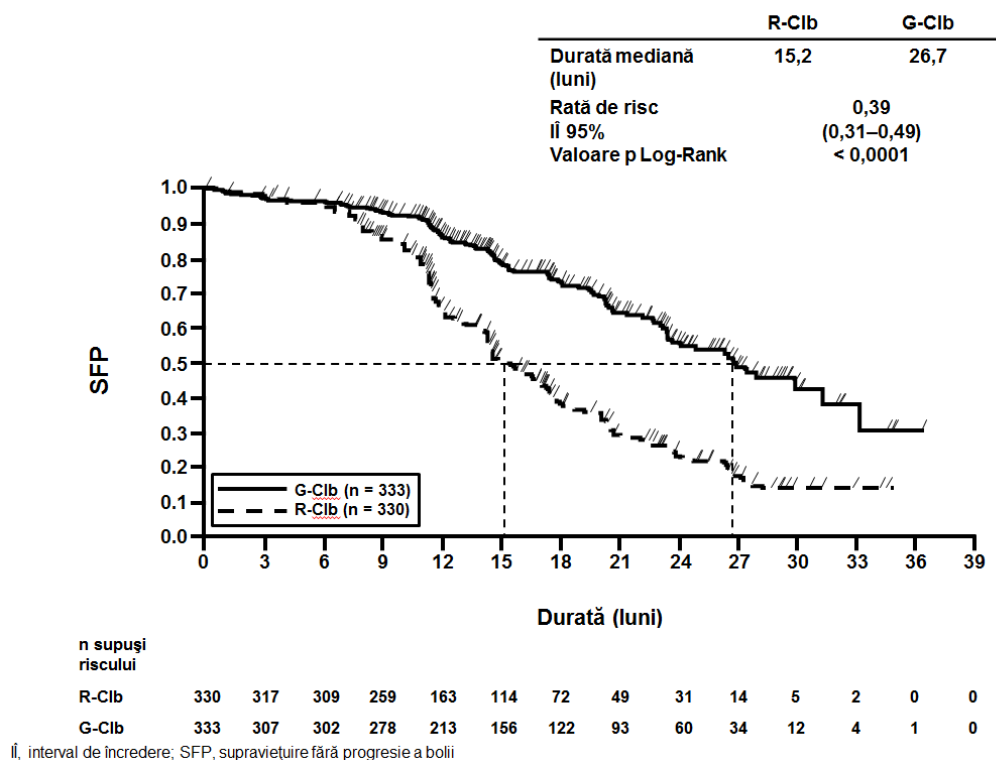
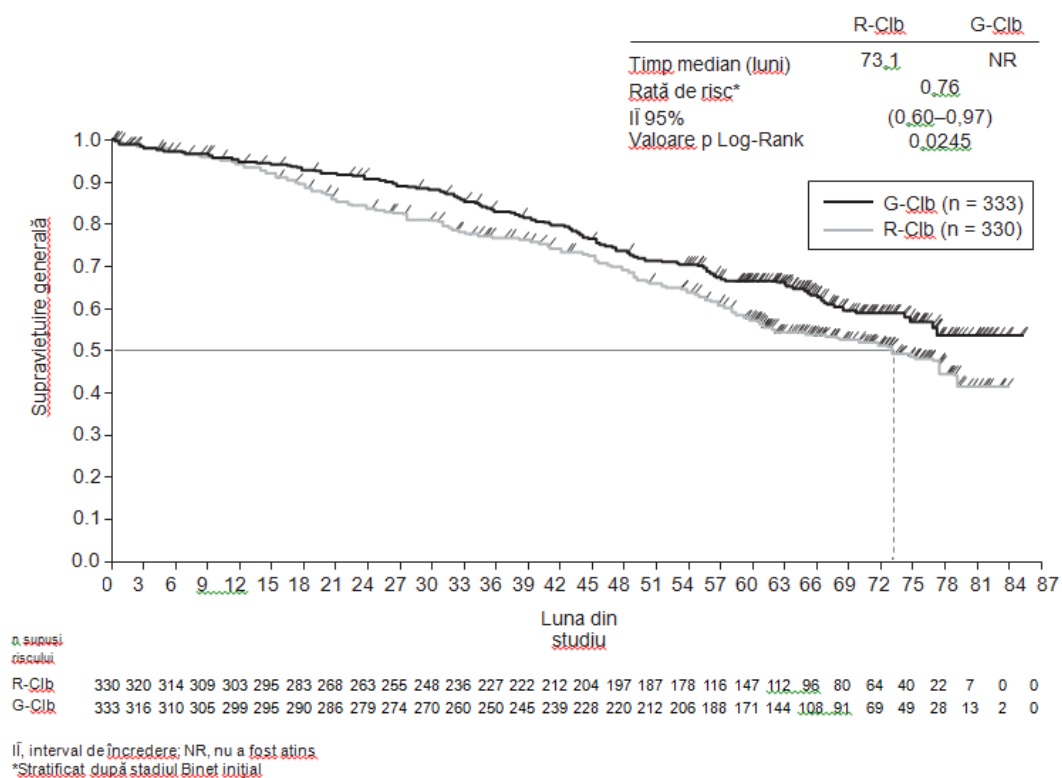


Figura 4 Curba Kaplan-Meier a SG din Etapa 2 la pacienții cu LLC (Studiul BO21004/CLL11)



Calitatea vieții

În chestionarele QLQC30 și QLQ-CLL-16 realizate în perioada de tratament, nu au fost observate diferențe substanțiale pe nicio subscală. Datele din timpul perioadei de monitorizare, în special pentru brațul cu clorambucil în monoterapie, sunt limitate. Cu toate acestea, nu au fost identificate până în prezent diferențe considerabile privind calitatea vieții în timpul perioadei de monitorizare.

Evaluările calității vieții prin perspectiva stării de sănătate, specifice pentru fatigabilitate în perioada de tratament, nu arată nicio diferență semnificativă statistic, sugerând faptul că adăugarea Gazyvaro la schema terapeutică ce conține clorambucil nu crește posibilitatea apariției senzației de oboseală la pacienți.

Limfom folicular

Pacienți cu limfom folicular netratați anterior (studiul BO21223/GALLIUM)

Într-un studiu clinic de fază III, deschis, multicentric, randomizat (BO21223/GALLIUM), au fost evaluați 1202 pacienți cu LF în stadiu avansat (boală cu încărcătură tumorală voluminoasă în stadiul II, boală în stadiul III/IV), netratați anterior. Pacienții cu LF gradul 3b au fost excluși din studiu. Pacienții au fost randomizați în raport 1:1 pentru a primi tratament fie cu Gazyvaro (n=601 pacienți), fie cu rituximab (n=601 pacienți) în asociere cu chimioterapie (bendamustină, CHOP sau CVP), urmate la pacienții cu răspuns complet sau parțial, de terapie de întreținere cu Gazyvaro sau rituximab.

Gazyvaro a fost administrat intravenos în doză de 1000 mg în Ziua 1, Ziua 8 și Ziua 15 din Ciclu 1 de tratament și în Ziua 1 a ciclurilor ulterioare de tratament. În total, au fost administrate șase cicluri de tratament cu Gazyvaro (la fiecare 28 de zile) în asociere cu șase cicluri de tratament cu bendamustină și un număr total de opt cicluri de Gazyvaro (la fiecare 21 de zile) în asociere cu șase cicluri de tratament cu CHOP sau opt cicluri de tratament cu CVP. Gazyvaro a fost administrat înaintea chimioterapiei. Bendamustina a fost administrată intravenos în Ziua 1 și Ziua 2 în toate ciclurile de tratament (Ciclurile 1-6) în doză de 90 mg/m²/zi atunci când a fost utilizată în asociere cu Gazyvaro. S-a utilizat doza standard de CHOP și CVP. După Ciclurile 6-8 de tratament, în asociere cu chimioterapia, pacienții cu răspuns la tratament au primit tratament de întreținere cu Gazyvaro la fiecare 2 luni până la progresia bolii sau timp de 2 ani.

Datele demografice și caracteristicile inițiale ale pacienților au fost bine echilibrate între brațele de tratament; vârsta mediană a fost de 59 de ani, 81% au fost caucazieni, 53% au fost de sex feminin, 79% au avut scor FLIPI ≥ 2 și 7% au avut boală în stadiul II (voluminoasă), 35% boală în stadiul III și 57% boală în stadiul IV, 44% au avut tumoră voluminoasă (> 7 cm), 34% au avut cel puțin 1 simptom B la momentul inițial și 97% au avut un scor de performanță ECOG de 0-1 la momentul inițial. O proporție de 57% dintre pacienți au primit chimioterapie cu bendamustină, 33% cu CHOP și 10% cu CVP.

Rezultatele privind eficacitatea provenite de la pacienții cu LF netratați anterior sunt prezentate în Tabelul 10. Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) sunt prezentate în Figura 5.

Tabelul 10 Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea la pacienții cu LF netratați anterior provenite din studiul BO21223/GALLIUM

	Rituximab + chimioterapie urmate de tratament de întreținere cu rituximab N=601	Gazyvaro +chimioterapie urmate de tratament de întreținere cu Gazyvaro N=601
<i>Criteriu de evaluare principal</i>		
Analiza primară a SFP evaluată de investigator[§] (SFP-INV)		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	144 (24,0%)	101 (16,8%)
RR [Î 95%]	0,66 [0,51, 0,85]	
valoare p (test Log-Rank, stratificat*)	0,0012	
SFP estimată la 3 ani [%]	73,3	80,0
[Î 95%]	[68,8, 77,2]	[75,9, 83,6]
Analiza finală a SFP-INV^{§§}		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	244 (40,6%)	206 (34,3%)
RR [Î 95%]	0,77 [0,64, 0,93]	
valoare p (test Log-Rank, stratificat*)	0,0055	
SFP estimată la 3 ani [%]	75,5	82,4
[Î 95%]	[71,8, 78,9]	[79,0, 85,3]
SFP estimată la 7 ani [%]	55,7	63,4
[Î 95%]	[51,3, 59,9]	[59,0, 67,4]
<i>Criterii-cheie de evaluare finale</i>		
Analiza primară a SFP evaluată de IRC (SFP-IRC)		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	125 (20,8%)	93 (15,5%)
RR [Î 95%]	0,71 [0,54, 0,93]	
valoare p (test Log-Rank, stratificat*)	0,0138	
Analiza primară a perioadei până la un nou tratament anti-limfom[#]		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	111 (18,5%)	80 (13,3%)
RR (Î 95%)	0,68 [0,51, 0,91]	
valoare p (test Log-Rank, stratificat*)	0,0094	
Analiza primară a supraviețuirii generale[#]		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	46 (7,7%)	35 (5,8%)
RR [Î 95%]	0,75 [0,49, 1,17] [¶]	
valoare p (test Log-Rank, stratificat*)	0,21 [¶]	
Analiza finală a supraviețuirii generale^{§§}		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	86 (14,3%)	76 (12,6%)
RR [Î 95%]	0,86 [0,63, 1,18]	
valoare p (test Log-Rank, stratificat*)	0,36	

