

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Gazyvaro 1000 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s 40 ml koncentrata sadrži 1000 mg obinutuzumaba, što odgovara koncentraciji od 25 mg/ml prije razrjeđivanja.

Obinutuzumab je humanizirano anti-CD20 monoklonsko protutijelo tipa II iz podskupine IgG1 dobiveno humanizacijom osnovnog mišjeg protutijela B-Ly1 i proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNK na staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna do smečkasta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kronična limfocitna leukemija (KLL)

Gazyvaro je u kombinaciji s klorambucilom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om i komorbiditetima, zbog kojih u njih nije prikladna terapija temeljena na punoj dozi fludarabina (vidjeti dio 5.1).

Folikularni limfom (FL)

Gazyvaro je u kombinaciji s kemoterapijom, nakon čega u bolesnika koji ostvare odgovor slijedi terapija održavanja lijekom Gazyvaro, indiciran za liječenje bolesnika s prethodno neliječenim uznapredovalim FL-om (vidjeti dio 5.1).

Gazyvaro je u kombinaciji s bendamustinom, nakon čega slijedi terapija održavanja lijekom Gazyvaro, indiciran za liječenje bolesnika s FL-om koji nisu odgovorili na liječenje rituksimabom ili protokolom koji sadrži rituksimab, ili su doživjeli progresiju tijekom ili do 6 mjeseci nakon takvog liječenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Gazyvaro se mora primjenjivati pod strogim nadzorom iskusnog liječnika i to u okruženju u kojem je odmah dostupna potpuna oprema za oživljavanje.

Doziranje

Profilaksa i premedikacija za sindrom lize tumora

Bolesnici s velikim tumorskim opterećenjem i/ili velikim brojem cirkulirajućih limfocita ($> 25 \times 10^9/l$) i/ili oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina $[CrCl] < 70 \text{ ml/min}$) smatraju se rizičnima za razvoj sindroma lize tumora i stoga bi trebali primiti profilaksu. Profilaksa bi se trebala sastojati od odgovarajuće hidracije i primjene urikostatika (npr. *alopurinola*) ili neke druge prikladne terapije,

poput urat oksidaze (npr. *razburikaze*), započevši 12 – 24 sata prije početka infuzije lijeka Gazyvaro u skladu s uobičajenom praksom (vidjeti dio 4.4). Bolesnici bi trebali nastaviti primati profilaksu i prije svake sljedeće infuzije, ako se to smatra prikladnim.

Profilaksa i premedikacija za reakcije na infuziju

Premedikacija radi smanjenja rizika od reakcija na infuziju opisana je u Tablici 1 (vidjeti i dio 4.4). Premedikacija kortikosteroidima preporučuje se za bolesnike s FL-om, a obavezna je za bolesnike s KLL-om u prvom ciklusu liječenja (vidjeti Tablicu 1). Premedikaciju prije sljedećih infuzija i ostalu premedikaciju treba primjenjivati na način opisan u nastavku.

Tijekom intravenskih infuzija lijeka Gazyvaro može se pojaviti hipotenzija kao simptom reakcija na infuziju. Stoga, potrebno je razmotriti suzdržavanje od antihipertenzivnog liječenja 12 sati prije i tijekom svake infuzije lijeka Gazyvaro te još sat vremena nakon primjene lijeka (vidjeti dio 4.4).

Tablica 1 Premedikacija koju je potrebno primijeniti prije infuzije lijeka Gazyvaro radi smanjenja rizika od reakcija na infuziju u bolesnika s KLL-om i FL-om (vidjeti dio 4.4)

Dan u ciklusu liječenja	Bolesnici kojima je potrebna premedikacija	Premedikacija	Primjena
1. ciklus: 1. dan, kod KLL-a i FL-a	Svi bolesnici	Intravenski kortikosteroid ^{1,4} (obavezno kod KLL-a, preporučuje se kod FL-a)	Završiti primjenu najmanje 1 sat prije infuzije lijeka Gazyvaro
		Oralni analgetik/antipiretik ²	Najmanje 30 minuta prije infuzije lijeka Gazyvaro
		Antihistaminik ³	
1. ciklus: 2. dan, samo kod KLL-a	Svi bolesnici	Intravenski kortikosteroid ¹ (obavezno)	Završiti primjenu najmanje 1 sat prije infuzije lijeka Gazyvaro
		Oralni analgetik/antipiretik ²	Najmanje 30 minuta prije infuzije lijeka Gazyvaro
		Antihistaminik ³	
Sve sljedeće infuzije, kod KLL-a i FL-a	Bolesnici bez reakcije na infuziju tijekom prethodne infuzije	Oralni analgetik/antipiretik ²	Najmanje 30 minuta prije infuzije lijeka Gazyvaro
	Bolesnici s reakcijom na infuziju (1. ili 2. stupnja) kod prethodne infuzije	Oralni analgetik/antipiretik ² Antihistaminik ³	
	Bolesnici s reakcijom na infuziju 3. stupnja kod prethodne infuzije ILI bolesnici s brojem limfocita > 25 x 10 ⁹ /l prije sljedeće primjene lijeka	Intravenski kortikosteroid ^{1,4}	Završiti primjenu najmanje 1 sat prije infuzije lijeka Gazyvaro
		Oralni analgetik/antipiretik ² Antihistaminik ³	Najmanje 30 minuta prije infuzije lijeka Gazyvaro

¹ 100 mg prednizona/prednizolona ili 20 mg deksametazona ili 80 mg metilprednizolona.

Ne smije se koristiti hidrokortizon jer se nije pokazao djelotvornim u smanjivanju stopa reakcija na infuziju.

² npr. 1000 mg acetaminofena/paracetamola

³ npr. 50 mg difenhidramina

⁴ Ako se kemoterapijski protokol koji sadrži kortikosteroid primjenjuje istog dana kad i Gazyvaro, kortikosteroid se može primijeniti kao oralni lijek ako se daje najmanje 60 minuta prije lijeka Gazyvaro i u tom slučaju nije potrebno primijeniti dodatni intravenski kortikosteroid kao premedikaciju.

Doza

Kronična limfocitna leukemija (KLL, u kombinaciji s klorambucilom¹)

Preporučena doza lijeka Gazyvaro u kombinaciji s klorambucilom za bolesnike s KLL-om prikazana je u Tablici 2.

1. ciklus

Preporučena doza lijeka Gazyvaro u kombinaciji s klorambucilom je 1000 mg, a primjenjuje se tijekom 1. i 2. dana (ili u nastavku 1. dana) te 8. dan i 15. dan prvog ciklusa liječenja u trajanju od 28 dana.

Za infuziju koja se primjenjuje 1. i 2. dan potrebno je pripremiti dvije infuzijske vrećice (100 mg za 1. dan i 900 mg za 2. dan). Ako primjena prve vrećice završi bez prilagodbe brzine infuzije ili prekida primjene, drugu je vrećicu moguće primijeniti istoga dana (nije potrebno odgađati primjenu lijeka niti ponovno primijeniti premedikaciju), pod uvjetom da za to ima dovoljno vremena te da postoje odgovarajući uvjeti i da se tijekom cijele infuzije može provoditi liječnički nadzor. Ako je tijekom primjene prvih 100 mg lijeka potrebno prilagođavati brzinu infuzije ili prekinuti primjenu, druga vrećica mora se primijeniti sljedećeg dana.

2. - 6. ciklus

Preporučena doza lijeka Gazyvaro u kombinaciji s klorambucilom iznosi 1000 mg, a primjenjuje se 1. dan svakog ciklusa.

Tablica 2 Doza lijeka Gazyvaro koju je potrebno primijeniti u bolesnika s KLL-om tijekom 6 ciklusa liječenja, od kojih svaki traje 28 dana

Ciklus	Dan liječenja	Doza lijeka Gazyvaro
1. ciklus	1. dan	100 mg
	2. dan (ili nastavak 1. dana)	900 mg
	8. dan	1000 mg
	15. dan	1000 mg
2. – 6. ciklus	1. dan	1000 mg

¹Vidjeti dio 5.1 za informacije o dozi klorambucila

Trajanje liječenja

Šest ciklusa liječenja, od kojih svaki traje 28 dana.

Odgođene ili propuštene doze

Ako bolesnik propusti primiti planiranu dozu lijeka Gazyvaro, potrebno ju je primijeniti što je prije moguće; ne treba čekati do sljedeće planirane doze. Potrebno je održavati planirani interval liječenja između pojedinih doza lijeka Gazyvaro.

Folikularni limfom

Preporučena doza lijeka Gazyvaro u kombinaciji s kemoterapijom za bolesnike s FL-om prikazana je u Tablici 3.

Bolesnici s prethodno neliječenim folikularnim limfomom

Uvodno liječenje (u kombinaciji s kemoterapijom²)

Gazyvaro treba primjenjivati s kemoterapijom na sljedeći način:

- šest 28-dnevnih ciklusa u kombinaciji s bendamustinom² ili
- šest 21-dnevnih ciklusa u kombinaciji s ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizolonom (protokol CHOP), nakon čega slijede 2 dodatna ciklusa monoterapije lijekom Gazyvaro ili
- osam 21-dnevnih ciklusa u kombinaciji s ciklofosfamidom, vinkristinom i prednizonom/prednizolonom/metilprednizolonom (protokol CVP)

Terapija održavanja

Bolesnici koji ostvare potpun ili djelomičan odgovor na uvodno liječenje lijekom Gazyvaro u kombinaciji s kemoterapijom (protokolom CHOP ili CVP ili bendamustinom) trebaju nastaviti primati terapiju održavanja samo lijekom Gazyvaro u dozi od 1000 mg jedanput svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine ili do progresije bolesti (što god nastupi ranije).

Bolesnici s folikularnim limfomom koji nisu odgovorili na liječenje rituksimabom ili protokolom koji sadrži rituksimab, ili su doživjeli progresiju tijekom ili do 6 mjeseci nakon takvog liječenja

Uvodno liječenje (u kombinaciji s bendamustinom²)

Gazyvaro treba primjenjivati tijekom šest 28-dnevnih ciklusa u kombinaciji s bendamustinom².

Terapija održavanja

Bolesnici koji ostvare potpun ili djelomičan odgovor na uvodno liječenje (tj. na prvih 6 ciklusa liječenja) lijekom Gazyvaro u kombinaciji s bendamustinom ili koji imaju stabilnu bolest, trebaju nastaviti primati monoterapiju lijekom Gazyvaro u dozi od 1000 mg kao terapiju održavanja jedanput svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine ili do progresije bolesti (što god nastupi ranije).

Tablica 3 Folikularni limfom: Doza lijeka Gazyvaro koju je potrebno primijeniti tijekom uvodnog liječenja, nakon kojeg slijedi terapija održavanja

Ciklus	Dan liječenja	Doza lijeka Gazyvaro
1. ciklus	1. dan	1000 mg
	8. dan	1000 mg
	15. dan	1000 mg
2. – 6. ciklus ili 2. – 8. ciklus	1. dan	1000 mg
Održavanje	Svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine ili do progresije bolesti (što god nastupi ranije)	1000 mg

²Vidjeti dio 5.1 za informacije o dozi bendamustina

Trajanje liječenja

Uvodno liječenje u trajanju od približno šest mjeseci (šest ciklusa liječenja lijekom Gazyvaro, od kojih svaki traje 28 dana, kada se primjenjuje u kombinaciji s bendamustinom, ili osam ciklusa liječenja lijekom Gazyvaro, od kojih svaki traje 21 dan, kada se primjenjuje u kombinaciji s protokolom CHOP ili CVP), nakon čega slijedi terapija održavanja jedanput svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine ili do progresije bolesti (što god nastupi ranije).

Odgođene ili propuštene doze

Ako bolesnik propusti primiti planiranu dozu lijeka Gazyvaro, potrebno ju je primijeniti što je prije moguće; ne smije se preskočiti dozu ili čekati do sljedeće planirane doze.

Ako prije 8. dana 1. ciklusa ili 15. dana 1. ciklusa nastupi toksičnost koja zahtijeva odgodu liječenja, odgođene doze treba primijeniti nakon što se toksičnost povuče. U takvim će se slučajevima svi sljedeći posjeti i početak 2. ciklusa pomaknuti kako bi se uračunala odgoda u 1. ciklusu.

Tijekom terapije održavanja treba se pridržavati prvobitnog rasporeda doziranja za sljedeće doze.

Prilagodbe doze tijekom liječenja (sve indikacije)

Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka Gazyvaro.

Za zbrinjavanje simptomatskih nuspojava (uključujući reakcije na infuziju), vidjeti odlomak u nastavku ('Zbrinjavanje reakcija na infuziju' ili dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCl] 30-89 ml/min) (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i djelotvornost lijeka Gazyvaro u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 30 ml/min) nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Gazyvaro u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nisu ustanovljene. Nije moguće dati posebne preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Gazyvaro u djece i adolescenata mladih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Gazyvaro je namijenjen za intravensku primjenu. Nakon razrjeđivanja primjenjuje se intravenskom infuzijom kroz poseban venski put (vidjeti dio 6.6). Gazyvaro se ne smije primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom.

Za upute o razrjeđivanju lijeka Gazyvaro prije primjene vidjeti dio 6.6.

Smjernice za brzinu infuzije prikazane su u Tablicama 4 i 5.

Tablica 4 Kronična limfocitna leukemija: Standardna brzina infuzije u odsustvu reakcija na infuziju/preosjetljivosti i preporuke u slučaju da je tijekom prethodne infuzije nastupila reakcija na infuziju

Ciklus	Dan liječenja	Brzina infuzije Brzina infuzije može se povećati ako bolesnik to podnosi. Za zbrinjavanje reakcija na infuziju koje nastupe tijekom infuzije vidjeti odlomak 'Zbrinjavanje reakcija na infuziju'
1. ciklus	1. dan (100 mg)	Primijeniti brzinom od 25 mg/h tijekom 4 sata. Brzinu infuzije ne smije se povećavati.
	2. dan (ili nastavak 1. dana) (900 mg)	Ako se tijekom prethodne infuzije nije razvila reakcija na infuziju, ovu treba primijeniti brzinom od 50 mg/h. Brzinu infuzije moguće je povećavati za 50 mg/h svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/h. Ako se tijekom prethodne infuzije razvila reakcija na infuziju, primjenu treba započeti brzinom od 25 mg/h. Brzinu infuzije moguće je povećavati za 50 mg/h svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/h.
	8. dan (1000 mg)	Ako se tijekom prethodne infuzije, kada je konačna brzina infuzije bila 100 mg/h ili više, nije razvila reakcija na infuziju, infuzije je moguće započeti brzinom od 100 mg/h, a zatim povećavati za 100 mg/h svakih 30 minuta do maksimalno 400 mg/h.
	15. dan (1000 mg)	
2. – 6. ciklus	1. dan (1000 mg)	Ako se tijekom prethodne infuzije razvila reakcija na infuziju, ovu treba primijeniti brzinom od 50 mg/h. Brzinu infuzije moguće je povećavati za 50 mg/h svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/h.