	Rituximab + chimioterapie urmate de tratament de întreținere cu rituximab N=601	Gazyvaro +chimioterapie urmate de tratament de întreținere cu Gazyvaro N=601
Analiza primară a ratei de răspuns general** la finalul terapiei de inducție† (evaluată de INV, CT) #		
Respondenți (%) (RC, RP)	522 (86,9%)	532 (88,5%)
Diferență în rata de răspuns (%) [ÎI 95%] valoare p (Test Cochran-Mantel-Haenszel)	1,7% [-2,1%, 5,5%] 0,33	
Răspuns complet (RC)	143 (23,8%)	117 (19,5%)
Răspuns parțial (RP)	379 (63,1%)	415 (69,1%)

IRC: Comitet independent de evaluare; SFP: supraviețuire fără progresie a bolii; ÎI: Interval de încredere

* Factorii de stratificare au fost schema de chimioterapie, grupul de risc FLIPI pentru limfomul folicular, regiunea geografică

§ Nivelul de semnificație la această analiză intermediară/analiza primară a eficacității: 0,012, momentul închiderii analizei datelor 31 Ianuarie 2016, timpul median de observație 34/35 luni

§§ Analiza finală, momentul închiderii analizei datelor 30 Iulie 2021, timpul median de observație 94 luni

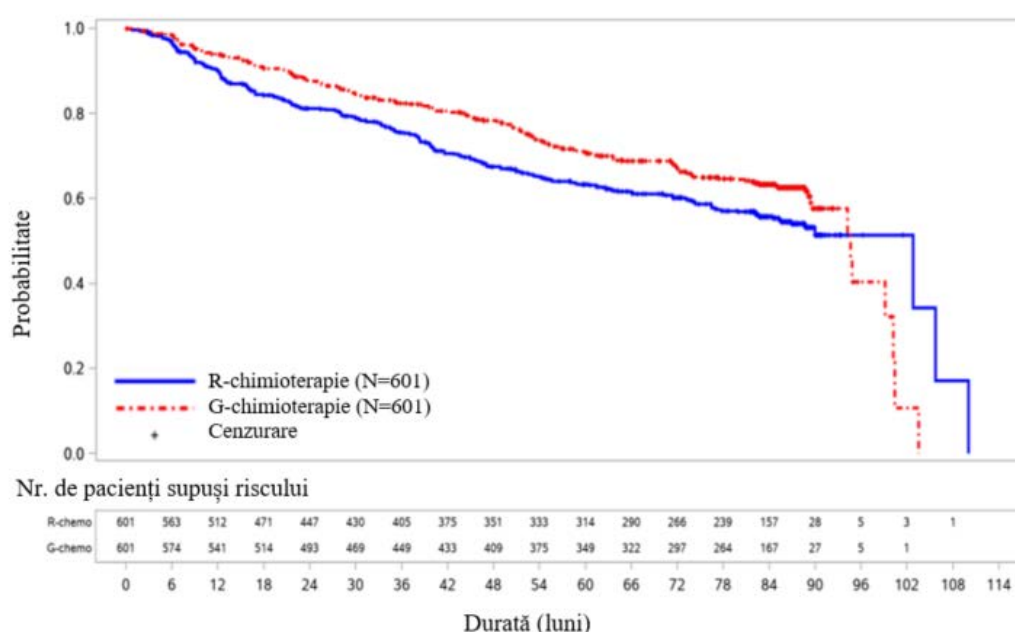
¶ Date încă imature. Mediana nu a fost atinsă la momentul analizei

nu au fost ajustate pentru multiplicitate

**Evaluare conform criteriilor Cheson 2007 modificate

† Finalul inducției = finalul fazei de inducție, nu include monoterapia de întreținere

Figura 5 Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresie a bolii evaluată de investigator la pacienții cu LF netratați anterior (Studiul BO21223/GALLIUM), analiza finală*



R-Chimioterapie: Rituximab plus chimioterapie, G-Chimioterapie: Gazyvaro plus Chimioterapie, RR: raport de risc, ÎI: interval de încredere

*Analiza finală, momentul închiderii analizei datelor 30 Iulie 2021, timpul median de observație 94 luni

Rezultatele analizelor de subgrup

Rezultele analizelor de subgrup (nu au fost ajustate pentru multiplicitate) au fost, în general, concordante cu cele observate la populația cu LF, contribuind la caracterul robust al rezultatului general (analiza primară, momentul închiderii analizei datelor 31 Ianuarie 2016). Subgrupurile evaluate au inclus IPI, FLIPI, boala voluminoasă, simptome B la momentul inițial, stadiul Ann Arbor și scorul ECOG la momentul inițial. Nu au fost observate diferențe între Gazyvaro plus chimioterapie și rituximab plus chimioterapie la pacienții cu scor FLIPI 0-1 (risc scăzut) (SFP evaluată de INV RR

1,17 (Î 95%: 0,63; 2,19, 40 evenimente SFP). Acest subgrup a cuprins 21% (253/1202) din populația ITT cu LF și 16,3% (40/245) au prezentat evenimentele SFP. În plus, analizele exploratorii de subgrup ale SFP în brațele de tratament cu chimioterapie (bendamustină, CHOP și CVP) au fost concordante cu cele observate la pacienții tratați cu Gazyvaro plus chimioterapie. Valorile observate ale RR în funcție de subgrupul de tratament cu chimioterapie au fost următoarele; CHOP (n=398): RR 0,77 (Î 95%: 0,50 - 1,20), CVP (n=118): RR 0,63 (Î 95%: 0,32 - 1,21) și bendamustină (n=686): RR 0,61 (Î 95%: 0,43 - 0,86).

Rezultate raportate de pacient

Pe baza chestionarului FACT-Lym completat pe durata fazei de tratament și de monitorizare, pacienții din ambele brațe de tratament au prezentat reducerea semnificativă clinic a simptomelor asociate limfomului definită prin creșterea ≥ 3 puncte față de inițial a scorului calculat conform Subscalei pentru limfom, creșterea ≥ 6 puncte față de inițial a scorului FACT Lym TOI și o creștere ≥ 7 puncte față de inițial a scorului total conform FACT Lym. Scorurile aferente indicelui de utilitate EQ-5D au fost similare la momentul inițial, pe durata tratamentului și a monitorizării. Nu s-au observat diferențe semnificative între brațele de tratament în ceea ce privește calitatea vieții asociată stării de sănătate (HRQOL) sau parametrii de evaluare a stării de sănătate.

Datorită design-ului de studiu clinic deschis rezultatele raportate de pacient trebuie interpretate cu precauție.

Pacienți cu limfom folicular care nu au prezentat răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab (studiul GAO4753g/GADOLIN)

Într-un studiu clinic de fază III, deschis, multicentric, randomizat (GAO4753g (GADOLIN)), au fost evaluați 396 de pacienți cu LNHi, fără răspuns pe durata tratamentului sau care au prezentat progresia bolii în interval de 6 luni după ultima doză de rituximab sau după o schemă de tratament care includea rituximab (inclusiv rituximab în monoterapie ca parte a tratamentului de inducție sau de întreținere). Pacienții au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra tratament fie numai cu bendamustină (B) (n = 202), fie cu Gazyvaro în asociere cu bendamustină (G+B) (n = 194), în 6 cicluri, fiecare cu durata de 28 de zile. Pacienților din brațul de tratament cu G+B care nu au prezentat progresia bolii (de exemplu pacienți cu răspuns complet (RC), răspuns parțial (RP) sau boală stabilă (BS)) la finalul tratamentului de inducție, li s-a administrat în continuare tratament de întreținere cu Gazyvaro o dată la două luni timp de doi ani sau până la progresia bolii (în funcție de care a survenit primul). Pacienții au fost stratificați în funcție de regiune, subtipul LNHi (folicular versus non-folicular), tipul refractar la rituximab (refractar fie la rituximab administrat în monoterapie, fie la rituximab în asociere cu chimioterapie) și de numărul de terapii anterioare (≤ 2 comparativ cu >2).

Datele demografice și caracteristicile inițiale au fost bine echilibrate între brațele de tratament (vârsta mediană 63 de ani, majoritatea au fost caucazieni [88%] și de sex masculin [58%]). Majoritatea pacienților au avut limfom folicular (81%). Intervalul median de la stabilirea diagnosticului inițial a fost de 3 ani, iar numărul median de terapii anterioare a fost de 2 (interval 1 - 10); la 44% dintre pacienți s-a administrat 1 terapie anterioară și la 34% din aceștia, 2 terapii anterioare.

Gazyvaro a fost administrat intravenos în perfuzie în doză de 1000 mg în Zilele 1, 8 și 15 ale Ciclului 1 de tratament, în Ziua 1 a Ciclurilor de tratament 2-6, iar la pacienții care nu au prezentat progresia bolii, o dată la două luni timp de doi ani sau până la progresia bolii (în funcție de care a survenit primul). Bendamustina a fost administrată intravenos în Zilele 1 și 2 în toate ciclurile de tratament (Ciclurile 1-6 de tratament) în doză de 90 mg/m² și zi atunci când a fost utilizat în asociere cu Gazyvaro sau în doză de 120 mg/m² și zi atunci când a fost administrat singur. Dintre pacienții tratați cu G+ B, la 79,4% s-au administrat toate cele șase cicluri de tratament, comparativ cu 66,7% dintre pacienții din brațul de tratament B.

Analiza principală, bazată pe evaluarea comitetului independent de evaluare (IRC), a demonstrat o reducere semnificativă statistic de - 45% a riscului de progresie a bolii sau deces la pacienții cu LNHi

tratați cu G+B, urmate de tratament de întreținere cu Gazyvaro, comparativ cu pacienții tratați numai cu bendamustină. Reducerea riscului de progresie a bolii sau deces observat la pacienții cu LNH este determinată de subgrupul de pacienți cu LF.