Tablica 5 Folikularni limfom: Standardna brzina infuzije u odsustvu reakcija na infuziju/preosjetljivosti i preporuke u slučaju da je tijekom prethodne infuzije nastupila reakcija na infuziju

Ciklus	Dan liječenja	Brzina infuzije Brzina infuzije može se povećati ako bolesnik to podnosi. Za zbrinjavanje reakcija na infuziju koje nastupe tijekom infuzije vidjeti odlomak 'Zbrinjavanje reakcija na infuziju'
1. ciklus	1. dan (1000 mg)	Primijeniti brzinom od 50 mg/h. Brzinu infuzije moguće je povećavati za 50 mg/h svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/h.
	8. dan (1000 mg)	Ako se tijekom prethodne infuzije, kada je konačna brzina infuzije bila 100 mg/h ili više, nije razvila reakcija na infuziju ili se razvila reakcija na infuziju 1. stupnja, infuzije je moguće započeti brzinom od 100 mg/h, a zatim povećavati za 100 mg/h svakih 30 minuta do maksimalno 400 mg/h.
	15. dan (1000 mg)	
2. – 6. ciklus ili 2. – 8. ciklus	1. dan (1000 mg)	
Održavanje	Svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine ili do progresije bolesti (što god nastupi ranije)	Ako se tijekom prethodne infuzije razvila reakcija na infuziju 2. ili višeg stupnja, ovu treba primijeniti brzinom od 50 mg/h. Brzinu infuzije moguće je povećavati za 50 mg/h svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/h.

Zbrinjavanje reakcija na infuziju (sve indikacije)

Zbrinjavanje reakcija na infuziju može zahtijevati privremeni prekid primjene, smanjenje brzine infuzije ili obustavu liječenja lijekom Gazyvaro kako je navedeno u nastavku (vidjeti i dio 4.4).

- Reakcija 4. stupnja (opasna po život): infuzija se mora prekinuti, a terapija trajno obustaviti.
- Reakcija 3. stupnja (teška): infuzija se mora privremeno prekinuti, a simptomi zbrinuti. Nakon povlačenja simptoma, infuziju je moguće ponovno započeti brzinom koja ne smije biti veća od polovice prethodne brzine (brzine primjene u trenutku razvoja reakcije na infuziju), a ako se u bolesnika ne pojave simptomi reakcije na infuziju, njezinu brzinu je moguće nastaviti postupno povećavati u intervalima koji odgovaraju dozi (vidjeti Tablice 4 i 5). U bolesnika s KLL-om koji prvu dozu (1. dan 1. ciklusa) primaju podijeljenu tijekom dva dana, brzinu infuzije primijenjene 1. dan moguće je nakon 1 sata ponovno povećati do 25 mg/h, ali ne više od toga. Infuzija se mora prekinuti, a liječenje trajno obustaviti ako u bolesnika ponovno nastupi reakcija na infuziju 3. stupnja.
- Reakcija 1. ili 2. stupnja (blaga do umjerena): brzina infuzije mora se smanjiti, a simptomi zbrinuti. Infuziju je moguće nastaviti nakon povlačenja simptoma. Ako se ne pojave simptomi reakcije na infuziju, njezinu brzinu je moguće nastaviti postupno povećavati u intervalima koji odgovaraju dozi (vidjeti Tablice 4 i 5). U bolesnika s KLL-om koji prvu dozu (1. dan 1. ciklusa) primaju podijeljenu tijekom dva dana, brzinu infuzije primijenjene 1. dan moguće je nakon 1 sata ponovno povećati do 25 mg/h, ali ne više od toga.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Na temelju analize podskupina kod bolesnika s prethodno neliječenim folikularnim limfomom, trenutno se ne može zaključiti o djelotvornosti kod bolesnika kod kojih je FLIPI indeks 0 – 1 (nizak rizik). Kod izbora terapije za ove bolesnike treba pažljivo razmotriti ukupni sigurnosni profil lijeka Gazyvaro plus kemoterapija i bolesnikovu specifičnu situaciju.

Reakcije na infuziju

Najčešće primijećene nuspojave u bolesnika liječenih lijekom Gazyvaro bile su reakcije na infuziju, a javljale su se prvenstveno tijekom infuzije prvih 1000 mg. Reakcije na infuziju mogu biti povezane sa sindromom otpuštanja citokina, koji je također prijavljen u bolesnika liječenih lijekom Gazyvaro. U bolesnika s KLL-om u kojih je na način opisan u dijelu 4.2. primijenjena kombinacija mjera za sprječavanje reakcija na infuziju (odgovarajući kortikosteroid, oralni analgetik/antihistaminik, izostavljanje antihipertenziva ujutro na dan prve infuzije i primjena 1. doze 1. ciklusa tijekom 2 dana) primijećena je smanjena incidencija reakcija na infuziju svih stupnjeva. Stope reakcija na infuziju 3. i 4. stupnja (procijenjene na relativno malom broju bolesnika) bile su slične prije i nakon uvođenja mjera za njihovo ublažavanje. Potrebno je primjenjivati navedene mjere kako bi se smanjio broj reakcija na infuziju (vidjeti dio 4.2). Incidencija i težina simptoma reakcija na infuziju bile su značajno manje nakon infuzije prvih 1000 mg, pa većina bolesnika nije imala reakcije na infuziju tijekom sljedećih primjena lijeka Gazyvaro (vidjeti dio 4.8).

U većine su bolesnika, neovisno o indikaciji, reakcije na infuziju bile blage do umjerene te ih je bilo moguće zbrinuti usporavanjem ili privremenim prekidom prve infuzije, no prijavljene su i teške te po život opasne reakcije na infuziju koje su zahtijevale simptomatsko liječenje. Reakcije na infuziju klinički mogu biti istovjetne alergijskim reakcijama posredovanim imunoglobulinom E (IgE) (npr. anafilaksiji). Bolesnici s KLL-om koji imaju veliko tumorsko opterećenje i/ili velik broj limfocita u cirkulaciji ($> 25 \times 10^9/l$) mogu imati povećan rizik od teških reakcija na infuziju. Rizik od reakcija na infuziju, uključujući teške reakcije na infuziju, veći je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ($CrCl < 50$ ml/min) te u bolesnika u kojih je rezultat na ljestvici za procjenu kumulativne bolesti (engl. *Cumulative Illness Rating Scale*, CIRIS) iznosio > 6 , a $CrCl$ bio < 70 ml/min (vidjeti dio 4.8). Za zbrinjavanje reakcija na infuziju vidjeti dio 4.2 'Doziranje i način primjene'.

Bolesnici ne smiju nastaviti primati infuzije lijeka Gazyvaro:

- ako se pojave po život opasni respiratorni simptomi,
- ako nastupi reakcija na infuziju 4. stupnja (tj. opasna po život) ili
- ako ponovno nastupi (dugotrajna/rekurentna) reakcija na infuziju 3. stupnja (nakon nastavka prve infuzije ili tijekom neke sljedeće infuzije).

Bolesnike s postojećim srčanim ili plućnim bolestima potrebno je pažljivo nadzirati tijekom cijele infuzije i u razdoblju nakon njezina završetka. Tijekom intravenskih infuzija lijeka Gazyvaro može se pojaviti hipotenzija. Stoga, potrebno je razmotriti suzdržavanje od antihipertenziva 12 sati prije i tijekom svake infuzije lijeka Gazyvaro te još sat vremena nakon primjene lijeka. U bolesnika u kojih postoji akutni rizik od hipertenzivne krize potrebno je procijeniti koristi i rizike suzdržavanja od antihipertenziva.

Reakcije preosjetljivosti

U bolesnika liječenih lijekom Gazyvaro prijavljene su reakcije preosjetljivosti s trenutačnim nastupom (npr. anafilaksija) i one s odgođenim nastupom (npr. serumska bolest). Preosjetljivost može biti teško klinički razlikovati od reakcija na infuziju. Simptomi preosjetljivosti mogu nastupiti nakon prethodnog izlaganja, a vrlo se rijetko javljaju kod prve infuzije. Ako se tijekom ili nakon infuzije posumnja na reakciju preosjetljivosti, infuzija se mora prekinuti, a liječenje trajno obustaviti. Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na obinutuzumab ne smiju primiti ovaj lijek (vidjeti dio 4.3).

Sindrom lize tumora

Tijekom liječenja lijekom Gazyvaro prijavljen je sindrom lize tumora. U bolesnika koji se smatraju rizičnima za razvoj sindroma lize tumora (npr. bolesnici s velikim tumorskim opterećenjem i/ili velikim brojem cirkulirajućih limfocita [$> 25 \times 10^9/l$] i/ili oštećenjem bubrežne funkcije [$CrCl < 70$ ml/min]) potrebno je primijeniti profilaksu. Profilaksa bi se trebala sastojati od odgovarajuće hidracije i primjene urikostatika (npr. alopurinola) ili neke druge prikladne terapije, poput urat oksidaze (npr. razburikaze), započevši 12 – 24 sata prije infuzije lijeka Gazyvaro u skladu s uobičajenom praksom (vidjeti dio 4.2). Sve bolesnike koje se smatra rizičnima potrebno je pažljivo nadzirati tijekom prvih nekoliko dana liječenja, obraćajući posebnu pozornost na funkciju bubrega te vrijednosti kalija i mokraćne kiseline. Potrebno je pridržavati se svih dodatnih smjernica u skladu s uobičajenom praksom. Za liječenje sindroma lize tumora potrebno je, sukladno kliničkoj indikaciji, korigirati poremećene vrijednosti elektrolita, nadzirati bubrežnu funkciju i ravnotežu tekućina te uvesti potporno liječenje, uključujući dijalizu.

Neutropenija

Tijekom liječenja lijekom Gazyvaro prijavljena je teška i po život opasna neutropenija, uključujući febrilnu neutropeniju. Bolesnike u kojih se pojavi neutropenija potrebno je pažljivo pratiti redovitim laboratorijskim pretragama sve do normalizacije krvne slike. Ako je potrebno liječenje, ono mora biti provedeno sukladno lokalnim smjernicama, a potrebno je razmotriti i primjenu čimbenika poticanja rasta kolonija granulocita (engl. *granulocyte-colony stimulating factors*, G-CSF). Bilo koje simptome prateće infekcije potrebno je adekvatno liječiti. U slučaju teške i po život opasne neutropenije dolazi u obzir odgoda primjene doze. U bolesnika s teškom neutropenijom koja traje dulje od tjedan dana preporučuje se antimikrobna profilaksa tijekom čitavog razdoblja liječenja, sve dok se neutropenija ne ublaži do 1. ili 2. stupnja. Također se trebaju razmotriti antivirusna i antifungalna profilaksa (vidjeti dio 4.2). Mogu se javiti odgođena neutropenija (koja se javlja > 28 dana nakon završetka liječenja) ili dugotrajna neutropenija (koja traje dulje od 28 dana nakon završetka/prekida liječenja). Rizik od neutropenije veći je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ($CrCl < 50$ ml/min) (vidjeti dio 4.8).

Trombocitopenija

Tijekom liječenja lijekom Gazyvaro primijećena je teška i po život opasna trombocitopenija, uključujući akutnu trombocitopeniju (koja se javlja unutar 24 sata nakon infuzije). Rizik od trombocitopenije veći je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ($CrCl < 50$ ml/min) (vidjeti dio 4.8). U bolesnika liječenih lijekom Gazyvaro su u 1. ciklusu prijavljeni i događaji smrtonosnih krvarenja. Nije ustanovljena jasna veza između trombocitopenije i događaja krvarenja.

Bolesnike je potrebno strogo nadzirati zbog moguće pojave trombocitopenije, osobito tijekom prvog ciklusa; potrebno je redovito provoditi laboratorijske pretrage do normalizacije broja trombocita, a u slučajevima teške ili po život opasne trombocitopenije dolazi u obzir odgoda primjene doze. Transfuzija krvnih preparata (tj. transfuzija trombocita) sukladno praksi ustanove odluka je nadležnog liječnika. Potrebno je voditi računa o istodobnoj primjeni bilo koje terapije koja bi mogla pogoršati događaje povezane s trombocitopenijom, poput inhibitora trombocita i antikoagulansa, osobito tijekom prvog ciklusa.

Pogoršanje postojećih srčanih bolesti

U bolesnika s podležućom srčanom bolešću koji su liječeni lijekom Gazyvaro zabilježene su aritmije (poput fibrilacije atrijske i tahiaritmije), angina pektoris, akutni koronarni sindrom, infarkt miokarda te zatajenje srca (vidjeti dio 4.8). Ti se događaji mogu pojaviti kao dio reakcije na infuziju i mogu biti smrtonosni. Stoga je bolesnike sa srčanim bolestima u anamnezi potrebno pomno nadzirati. Osim toga, u tih je bolesnika potrebno hidraciju provoditi uz oprez kako bi se spriječilo moguće preopterećenje tekućinom.

Infekcije

Gazyvaro se ne smije primjenjivati ako bolesnik ima aktivnu infekciju, i potreban je oprez kad se razmatra primjena lijeka Gazyvaro u bolesnika s rekurentnim ili kroničnim infekcijama u anamnezi. Tijekom terapije lijekom Gazyvaro i po njezinu završetku mogu se razviti ozbiljne bakterijske i gljivične infekcije, a mogu se pojaviti i nove ili reaktivirati postojeće virusne infekcije. Prijavljene su infekcije sa smrtnim ishodom.

Rizik od infekcija, uključujući ozbiljne infekcije, veći je u bolesnika (KLL) koji imaju CIRS rezultat > 6 i CrCl < 70 ml/min (vidjeti dio 4.8). U ispitivanjima primjene kod folikularnog limfoma primijećena je visoka incidencija infekcija u svim fazama ispitivanja, uključujući praćenje, s najvišom incidencijom zabilježenom tijekom faze održavanja. Tijekom faze praćenja, infekcije 3. - 5. stupnja češće su primijećene u bolesnika koji su tijekom faze uvodnog liječenja primali Gazyvaro plus bendamustin.

Reaktivacija hepatitisa B

U bolesnika liječenih anti-CD20 protutijelima, uključujući lijek Gazyvaro, može doći do reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), što u nekim slučajevima može rezultirati fulminantnim hepatitisom, zatajenjem jetre i smrću (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja lijekom Gazyvaro u svih bolesnika je potrebno napraviti probir na HBV. Probir bi morao najmanje uključivati određivanje statusa površinskog antigena hepatitisa B (HBsAg) i statusa protutijela na sržni antigen hepatitisa B (HBcAb). Testiranje se može dopuniti i određivanjem drugih odgovarajućih biljega, sukladno lokalnim smjernicama. Bolesnici s aktivnim hepatitisom B ne smiju se liječiti lijekom Gazyvaro. Bolesnici s pozitivnim serološkim testovima na hepatitis B moraju se prije početka liječenja konzultirati sa stručnjacima za jetrene bolesti te ih je potrebno nadzirati i liječiti sukladno lokalnim medicinskim standardima kako bi se spriječila reaktivacija hepatitisa.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

U bolesnika liječenih lijekom Gazyvaro prijavljena je progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) (vidjeti dio 4.8). Na PML je potrebno posumnjati u svih bolesnika u kojih se pojave novi ili promijene već postojeći neurološki simptomi. Simptomi PML-e nisu specifični i razlikuju se ovisno o tome koji je dio mozga zahvaćen. Česti su motorički simptomi koji se odnose na kortikospinalni put (npr. mišićna slabost, paraliza i osjetilne smetnje), osjetilni poremećaji, cerebelarni simptomi i ispadi vidnog polja. Mogu se javiti neki znakovi/simptomi koji se smatraju 'kortikalnima' (npr. afazija ili vidno-prostorna dezorijentacija). Procjena PML-a uključuje, između ostaloga, konzultaciju s neurologom, oslikavanje mozga magnetskom rezonancijom (MR) i lumbalnu punkciju (testiranje cerebrospinalnog likvora na prisutnost DNK John Cunningham virusa). Suzdržavanje od terapije lijekom Gazyvaro potrebno je dok se ne utvrdi boluje li bolesnik od PML-a, a ako se PML potvrdi, liječenje je potrebno trajno obustaviti. Dolazi također u obzir obustaviti primjenu ili smanjiti dozu svih konkomitantnih kemoterapijskih ili imunosupresivnih lijekova. Bolesnika je potrebno uputiti neurologu radi procjene i liječenja PML-a.

Cijepljenje

Sigurnost cijepljenja živim ili atenuiranim virusnim cjepivima nakon terapije lijekom Gazyvaro nije ispitivana. Ne preporučuje se cijepljenje živim virusnim cjepivima tijekom liječenja niti prije normalizacije broja B stanica.

Izloženost obinutuzumabu u maternici i cijepljenje dojenčadi živim virusnim cjepivima

Zbog moguće deplecije B stanica u dojenčadi čije su majke bile izložene lijeku Gazyvaro tijekom trudnoće, dojenčad je potrebno nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi deplecije B stanica, a cijepljenje živim virusnim cjepivima potrebno je odgoditi do oporavka broja B stanica u dojenčadi. O sigurnosti i vremenu cijepljenja treba razgovarati s djetetovim liječnikom (vidjeti dio 4.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima, ali su provedena ograničena podispitivanja interakcija lijeka Gazyvaro s bendamustinom, protokolom CHOP, fludarabinom i ciklofosfamidom (protokol FC) te klorambucilom.

Ne može se isključiti rizik od interakcija s drugim lijekovima u istodobnoj primjeni.

Farmakokinetičke interakcije

Obinutuzumab nije supstrat, inhibitor niti induktor citokroma P450 (CYP450), enzima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) niti prijenosnika poput P-glikoproteina. Stoga se ne očekuje farmakokinetička interakcija s lijekovima za koje se zna da ih metaboliziraju spomenuti enzimski sustavi.

Istodobna primjena s lijekom Gazyvaro nije utjecala na farmakokinetiku bendamustina, protokola FC, klorambucila ni pojedinačnih sastavnica protokola CHOP. Osim toga, nije bilo primjetnih učinaka bendamustina, klorambucila ni protokola FC i CHOP na farmakokinetiku lijeka Gazyvaro.

Farmakodinamičke interakcije

Zbog imunosupresivnog učinka obinutuzumaba, cijepljenje živim virusnim cjepivima se ne preporučuje tijekom trudnoće niti prije normalizacije broja B stanica (vidjeti dio 4.4).

Kombinacija obinutuzumaba i klorambucila, bendamustina, protokola CHOP ili protokola CVP može povećati rizik od neutropenije (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i 18 mjeseci nakon liječenja lijekom Gazyvaro.

Trudnoća

Istraživanje učinka lijeka na reprodukciju makaki majmuna nije ukazalo na embriofetalnu toksičnost niti teratogene učinke, ali je dovelo do potpune deplecije B limfocita u mladunčadi. U mladunčadi se broj B stanica normalizirao, a imunološka funkcija ponovno je uspostavljena unutar 6 mjeseci nakon okota. Koncentracije obinutuzumaba u serumu mladunčadi bile su slične onima primijećenima u majki 28 dana nakon okota, dok su koncentracije u mlijeku istoga dana bile vrlo niske, što pokazuje da obinutuzumab prolazi kroz posteljicu (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o primjeni obinutuzumaba u trudnica. Gazyvaro se ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako moguća korist ne nadmašuje mogući rizik.

U slučaju izloženosti tijekom trudnoće, u dojenčadi se zbog farmakoloških značajki lijeka može očekivati deplecija B stanica. Potrebno je razmotriti odgodu cijepljenja u dojenčadi čije su majke bile izložene lijeku Gazyvaro tijekom trudnoće dok se broj B stanica u dojenčeta ne vrati unutar raspona normalnih vrijednosti (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se obinutuzumab izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Budući da se humani imunoglobulin G (IgG) izlučuje u majčino mlijeko, a vjerojatnost apsorpcije i štetnih učinaka za dojenče nije poznata, ženama je potrebno savjetovati da prekinu dojenje tijekom terapije lijekom Gazyvaro i 18 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Gazyvaro.

Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenio učinak obinutuzumaba na plodnost. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima nisu primijećeni štetni učinci na reproduktivne organe mužjaka ni ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Gazyvaro ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom prve infuzije lijeka Gazyvaro vrlo često se javljaju reakcije na infuziju, pa je bolesnicima koji imaju simptome povezane s primjenom infuzije potrebno savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave opisane u ovom dijelu zabilježene su tijekom uvodnog liječenja, terapije održavanja i praćenja kod indolentnog ne-Hodgkinova limfoma (iNHL), uključujući FL, te tijekom liječenja i praćenja kod KLL-a u sklopu triju ključnih kliničkih ispitivanja:

- BO21004/CLL11 (N = 781): bolesnici s prethodno neliječenim KLL-om
- BO21223/GALLIUM (N = 1390): bolesnici s prethodno neliječenim iNHL-om (86% bolesnika imalo je FL)
- GAO4753g/GADOLIN (N = 409): bolesnici s iNHL-om (81% bolesnika imalo je FL) koji nisu odgovorili na prethodno liječenje rituksimabom ili protokolom koji je sadržavao rituksimab, ili su doživjeli progresiju tijekom ili do 6 mjeseci nakon takvog liječenja.

Ta su ispitivanja ocjenjivala Gazyvaro u kombinaciji s klorambucilom za KLL te u kombinaciji s bendamustinom, protokolom CHOP ili protokolom CVP, nakon čega je slijedila terapija održavanja lijekom Gazyvaro, za iNHL. U ispitivanja BO21223/GALLIUM i GAO4753g/GADOLIN uključeni su bolesnici s iNHL-om, uključujući FL. Stoga je, kako bi se dobile najobuhvatnije informacije o sigurnosti, analiza nuspojava na lijek navedenih u nastavku provedena u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji (tj. u bolesnika s iNHL-om).

U Tablici 6 sažeto su prikazane nuspojave iz ključnih ispitivanja (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) koje su se u usporedbi s relevantnom usporednom skupinom u barem jednom ključnom ispitivanju javljale s većom incidencijom (razlika od $\geq 2\%$) u:

- bolesnika s KLL-om koji su primali Gazyvaro plus klorambucil nego u onih koji su primali samo klorambucil ili rituksimab plus klorambucil (ispitivanje BO21004/CLL11)
- bolesnika s prethodno neliječenim iNHL-om koji su primali Gazyvaro plus kemoterapiju (bendamustin, CHOP, CVP), nakon čega je u bolesnika koji su ostvarili odgovor uslijedila terapija održavanja lijekom Gazyvaro, nego u bolesnika liječenih rituksimabom plus kemoterapijom, nakon čega je u bolesnika koji su ostvarili odgovor uslijedila terapija održavanja rituksimabom (ispitivanje BO21223/GALLIUM)
- bolesnika s iNHL-om koji nisu odgovorili na prethodno liječenje rituksimabom ili protokolom koji je sadržavao rituksimab, ili su doživjeli progresiju tijekom ili do 6 mjeseci nakon takvog liječenja, a koji su primali Gazyvaro plus bendamustin, nakon čega su neki bolesnici primali terapiju održavanja lijekom Gazyvaro, nego u onih koji su primali samo bendamustin (ispitivanje GAO4753g/GADOLIN).

Incidencije prikazane u Tablici 6 (svi stupnjevi i 3. – 5. stupanj) predstavljaju najviše incidencije svake pojedine nuspojave zabilježene u bilo kojem od navedena tri ispitivanja.

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 6 Sažetak nuspojave prijavljenih s većom incidencijom (razlika od $\geq 2\%$ u odnosu na usporednu skupinu) u bolesnika[#] koji su primali Gazyvaro + kemoterapiju*

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Svi stupnjevi Gazyvaro + kemoterapija* (KLL, iNHL) nakon čega slijedi terapija održavanja lijekom Gazyvaro (iNHL)	3.-5. stupanj [†] Gazyvaro + kemoterapija* (KLL, iNHL) nakon čega slijedi terapija održavanja lijekom Gazyvaro (iNHL)
Infekcije i infestacije		
vrlo često	infekcija gornjih dišnih putova, sinusitis [§] , infekcija mokraćnih putova, pneumonija [§] , herpes zoster [§] , nazofaringitis	
često	oralni herpes, rinitis, faringitis, plućna infekcija, gripa	infekcija mokraćnih putova, pneumonija, plućna infekcija, infekcija gornjih dišnih putova, sinusitis, herpes zoster
manje često		nazofaringitis, rinitis, gripa, oralni herpes
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		
često	planocelularni karcinom kože, karcinom bazalnih stanica	planocelularni karcinom kože, karcinom bazalnih stanica
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
vrlo često	neutropenija [§] , trombocitopenija, anemija, leukopenija	neutropenija, trombocitopenija
često	febrilna neutropenija	anemija, leukopenija, febrilna neutropenija
Poremećaji metabolizma i prehrane		
često	sindrom lize tumora, hiperuricemija, hipokalijemija	sindrom lize tumora, hipokalijemija
manje često		hiperuricemija
Psihijatrijski poremećaji		
vrlo često	nesanica	
često	depresija, anksioznost	
manje često		nesanica, depresija, anksioznost
Poremećaji živčanog sustava		
vrlo često	glavobolja	
manje često		glavobolja
Srčani poremećaji		
često	fibrilacija atrija	fibrilacija atrija
Krvožilni poremećaji		
često	hipertenzija	hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
vrlo često	kašalj [§]	
često	kongestija nosa, rinoreja, bol u usnoj šupljini i ždrijelu	
manje često		kašalj, bol u usnoj šupljini i ždrijelu
Poremećaji probavnog sustava		
vrlo često	proljev, konstipacija [§]	
često	dispepsija, hemoroidi	proljev
manje često		konstipacija, hemoroidi

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Svi stupnjevi Gazyvaro + kemoterapija* (KLL, iNHL) nakon čega slijedi terapija održavanja lijekom Gazyvaro (iNHL)	3.-5. stupanj† Gazyvaro + kemoterapija* (KLL, iNHL) nakon čega slijedi terapija održavanja lijekom Gazyvaro (iNHL)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
vrlo često	alopecija, pruritus	
često	ekcem	
manje često		pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
vrlo često	artralgija [§] , bol u leđima, bol u ekstremitetu	
često	mišićno-koštana bol u prsištu, bol u kostima	bol u ekstremitetu
manje često		artralgija, bol u leđima, mišićno-koštana bol u prsištu, bol u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
često	dizurija, inkontinencija mokraće	
manje često		dizurija, inkontinencija mokraće
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
vrlo često	pireksija, astenija, umor	
često	bol u prsištu	pireksija, astenija, umor
manje često		bol u prsištu
Pretrage		
često	smanjen broj bijelih krvnih stanica, smanjen broj neutrofila, povećanje tjelesne težine	smanjen broj bijelih krvnih stanica, smanjen broj neutrofila
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		
vrlo često	reakcije na infuziju	reakcije na infuziju

[#]s većom incidencijom (razlika > 2% između liječenih skupina). Prijavljena je samo najveća učestalost primijećena u ispitivanjima (na temelju ispitivanja BO21004/prethodno neliječen KLL, BO21223/prethodno neliječen uznapredovao iNHL i GAO4753g/iNHL refraktoran na liječenje rituksimabom)

[†]nije primijećena niti jedna nuspojava 5. stupnja kod koje bi razlika između liječenih skupina bila $\geq 2\%$

*Kemoterapija: klorambucil kod KLL-a; bendamustin, CHOP, CVP kod iNHL-a, uključujući FL

[§]Primijećeno i tijekom terapije održavanja uz najmanje 2% višu incidenciju u skupini liječenoj lijekom Gazyvaro (BO21223)

U ispitivanju GAO4753g/GADOLIN, bolesnici u skupini liječenoj bendamustinom primili su samo 6 mjeseci uvodnog liječenja, dok su bolesnici liječeni lijekom Gazyvaro plus bendamustinom nakon razdoblja uvodnog liječenja nastavili primati Gazyvaro kao terapiju održavanja.

Tijekom razdoblja terapije održavanja u ispitivanju GAO4753g/GADOLIN, najčešće nuspojave bile su kašalj (20%), neutropenija (13%), infekcije gornjih dišnih putova (12%), sinusitis (10%), proljev (10%), bronhitis (10%), mučnina (9%), umor (9%), reakcije na infuziju (8%), infekcije mokraćnog sustava (7%), nazofaringitis (7%), pireksija (7%), artralgija (6%), povraćanje (6%), osip (6%), pneumonija (5%), dispneja (5%) i bol u ekstremitetu (5%). Najčešće nuspojave 3. – 5. stupnja bile su neutropenija (10%), febrilna neutropenija (2%) te anemija, trombocitopenija, pneumonija, sepsa, infekcija gornjih dišnih putova i infekcija mokraćnog sustava (svaka po 1%).

Profil nuspojava u bolesnika s FL-om bio je u skladu s profilom u cjelokupnoj populaciji bolesnika s iNHL-om u oba ispitivanja.

Opis odabranih nuspojava

Incidencije navedene u sljedećim odlomcima, ako se odnose na iNHL, predstavljaju najviše incidencije tih nuspojava prijavljene u bilo kojem od dvaju ključnih ispitivanja (BO21223/GALLIUM; GAO4753g/GADOLIN).

Reakcije na infuziju

Najčešće prijavljeni simptomi ($\geq 5\%$) povezani s reakcijom na infuziju bili su mučnina, povraćanje, proljev, glavobolja, omaglica, umor, zimica, pireksija, hipotenzija, navale crvenila, hipertenzija, tahikardija, dispneja i nelagoda u prsištu. Također su prijavljeni respiratorni simptomi, poput bronhospazma, nadraženosti grkljana i grla, piskanja pri disanju, edema grkljana, te srčani simptomi, poput fibrilacije atrijske (vidjeti dio 4.4).

Kronična limfocitna leukemija

Incidencija reakcija na infuziju bila je veća u skupini liječenoj lijekom Gazyvaro i klorambucilom nego u skupini liječenoj rituksimabom i klorambucilom. Incidencija reakcija na infuziju iznosila je 66% tijekom infuzije prvih 1000 mg lijeka Gazyvaro (20% bolesnika imalo je reakciju na infuziju 3. - 4. stupnja). Ukupno je 7% bolesnika imalo reakciju na infuziju koja je dovela do trajnog prekida liječenja lijekom Gazyvaro. Incidencija reakcija na infuziju pri sljedećim infuzijama iznosila je 3% tijekom druge doze od 1000 mg te 1% nakon toga. Nakon infuzije prvih 1000 mg u 1. ciklusu nije prijavljena više niti jedna reakcija na infuziju 3.-5. stupnja.

U bolesnika u kojih su provedene preporučene mjere za sprječavanje reakcija na infuziju na način opisan u dijelu 4.2, primijećena je smanjena incidencija reakcija na infuziju svih stupnjeva. Stope reakcija na infuziju 3. - 4. stupnja (koje su nastupile u razmjerno malog broja bolesnika) bile su slične i prije i nakon provedbe profilaktičkih mjera.