Majoritatea pacienților din studiul GAO4753g a avut LF (81,1%). Rezultatele de eficacitate provenite din analiza principală de la populația de pacienți cu LF sunt prezentate în Tabelul 11 și în Figurile 6 și 8. O proporție de 11,6% dintre pacienți au avut limfom al zonei marginale (LZM) și 7,1% limfom limfocitic cu celule mici (LLCM). În populația non-LF, RR pentru SFP evaluat de IRC a fost de 0,94 [Î 95%: 0,49-1,90]. Nu s-au putut formula concluzii definitive privind eficacitatea la sub-populațiile de pacienți cu LZM și LLCM.

La analiza finală, timpul median de observație a fost de 45,9 luni (medie de: 0-100,9 luni) pentru pacienții cu LF în brațul B și de 57,3 luni (medie de: 0,4-97,6 luni) pentru pacienții din brațul cu G+B, reprezentând o perioadă suplimentară de 25,6 luni și, respectiv 35,2 luni a duratei mediane de urmărire în brațele B și, respectiv G+B, de la momentul analizei primare. Întrucât evaluările SFP nu au continuat, la analiza finală au fost raportate doar obiectivele evaluate de investigatori (INV). În general, rezultatele eficacității evaluate de investigator au fost în concordanță cu ce a fost observat în analiza primară. Supraviețuirea generală (SG) la pacienții cu LF a fost stabilă cu o perioadă de urmărire mai lungă (vezi Figura 7); RR pentru riscul de deces a fost de 0,71 (Î 95%: 0,51, 0,98).

Tabelul 11 Rezumatul analizei principale a rezultatelor privind eficacitatea la pacienți cu LF[#] din studiul GAO4753g /GADOLIN)

	Bendamustină N=166	Gazyvaro + Bendamustină urmate de tratament de întreținere cu Gazyvaro N= 155
	Perioadă mediană de observație: 20 luni	Perioadă mediană de observație: 22 luni
<i>Criteriu de evaluare principal la pacienții cu LF</i>		
SFP evaluată de IRC (SFP-IRC)		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	90 (54,2%)	54 (34,8%)
Intervalul median până la apariția evenimentului (luni, Î 95%)	13,8 (11,4, 16,2)	NR (22,5,-)
RR (Î 95%)	0,48 (0,34, 0,68)	
valoare p (test Log-Rank, stratificat*)	< 0,0001	
<i>Criterii de evaluare secundare</i>		
SFP evaluată de investigator (SFP-INV)		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	102 (61,4%)	62 (40,0%)
Intervalul median până la apariția evenimentului (luni, Î 95%)	13,7 (11,0, 15,5)	29,2 (17,5,-)
RR (Î 95%)	0,48 (0,35, 0,67)	
valoare p (test Log-Rank, stratificat*)	< 0,0001	

	Bendamustină N=166	Gazyvaro + Bendamustină urmate de tratament de întreținere cu Gazyvaro N= 155
	Perioadă mediană de observație: 20 luni	Perioadă mediană de observație: 22 luni
Cel mai bun răspuns general (CBRG) (evaluat de IRC)[§]		
Nr. de pacienți incluși în analiză	161	153
Pacienți cu răspuns (%) (RC/RP)	124 (77,0%)	122 (79,7%)
Diferențe între rata de răspuns (Î 95%)	2,72 (-6,74, 12,18)	
valoare p (test Cochran-Mantel-Haenszel)	0,6142	
Pacienți cu răspuns complet (%)	31 (19,3%)	24 (15,7%)
Pacienți cu răspuns parțial (%)	93 (57,8%)	98 (64,1%)
Boală stabilă (%)	18 (11,2%)	13 (8,5%)
Durata răspunsului (DR) (evaluată de IRC)		
Nr. de pacienți incluși în analiză	127	122
Număr (%) de pacienți cu eveniment	74 (58,3%)	36 (29,5%)
Durata mediană (luni) a DR (Î 95%)	11,9 (8,8, 13,6)	NR (25,4,-)
RR (Î 95%)	0,36 (0,24, 0,54)	
Supraviețuire generală (datele nu sunt încă definitive)		
Nr. (%) de pacienți cu eveniment	36 (21,7%)	25 (16,1%)
Intervalul median până la apariția evenimentului (luni)	NR	NR
RR (Î 95%)	0,71 (0,43, 1,19)	
valoare p (test Log-Rank, stratificat*)	0,1976	

IRC: Comitet independent de evaluare; SFP: supraviețuire fără progresie a bolii; RR: Raport de risc;

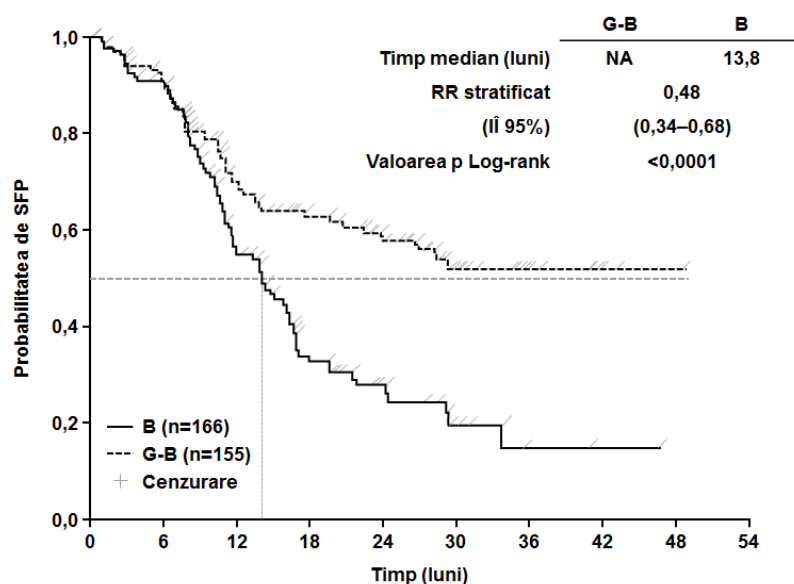
Î: Interval de încredere, NR = nu a fost atins

Pacienți cu LF care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab

*Factorii de stratificare pentru efectuarea analizei au fost tipul refractar (rituximab în monoterapie vs. rituximab + chimioterapie) și terapiile anterioare (≤ 2 vs > 2). Tipul folicular versus cel non-folicular a fost de asemenea un factor de stratificare pentru studiu, însă nu este aplicabil în analiza de subgrup a pacienților cu LF.

§ Cel mai bun răspuns în interval de 12 luni de la inițierea tratamentului

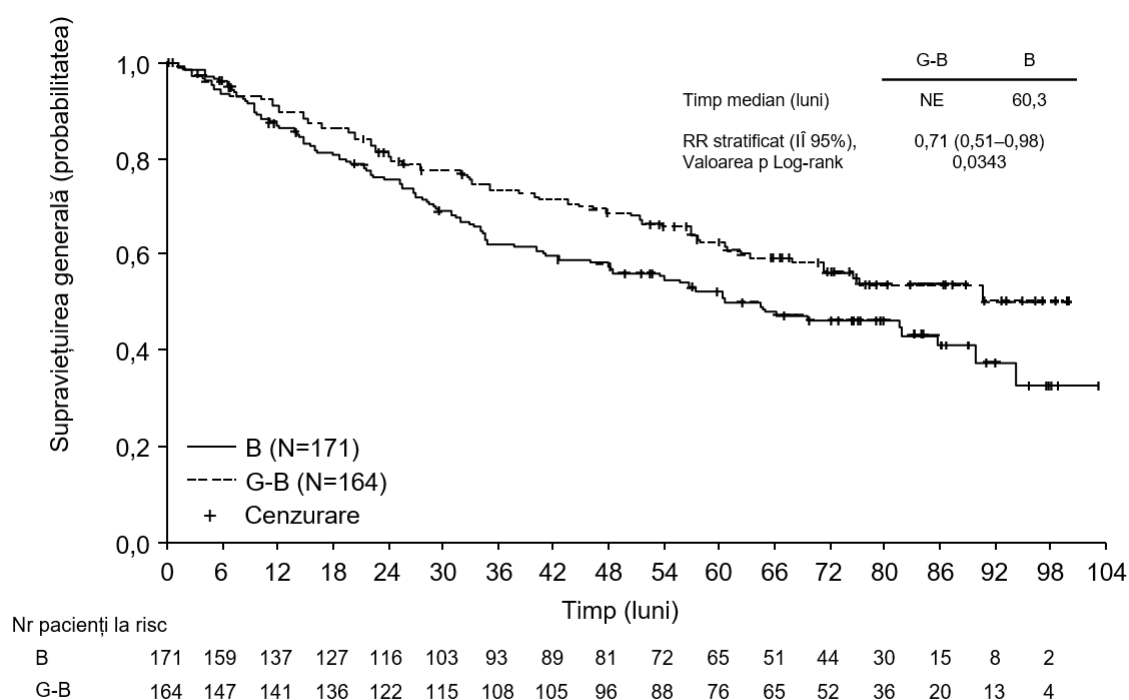
Figura 6 Curba Kaplan-Meier pentru SFP evaluată de IRC la pacienții cu LF[#] (Studiul GAO4753g/GADOLIN)



B, bendamustină; II, interval de încredere; G-B, obinutuzumab plus bendamustină; RR, raport de risc; NA, nu a fost atins; SFP, supraviețuire fără progresie a bolii

[#] Pacienți cu LF care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab

Figura 7 Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală la pacienții cu LF la analiza finală (Studiul GAO4753g/GADOLIN)

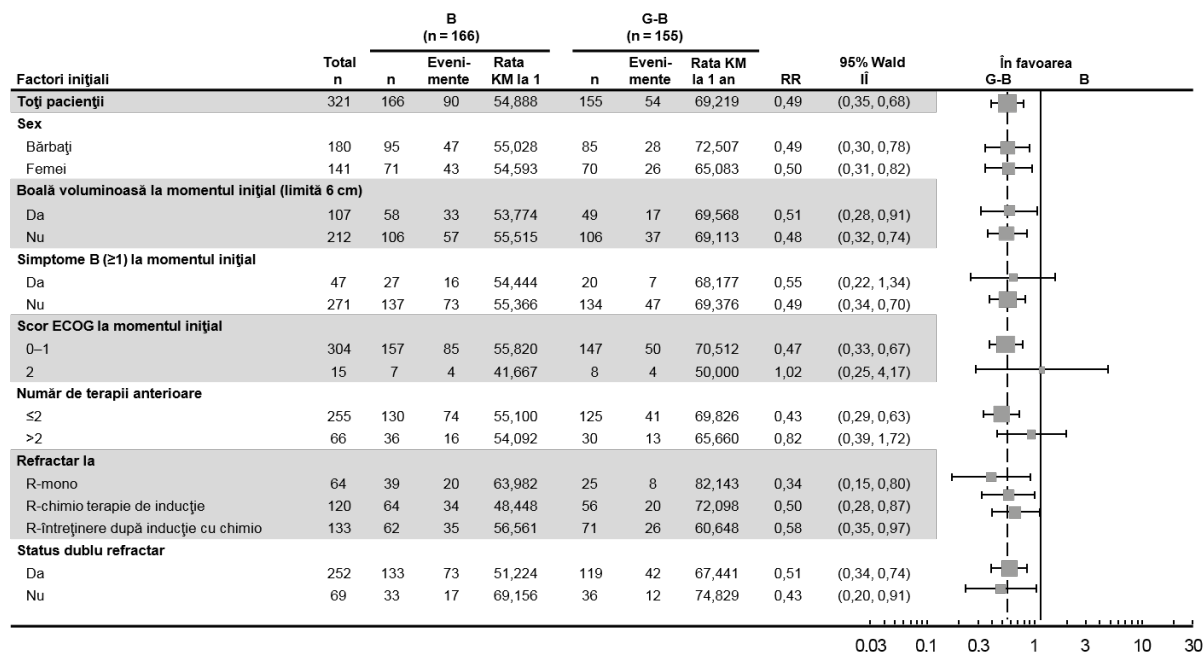


B, bendamustină; G-B, obinutuzumab plus bendamustină; RR, raport de risc; NE, nu a fost estimat

Rezultatele analizelor de subgrup

Rezultatele analizelor de subgrup au fost în general concordante cu cele observate în rândul pacienților cu LF, contribuind la caracterul robust al rezultatului general.

Figura 8 SFP evaluată de IRC pe subgrupuri de pacienți în LF (Studiul GAO4753g/GADOLIN)**



Este prezentat RR nestratificat, axa X cu scală logaritmică.

B, bendamustină; chimio, chimioterapie; II, interval de încredere; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; G-B, obinutuzumab plus bendamustină; RR, raport de risc; KM, Kaplan-Meier; R-chimio, rituximab plus chimioterapie; R-întreținere, terapie de întreținere cu rituximab; R-mono, monoterapie cu rituximab

*analizele pre-specificate efectuate la populația tip intenție de tratament (ITT) au fost repetate în populația cu LF; analiza statusului dublu refractar (fără răspuns sau cu progresia bolii pe durata terapiei sau în interval de 6 luni de la ultima doză administrată din schema terapeutică pe bază de agent alchilant) a fost exploratorie

Pacienți cu LF care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab

Studiul MO40597 (GAZELLE) de evaluare a perfuziilor cu durată scurtă

Siguranța perfuziilor de durată scurtă (PDS) (aproximativ 90 de minute) cu obinutuzumab, administrat în asociere cu chimioterapie constând în CHOP, CVP sau bendamustină, a fost evaluată în cadrul unui studiu multicentric, deschis, cu un singur braț, efectuat la 113 pacienți cu limfom folicular avansat netratat anterior (studiul MO40597/GAZELLE).

În primul ciclu pacienților li s-a administrat obinutuzumab la rata de perfuzare standard în zilele 1, 8 și 15 ale Ciclului 1. Pacienții nu au manifestat nicio RAP de grad ≥ 3 pe parcursul primului ciclu și li s-au administrat PDS începând cu Ciclul 2.

Principalul criteriu de evaluare al studiului a fost proporția pacienților care au prezentat RAP de grad ≥ 3 asociate cu PDS pe durata Ciclului 2, din rândul pacienților cărora li s-au administrat 3 perfuzii cu obinutuzumab la viteza de perfuzare standard în ciclul 1 fără să fi prezentat vreo RAP de grad ≥ 3 . Nu a fost observată nicio RAP de grad ≥ 3 în rândul pacienților la care s-au administrat PDS în ciclul 2. După Ciclul 2, un singur pacient a prezentat o RAP de gradul 3 (hipertensiune arterială în Ciclul 5). Vezi pct. 4.8 Reacții adverse.

Rezultate raportate de pacienți

Datorită design-ului de studiu clinic deschis rezultatele raportate de pacient trebuie interpretate cu precauție. Pe baza chestionarului FACT-Lym și a scalei pentru indicele EQ-5D, colectate pe durata tratamentului și a perioadelor de monitorizare, calitatea vieții asociată stării de sănătate a fost în

general menținută în studiul pivot, fără a exista diferențe semnificative între brațele de tratament. Cu toate acestea, la pacienții cu LF, adăugarea Gazyvaro la bendamustină a prelungit intervalul de timp până la deteriorarea calității vieții asociate stării de sănătate determinată conform studiului FACT-Lym TOI cu 2,2 luni (mediana 5,6 versus 7,8 pentru B și, respectiv, G+B, RR = 0,83; ÎI 95%: 0,60–1,13).

Imunogenitate

Rezultatele analizei de imunogenitate depind în mare măsură de mai mulți factori, inclusiv de sensibilitatea și specificitatea analizei, metodologia de analiză, robustețea analizei la anumite cantități de Gazyvaro/anticorpi în circulația sistemică, manipularea mostrelor, momentul prelevării mostrelor, medicamente administrate concomitent și afecțiuni asociate. Din aceste motive, compararea incidenței anticorpilor la Gazyvaro cu incidența anticorpilor la alte medicamente poate fi incorectă.

Pacienții din studiul pivot BO21004/CLL11 privind LLC au fost testați la repere de timp diferite pentru depistarea anticorpilor antimedicament (AAM) la Gazyvaro. Dintre pacienții tratați cu Gazyvaro, 8 din 140 de pacienți pe durata fazei randomizate și 2 din 6 în faza introductivă au prezentat titruri de AAM la monitorizarea la 12 luni. Dintre aceștia, niciunul nu a prezentat reacții anafilactice sau de hipersensibilitate considerate a fi corelate cu AAM și nici răspunsul clinic nu a fost afectat.

La pacienții cu LNHi tratați în studiul GAO4753g/GADOLIN nu au fost observate după intrarea în studiu titruri de anticorpi HAHA (Human Anti-Human Antibody). În studiul BO21223/GALLIUM, 1/565 pacient (0,2% dintre pacienții cu o evaluare observată după intrarea în studiu) au prezentat anticorpi HAHA la inducția completă. În timp ce semnificația clinică a anticorpilor HAHA nu este cunoscută, o potențială corelare dintre HAHA și cursul clinic nu poate fi exclusă.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Gazyvaro la toate subgrupele de copii și adolescenți în LLC și LF (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

A fost dezvoltat un model farmacocinetic populațional (PK) pentru a analiza datele privind farmacocinetica la 469 pacienți cu LNHi, 342 pacienți cu LLC și 130 cu limfom difuz cu celule B mari din studiile de fază I, fază II și fază III, cărora li s-a administrat obinutuzumab în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie.

Absorbție

Obinutuzumab este administrat intravenos, prin urmare fenomenul de absorbție nu se aplică în acest caz. Nu au fost efectuate studii utilizând alte căi de administrare. Din modelul farmacocinetic populațional, după perfuzia din Ciclu 6 Ziua 1 la pacienții cu LLC, valoarea mediană estimată a C_{max} a fost 465,7 $\mu\text{g/ml}$ și valoarea $ASC(\tau)$ a fost 8961 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$, iar la pacienți cu LNHi valoarea mediană estimată a C_{max} a fost 539,3 $\mu\text{g/ml}$ și valoarea $ASC(\tau)$ a fost 10956 $\mu\text{g}\cdot\text{zi/ml}$.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție al compartimentului central (2,98 l la pacienții cu LLC și 2,97 l la cei cu LNHi), se apropie de volumul seric, ceea ce indică faptul că distribuția este limitată în mare măsură la plasmă și lichidul interstițial.

Metabolizare

Metabolizarea obinutuzumab nu a fost studiată direct. Anticorpul este eliminat în principal prin catabolism.

Eliminare

Valoarea clearance-ului obinutuzumab a fost de aproximativ 0,11 l/zi la pacienții cu LLC și de 0,08 l/zi la cei cu LNH, cu o eliminare medie $t_{1/2}$ de 26,4 zile la pacienții cu LLC și de 36,8 zile la cei cu LNH. Eliminarea obinutuzumab cuprinde două căi paralele care descriu clearance-ul, o cale liniară și o cale neliniară de clearance care se modifică în funcție de timp. Pe durata tratamentului inițial, calea neliniară de clearance care variază în funcție de timp este dominantă și este, în consecință, calea principală de eliminare. Pe măsură ce tratamentul continuă, impactul acestei căi se diminuează și predomină calea liniară de clearance. Acest lucru indică distribuția medicamentului mediata de țesutul țintă (TMDD), în care numărul mare inițial de celule CD20 determină o eliminare rapidă a obinutuzumab din circulația sangvină. Cu toate acestea, după ce majoritatea celulelor CD20 sunt legate cu obinutuzumab, impactul TMDD asupra farmacocineticii este minimizat.

Legătură(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

În analiza farmacocinetică populațională, s-a constatat că sexul este o covariabilă care explică într-o oarecare măsură variabilitatea intraindividuală, cu o valoare a clearance-ului la starea de echilibru (Cl_{ss}) mai mare cu 22% și un volum de distribuție (V) mai mare cu 19% la persoanele de sex masculin. Cu toate acestea, rezultatele din analiza populațională au arătat că diferențele de expunere nu sunt semnificative (cu o ASC mediană estimată și o C_{max} la pacienții cu LLC de 11282 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ și 578,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ la persoanele de sex feminin și respectiv 8451 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ și 432,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ la persoanele de sex masculin, în Ciclul 6 de tratament, în timp ce la pacienții cu LNH, valoarea ASC și a C_{max} a fost de 13172 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ și respectiv, 635,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ la persoanele de sex feminin și de 9769 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ și de, respectiv, 481,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ la persoanele de sex masculin), indicând faptul că nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

Pacienți vârstnici

Analiza farmacocinetică populațională a obinutuzumab a arătat că vârsta nu a afectat farmacocinetica obinutuzumab. Nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește farmacocinetica obinutuzumab la pacienții cu vârsta < 65 de ani (n=375), la pacienții cu vârsta cuprinsă între 65-75 de ani (n=265) și la pacienții cu vârsta > 75 de ani (n=171).

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii pentru investigarea farmacocineticii obinutuzumab la copii și adolescenți.