Indolentni ne-Hodgkinov limfom, uključujući folikularni limfom

Reakcije na infuziju 3. - 4. stupnja nastupile su u 12% bolesnika. U 1. ciklusu je ukupna incidencija reakcija na infuziju bila veća u bolesnika koji su primali Gazyvaro plus kemoterapiju nego u bolesnika u usporednoj skupini. Incidencija reakcija na infuziju u bolesnika koji su primali Gazyvaro plus kemoterapiju bila je najveća 1. dan te se postupno smanjivala sa sljedećim infuzijama. Taj trend smanjenja nastavio se i tijekom terapije održavanja samo lijekom Gazyvaro. Nakon 1. ciklusa, incidencija reakcija na infuziju kod sljedećih infuzija bila je usporediva između skupine koja je primala Gazyvaro i relevantne usporedne skupine. Sveukupno je 4% bolesnika imalo reakciju povezanu s infuzijom koja je dovela do prekida liječenja lijekom Gazyvaro.

Neutropenija i infekcije

Kronična limfocitna leukemija

Incidencija neutropenije bila je veća u skupini liječenoj lijekom Gazyvaro i klorambucilom (41%) nego u skupini liječenoj rituksimabom i klorambucilom, a povukla se spontano ili uz primjenu čimbenika poticanja rasta kolonija granulocita. Incidencija infekcije iznosila je 38% u skupini liječenoj lijekom Gazyvaro i klorambucilom te 37% u skupini liječenoj rituksimabom i klorambucilom (događaji 3.-5. stupnja prijavljeni su u 12% bolesnika liječenih lijekom Gazyvaro i klorambucilom i u 14% bolesnika koji su primali rituksimab i klorambucil, a incidencija smrtnih slučajeva u obje je liječene skupine bila manja od 1%). Prijavljeni su i slučajevi dugotrajne neutropenije (2% u skupini liječenoj lijekom Gazyvaro i klorambucilom te 4% u skupini liječenoj rituksimabom i klorambucilom) te odgođene neutropenije (16% u skupini liječenoj lijekom Gazyvaro i klorambucilom te 12% u skupini liječenoj rituksimabom i klorambucilom) (vidjeti dio 4.4).

Indolentni ne-Hodgkinov limfom, uključujući folikularni limfom

Incidencija neutropenije 1. - 4. stupnja bila je veća u skupini liječenoj lijekom Gazyvaro plus kemoterapijom (50%) nego u usporednoj skupini, uz povećan rizik tijekom razdoblja uvodnog liječenja. Incidencija dugotrajne neutropenije iznosila je 3%, a incidencija odgođene neutropenije 8%. Incidencija infekcije iznosila je 81% u skupini koja je primala Gazyvaro plus kemoterapiju (događaji 3. - 5. stupnja prijavljeni su u 22% bolesnika, a smrtni slučajevi u 3% bolesnika). Bolesnici koji su primili G-CSF za profilaksu imali su nižu stopu infekcija 3. - 5. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija i događaji krvarenja

Kronična limfocitna leukemija

Incidencija trombocitopenije bila je viša u skupini liječenoj lijekom Gazyvaro i klorambucilom (16%) nego u onoj liječenoj rituksimabom i klorambucilom (7%), osobito tijekom prvog ciklusa. Akutna trombocitopenija (koja se razvila unutar 24 sata nakon infuzije lijeka Gazyvaro) javila se u četiri posto bolesnika liječenih lijekom Gazyvaro i klorambucilom (vidjeti dio 4.4). Ukupna incidencija događaja krvarenja bila je slična u skupini liječenoj lijekom Gazyvaro i u skupini liječenoj rituksimabom. Broj događaja smrtonosnih krvarenja bio je podjednak u obje liječene skupine; međutim, svi događaji zabilježeni u bolesnika liječenih lijekom Gazyvaro prijavljeni su u 1. ciklusu. Nisu zabilježeni slučajevi trombocitopenije 5. stupnja. Nije utvrđena jasna povezanost trombocitopenije i događaja krvarenja.

Indolentni ne-Hodgkinov limfom, uključujući folikularni limfom

Incidencija trombocitopenije iznosila je 15%. Trombocitopenija se češće javljala u 1. ciklusu u skupini liječenoj lijekom Gazyvaro plus kemoterapijom. Trombocitopenija koja je nastupila tijekom infuzije ili unutar 24 sata od njezina završetka (akutna trombocitopenija) češće je primijećena u bolesnika u skupini liječenoj lijekom Gazyvaro plus kemoterapijom nego u usporednoj skupini. Incidencija događaja krvarenja bila je slična u svim liječenim skupinama. Događaji krvarenja javili su se u 12% bolesnika, a događaji krvarenja 3. – 5. stupnja u 4% bolesnika. Događaji krvarenja sa smrtnim ishodom nastupili su u manje od 1% bolesnika, a niti jedan od štetnih događaja sa smrtnim ishodom nije zabilježen u 1. ciklusu.

Posebne populacije

Starije osobe

Kronična limfocitna leukemija

U ključnom ispitivanju BO21004/CLL11, 46% (156 od 336) bolesnika s KLL-om liječenih lijekom Gazyvaro i klorambucilom bilo je u dobi od 75 ili više godina (medijan dobi iznosio je 74 godine). U tih su se bolesnika ozbiljnije nuspojave i nuspojave sa smrtnim ishodom javljale češće nego u bolesnika mlađih od 75 godina.

Indolentni ne-Hodgkinov limfom, uključujući folikularni limfom

U ključnim ispitivanjima kod iNHL-a (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN), ozbiljne nuspojave i nuspojave koje su dovele do prekida liječenja ili smrti češće su se javljale u bolesnika u dobi od 65 ili više godina nego u onih mlađih od 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Kronična limfocitna leukemija

U ključnom ispitivanju BO21004/CLL11, 27% (90 od 336) bolesnika liječenih lijekom Gazyvaro i klorambucilom imalo je umjereno oštećenje funkcije bubrega ($CrCl < 50$ ml/min). U tih su se bolesnika ozbiljnije nuspojave i nuspojave sa smrtnim ishodom javljale češće nego u bolesnika koji su imali $CrCl \geq 50$ ml/min (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2). Bolesnici koji su imali $CrCl < 30$ ml/min nisu bili uključeni u ispitivanje (vidjeti dio 5.1).

Indolentni ne-Hodgkinov limfom, uključujući folikularni limfom

U ključnim ispitivanjima kod iNHL-a (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN), 5% (35/698) odnosno 7% (14/204) bolesnika liječenih lijekom Gazyvaro imalo je umjereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl < 50 ml/min). U tih su se bolesnika ozbiljnije nuspojave, nuspojave 3. - 5. stupnja i nuspojave koje su dovele do prekida liječenja (samo bolesnici u ispitivanju BO21223) javljale češće nego u bolesnika koji su imali CrCl ≥ 50 ml/min (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Bolesnici koji su imali CrCl < 40 ml/min nisu bili uključeni u ispitivanja (vidjeti dio 5.1).

Dodatne informacije o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

U bolesnika liječenih lijekom Gazyvaro prijavljen je PML (vidjeti dio 4.4).

Reaktivacija hepatitisa B

U bolesnika liječenih lijekom Gazyvaro prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B (vidjeti dio 4.4).

Gastrointestinalna perforacija

U bolesnika liječenih lijekom Gazyvaro, uglavnom onih oboljelih od iNHL-a, prijavljeni su slučajevi gastrointestinalne perforacije. U ključnim ispitivanjima kod iNHL-a, do 1% bolesnika doživjelo je gastrointestinalnu perforaciju.

Pogoršanje postojećih srčanih bolesti

Tijekom liječenja lijekom Gazyvaro zabilježeni su slučajevi aritmija (poput fibrilacije atrijske i tahiaritmije), angine pektoris, akutnog koronarnog sindroma, infarkta miokarda te zatajenja srca (vidjeti dio 4.4). Ti se događaji mogu pojaviti kao dio reakcije na infuziju i mogu biti smrtonosni.

Odstupanja u laboratorijskim nalazima

Ubrzo nakon prve infuzije lijeka Gazyvaro primijećeno je prolazno povišenje vrijednosti jetrenih enzima (aspartat aminotransferaze [AST], alanin aminotransferaze [ALT] i alkalne fosfataze).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranje iz kliničkih ispitivanja s ljudima. U kliničkim ispitivanjima lijeka Gazyvaro primjenjivane su doze u rasponu od 50 mg do, i uključujući, 2000 mg po infuziji. Incidencija i intenzitet nuspojava prijavljenih u tim ispitivanjima nisu bili ovisni o dozi.

U bolesnika u kojih dođe do predoziranja potrebno je odmah prekinuti infuziju ili smanjiti njezinu brzinu te ih je potrebno pomno nadzirati. Treba razmotriti potrebu za redovitom kontrolom krvne slike i nadzorom zbog povećanog rizika od infekcije tijekom razdoblja u kojem bolesnici imaju depleciju B stanica.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC15

Mehanizam djelovanja

Obinutuzumab je humanizirano i glikoinženjeringom modificirano rekombinantno monoklonsko anti-CD20 protutijelo tipa II, koje pripada podskupini IgG1. Djeluje ciljano na izvanstaničnu petlju transmembranskog antigena CD20 na površini nemalignih i malignih pre-B i zrelih B limfocita, ali ne i na hematopoetskim matičnim stanicama, pro-B stanicama, zdravim plazma stanicama ili drugom zdravom tkivu. Rezultat glikoinženjerske modifikacije Fc dijela obinutuzumaba je veći afinitet za FcγRIII receptore na efektorskim stanicama imunološkog sustava, poput stanica “prirodnih ubojica” (NK), makrofaga i monocita, u usporedbi s protutijelima koja nisu modificirana glikoinženjeringom.

U nekliničkim ispitivanjima obinutuzumab potiče izravnu staničnu smrt te posreduje u staničnoj citotoksičnosti ovisnoj o protutijelima (engl. *antibody dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) i staničnoj fagocitozi ovisnoj o protutijelima (engl. *antibody dependent cellular phagocytosis*, ADCP) uključivanjem FcγRIII pozitivnih efektorskih stanica imunološkog sustava. Osim toga, *in vivo* obinutuzumab manjim dijelom posreduje u citotoksičnosti ovisnoj o komplementu (engl. *complement dependent cytotoxicity*, CDC). U usporedbi s protutijelima tipa I, obinutuzumab, koji je protutijelo tipa II, u ekvivalentnoj dozi jače inducira izravnu staničnu smrt, a istodobno smanjuje citotoksičnost ovisnu o komplementu. U usporedbi s protutijelima koja nisu modificirana glikoinženjeringom, obinutuzumab, koji je glikoinženjeringom modificirano protutijelo, u ekvivalentnoj dozi izraženije posreduje u staničnoj citotoksičnosti ovisnoj o protutijelima i staničnoj fagocitozi ovisnoj o protutijelima. U životinjskim modelima obinutuzumab posreduje u snažnoj depleciji B-stanica i protutumorskoj djelotvornosti.

U ključnom kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s KLL-om (BO21004/CLL11), 91% (40 od 44) bolesnika dostupnih za procjenu koji su liječeni lijekom Gazyvaro imalo je depleciju B-stanica (koja se definira kao broj CD19+ B-stanica $< 0,07 \times 10^9/l$) na kraju razdoblja liječenja, koja je potrajala tijekom prvih 6 mjeseci praćenja. Normalizacija broja B-stanica primijećena je unutar 12-18 mjeseci praćenja u 35% (14 od 40) bolesnika čija bolest nije bila progresivna te u 13% (5 od 40) bolesnika s progresivnom bolešću.

U ključnom kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s iNHL-om (GAO4753/GADOLIN), 97% (171 od 176) bolesnika dostupnih za procjenu koji su liječeni lijekom Gazyvaro imalo je depleciju B-stanica na kraju razdoblja liječenja, a kod njih 97% (61 od 63) deplecija je potrajala dulje od 6 mjeseci nakon primjene posljednje doze. Normalizacija broja B-stanica primijećena je unutar 12-18 mjeseci praćenja u 11% (5 od 46) bolesnika dostupnih za procjenu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kronična limfocitna leukemija

Provedeno je međunarodno, multicentrično, otvoreno, randomizirano kliničko ispitivanje faze III, s dva stadija i tri skupine (BO21004/CLL), u kojem su ispitivane djelotvornost i sigurnost lijeka Gazyvaro u kombinaciji s klorambucilom (GC1b) u usporedbi s rituksimabom i klorambucilom (RC1b) ili samo klorambucilom (C1b) u bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om i komorbiditetima.

Prije uključivanja u ispitivanje bolesnici su morali imati dokumentiran KLL pozitivan na CD20 te ispunjavati jedan ili oba uvjeta za istodobno postojeće bolesti: rezultat bodovanja komorbiditeta (CIRS) veći od 6 ili smanjenu funkciju bubrega određenu vrijednošću CrCl < 70 ml/min. Bolesnici s nedovoljno dobrom funkcijom jetre (odstupanjima u rezultatima testova jetrene funkcije 3. stupnja prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak [AST, ALT $> 5 \times$ GGN tijekom > 2 tjedna; bilirubin $> 3 \times$ GGN] i funkcijom bubrega (CrCl < 30 ml/min)

nisu bili uključeni u ispitivanje. U ispitivanje nisu bili uključeni niti bolesnici koji su prema CIRS kriterijima imali rezultat bodovanja 4 za oštećenje jednog ili više pojedinačnih organa/organskih sustava, osim za oči, uši, nos, grlo i grkljan.

Ukupno je 781 bolesnik randomiziran u omjeru 2:2:1 za primanje lijeka Gazyvaro i klorambucila, rituksimaba i klorambucila ili samo klorambucila. U stadiju 1a uspoređivana je kombinacija lijeka Gazyvaro i klorambucila s monoterapijom klorambucilom u 356 bolesnika, dok je u 2. stadiju Gazyvaro u kombinaciji s klorambucilom uspoređivan s kombinacijom rituksimaba i klorambucila u 663 bolesnika.

Većina je bolesnika Gazyvaro primila intravenski u početnoj dozi od 1000 mg primijenjenoj 1. dan, 8. dan i 15. dan prvog ciklusa liječenja. Kako bi se smanjila stopa s infuzijom povezanih reakcija u bolesnika, u plan ispitivanja uvedena je izmjena pa je 140 bolesnika prvu dozu lijeka Gazyvaro primilo tijekom 2 dana (1. dan [100 mg] i 2. dan [900 mg]) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). U svakom sljedećem ciklusu liječenja (2.-6. ciklus), bolesnici su primili 1000 mg lijeka Gazyvaro samo 1. dan. Klorambucil je primjenjivan peroralno u dozi od 0,5 mg/kg tjelesne težine 1. dan i 15. dan u svakom ciklusu liječenja (1.-6. ciklusa).

Demografski podaci i početne značajke bili su dobro ujednačeni u svim liječenim skupinama. Većina bolesnika bili su bijelci (95%) i muškarci (61%). Medijan dobi iznosio je 73 godine, a 44% bolesnika bilo je u dobi od 75 ili više godina. Na početku liječenja je 22% bolesnika imalo bolest stadija A prema Binetovoj klasifikaciji, njih 42% imalo je bolest stadija B, a njih 36% bolest stadija C.

Medijan rezultata bodovanja komorbiditeta iznosio je 8, a 76% bolesnika uključenih u ispitivanje imalo je rezultat bodovanja komorbiditeta veći od 6. Medijan procijenjenog CrCl iznosio je 62 ml/min, a 66% svih bolesnika imalo je CrCl < 70 ml/min. Četrdeset i dva posto bolesnika uključenih u ispitivanje imalo je i CrCl < 70 ml/min i rezultat bodovanja komorbiditeta > 6. Trideset i četiri posto bolesnika uključeno je u ispitivanje samo na temelju rezultata bodovanja za komorbiditeta, a 23% bolesnika uključeno je samo na temelju oštećenja funkcije bubrega.