Insuficiență renală

Analiza farmacocinetică populațională a obinutuzumab a arătat că, clearance-ul creatininei nu afectează farmacocinetica obinutuzumab. Farmacocinetica obinutuzumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară (Cl_{cr} 50-89 ml/minut, n=464) sau moderată (Cl_{cr} 30 to 49 ml/minut, n=106) a fost similară cu cea de la pacienții cu funcție renală normală ($Cl_{cr} \geq 90$ ml/minut, n=383). Datele farmacocinetice la pacienții cu insuficiență renală severă (Cl_{cr} 15-29 ml/minut) sunt limitate (n=8), prin urmare nu se pot face recomandări privind doza.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice oficiale la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii pentru a evalua potențialul carcinogen al obinutuzumab.

Nu au fost efectuate studii specifice la animale pentru a evalua efectul obinutuzumab asupra fertilității. În studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la maimuțe cynomolgus, obinutuzumab nu a avut efecte adverse asupra organelor reproducătoare masculine și feminine.

Un studiu de toxicitate crescută asupra dezvoltării pre- și post-natale (ePPND) realizat la maimuțe cynomolgus gestante nu a arătat dovezi ale efectelor teratogene. Cu toate acestea, dozarea zilnică a obinutuzumab de la ziua 20 post-coitum și până la naștere a condus la o depleție completă a celulelor B la puii de maimuță nou-născuți la doze săptămânale intravenoase de obinutuzumab de 25 și 50 mg/kg (2-5 ori expunerea clinică pe baza C_{max} și ASC). Expunerea inițială în ziua 28 post-partum sugerează faptul că obinutuzumab poate trece bariera sânge-placentă. Concentrațiile din serul puilor nou-născuți în ziua 28 post-partum s-au încadrat în intervalul de concentrații din serul matern, în timp ce concentrațiile din lapte în aceeași zi au fost foarte mici (mai puțin de 0,5% din nivelurile corespunzătoare de ser matern) sugerând faptul că expunerea puilor nou-născuți trebuie să fi avut loc în utero. Numărul de celule B a revenit la nivelul normal, iar funcția imunologică a fost restabilită în termen de 6 luni post-partum.

Într-un studiu de 26 săptămâni efectuat la maimuțe cynomolgus, au fost observate reacții de hipersensibilitate și acestea au fost atribuite recunoașterii anticorpului umanizat ca un corp străin la maimuța cynomolgus (0,7-6 ori expunerea clinică pe baza C_{max} și a ASC la starea de echilibru după administrarea săptămânală a 5, 25 și 50 mg/kg). Constatările au inclus reacții anafilactice sau anafilactoid acute și o prevalență crescută a inflamației sistemice și infiltrate similare cu reacții de hipersensibilitate mediate de complexe imune, cum sunt arterita/periarterita, glomerulonefrita și inflamația seroasă/adventiceală. Aceste reacții au determinat decesul neprogramat al unui număr de 6/36 animale tratate cu obinutuzumab în fazele de dozare și recuperare; aceste modificări au fost parțial reversibile. Nu a fost observată o relație cauzală între toxicitatea renală și obinutuzumab la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Trehaloză dihidrat
Poloxamer 188
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

3 ani.

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică după diluare a fost demonstrată în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) la concentrații de 0,4 mg/ml până la 20 mg/ml pentru 24 de ore la 2°C până la 8°C, urmate de 48 de ore (inclusiv durata de perfuzare) la $\leq 30^\circ\text{C}$.

Din punct de vedere microbiologic, soluția pentru perfuzie preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, responsabilitatea privind durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare revine utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2°C-8°C, cu excepția cazurilor când diluarea a fost realizată în condiții de asepse controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

40 ml concentrat într-un flacon (sticlă de tip I) de 50 ml închis cu un dop (din cauciuc butilic). Mărimea ambalajului este de 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru diluare

Gazyvaro trebuie să fie pregătit de către un profesionist în domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică. Nu agitați flaconul. Pentru prepararea Gazyvaro trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile.

Pentru ciclurile de tratament 2-6 în cazul LLC și pentru toate ciclurile de tratament în cazul LF

Se extrag 40 ml de concentrat din flacon și se diluează în pungi de perfuzie din policlorură de vinil (PVC) sau poliolefină non-PVC care conțin soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Numai în cazul LLC – Ciclul 1 de tratament

Pentru a asigura o diferențiere a celor două pungi de perfuzie pentru doza inițială de 1000 mg, se recomandă să se utilizeze pungi de diferite dimensiuni, pentru a distinge între doza de 100 mg pentru Ciclul 1 Ziua 1 și doza de 900 mg pentru Ciclul 1 Ziua 1 (continuare) sau Ziua 2. Pentru prepararea celor 2 pungi de perfuzie, se extrag 40 ml de concentrat din flacon și se diluează 4 ml într-o pungă de perfuzie de 100 ml din PVC sau poliolefină non-PVC, iar restul de 36 ml într-o pungă de perfuzie de 250 ml de PVC sau poliolefină non-PVC, care conțin soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se etichetează clar fiecare pungă de perfuzie.

Doza de Gazyvaro care urmează a fi administrată	Cantitatea necesară de concentrat Gazyvaro	Dimensiunea pungii de infuzie din poliolefină PVC sau non-PVC
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Nu utilizați alți solvenți, cum este soluția de glucoză (5%) (vezi pct. 6.2).

Punga trebuie întoarsă ușor pentru a amesteca soluția și pentru a evita formarea de spumă în exces. Soluția diluată nu trebuie agitată sau congelată.

Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru particule și modificări de culoare înainte de administrare.

Nu au fost observate incompatibilități între Gazyvaro, în intervalele de concentrație de 0,4 mg/ml până la 20 mg/ml, după diluarea Gazyvaro cu soluție injectabilă de clorură de sodiu (0,9%) 9 mg/ml, și:

- PVC, polietilenă (PE), polipropilenă sau pungi de poliolefină
- PVC, poliuretan (PUR) sau seturi de perfuzie din PE

- filtre în linie opționale, cu suprafețe de contact cu produsul din polietersulfonă (PES), branule realizate din policarbonat (PC) și catetere realizate din polieteruretan (PEU).

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/937/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 iulie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 02 Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
GERMANIA

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii Europene (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web European privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Gazyvaro 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
obinutuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon de 40 ml de concentrat conține 1000 mg obinutuzumab, corespunzător unei concentrații de 25 mg/ml, înainte de diluare.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Trehaloză dihidrat
Poloxamer 188
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1000 mg/40 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru utilizare intravenoasă după diluare
Nu agitați flaconul

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/937/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Gazyvaro 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
obinutuzumab
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1000 mg/40 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Gazyvaro 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă Obinutuzumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Gazyvaro și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Gazyvaro
3. Cum se administrează Gazyvaro
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gazyvaro
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Gazyvaro și pentru ce se utilizează

Ce este Gazyvaro

Gazyvaro conține substanța activă obinutuzumab, care aparține unei clase de medicamente numite „anticorpi monoclonali”. Anticorpii acționează prin atașarea de anumite ținte specifice din corpul dumneavoastră.

Pentru ce se utilizează Gazyvaro

Gazyvaro poate fi utilizat la pacienții adulți pentru tratamentul a două tipuri diferite de cancer

- **Leucemia limfocitară cronică** (prescurtată ca „LLC”)
 - Gazyvaro este utilizat la pacienții cărora nu li s-a administrat niciun tratament pentru LLC și care au alte afecțiuni care fac imposibilă toleranța administrării unei doze complete dintr-un alt medicament utilizat pentru tratamentul LLC, denumit fludarabină.
 - Gazyvaro este utilizat în asociere cu un alt medicament pentru tratarea cancerului numit clorambucil.
- **Limfom folicular** (prescurtat ca „LF”)
 - Gazyvaro este utilizat la pacienții cărora nu li s-a administrat niciun tratament pentru LF
 - Gazyvaro este utilizat la pacienții cărora li s-a administrat cel puțin un tratament cu un medicament denumit rituximab și la care LF a revenit sau s-a agravat în timpul tratamentului sau după acesta.
 - La începutul tratamentului pentru LF, Gazyvaro este utilizat împreună cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului.
 - Apoi, Gazyvaro poate fi utilizat singur, timp de până la 2 ani, ca „tratament de întreținere”.

Cum funcționează Gazyvaro

- LLC și LF sunt tipuri de cancer care afectează celulele albe din sânge denumite „limfocite B”. „Limfocitele B” afectate se înmulțesc prea rapid și supraviețuiesc prea mult timp. Gazyvaro se leagă de anumite „ținte” aflate pe suprafața celulelor limfocitare B afectate și astfel le distruge.
- Când Gazyvaro este administrat pacienților cu LLC sau LF împreună cu alte medicamente pentru tratamentul cancerului, intervalul de timp până când boala se va agrava este prelungit.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Gazyvaro

Nu trebuie să vi se administreze Gazyvaro dacă:

- sunteți alergic la obinituzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte să vi se administreze Gazyvaro.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Gazyvaro, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- aveți o infecție sau ați avut în trecut o infecție care a persistat mult timp sau care recidivează
- ați luat sau vi s-au administrat vreodată medicamente care afectează sistemul imunitar (cum sunt chimioterapice sau imunosupresoare)
- luați medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau medicamente utilizate pentru subțierea sângelui - este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să modifice modul în care luați aceste medicamente
- ați avut vreodată afecțiuni la nivelul inimii
- ați avut vreodată probleme la nivelul creierului (cum ar fi probleme care au afectat memoria, dificultate de mișcare sau perceperea de diferite senzații la nivelul organismului, probleme de vedere)
- ați avut vreodată probleme de respirație sau probleme la nivelul plămânilor
- ați avut vreodată hepatită B – un tip de afecțiune a ficatului
- aveți programată administrarea unui vaccin sau știți că este posibil să vi se administreze unul în viitorul apropiat.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Gazyvaro.

Fii atent la următoarele reacții adverse

Gazyvaro poate provoca o serie de reacții adverse grave despre care trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ:

Reacții legate de administrarea perfuziei

- Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse legate de administrarea perfuziei enumerate la începutul pct. 4. Reacțiile legate de administrarea perfuziei pot apărea în timpul perfuziei sau în decurs de până la 24 de ore după administrarea perfuziei.
- Dacă manifestați o reacție legată de administrarea perfuziei, este posibil să aveți nevoie de tratament suplimentar sau poate fi necesară încetinirea sau oprirea administrării perfuziei. Când simptomele dispar sau se ameliorează, administrarea perfuziei poate fi continuată. Este mai probabil ca aceste reacții să apară în timpul primei perfuzii.

Medicul dumneavoastră poate decide să oprească tratamentul cu Gazyvaro dacă prezentați o reacție adversă severă la administrarea perfuziei.

- Înainte de fiecare perfuzie cu Gazyvaro, vi se vor administra medicamente care ajută la reducerea apariției posibilelor reacții adverse legate de administrarea perfuziei sau a „sindromului de liză tumorală”. Sindromul de liză tumorală este o complicație care ar putea pune viața în pericol, cauzată de modificări chimice în sânge, determinate de distrugerea celulelor canceroase (vezi pct. 3).

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (prescurtată „LMP”)

- LMP este o infecție a creierului foarte rară și care poate pune viața în pericol, raportată la foarte puțini pacienți tratați cu Gazyvaro.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați pierdere de memorie, probleme de vorbire, dificultate la mers sau probleme de vedere.
- Dacă ați prezentat oricare dintre aceste simptome înainte de tratamentul cu Gazyvaro, spuneți imediat medicului dumneavoastră în cazul în care observați orice modificare a acestora. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical.

Infecții

- Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în cazul în care prezentați orice semne de infecție după tratamentul cu Gazyvaro (vezi „Infecții” la pct. 4).

Copii și adolescenți

Nu se administrează Gazyvaro copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă.

Gazyvaro împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente din plante.

Sarcina

- Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Aceștia vă vor ajuta să evaluați raportul între beneficiul continuării tratamentului cu Gazyvaro și riscul pentru copilul dumneavoastră.
- Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Gazyvaro, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale cât mai curând posibil, deoarece tratamentul cu Gazyvaro poate afecta sănătatea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră.

Alăptarea

- Nu alăptați în timpul tratamentului cu Gazyvaro sau timp de 18 luni după oprirea tratamentului cu Gazyvaro, deoarece cantități mici de medicament pot trece în laptele dumneavoastră.

Contracepția

- Folosiți o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului cu Gazyvaro.
- Continuați să folosiți o metodă eficientă de contracepție timp de 18 luni de la ultimul tratament cu Gazyvaro.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există probabilitatea ca Gazyvaro să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Cu toate acestea, dacă prezentați o reacție legată de administrarea perfuziei (vezi pct. 4), nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă sau nu folosiți unelte sau utilaje până la dispariția completă a reacției.

3. Cum se administrează Gazyvaro

Cum se administrează Gazyvaro

Gazyvaro se administrează sub supravegherea unui medic cu experiență în acest tip de tratament. Medicamentul este administrat într-o venă (perfuzie intravenoasă), pe parcursul a mai multe ore.

Tratamentul cu Gazyvaro

Leucemie limfocitară cronică

- Vi se vor administra 6 cicluri de tratament cu Gazyvaro în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit clorambucil. Fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile.
- În Ziua 1 din primul ciclu de tratament, vi se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de Gazyvaro. Medicul dumneavoastră/asistenta medicală vă va monitoriza cu atenție pentru a putea depista reacțiile adverse legate de administrarea perfuziei.
- Dacă nu manifestați o reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei dumneavoastră doze (900 mg) va fi administrat în aceeași zi.
- Dacă manifestați o reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei dumneavoastră doze va fi administrat în Ziua 2.

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.

Ciclul 1 de tratament – acesta va include trei doze de Gazyvaro în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 – o parte a primei dumneavoastră doze (100 mg)
- Ziua 2 sau Ziua 1 (continuare) – restul primei doze, 900 mg
- Ziua 8 – doză completă (1000 mg)
- Ziua 15 – doză completă (1000 mg)

Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 – o singură doză de Gazyvaro în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 – doză completă (1000 mg).

Limfom folicular

- Vi se vor administra 6 sau 8 cicluri de tratament cu Gazyvaro în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul cancerului – fiecare ciclu de tratament durează 28 sau 21 de zile în funcție de medicamentul pentru tratamentul cancerului care va fi utilizat în combinație cu Gazyvaro.
- Această fază de inducție va fi urmată de o „fază de întreținere” – în acest interval vi se va administra Gazyvaro la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala dumneavoastră nu avansează. În funcție de evoluția bolii după primele cicluri de tratament, medicul dumneavoastră va decide dacă veți primi tratament de întreținere.
- O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.

Terapie de inducție

Ciclul 1 de tratament – aceasta va include trei doze de Gazyvaro în intervalul celor 28 sau 21 de zile în funcție de medicamentul pentru tratamentul cancerului care va fi utilizat în combinație cu Gazyvaro:

- Ziua 1 - doză completă (1000 mg)
- Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
- Ziua 15 - doză completă (1000 mg).

Ciclurile de tratament 2-6 sau 2-8 - o singură doză de Gazyvaro în intervalul celor 28 sau 21 de zile în funcție de medicamentul pentru tratamentul cancerului care va fi utilizat în combinație cu Gazyvaro:

- Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

Terapie de întreținere

- Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala dumneavoastră nu avansează.

Medicamente administrate înainte de fiecare perfuzie

Înainte de fiecare perfuzie de Gazyvaro, vi se vor administra medicamente în vederea reducerii posibilității de apariție a reacțiilor adverse legate de administrarea în perfuzie și a prevenirii sindromului de liză tumorală. Acestea pot include:

- fluide
- medicamente pentru scăderea febrei
- medicamente pentru reducerea durerii (analgezice)
- medicamente pentru reducerea inflamației (corticosteroizi)
- medicamente pentru reducerea reacțiilor alergice (antihistaminice)
- medicamente pentru prevenirea sindromului de liză tumorală (cum este alopurinol)

Dacă lipșiți de la o vizită pentru administrarea unei doze de Gazyvaro

Dacă lipșiți de la o vizită pentru administrarea unei doze din tratament, programați-vă pentru alta cât mai curând posibil deoarece, pentru ca acest medicament să fie cât mai eficace, este foarte important să respectați schema de tratament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse au fost raportate în cazul administrării acestui medicament:

Reacții adverse grave

Reacții legate de administrarea perfuziei

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome pe durata administrării perfuziei sau în decurs de până la 24 de ore după administrarea perfuziei.

Cele mai frecvent raportate:

- greață
- oboseală
- amețeli
- dureri de cap
- diaree
- febră, înroșire a feței sau frisoane
- vărsături
- scurtare a respirației

- tensiune arterială mică sau mare
- bătăi foarte rapide ale inimii
- senzație de disconfort la nivelul pieptului

Mai puțin frecvent raportate:

- bătăi neregulate ale inimii
- umflare a gâtului sau a căilor respiratorii
- respirație șuierătoare, dificultăți de respirație, presiune la nivelul pieptului sau iritație a gâtului

Dacă prezentați oricare dintre reacțiile de mai sus, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

LMP este o infecție foarte rară a creierului care vă poate pune viața în pericol, raportată ca urmare a administrării medicamentului Gazyvaro.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați:

- pierderi ale memoriei
- probleme de vorbire
- dificultate la mers
- probleme de vedere

Dacă ați avut oricare dintre aceste simptome înainte de tratamentul cu Gazyvaro, spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice modificare a acestora. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical.

Infecții

Există o probabilitate mai mare să prezentați o infecție în timpul sau după administrarea tratamentului cu Gazyvaro. De cele mai multe ori, acestea sunt răceli, dar au existat cazuri de infecții mai severe. De asemenea, recidivarea unui tip de afecțiune a ficatului, denumită hepatită B, a fost raportată la pacienții care au avut hepatită B în trecut.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți orice simptome de infecție în timpul și după tratamentul cu Gazyvaro. Acestea includ:

- febră
- tuse
- durere în piept
- oboseală
- erupție trecătoare pe piele însoțită de durere
- dureri în gât
- durere cu senzație de arsură la urinare
- senzație de slăbiciune sau stare generală de rău

Dacă înainte de începerea tratamentului cu Gazyvaro ați avut infecții recidivate sau cronice, spuneți medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse:

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- febră
- infecții pulmonare

- durere de cap
- dureri articulare, dureri de spate
- senzație de slăbiciune
- senzație de oboseală
- dureri la nivelul mâinilor și picioarelor
- diaree, constipație
- insomnie
- căderea părului, mâncărimi
- infecții ale căilor urinare, inflamare a nasului și gâtului, herpes zoster
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge:
 - anemie (număr mic de celule roșii în sânge)
 - număr mic al tuturor tipurilor de celule albe din sânge (combinat)
 - număr mic de neutrofile (un tip de celule albe din sânge)
 - număr mic de trombocite (un tip de celule ale sângelui care ajută la coagularea acestuia)
- infecții ale căilor respiratorii superioare (infecții ale nasului, faringelui, laringelui sau sinusurilor), tuse

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- herpes
- depresie, anxietate
- gripă
- creștere în greutate
- secreții nazale abundente sau nas înfundat
- eczemă
- durere în gură sau gât
- dureri musculare și osoase la nivelul pieptului
- cancer de piele (carcinom cu celule scuamoase, carcinom bazocelular)
- dureri osoase
- bătăi neregulate ale inimii (fibrilație atrială)
- probleme de urinare, incontinență urinară
- tensiune arterială mare
- probleme de digestie (de exemplu, arsuri în capul pieptului), hemoroizi
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge:
 - număr mic de limfocite (un tip de celule albe din sânge), febră asociată cu număr mic de neutrofile (un tip de celule albe din sânge)
 - creștere a concentrației de potasiu, fosfat sau de acid uric - care poate determina afecțiuni la nivelul rinichilor (face parte din sindromul de liză tumorală)
 - scădere a concentrației de potasiu
- apariția unei găuri la nivelul stomacului sau intestinelor (perforație gastro-intestinală, mai ales în cazul în care cancerul afectează tractul gastro-intestinal)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- coagulare anormală, inclusiv o boală gravă în care se formează cheaguri de sânge în tot corpul (coagulare intravasculară diseminată)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge: valori scăzute ale imunoglobulinelor (anticorpi care ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor)

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta

reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Gazyvaro

Gazyvaro va fi păstrat de către profesioniștii din domeniul sănătății în cadrul spitalului sau a clinicii. Condițiile de păstrare sunt următoarele:

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.
- A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Medicul dumneavoastră va arunca orice medicamente care nu mai sunt folosite. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Gazyvaro

- Substanța activă este obinituzumab 1000 mg/40 ml per flacon, corespunzător unei concentrații de 25 mg/ml, înainte de diluare.
- Celelalte componente sunt histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, trehaloză dihidrat, poloxamer 188 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Gazyvaro și conținutul ambalajului

Gazyvaro este un concentrat pentru soluție perfuzabilă și este un lichid incolor până la brun deschis. Gazyvaro este disponibil într-un ambalaj care conține 1 flacon din sticlă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Doze

Gazyvaro trebuie administrat sub supravegherea atentă a unui medic cu experiență și într-un mediu în care sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare.