Najčešće prijavljene istodobne bolesti (učestalost od 30% ili više) u organskim sustavima prema MedDRA klasifikaciji bile su: krvožilni poremećaji (73%), srčani poremećaji (46%), poremećaji probavnog sustava (38%), poremećaji metabolizma i prehrane (40%), poremećaji bubrega i mokraćnog sustava (38%), poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (33%).

Rezultati za djelotvornost u bolesnika s prethodno neliječenom kroničnom limfocitnom leukemijom sažeto su prikazani u Tablici 7. Kaplan-Meierove krivulje za preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) prikazane su na Slikama 1-4.

Tablica 7 Sažetak rezultata za djelotvornost iz ispitivanja BO21004/CLL11

	Stadij 1a		Stadij 2	
	klorambucil N=118	Gazyvaro + klorambucil N=238	rituksimab + klorambucil N=330	Gazyvaro + klorambucil N=333
	medijan vremena promatranja: 22,8 mjeseci ^g		medijan vremena promatranja: 18,7 mjeseci ^g	
Primarna mjera ishoda				
<i>PFS prema ocjeni ispitivača^a</i>				
Broj (%) bolesnika s događajem	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Medijan vremena do događaja (mjeseci)	11,1	26,7	15,2	26,7
Omjer hazarda (95% CI)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Ključne sekundarne mjere ishoda				
<i>PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva^a</i>				
Broj (%) bolesnika s događajem	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Medijan vremena do događaja (mjeseci)	11,2	27,2	14,9	26,7
Omjer hazarda (95% CI)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Stopa odgovora na kraju liječenja</i>				
Broj bolesnika uključenih u analizu	118	238	329	333
Bolesnici s odgovorom na liječenje (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Bolesnici bez odgovora na liječenje (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Razlika u stopi odgovora (95% CI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p-vrijednost (hi-kvadrat test)	< 0,0001		0,0001	
Broj bolesnika s potpunim odgovorom na liječenje ^c (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
<i>Molekularna remisija na kraju liječenja^d</i>				
Broj bolesnika uključenih u analizu	90	168	244	239
Negativan nalaz na MRD ^e (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
Pozitivan nalaz na MRD ^f (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
Razlika u stopama MRD-a (95% CI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
<i>Preživljenje bez događaja</i>				
Broj (%) bolesnika s događajem	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Medijan vremena do događaja (mjeseci)	10,8	26,1	14,3	26,1
Omjer hazarda (95% CI)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran ^b)	< 0,0001		< 0,0001	

	Stadij 1a		Stadij 2	
	klorambucil N=118	Gazyvaro + klorambucil N=238	rituksimab + klorambucil N=330	Gazyvaro + klorambucil N=333
	medijan vremena promatranja: 22,8 mjeseci ^g		medijan vremena promatranja: 18,7 mjeseci ^g	
Vrijeme do nove terapije protiv leukemije				
Broj (%) bolesnika s događajem	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Medijan vremena do događaja (mjeseci)	14,8	ND	30,8	ND
Omjer hazarda (95% CI)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran ^b)	< 0,0001		< 0,0018	
Ukupno preživljenje				
Broj (%) bolesnika s događajem	57 (48,3%)	93 (39,1%)	147 (44,5%)	121 (36,3%)
Medijan vremena do događaja (mjeseci)	66,7	ND	73,1	ND
Omjer hazarda (95% CI)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran ^b)	0,0196		0,0245	

PFS (engl. *progression-free survival*): preživljenje bez progresije bolesti; HR (engl. *hazard ratio*): omjer hazarda; CI (engl. *confidence intervals*): intervali pouzdanosti; MRD (engl. *minimal residual disease*): minimalna ostatna bolest, ND = nije dostignuto

^a Definira se kao vrijeme od randomizacije do prvog nastupa progresije, relapsa ili smrti zbog bilo kojeg uzroka prema ocjeni ispitivača

^b Stratificirano prema stadiju bolesti po Binetovoj klasifikaciji na početku ispitivanja

^c Uključuje 11 bolesnika u skupini koja je primala GClb koji su postigli potpuni odgovor, ali uz nepotpun oporavak koštane srži

^d Krv i koštana srž zajedno

^e Negativan nalaz na MRD definira se kao rezultat manji od 0,0001

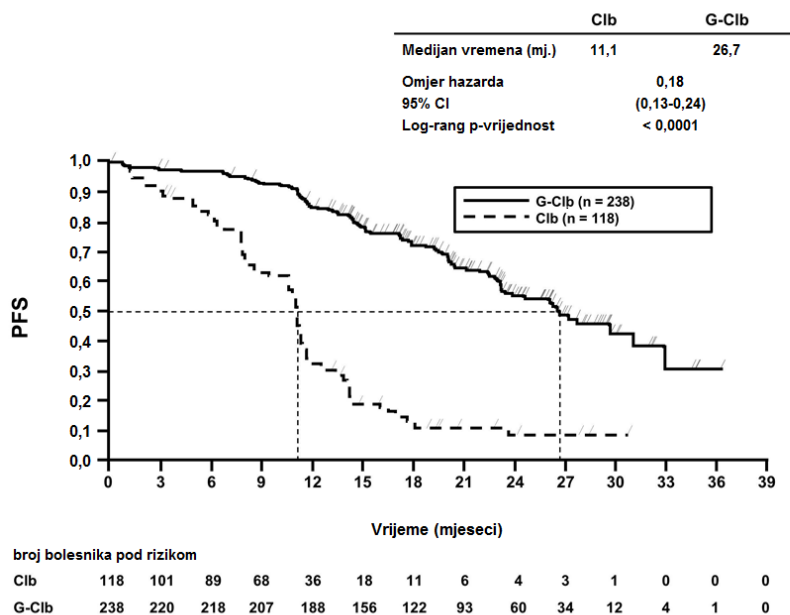
^f Uključuje bolesnike s pozitivnim nalazom na MRD i bolesnike čija je bolest progredirala ili koji su umrli prije završetka liječenja

^g Medijan vremena promatranja za ukupno preživljenje (OS) odgovara medijanu vremena promatranja od 62,5 mjeseci za stadij 1a, odnosno 59,4 mjeseca za stadij 2.

Rezultati analiza podskupina

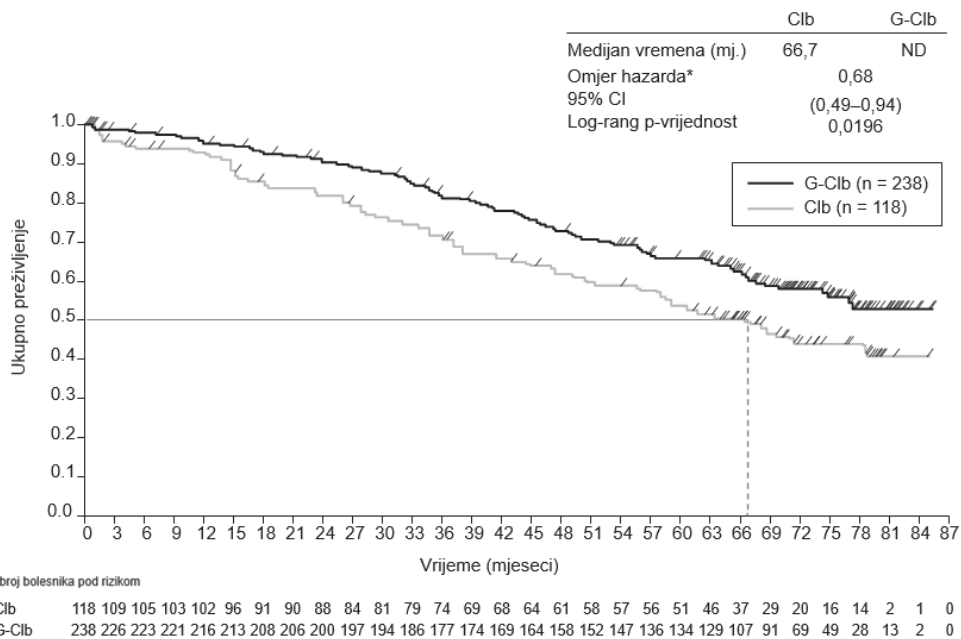
Rezultati analize preživljenja bez progresije bolesti (PFS) po podskupinama (tj. spol, dob, stadij bolesti prema Binetu, CrCl, CIRS rezultat, beta2-mikroglobulin, IGVH status, kromosomske abnormalnosti, početni broj limfocita) bili su u skladu s rezultatima zabilježenima u ukupnoj populaciji koju se namjeravalo liječiti (engl. *Intent-to-Treat*). U svim je podskupinama rizik od progresije bolesti ili smrti bio smanjen u skupini koja je primala GClb u odnosu na onu koja je primala RClb i onu koja je primala Clb, osim u podskupini bolesnika s delecijom 17p. U malenoj podskupini bolesnika koji su imali deleciju 17p primijećen je samo pozitivan trend u odnosu na Clb (HR=0,42, p=0,0892); nije primijećena dobit u usporedbi s RClb. U podskupinama se smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti kretalo u rasponu od 92% do 58% za GClb naspram Clb te od 72% do 29% za GClb naspram RClb.

Slika 1 Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u stadiju 1a prema ocjeni ispitivača u bolesnika s KLL-om (ispitivanje BO21004/CLL11)



CI, interval pouzdanosti; PFS, preživljenje bez progresije bolesti

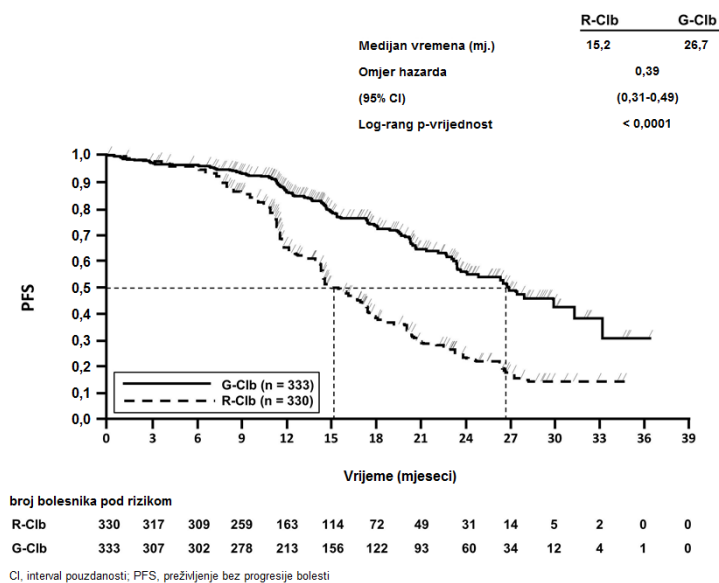
Slika 2 Kaplan-Meierova krivulja OS-a u stadiju 1a u bolesnika s KLL-om (ispitivanje BO21004/CLL11)



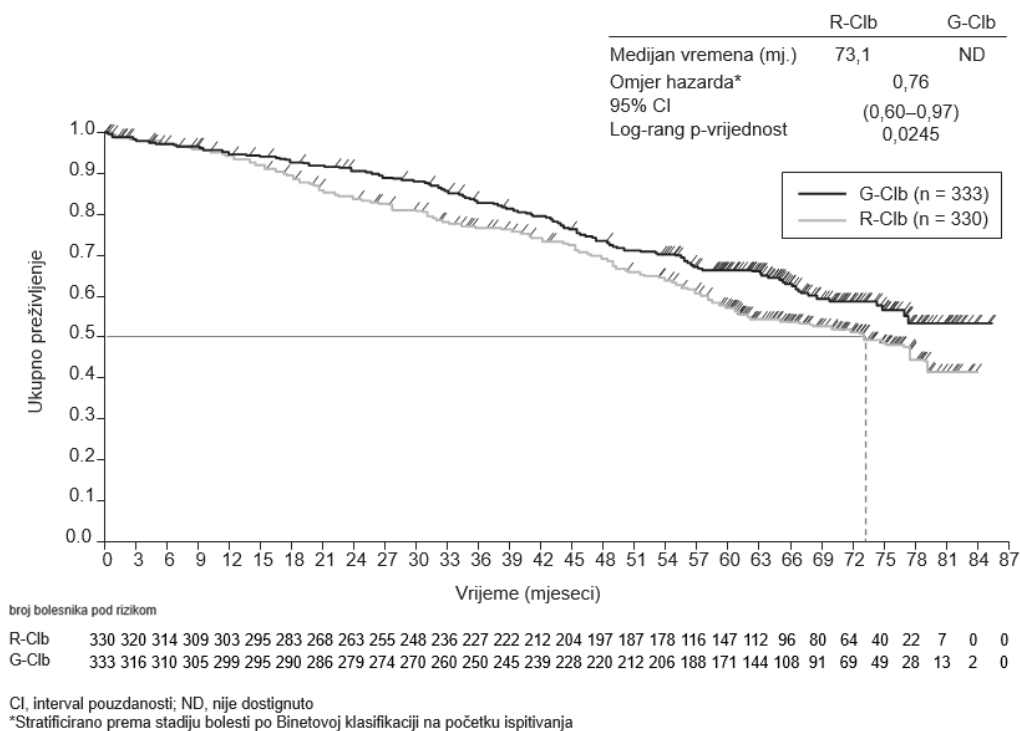
CI, interval pouzdanosti; ND, nije dostignuto

*Stratificirano prema stadiju bolesti po Binetovoj klasifikaciji na početku ispitivanja

Slika 3 Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u stadiju 2 prema ocjeni ispitivača u bolesnika s KLL-om (ispitivanje BO21004/CLL11)



Slika 4 Kaplan-Meierova krivulja OS-a u stadiju 2 u bolesnika s KLL-om (ispitivanje BO21004/CLL11)



Kvaliteta života

U upitnicima QLQC30 i QLQ-CLL-16, na koje su bolesnici odgovarali tijekom razdoblja liječenja, nisu primijećene značajne razlike niti na jednoj podljestvici. Podaci tijekom praćenja su ograničeni, osobito za skupinu liječenu samo klorambucilom. Međutim, do sada nisu identificirane primjetne razlike u kvaliteti života tijekom praćenja.

Ocjene kvalitete života vezane uz zdravlje, koje se posebno odnose na umor tijekom razdoblja liječenja, ne pokazuju statistički značajne razlike, što ukazuje na to da dodatak lijeka Gazyvaro liječenju klorambucilom ne povećava umor u bolesnika.

Folikularni limfom

Prethodno neliječen folikularni limfom (ispitivanje BO21223/GALLIUM)

U otvorenom, multicentričnom, randomiziranom kliničkom ispitivanju faze III (BO21223/GALLIUM) ocijenjena su 1202 bolesnika s prethodno neliječenim uznapredovalim FL-om gradusa 1 – 3a (bolest stadija II s velikom tumorskom masom [engl. *bulky disease*], bolest stadija III/IV). Bolesnici s FL-om gradusa 3b nisu bili uključeni u ispitivanje. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka Gazyvaro (n = 601 bolesnik) ili rituksimaba (n = 601 bolesnik) u kombinaciji s kemoterapijom (bendamustin, CHOP ili CVP), nakon čega je u bolesnika koji su ostvarili potpun ili djelomičan odgovor uslijedila terapija održavanja lijekom Gazyvaro ili rituksimabom.

Gazyvaro se primjenjivao intravenskom infuzijom u dozi od 1000 mg 1., 8. i 15. dan 1. ciklusa te 1. dan ostalih ciklusa. Ukupno je primijenjeno šest ciklusa lijeka Gazyvaro (svakih 28 dana) u kombinaciji sa šest ciklusa bendamustina, odnosno ukupno osam ciklusa lijeka Gazyvaro (svakih 21 dan) u kombinaciji sa šest ciklusa protokola CHOP ili osam ciklusa protokola CVP. Gazyvaro se primjenjivao prije kemoterapije. Bendamustin se primjenjivao intravenski 1. i 2. dan u svim ciklusima liječenja (1. – 6. ciklus) u dozi od 90 mg/m²/dan kada se primjenjivao u kombinaciji s lijekom Gazyvaro. Primjenjivalo se standardno doziranje za protokole CHOP i CVP. Nakon 6. – 8. ciklusa u kombinaciji s kemoterapijom, bolesnici koji su odgovorili na liječenje primali su terapiju održavanja lijekom Gazyvaro svaka 2 mjeseca do progresije bolesti ili tijekom najviše 2 godine.

Demografski podaci i početne značajke populacije bolesnika bili su dobro ujednačeni u svim liječenim skupinama; medijan dobi iznosio je 59 godina; 81% bolesnika bili su bijelci, a 53% žene; 79% bolesnika imalo je rezultat ≥ 2 prema Međunarodnom prognostičkom indeksu za folikularni limfom (engl. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*, FLIPI); 7% bolesnika imalo je bolest stadija II (s velikom tumorskom masom), 35% bolest stadija III, 57% bolest stadija IV; 44% imalo je veliku tumorsku masu (> 7 cm), 34% bolesnika imalo je najmanje jedan B-simptom na početku ispitivanja, a njih 97% imalo je početni funkcionalni ECOG status 0 – 1. Pedeset i sedam posto (57%) bolesnika primalo je bendamustin, 33% protokol CHOP, a 10% protokol CVP.

Rezultati za djelotvornost u bolesnika s prethodno neliječenim FL-om sažeto su prikazani u Tablici 8. Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti (PFS) prikazane su na Slici 5.

Tablica 8 Sažetak rezultata za djelotvornost u bolesnika s prethodno neliječenim FL-om iz ispitivanja BO21223/GALLIUM

	Rituksimab + kemoterapija, nakon čega slijedi terapija održavanja rituksimabom N=601	Gazyvaro + kemoterapija, nakon čega slijedi terapija održavanja lijekom Gazyvaro N=601
	Medijan vremena promatranja: 34 mjeseca	Medijan vremena promatranja: 35 mjeseci
Primarna mjera ishoda		
PFS prema ocjeni ispitivača[§]		
Broj (%) bolesnika s događajem	144 (24,0%)	101 (16,8%)
HR [95% CI]	0,66 [0,51; 0,85]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran*)	0,0012	
Procijenjeni 3-godišnji PFS [95% CI]	73,3 [68,8; 77,2]	80,0 [75,9; 83,6]

	Rituksimab + kemoterapija, nakon čega slijedi terapija održavanja rituksimabom N=601	Gazyvaro + kemoterapija, nakon čega slijedi terapija održavanja lijekom Gazyvaro N=601
Ključne mjere ishoda		
PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva		
Broj (%) bolesnika s događajem	125 (20,8%)	93 (15,5%)
HR [95% CI]	0,71 [0,54; 0,93]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran*)	0,0138	
Vrijeme do sljedeće terapije za liječenje limfoma[#]		
Broj (%) bolesnika s događajem	111 (18,5%)	80 (13,3%)
HR [95% CI]	0,68 [0,51; 0,91]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran*)	0,0094	
Ukupno preživljenje[#]		
Broj (%) bolesnika s događajem	46 (7,7%)	35 (5,8%)
HR [95% CI]	0,75 [0,49; 1,17] [¶]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran*)	0,21 [¶]	
Stopa ukupnog odgovora** na kraju uvodnog liječenja[‡] (prema ocjeni ispitivača, CT)[#]		
Bolesnici s odgovorom (%) (CR, PR)	522 (86,9%)	532 (88,5%)
Razlika u stopi odgovora (%) [95% CI]	1,7% [-2,1%; 5,5%]	
p-vrijednost (Cochran-Mantel-Haenszelov test)	0,33	
Potpun odgovor (CR)	143 (23,8%)	117 (19,5%)
Djelomičan odgovor (PR)	379 (63,1%)	415 (69,1%)

PFS: preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*); HR: omjer hazarda (engl. *hazard ratio*); CI: interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); CR: potpun odgovor (engl. *complete response*); PR: djelomičan odgovor (engl. *partial response*)

* Stratifikacijski čimbenici bili su kemoterapijski protokol, skupina rizika kod folikularnog limfoma prema FLIPI indeksu, geografska regija

§ Razina značajnosti pri ovoj interim analizi djelotvornosti: 0,012

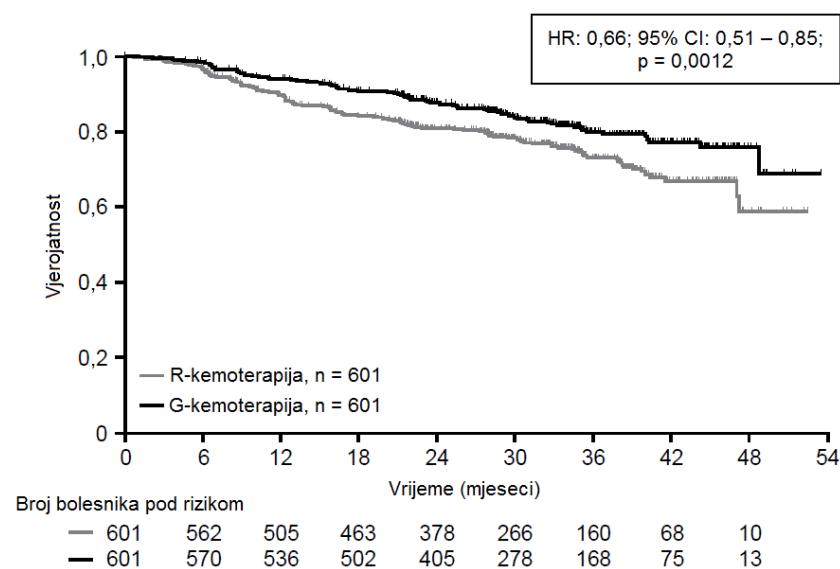
[¶] Podaci još nisu zreli. Medijan nije bio dostignut u trenutku analize

[#] nije prilagođeno za multiplicitet

**Ocijenjeno prema modificiranim Chesonovim kriterijima iz 2007.

[‡] Kraj uvodnog liječenja = kraj razdoblja uvodnog liječenja, ne uključuje monoterapiju održavanja

Slika 5 Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema ocjeni ispitivača u bolesnika s prethodno neliječenim FL-om (ispitivanje BO21223/GALLIUM)



R-kemoterapija: rituksimab plus kemoterapija, G-kemoterapija: Gazyvaro plus kemoterapija, HR: omjer hazarda, CI: interval pouzdanosti

Rezultati analiza podskupina

Rezultati analiza podskupina (koji nisu prilagođeni za multiplicitet) u načelu su bili sukladni rezultatima zabilježenima u populaciji s FL-om, što govori u prilog robusnosti cjelokupnog rezultata. Ocjenjivale su se podskupine prema međunarodnom prognostičkom indeksu (engl. *International Prognostic Index*, IPI), indeksu FLIPI, velikoj tumorskoj masi, B-simptomima na početku ispitivanja, stadiju prema Ann Arbor klasifikaciji i početnom ECOG statusu. Među bolesnicima kojima je FLIPI indeks iznosio 0 – 1 (nizak rizik) nije opažena razlika između primjene lijeka Gazyvaro plus kemoterapije i rituksimaba plus kemoterapije (HR za PFS prema ocjeni ispitivača: 1,17 [95% CI: 0,63; 2,19, 40 događaja PFS-a]). Tu je podskupinu činilo 21% (253/1202) populacije s FL-om predviđene za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT) i u njoj je zabilježeno 16,3% (40/245) događaja PFS-a. Uz to, rezultati eksploracijskih analiza PFS-a prema podskupinama kod svih kemoterapijskih protokola (bendamustin, CHOP i CVP) bili su sukladni rezultatima zabilježenima u populaciji liječenoj lijekom Gazyvaro plus kemoterapijom. Opaženi omjeri hazarda prema kemoterapijskoj podskupini bili su sljedeći: CHOP (n = 398): HR 0,77 (95% CI: 0,50 – 1,20); CVP (n = 118): HR 0,63 (95% CI: 0,32 – 1,21); bendamustin (n = 686): HR 0,61 (95% CI: 0,43 – 0,86).

Ishodi koje su prijavili bolesnici

Na temelju upitnika za funkcionalnu procjenu terapije za limfom (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma*, FACT –Lym), koji se ispunjavao tijekom razdoblja liječenja i praćenja, utvrđeno je da su bolesnici u obje liječene skupine doživjeli klinički značajno poboljšanje simptoma povezanih s limfomom, koje se definiralo kao povećanje početnog rezultata na podljestvici za ocjenu limfoma za ≥ 3 boda, povećanje početnog rezultata indeksa ishoda ispitivanja (engl. *Trial Outcome Index*, TOI) iz upitnika FACT-Lym za ≥ 6 bodova i povećanje početnog ukupnog rezultata upitnika FACT-Lym za ≥ 7 bodova. Rezultati za korisnost prema upitniku EQ-5D bili su slični na početku ispitivanja, tijekom liječenja i tijekom praćenja. Nisu primijećene značajne razlike između skupina s obzirom na kvalitetu života vezanu uz zdravlje i mjerila zdravstvenog statusa.

Zbog otvorenog dizajna ispitivanja ishode koje su prijavili bolesnici potrebno je tumačiti uz oprez.

Bolesnici s folikularnim limfomom koji nisu odgovorili na liječenje rituksimabom ili protokolom koji sadrži rituksimab, ili su doživjeli progresiju tijekom ili do 6 mjeseci nakon takvog liječenja (ispitivanje GAO4753g/GADOLIN).

U otvorenom, multicentričnom, randomiziranom kliničkom ispitivanju faze III (GAO4753g/GADOLIN) ocijenjeno je 396 bolesnika s iNHL-om koji nisu odgovorili na liječenje ili su doživjeli progresiju unutar 6 mjeseci nakon posljednje doze rituksimaba ili protokola koji je sadržavao rituksimab (uključujući monoterapiju rituksimabom u sklopu uvodnog liječenja ili terapije održavanja). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje samo bendamustina (B) (n = 202) ili lijeka Gazyvaro u kombinaciji s bendamustinom (G+B) (n = 194) tijekom 6 ciklusa, od kojih je svaki trajao 28 dana. Bolesnici u skupini liječenoj kombinacijom G+B koji nisu doživjeli progresiju bolesti (tj. bolesnici s potpunim odgovorom [CR], djelomičnim odgovorom [PR] ili stabilnom bolešću [engl. *stable disease*, SD]) na kraju razdoblja uvodnog liječenja, nastavili su primati Gazyvaro kao terapiju održavanja jedanput svaka dva mjeseca tijekom dvije godine ili do progresije bolesti (što god je nastupilo ranije). Bolesnici su bili stratificirani prema regiji, podtipu iNHL-a (folikularni ili nefolikularni), tipu refraktornosti na rituksimab (je li bolest bila refraktorna na prethodno liječenje rituksimabom u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom) te broju prethodnih terapija (≤ 2 naspram > 2).

Demografski podaci i početne značajke bili su dobro ujednačeni u svim liječenim skupinama (medijan dobi iznosio je 63 godine, većina bolesnika bili su bijelci [88%] i muškarci [58%]). Većina bolesnika imala je folikularni limfom (81%). Medijan vremena od početne dijagnoze bio je 3 godine, a medijan broja prethodnih terapija iznosio je 2 (raspon: 1 – 10); 44% bolesnika prethodno je primilo 1 terapiju, a njih 34% prethodno je primilo 2 terapije.

Gazyvaro se primjenjivao intravenskom infuzijom u dozi od 1000 mg 1., 8. i 15. dan 1. ciklusa, 1. dan 2. – 6. ciklusa, te u bolesnika bez progresije bolesti jedanput svaka dva mjeseca tijekom dvije godine ili do progresije bolesti (što god je nastupilo ranije). Bendamustin se primjenjivao intravenski 1. i 2. dan u svim ciklusima liječenja (1. – 6. ciklus), u dozi od 90 mg/m²/dan kada se primjenjivao u kombinaciji s lijekom Gazyvaro ili u dozi od 120 mg/m²/dan kada se primjenjivao samostalno. Svih šest ciklusa liječenja primilo je 79,4% bolesnika liječenih kombinacijom G+B, u usporedbi sa 66,7% bolesnika u skupini koja je primala samo B.

Primarna analiza utemeljena na ocjenama neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva pokazala je statistički značajno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti za 45% u bolesnika s iNHL-om liječenih kombinacijom G+B, nakon koje je uslijedila terapija održavanja lijekom Gazyvaro, u odnosu na bolesnike koji su primali samo bendamustin. Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti primijećeno u populaciji bolesnika s iNHL-om temelji se na podskupini bolesnika s FL-om.

Većina bolesnika u ispitivanju GAO4753g imala je FL (81,1%). Rezultati za djelotvornost u populaciji s FL-om iz primarne analize prikazani su u Tablici 9 te na Slikama 6 i 8. Limfom marginalne zone (engl. *marginal zone lymphoma*, MZL) imalo je 11,6% bolesnika, dok je njih 7,1% imalo limfom malih limfocita (engl. *small lymphocytic lymphoma*, SLL). HR za PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva u populaciji bolesnika s nefolikularnim limfomom iznosio je 0,94 [95% CI: 0,49; 1,90]. Nije bilo moguće donijeti definitivne zaključke o djelotvornosti u subpopulacijama bolesnika s MZL-om i SLL-om.

Medijan vremena promatranja u trenutku završne analize iznosio je 45,9 mjeseci (raspon: 0 - 100,9 mjeseci) za bolesnike s FL-om u skupini koja je primala samo bendamustin te 57,3 mjeseca (raspon: 0,4 - 97,6 mjeseci) za bolesnike u skupini koja je primala G+B, što je dodatnih 25,6 mjeseci i 35,2 mjeseca medijana praćenja u skupini koja je primala samo bendamustin odnosno onoj koja je primala G+B u odnosu na primarnu analizu. U završnoj su se analizi prijavljivale samo mjere ishoda prema ocjeni ispitivača, jer se ocjene neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva više nisu provodile. Sveukupno su rezultati za djelotvornost prema ocjeni ispitivača bili u skladu s onima opaženima u primarnoj analizi. Ukupno preživljenje (OS) u bolesnika s FL-om bilo je stabilno tijekom duljeg praćenja (vidjeti Sliku 7); HR za rizik od smrti iznosio je 0,71 (95% CI: 0,51; 0,98).