Profilaxia și premedicația în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)

Se consideră că pacienții cu încărcătură tumorală mare și/sau cu un număr mare de limfocite circulante ($> 25 \times 10^9/l$) și/sau insuficiență renală ($Cl_{cr} < 70$ ml/minut) au risc de SLT și trebuie să primească tratament profilactic. Profilaxia trebuie realizată prin hidratare corespunzătoare și administrarea de uricostatice (de exemplu, *alopurinol*) sau de alternative adecvate cum este o urat-oxidază (de exemplu, *rasburicază*) începând cu 12-24 de ore înainte de inițierea administrării în perfuzie a Gazyvaro, conform cu practica clinică standard. Toți pacienții despre care se consideră că sunt expuși riscului, trebuie monitorizați îndeaproape pe durata primelor zile de tratament, având în vedere mai ales funcția renală, valorile serice ale potasiului și acidului uric. Se vor respecta orice recomandări suplimentare conform practicii standard.

Profilaxia și premedicația în cazul apariției reacțiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)

Premedicația în vederea reducerii riscului de RAP este prezentată în Tabelul 1. Premedicația cu corticosteroizi este recomandată pentru pacienții cu LF și obligatorie pentru pacienții cu LLC, în primul ciclu de tratament (vezi Tabelul 1). Premedicația pentru perfuziile ulterioare și alte tipuri de premedicație trebuie administrate conform indicațiilor de mai jos.

În timpul administrării perfuziilor intravenoase cu Gazyvaro poate apărea hipotensiune arterială, ca simptom al RAP. Prin urmare, se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu medicamente antihipertensive cu 12 ore înainte de și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Gazyvaro și în decursul primei ore după administrare.

Tabelul 1 Premedicație administrată înainte de perfuzia cu Gazyvaro pentru a reduce riscul de apariție a RAP la pacienții cu LLC și LF

Ziua din ciclul de tratament	Pacienți care necesită premedicație	Premedicație	Administrare
Ciclul 1: Ziua 1 pentru LLC și LF	Toți pacienții	Tratament intravenos cu corticosteroizi ^{1, 4} (obligatoriu pentru LLC, recomandat pentru LF)	Finalizată cu cel puțin 1 oră înainte de administrarea perfuziei cu Gazyvaro
		Analgezice/antipiretice orale ²	Cu cel puțin 30 minute înainte de administrarea perfuziei cu Gazyvaro
		Medicament antihistaminic ³	
Ciclul 1: Ziua 2 doar pentru LLC	Toți pacienții	Tratament intravenos cu corticosteroizi ¹ (obligatoriu)	Finalizată cu cel puțin 1 oră înainte de administrarea perfuziei cu Gazyvaro
		Analgezice/antipiretice orale ²	Cu cel puțin 30 minute înainte de administrarea perfuziei cu Gazyvaro
		Medicament antihistaminic ³	
Toate perfuziile ulterioare pentru LLC și LF	Pacienți fără RAP în timpul administrării perfuziei anterioare	Analgezice/antipiretice orale ²	Cu cel puțin 30 minute înainte de administrarea perfuziei cu Gazyvaro
	Pacienți cu RAP (grad 1 sau 2) în timpul administrării perfuziei anterioare	Analgezice/antipiretice orale ² Medicament antihistaminic ³	
	Pacienți cu RAP de grad 3 în timpul administrării perfuziei anterioare SAU	Tratament intravenos cu corticosteroizi ^{1, 4}	Finalizată cu cel puțin 1 oră înainte de administrarea perfuziei cu Gazyvaro
	Pacienți cu număr de limfocite >25 x 10 ⁹ /l înainte de umătoarea administrare a tratamentului	Analgezice/antipiretice orale ² Medicament antihistaminic ³	Cu cel puțin 30 minute înainte de administrarea perfuziei cu Gazyvaro

¹100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon. Hidrocortizonul nu trebuie utilizat, deoarece nu s-a demonstrat a fi eficace în reducerea incidenței RAP.

²de exemplu, 1000 mg acetaminofen/paracetamol

³de exemplu, 50 mg difenhidramină

⁴Dacă se administrează chimioterapie care include corticosteroid în aceeași zi cu Gazyvaro, corticosteroidul poate fi utilizat pe cale orală dacă este administrat cu minimum 60 de minute înainte de Gazyvaro, nefiind necesară administrarea suplimentară de corticosteroid IV ca premedicație.

Doză

Leucemie limfocitară cronică (în asociere cu clorambucil¹)

La pacienții cu LLC, doza recomandată de Gazyvaro în asociere cu clorambucil este indicată în Tabelul 2.

Ciclul 1

Doza recomandată de Gazyvaro în asociere cu clorambucil este de 1000 mg, administrată în Ziua 1 și Ziua 2 (sau continuată în Ziua 1), precum și în Ziua 8 și Ziua 15 a primului ciclu de tratament de 28 de zile. Două pungi de perfuzie trebuie să fie pregătite pentru perfuzia din Zilele 1 și 2 (100 mg pentru

Ziua 1 și 900 mg pentru Ziua 2). În cazul în care prima pungă este administrată fără modificări ale vitezei de perfuzare sau întreruperi, a doua pungă poate fi administrată în aceeași zi (fără nicio întârziere sau repetare a premedicației), cu condiția ca administrarea perfuziei să se realizeze într-o perioadă de timp adecvată, iar pe parcursul administrării să fie disponibile condiții și supraveghere medicală corespunzătoare. În cazul în care există modificări ale vitezei de perfuzare sau întreruperi la administrarea primelor 100 de mg, cea de-a doua pungă va fi administrată în ziua următoare.

Ciclurile 2 – 6

Doza recomandată de Gazyvaro în asociere cu clorambucil este de 1000 mg, administrată în Ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament.

Tabelul 2 Doza de Gazyvaro care se administrează pe parcursul celor 6 cicluri de tratament, fiecare cu o durată de 28 de zile, la pacienții cu LLC

Ciclul	Ziua de tratament	Doza de Gazyvaro
Ciclul 1	Ziua 1	100 mg
	Ziua 2 (sau continuare Ziua 1)	900 mg
	Ziua 8	1000 mg
	Ziua 15	1000 mg
Ciclurile 2-6	Ziua 1	1000 mg

¹ Clorambucil este administrat oral, în doză de 0,5 mg/kg greutate corporală în Ziua 1 și Ziua 15 a fiecărui ciclu de tratament.

Durata tratamentului

Șase cicluri de tratament, fiecare cu durata de 28 zile.

Limfom folicular

La pacienții cu LF, doza recomandată de Gazyvaro în asociere cu chimioterapie este indicată în Tabelul 3.

Pacienți cu limfom folicular netratați anterior

Tratament de inducție (în asociere cu chimioterapie²)

În asociere cu chimioterapie, Gazyvaro trebuie administrat după cum urmează:

- Șase cicluri de tratament cu durata de 28 de zile în asociere cu bendamustină² sau,
- Șase cicluri de tratament cu durata de 21 de zile în asociere cu ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolon (CHOP), urmate de 2 cicluri suplimentare de tratament cu Gazyvaro în monoterapie sau,
- Opt cicluri de tratament cu durata de 21 de zile în asociere cu ciclofosamidă, vincristină și prednison/prednisolon/metilprednisolon (CVP).

Tratament de întreținere

Pacienții care obțin un răspuns complet sau parțial la terapia de inducție cu Gazyvaro în asociere cu chimioterapie trebuie să primească în continuare Gazyvaro în doză de 1000 mg ca monoterapie de întreținere o dată la 2 luni timp de 2 ani sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul).

Pacienți cu limfom folicular care nu au prezentat răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab

Tratament de inducție (în asociere cu bendamustină²)

Gazyvaro în asociere cu bendamustină² trebuie administrat în șase cicluri de tratament cu durată de 28 de zile.

Tratament de întreținere

Pacienților care prezintă răspuns complet sau parțial la tratamentul de inducție (de exemplu, primele 6 cicluri de tratament) cu Gazyvaro în asociere cu bendamustină sau care au boală stabilă, trebuie să li se administreze în continuare Gazyvaro în doză de 1000 mg ca monoterapie de întreținere, o dată la 2 luni, timp de 2 ani sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul).

Tabelul 3 Limfom folicular: Doza de Gazyvaro care se administrează în timpul tratamentului de inducție, urmată de tratament de întreținere

Ciclul	Ziua de tratament	Doza de Gazyvaro
Ciclul 1	Ziua 1	1000 mg
	Ziua 8	1000 mg
	Ziua 15	1000 mg
Ciclurile 2–6 sau 2–8	Ziua 1	1000 mg
Tratament de întreținere	O dată la 2 luni, timp de 2 ani sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul)	1000 mg

² Bendamustina este administrată intravenos în zilele 1 și 2 din toate ciclurile de tratament (Ciclurile 1–6) la o doză de 90 mg/m²/zi; CHOP și CVP se administrează conform schemelor standard.

Durata tratamentului

Tratament de inducție de aproximativ 6 luni (șase cicluri de tratament cu Gazyvaro, fiecare cu durată de 28 zile, când este administrat în asociere cu bendamustină, sau opt cicluri de tratament cu Gazyvaro, fiecare cu durată de 21 zile, în asociere cu CHOP sau CVP), urmate de tratament de întreținere o dată la fiecare 2 luni timp de 2 ani sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul).

Mod de administrare

Gazyvaro este destinat administrării intravenoase. Acesta trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, după diluare, printr-o linie de perfuzie destinată doar acestui medicament. Perfuzia cu Gazyvaro nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus.

Pentru instrucțiuni privind diluarea Gazyvaro înainte de administrare, vezi mai jos. Instrucțiuni privind viteza de perfuzare sunt prezentate în tabelele 4 - 6.