Tablica 9 Sažetak rezultata primarne analize djelotvornosti u bolesnika s FL-om[#] iz ispitivanja GAO4753g/GADOLIN

	Bendamustin N=166	Gazyvaro + bendamustin nakon čega slijedi terapija održavanja lijekom Gazyvaro N= 155
	Medijan vremena promatranja: 20 mjeseci	Medijan vremena promatranja: 22 mjeseca
Primarna mjera ishoda u populaciji s FL-om PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva		
Broj (%) bolesnika s događajem	90 (54,2%)	54 (34,8%)
Medijan vremena do događaja (mjeseci, 95% CI)	13,8 (11,4; 16,2)	ND (22,5;-)
HR (95% CI)	0,48 (0,34; 0,68)	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran*)	< 0,0001	
Sekundarne mjere ishoda PFS prema ocjeni ispitivača		
Broj (%) bolesnika s događajem	102 (61,4%)	62 (40,0%)
Medijan vremena do događaja (mjeseci, 95% CI)	13,7 (11,0; 15,5)	29,2 (17,5;-)
HR (95% CI)	0,48 (0,35; 0,67)	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran*)	< 0,0001	
Najbolji ukupan odgovor (prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva)[§]		
Broj bolesnika uključenih u analizu	161	153
Bolesnici s odgovorom na liječenje (%) (CR/PR)	124 (77,0%)	122 (79,7%)
Razlika u stopi odgovora (95% CI)	2,72 (-6,74; 12,18)	
p-vrijednost (Cochran-Mantel-Haenszelov test)	0,6142	
Bolesnici s potpunim odgovorom na liječenje (%)	31 (19,3%)	24 (15,7%)
Bolesnici s djelomičnim odgovorom na liječenje (%)	93 (57,8%)	98 (64,1%)
Stabilna bolest (%)	18 (11,2%)	13 (8,5%)
Trajanje odgovora (prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva)		
Broj bolesnika uključenih u analizu	127	122
Broj (%) bolesnika s događajem	74 (58,3%)	36 (29,5%)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95% CI)	11,9 (8,8; 13,6)	ND (25,4;-)
HR (95% CI)	0,36 (0,24; 0,54)	

	Bendamustin N=166	Gazyvaro + bendamustin nakon čega slijedi terapija održavanja lijekom Gazyvaro N= 155
	Medijan vremena promatranja: 20 mjeseci	Medijan vremena promatranja: 22 mjeseca
Ukupno preživljenje (podaci još nisu zreli)		
Broj (%) bolesnika s događajem	36 (21,7%)	25 (16,1%)
Medijan vremena do događaja (mjeseci)	ND	ND
HR (95% CI)	0,71 (0,43; 1,19)	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran*)	0,1976	

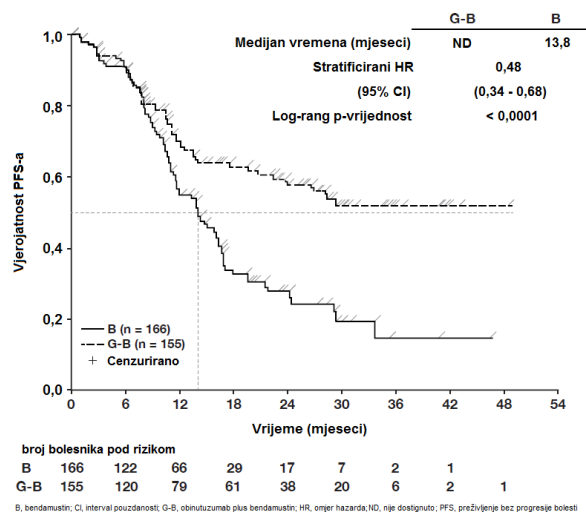
PFS: preživljenje bez progresije bolesti; HR: omjer hazarda; CI: interval pouzdanosti; ND = nije dostignuto

#Bolesnici s FL-om koji nisu odgovorili na liječenje rituksimabom ili protokolom koji sadrži rituksimab, ili su doživjeli progresiju tijekom ili do 6 mjeseci nakon takvog liječenja

*Stratifikacijski čimbenici za analizu bili su refraktornost (refraktorni na monoterapiju rituksimabom naspram refraktornih na rituksimab + kemoterapiju) i prethodne terapije (≤ 2 naspram > 2). Folikularni versus nefolikularni limfom također je bio stratifikacijski čimbenik u ispitivanju, ali taj čimbenik nije primjenjiv na analizu podskupine bolesnika s FL-om.

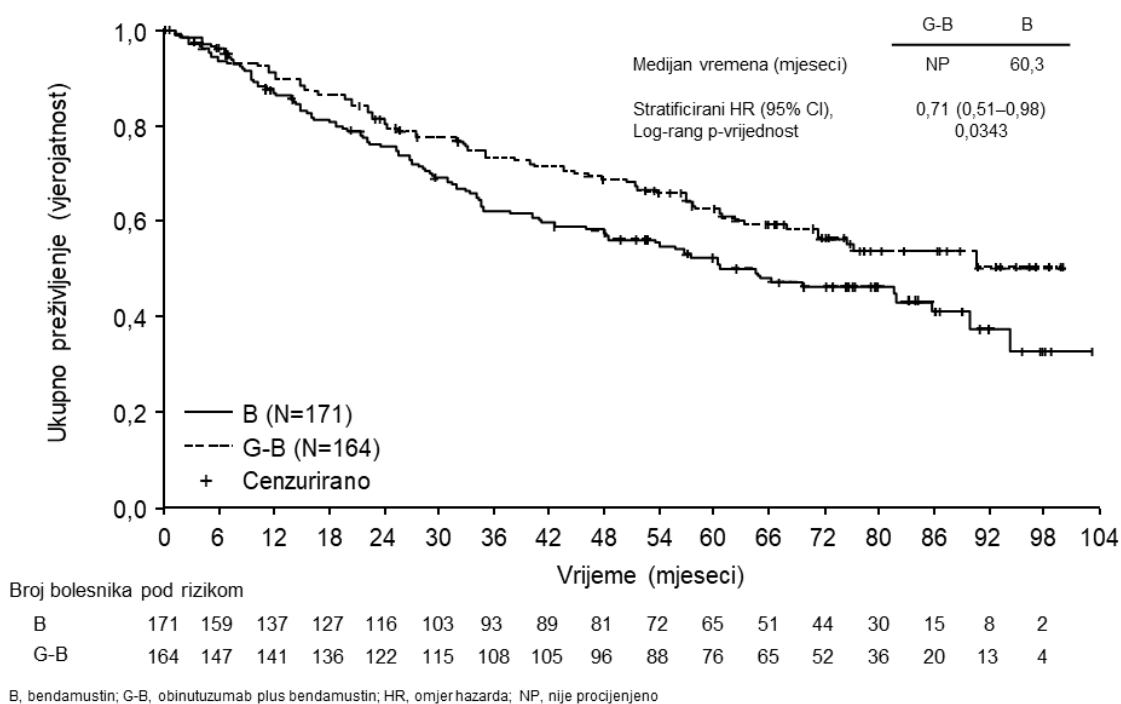
§ Najbolji odgovor unutar 12 mjeseci od početka liječenja

Slika 6 Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u bolesnika s FL-om[#] prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (ispitivanje GAO4753g/GADOLIN)



#Bolesnici s FL-om koji nisu odgovorili na liječenje rituksimabom ili protokolom koji sadrži rituksimab, ili su doživjeli progresiju tijekom ili do 6 mjeseci nakon takvog liječenja

Slika 7 Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u bolesnika s FL-om u trenutku završne analize (ispitivanje GAO4753g/GADOLIN)



Rezultati analiza podskupina

Rezultati analiza podskupina u načelu su bili sukladni rezultatima zabilježenima u populaciji s FL-om, što govori u prilog robusnosti cjelokupnog rezultata.

Slika 8 PFS po podskupinama bolesnika s FL-om prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (ispitivanje GAO4753g/GADOLIN)**

Početni čimbenici	Ukupno n	B (n = 166)		G-B (n = 155)		HR	95% Wald CI	U korist G-B B	
		n	Događaji	1-god. K-M stopa	n				Događaji
Svi bolesnici	321	166	90	54,888	155	54	69,219	0,49 (0,35; 0,68)	
Spol									
Muški	180	95	47	55,028	85	28	72,507	0,49 (0,30; 0,78)	
Ženski	141	71	43	54,593	70	26	65,083	0,50 (0,31; 0,82)	
Velika tumorska masa (≥ 6 cm)									
Da	107	58	33	53,774	49	17	69,568	0,51 (0,28; 0,91)	
Ne	212	106	57	55,515	106	37	69,113	0,48 (0,32; 0,74)	
B simptomi (≥ 1) na početku									
Da	47	27	16	54,444	20	7	68,177	0,55 (0,22; 1,34)	
Ne	271	137	73	55,366	134	47	69,376	0,49 (0,34; 0,70)	
Početni ECOG									
0 – 1	304	157	85	55,820	147	50	70,512	0,47 (0,33; 0,67)	
2	15	7	4	41,667	8	4	50,000	1,02 (0,25; 4,17)	
Broj prethodnih terapija									
≤ 2	255	130	74	55,100	125	41	69,826	0,43 (0,29; 0,63)	
> 2	66	36	16	54,092	30	13	65,660	0,82 (0,39; 1,72)	
Bolest refraktorna na									
R-mono.	64	39	20	63,982	25	8	82,143	0,34 (0,15; 0,80)	
R-kemo. kao uvodno liječenje	120	64	34	48,448	56	20	72,098	0,50 (0,28; 0,87)	
R-održ. nakon uvodne kemoterapije	133	62	35	56,561	71	26	60,648	0,58 (0,35; 0,97)	
Dvostruko refraktorni status									
Da	252	133	73	51,224	119	42	67,441	0,51 (0,34; 0,74)	
Ne	69	33	17	69,156	36	12	74,829	0,43 (0,20; 0,91)	

Prikazan je nestratificirani HR. Os X s logaritamskom ljestvicom.

B: bendamustin; kemo.: kemoterapija; CI: interval pouzdanosti; ECOG: Eastern Cooperative oncology Group;

G-B: obinituzumab plus bendamustin; HR: omjer hazarda; K-M: Kaplan-Meier; R-kemo.: rituksimab plus kemoterapija;

R-održ.: terapija održavanja rituksimabom; R-mono.: monoterapija rituksimabom

*Unaprijed specificirane analize provedene u ITT populaciji ponovljene su i u populaciji oboljelih od FL-a; analiza dvostruko refraktornog statusa (tj. izostanak odgovora na liječenje ili progresija bolesti tijekom liječenja ili unutar 6 mjeseci nakon primjene posljednje doze protokola utemeljenog na alkilirajućem lijeku) bila je eksploracijska.

‡Bolesnici s FL-om koji nisu odgovorili na liječenje rituksimabom ili protokolom koji sadrži rituksimab, ili su doživjeli progresiju tijekom ili do 6 mjeseci nakon takvog liječenja

Ishodi koje su prijavili bolesnici

Zbog otvorenog dizajna ispitivanja ishode koje su prijavili bolesnici potrebno je tumačiti uz oprez. Na temelju upitnika FACT –Lym i rezultata na ocjenskoj ljestvici iz upitnika EQ-5D tijekom razdoblja liječenja i praćenja, utvrđeno je da se kvaliteta života vezana uz zdravlje načelno održala u ključnom ispitivanju, bez značajne razlike između skupina. Međutim, u bolesnika s FL-om je dodavanje lijeka Gazyvaro bendamustinu produljilo vrijeme do pogoršanja kvalitete života vezane uz zdravlje, mjerene indeksom ishoda ispitivanja (TOI) iz upitnika FACT-Lym, za 2,2 mjeseca (medijan: 5,6 mjeseci uz bendamustin naspram 7,8 mjeseci uz G+B; HR = 0,83; 95% CI: 0,60; 1,13).

Imunogenost

Rezultati testova imunogenosti uvelike ovise o nekoliko čimbenika, uključujući osjetljivost i specifičnost testa, metodologiju testiranja, robusnost testa s obzirom na količinu lijeka Gazyvaro u cirkulaciji, rukovanje uzorcima, vrijeme prikupljanja uzoraka, istodobnu primjenu drugih lijekova i osnovnu bolest. Zbog toga usporedba incidencije protutijela na Gazyvaro s incidencijom protutijela na druge lijekove može dovesti do krivih zaključaka.

U ključnom ispitivanju BO21004/CLL11 bolesnici s KLL-om testirani su u više navrata kako bi se utvrdila prisutnost protutijela na lijek Gazyvaro. Među bolesnicima liječenima lijekom Gazyvaro, 8 od 140 bolesnika u randomiziranoj fazi i 2 od 6 bolesnika u uvodnoj fazi imalo je pozitivan nalaz testa na protutijela na lijek nakon 12 mjeseci praćenja. Niti jedan od tih bolesnika nije imao anafilaktičku reakciju ni reakciju preosjetljivosti koja bi se smatrala povezanom s protutijelima na lijek, niti su protutijela na lijek utjecala na klinički odgovor.

U bolesnika s iNHL-om liječenih u ispitivanju GAO4753g/GADOLIN nisu pronađena humana antihumana protutijela (engl. *human anti-human antibodies*, HAHA) nakon početka liječenja. U ispitivanju BO21223/GALLIUM, 1/565 bolesnika (0,2% bolesnika u kojih je provedena ocjena nakon početka liječenja) razvio je HAHA nakon završetka uvodnog liječenja. Iako klinički značaj HAHA nije poznat, ne može se isključiti moguća korelacija između HAHA i kliničkog tijeka bolesti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Gazyvaro u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju KLL-a i FL-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Razvijen je populacijski farmakokinetički model za analizu farmakokinetičkih podataka prikupljenih u 469 bolesnika s iNHL-om, 342 bolesnika s KLL-om i 130 bolesnika s difuznim B-velikostaničnim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) koji su u ispitivanjima faze I, faze II i faze III primili obinutuzumab samostalno ili u kombinaciji s kemoterapijom.

Apsorpcija

Obinutuzumab se primjenjuje intravenski pa apsorpcija nije primjenjiva. Nisu provedena ispitivanja drugih putova primjene. Populacijski farmakokinetički model pokazao je da je nakon infuzije koju su bolesnici s KLL-om primili 1. dan 6. ciklusa procijenjeni medijan vrijednosti C_{max} iznosio 465,7 $\mu\text{g/ml}$, a $AUC(\tau)$ 8961 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$, dok je u bolesnika s iNHL-om procijenjeni medijan vrijednosti C_{max} iznosio 539,3 $\mu\text{g/ml}$, a $AUC(\tau)$ 10 956 $\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, volumen distribucije središnjeg odjeljka (2,98 l u bolesnika s KLL-om i 2,97 l u bolesnika s iNHL-om) bio je približno jednak volumenu seruma, što pokazuje da je distribucija uvelike ograničena na plazmu i intersticijsku tekućinu.

Biotransformacija

Nisu provedena izravna ispitivanja metabolizma obinutuzumaba. Protutijela se uglavnom uklanjaju katabolizmom.