Leucemie limfocitară cronică

Tabelul 4 Leucemie limfocitară cronică: Rata de perfuzare standard în absența RAP/hipersensibilității și recomandări în cazul în care cu ocazia perfuziei anterioare au survenit RAP

Ciclul	Ziua de tratament	Viteza de perfuzare Viteza de perfuzare poate fi crescută, cu condiția ca pacientul să o poată tolera. Pentru tratarea RAP survenite în timpul perfuziei, vezi „Controlul RAP“.
Ciclul 1	Ziua 1 (100 mg)	Administrați la 25 mg/oră, timp de 4 ore. Nu creșteți viteza de perfuzare.
	Ziua 2 (sau continuare Ziua 1) (900 mg)	În cazul în care, în timpul administrării perfuziei anterioare nu au apărut RAP, administrați la 50 mg/oră. Viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de 50 mg/oră la fiecare 30 de minute, până la o viteză maximă de 400 mg/oră. În cazul în care pacientul a prezentat o RAP cu ocazia perfuziei anterioare, se începe administrarea cu viteza de 25 mg/oră. Viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de până la 50 mg/oră la fiecare 30 de minute, până la o viteză maximă de 400 mg/oră.
	Ziua 8 (1000 mg)	În cazul în care cu ocazia administrării perfuziei anterioare nu au apărut RAP, când viteza finală de administrare a perfuziei a fost 100 mg/oră sau mai mare, administrarea perfuziilor poate fi începută la o viteză de 100 mg/oră, după care va fi crescută în trepte de 100 mg/oră la fiecare 30 de minute, până la o viteză maximă de 400 mg/oră.
	Ziua 15 (1000 mg)	
Ciclurile 2-6	Ziua 1 (1000 mg)	În cazul în care cu ocazia administrării perfuziei anterioare pacientul a prezentat o RAP, perfuzia se administrează folosind viteza de 50 mg/oră. Viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de 50 mg/oră la fiecare 30 de minute, până la o viteză maximă de 400 mg/oră.

Limfom folicular (LF)

Gazyvaro trebuie administrat la viteza de perfuzare standard în Ciclul 1 (vezi Tabelul 5). La pacienții care nu prezintă reacții de grad ≥ 3 legate de administrarea perfuziei (RAP), în timpul Ciclului 1, Gazyvaro se poate administra sub formă de perfuzie cu durată scurtă (PDS) (aproximativ 90 de minute) începând cu Ciclul 2 (vezi Tabelul 6).

Tabelul 5 Limfom folicular: Rată de perfuzare standard și recomandări în cazul în care cu ocazia perfuziei anterioare au survenit RAP

Ciclul	Ziua de tratament	Viteza de perfuzare
		Viteza de perfuzare poate fi crescută, cu condiția ca pacientul să o poată tolera. Pentru tratarea RAP survenite în timpul perfuziei, vezi „Controlul RAP”.
Ciclul 1	Ziua 1 (1000 mg)	Administrați la 50 mg/oră. Viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de 50 mg/oră la fiecare 30 de minute, până la o viteză maximă de 400 mg/oră.
	Ziua 8 (1000 mg)	În cazul în care, cu ocazia perfuziei anterioare nu au apărut RAP sau au apărut RAP de grad 1, când viteza finală de administrare a perfuziei a fost de 100 mg/oră sau mai mare, administrarea perfuziilor poate fi începută la o viteză de 100 mg/oră, după care va fi crescută în trepte de 100 mg/oră la fiecare 30 de minute, până la o viteză maximă de 400 mg/oră.
	Ziua 15 (1000 mg)	
Ciclurile 2–6 sau 2–8	Ziua 1 (1000 mg)	
Tratament de întreținere	O dată la 2 luni timp de 2 ani sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul)	În cazul în care cu ocazia administrării perfuziei anterioare pacientul a prezentat o RAP de grad 2 sau mai mare, perfuzia se administrează folosind viteza de 50 mg/oră. Viteza de perfuzare poate fi crescută în trepte de 50 mg/oră la fiecare 30 de minute, până la o viteză maximă de 400 mg/oră.

Tabelul 6 Limfomul folicular: viteza perfuziei cu durată scurtă și recomandări în caz de RAP la perfuzia anterioară

Ciclul	Ziua de tratament	Rata de perfuzare
		Pentru gestionarea RAP care apar pe durata perfuziei, consultați „Controlul RAP”.
Ciclurile 2–6 sau 2–8	Ziua 1 (1000 mg)	Dacă nu apar RAP de grad ≥ 3 în timpul ciclului 1: 100 mg/oră timp de 30 minute, apoi 900 mg/oră timp de aproximativ 60 minute.
Tratament de întreținere	O dată la 2 luni, timp de 2 ani sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul)	Dacă în timpul PDS anterioare a apărut o RAP de gradul 1-2 cu simptome persistente sau o RAP de gradul 3, perfuzia ulterioară cu obinituzumab se va administra la viteza standard (vezi Tabelul 5).

Controlul RAP (toate indicațiile)

Abordarea terapeutică a RAP poate necesita întreruperea temporară, reducerea vitezei de perfuzare sau întreruperea tratamentului cu Gazyvaro, așa cum este menționat mai jos.

- Gradul 4 (care pun viața în pericol): perfuzia trebuie oprită și tratamentul trebuie întrerupt definitiv.
- Gradul 3 (severe): perfuzia trebuie oprită temporar, iar simptomele trebuie tratate. La dispariția simptomelor, perfuzia poate fi reluată la nu mai mult de jumătate din viteza anterioară (viteza utilizată în momentul în care a avut loc RAP) și, în cazul în care pacientul nu manifestă niciun simptom al unei RAP, creșterea vitezei de perfuzare poate fi reluată în treptele și intervalele adecvate conform dozei de tratament (vezi tabelele 4 - 6). La pacienții cu LLC cărora li se administrează doza din Ziua 1 (Ciclul 1) în două zile distincte, viteza de perfuzare a dozei din Ziua 1 poate fi crescută din nou până la 25 mg/oră după 1 oră, dar nu mai mult. Administrarea perfuziei trebuie oprită, iar tratamentul trebuie întrerupt definitiv în cazul în care pacientul prezintă o a doua apariție a unei RAP de gradul 3.
- Gradul 1-2 (ușoare până la moderate): Viteza de perfuzare trebuie redusă, iar simptomele trebuie tratate. Administrarea perfuziei poate fi continuată după dispariția simptomelor și, în cazul în care pacientul nu manifestă niciun simptom al unei RAP, creșterea vitezei de perfuzare poate fi reluată în treptele și intervalele adecvate, conform dozei de tratament (vezi tabelele 4 - 6). La pacienții cu LLC cărora li se administrează doza din Ziua 1 (Ciclul 1) în două zile distincte, viteza de perfuzare a dozei din Ziua 1 poate fi crescută din nou până la 25 mg/oră după 1 oră, dar nu mai mult.

Controlul RAP apărute în timpul PDS

- Gradul 4 (care pun viața în pericol): perfuzia trebuie oprită și tratamentul trebuie întrerupt definitiv.
- Gradul 3 (severe): perfuzia trebuie oprită temporar, iar simptomele trebuie tratate. La dispariția simptomelor, perfuzia poate fi reluată la nu mai mult de jumătate din viteza anterioară (viteza utilizată în momentul în care a avut loc RAP) și, nu mai mare de 400 mg/oră. În cazul în care pacientul prezintă o a doua apariție a unei RAP de gradul 3 după reluarea primei perfuzii, administrarea perfuziei trebuie oprită iar tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Dacă pacientul reușește să finalizeze perfuzia fără apariția unei RAP de gradul 3, următoarea perfuzie trebuie administrată la viteza standard.
- Gradul 1-2 (ușoare până la moderate): Viteza de perfuzare trebuie redusă iar simptomele trebuie tratate. Administrarea perfuziei poate fi continuată după dispariția simptomelor și, în cazul în care pacientul nu manifestă niciun simptom al unei RAP, creșterea vitezei de perfuzare poate fi reluată în treptele și intervalele adecvate, conform dozei de tratament (vezi tabelele 5 - 6).

Instrucțiuni pentru diluare

Gazyvaro trebuie să fie pregătit de către un profesionist în domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică. Nu agitați flaconul. Pentru prepararea Gazyvaro trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile.

Pentru ciclurile de tratament 2-6 în cazul LLC și pentru toate ciclurile de tratament în cazul LF

Se extrag 40 ml de concentrat din flacon și se diluează în pungi de perfuzie din policlorură de vinil (PVC) sau poliolefină non-PVC care conțin soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Numai în cazul LLC – Ciclul 1 de tratament

Pentru a asigura o diferențiere a celor două pungi de perfuzie pentru doza inițială de 1000 mg, se recomandă să se utilizeze pungi de diferite dimensiuni, pentru a distinge între doza de 100 mg pentru Ciclul 1 Ziua 1 și doza de 900 mg pentru Ciclul 1 Ziua 1 (continuare) sau Ziua 2. Pentru prepararea

celor 2 pungi de perfuzie, se extrag 40 ml de concentrat din flacon și se diluează 4 ml într-o pungă de perfuzie de 100 ml din PVC sau poliolefină non-PVC, iar restul de 36 ml într-o pungă de perfuzie de 250 ml de PVC sau poliolefină non-PVC, care conțin soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se etichetează clar fiecare pungă de perfuzie.

Doză de Gazyvaro care urmează a fi administrată	Cantitatea necesară de concentrat de Gazyvaro	Dimensiunea pungii de perfuzie din PVC sau poliolefină non-PVC
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Nu au fost observate incompatibilități între Gazyvaro, în intervalele de concentrație de 0,4 mg/ml până la 20 mg/ml, după diluarea Gazyvaro cu soluție injectabilă de clorură de sodiu (0,9%) 9 mg/ml, și:

- PVC, polietilenă (PE), polipropilenă sau pungi de poliolefină
- PVC, poliuretan (PUR) sau seturi de perfuzie din PE
- filtre în linie opționale, cu suprafețe de contact cu produsul din polietersulfonă (PES), branule realizate din policarbonat (PC) și catetere realizate din polieteruretan (PEU).

Nu utilizați alți solvenți, cum este soluția de glucoză (5%).

Punga trebuie întoarsă ușor pentru a amesteca soluția și pentru a evita formarea de spumă în exces. Soluția diluată nu trebuie agitată sau congelată.

Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru particule și modificări de culoare înainte de administrare.

Stabilitatea chimică și fizică după diluare a fost demonstrată în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) la concentrații de 0,4 mg/ml până la 20 mg/ml timp de 24 ore la 2°C până la 8°C, și apoi timp de 48 ore (inclusiv durata de perfuzare) la $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C-8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Eliminare

Orice medicament sau material rezidual neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.