Eliminacija

Klirens obinutuzumaba iznosio je približno 0,11 l/dan u bolesnika s KLL-om te 0,08 l/dan u bolesnika s iNHL-om, uz medijan poluvijeka eliminacije od 26,4 dana u bolesnika s KLL-om i 36,8 dana u bolesnika s iNHL-om. Eliminacija obinutuzumaba odvija se dvama paralelnim putovima koji opisuju klirens, linearni klirens i nelinearni klirens koji se mijenja kao funkcija vremena. Tijekom početnog liječenja dominantan je nelinearni klirens koji se mijenja s vremenom i stoga on predstavlja glavni put klirensa. S nastavkom liječenja, učinak tog puta sve je manji i dominantan postaje put linearnog klirensa. To ukazuje na raspoloživost lijeka ovisnu o vezanju za ciljno mjesto (engl. *target mediated drug disposition*, TMDD), kod koje početna velika količina CD20 stanica uzrokuje brzo uklanjanje obinutuzumaba iz cirkulacije. Međutim, nakon što se većina CD20 stanica veže za obinutuzumab, učinak TMDD-a na farmakokinetiku je minimiziran.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da je spol kovarijanta zaslužna za jedan dio varijabilnosti među bolesnicima. Naime, u muškaraca je klirens u stanju dinamičke ravnoteže (CL_{ss}) bio 22% veći, a volumen distribucije 19% veći nego u žena. Međutim, rezultati populacijske analize pokazali su da razlike u izloženosti nisu značajne (procijenjeni medijan AUC-a odnosno C_{max} u 6. ciklusu liječenja bolesnika s KLL-om iznosio je 11 282 µg•d/ml odnosno 578,9 µg/ml u žena te 8451 µg•d/ml odnosno 432,5 µg/ml u muškaraca, dok su AUC odnosno C_{max} u bolesnika s iNHL-om iznosili 13 172 µg•d/ml odnosno 635,7 µg/ml u žena te 9769 µg•d/ml odnosno 481,3 µg/ml u muškaraca), što znači da nema potrebe za prilagođavanjem doze na temelju spola.

Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza obinutuzumaba pokazala je da dob ne utječe na farmakokinetiku obinutuzumaba. Nije primijećena značajna razlika u farmakokinetici obinutuzumaba između bolesnika < 65 godina (n = 375), bolesnika u dobi između 65 i 75 godina (n = 265) i bolesnika > 75 godina (n = 171).

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenila farmakokinetika obinutuzumaba u pedijatrijskih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Populacijska farmakokinetička analiza obinutuzumaba pokazala je da klirens kreatinina ne utječe na farmakokinetiku obinutuzumaba. Farmakokinetika obinutuzumaba u bolesnika s blagim klirensom kreatinina [CrCl] 50-89 ml/min, n=464) ili umjerenim (CrCl 30-49 ml/min, n=106) oštećenjem funkcije bubrega bila je slična onoj u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (CrCl ≥ 90 ml/min, n=383). Farmakokinetički podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 15-29 ml/min) su ograničeni (n=8), pa nisu moguće preporuke o doziranju.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena istraživanja kojima bi se utvrdio kancerogeni potencijal obinutuzumaba.

Nisu provedena posebna istraživanja na životinjama kojima bi se ocijenio utjecaj obinutuzumaba na plodnost. U istraživanjima toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima obinutuzumab nije štetno utjecao na reproduktivne organe mužjaka ni ženki.

Prošireno istraživanje toksičnih učinaka na prenatalni i postnatalni razvoj u skotnih ženki makaki majmuna nije ukazalo na teratogene učinke. Međutim, primjena obinutuzumaba jedanput na tjedan od 20. dana nakon parenja do okota dovela je do potpune delecije B stanica u mladunčadi majmuna kada je obinutuzumab primjenjivan u tjednim intravenskim dozama od 25 i 50 mg/kg (izloženost 2-5 puta veća od kliničke izloženosti na temelju C_{max} i AUC-a). Izloženost mladunčadi 28 dana nakon okota pokazuje da obinutuzumab može proći kroz krvno-placentarnu barijeru. Koncentracije u serumu mladunčadi 28 dana nakon okota bile su unutar raspona koncentracija primijećenih u serumu majke, dok su istoga dana koncentracije u mlijeku bile jako niske (manje od 0,5% odgovarajućih razina u serumu majke), što ukazuje na to da je do izloženosti mladunčadi moralo doći *in utero*. U mladunčadi se broj B stanica normalizirao, a imunološka funkcija ponovno uspostavila unutar 6 mjeseci nakon okota.

U 26-tjednom istraživanju na makaki majmunima primijećene su reakcije preosjetljivosti, koje su pripisane prepoznavanju humaniziranog protutijela kao stranog tijela u organizmu makaki majmuna (izloženost 0,7-6 puta veća od kliničke izloženosti na temelju C_{max} i AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene tjednih doza od 5, 25 i 50 mg/kg). Nalazi su uključivali akutne anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije te povećanu prevalenciju sistemske upale i infiltrata, što odgovara reakcijama preosjetljivosti posredovanim imunološkim kompleksima, poput arteritisa/periarteritisa, glomerulonefritisa te upale seroznih ovojnica/adventicije. Te su reakcije tijekom razdoblja doziranja i oporavka dovele do neplaniranog usmrćivanja 6/36 životinja kojima je primjenjivan obinutuzumab; spomenute promjene bile su djelomično reverzibilne. U ljudi nije primijećena toksičnost za bubrege koja bi bila posljedica primjene obinutuzumaba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Histidin
Histidinklorid hidrat
trehaloza dihidrat
poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine.

Nakon razrjeđivanja

Nakon razrjeđivanja, dokazane su kemijska i fizička stabilnost u otopini za injekciju 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida pri koncentracijama od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, a nakon toga još 48 sati (uključujući vrijeme infuzije) na temperaturi $\leq 30^\circ\text{C}$.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljena otopina za infuziju mora odmah biti primijenjena. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C-8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

40 ml koncentrata u bočici od 50 ml (bezbojno staklo tipa I) s čepom (butilna guma). Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za razrjeđivanje

Gazyvaro mora pripremiti zdravstveni radnik primjenom aseptičke tehnike. Nemojte tresti bočicu.

2. – 6. ciklus kod KLL-a te svi ciklusi kod FL-a

Izvučite 40 ml koncentrata iz bočice i razrijedite ga u infuzijskim vrećicama od polivinilklorida (PVC) ili od poliolefina koje ne sadrže PVC, u kojima se nalazi otopina za injekcije 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida.

Samo KLL – 1. ciklus

Kako bi se mogle razlikovati dvije infuzijske vrećice kojima se primjenjuje prva doza od 1000 mg, preporučuje se upotrijebiti vrećice različitih veličina kako bi se doza od 100 mg namijenjena za primjenu 1. dan 1. ciklusa mogla razlikovati od doze od 900 mg namijenjene za primjenu 1. dan 1. ciklusa (nastavak) ili 2. dan 1. ciklusa. Da biste pripremili 2 infuzijske vrećice, izvučite 40 ml koncentrata iz bočice i razrijedite 4 ml u 100-mililitarskoj infuzijskoj vrećici od PVC-a ili poliolefina koja ne sadrži PVC, a preostalih 36 ml dodajte u 250-mililitarsku infuzijsku vrećicu od PVC-a ili poliolefina koja ne sadrži PVC, u kojima se nalazi otopina za injekciju 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida. Jasno označite svaku infuzijsku vrećicu. Uvjete čuvanja infuzijskih vrećica vidjeti u dijelu 6.3.

Doza lijeka Gazyvaro za primjenu	Potrebna količina koncentrata lijeka Gazyvaro	Veličina infuzijske vrećice od PVC-a ili vrećice od poliolefina koja ne sadrži PVC
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Ne smijete koristiti druge otopine za razrjeđivanje poput otopine glukoze (5%) (vidjeti dio 6.2).

Da biste pomiješali otopinu, vrećicu treba nježno preokrenuti kako bi se izbjeglo prekomjerno pjenjenje. Razrijedena otopina se ne smije tresti niti zamrzavati.

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdila moguća prisutnost čestica ili promjena boje.

Nisu primijećene inkompatibilnosti između lijeka Gazyvaro u koncentracijama u rasponu od 0,4 mg/ml do 20,0 mg/ml nakon razrjeđivanja otopinom za injekciju 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida i:

- vrećica načinjenih od PVC-a, polietilena (PE), polipropilena ili poliolefina
- infuzijskih setova načinjenih od PVC-a, poliuretana (PUR) ili polietilena (PE)
- dodatnih 'in-line' filtera kod kojih je površina koja dolazi u dodir s lijekom načinjena od polietersulfona (PES), tromsmjerne infuzijske skretnice od polikarbonata (PC) i katetera od polieteruretana (PEU).

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/937/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. srpnja 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 2. travnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. veljače 2020.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
NJEMAČKA

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Gazyvaro 1000 mg koncentrat za otopinu za infuziju
obinutuzumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s 40 ml koncentrata sadrži 1000 mg obinutuzumaba, što odgovara koncentraciji od 25 mg/ml prije razrjeđivanja.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

histidin
histidinklorid hidrat
trehaloza dihidrat
poloksamer 188
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1000 mg/40 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja
Ne tresti bočicu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/937/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Gazyvaro 1000 mg koncentrat za otopinu za infuziju
obinutuzumab
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1000 mg/40 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Gazyvaro 1000 mg koncentrat za otopinu za infuziju obinutuzumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Gazyvaro i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Gazyvaro
3. Kako primjenjivati Gazyvaro
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Gazyvaro
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Gazyvaro i za što se koristi

Što je Gazyvaro

Gazyvaro sadrži djelatnu tvar obinutuzumab, koja pripada skupini lijekova koji se zovu 'monoklonska protutijela'. Protutijela djeluju tako da se spoje na posebna ciljna mjesta u tijelu.

Za što se Gazyvaro koristi

Gazyvaro se može koristiti u odraslih osoba za liječenje dviju različitih vrsta raka:

- **Kronične limfocitne leukemije** (koja se još zove i 'KLL')
 - Gazyvaro se koristi u bolesnika koji još nisu primili nikakvo liječenje za KLL i koji imaju druge bolesti zbog kojih vjerojatno ne bi mogli podnijeti liječenje punom dozom jednog drugog lijeka za KLL, koji se zove fludarabin.
 - Gazyvaro se koristi zajedno s još jednim lijekom za liječenje raka, koji se zove klorambucil.
- **Folikularnog limfoma** (koji se još zove i 'FL')
 - Gazyvaro se koristi u bolesnika koji još nisu primili nikakvo liječenje za FL
 - Gazyvaro se koristi u bolesnika koji su prethodno primili najmanje jedno liječenje lijekom koji se zove rituksimab i kojima se FL vratio ili pogoršao tijekom ili nakon tog liječenja.
 - Na početku liječenja za FL, Gazyvaro se koristi zajedno s drugim lijekovima za liječenje raka.
 - Gazyvaro se nakon toga može primjenjivati sam kao 'terapija održavanja' do najviše 2 godine.

Kako Gazyvaro djeluje

- KLL i FL su vrste raka koje zahvaćaju bijele krvne stanice koje se zovu B-limfociti. Zahvaćeni B-limfociti prebrzo se množe i predugo žive. Gazyvaro se veže za ciljna mjesta na površini stanica 'B limfocita' i uzrokuje njihovo odumiranje.
- Kada se Gazyvaro daje bolesnicima s KLL-om ili FL-om zajedno s drugim lijekovima za liječenje raka, to usporava pogoršanje njihove bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Gazyvaro

Nemojte primiti Gazyvaro:

- ako ste alergični na obinutuzumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Gazyvaro.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Gazyvaro:

- ako imate infekciju ili ako ste u prošlosti imali infekciju koja je trajala dugo ili koja se neprestano vraća
- ako ste ikada uzimali ili primali lijekove koji utječu na imunološki sustav (poput kemoterapije ili lijekova koji oslabljuju imunološki sustav [imunosupresivi])
- ako uzimate lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka ili lijekove koji se koriste za razrjeđivanje krvi – liječnik će možda morati promijeniti način na koji ih uzimate
- ako ste ikada imali srčane tegobe
- ako se ikada imali moždane tegobe (kao što su problemi s pamćenjem, poteškoće s kretanjem, određeni osjeti u tijelu te vidne tegobe)
- ako ste ikada imali dišne ili plućne tegobe
- ako ste ikada imali hepatitis B – jednu vrstu bolesti jetre
- ako trebate primiti cjepivo ili znate da ćete ga možda morati primiti u bliskoj budućnosti

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Gazyvaro.

Pripazite na sljedeće nuspojave

Gazyvaro može uzrokovati neke ozbiljne nuspojave o kojima odmah morate obavijestiti svog liječnika ili medicinsku sestru. One uključuju:

Reakcije na infuziju

- Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od reakcija na infuziju navedenih na početku dijela 4. Reakcije na infuziju mogu se javiti tijekom infuzije ili do 24 sata nakon infuzije.
- Ako se pojavi reakcija na infuziju, možda ćete trebati dodatno liječenje ili će trebati smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti njezinu primjenu. Infuzija se može nastaviti nakon povlačenja ili poboljšanja simptoma. Pojava tih reakcija vjerojatnija je tijekom prve infuzije. Ako dobijete jaku reakciju na infuziju, liječnik može odlučiti prekinuti liječenje lijekom Gazyvaro.
- Prije svake infuzije lijeka Gazyvaro primiti ćete lijekove koji će pomoći ublažiti moguće reakcije na infuziju ili takozvani 'sindrom lize tumora'. Sindrom lize tumora je komplikacija koja može biti opasna po života, a uzrokuju je kemijske promjene u krvi uslijed raspadanja umirućih stanica raka (pogledajte dio 3.).

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (koja se još zove i 'PML')

- PML je vrlo rijetka i po život opasna infekcija mozga prijavljena kod primjene lijeka Gazyvaro.
- Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite gubitak pamćenja, poteškoće s govorom, poteškoće s hodanjem ili vidne tegobe.
- Ako ste bilo koji od tih simptoma imali i prije liječenja lijekom Gazyvaro, odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite da su se oni promijenili. Možda će Vam biti potrebno liječenje.

Infekcije

- Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako nakon liječenja lijekom Gazyvaro primijetite bilo koji znak infekcije (pogledajte odlomak 'Infekcije' u dijelu 4.).

Djeca i adolescenti

Nemojte dati Gazyvaro djeci ni osobama mladima od 18 godina. Naime, nema informacija o njegovoj primjeni u tim dobnim skupinama.

Drugi lijekovi i Gazyvaro

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli početi uzimati bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove.

Trudnoća

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Oni će Vam pomoći da odvagnete koristi nastavka liječenja lijekom Gazyvaro u odnosu na rizike za dijete.
- Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Gazyvaro, obavijestite o tome svog liječnika ili medicinsku sestru što je prije moguće. Naime, liječenje lijekom Gazyvaro može utjecati na Vaše zdravlje ili zdravlje Vašeg djeteta.

Dojenje

- Ne smijete dojiti za vrijeme liječenja lijekom Gazyvaro niti još 18 mjeseci nakon prestanka liječenja. Naime, male količine lijeka mogu se izlučiti u majčino mlijeko.

Zaštita od trudnoće

- Koristite učinkovitu metodu sprječavanja trudnoće dok se liječite lijekom Gazyvaro.
- Nastavite koristiti učinkovitu zaštitu od trudnoće još 18 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Gazyvaro.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da bi Gazyvaro mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, vožnje bicikla te rada s alatima ili strojevima. Međutim, ako se pojavi reakcija na infuziju (pogledajte dio 4.), nemojte upravljati vozilom, voziti bicikl niti raditi s alatima i strojevima dok se reakcija ne povuče.

3. Kako primjenjivati Gazyvaro

Kako se Gazyvaro primjenjuje

Gazyvaro se daje pod nadzorom liječnika koji ima iskustva s takvim liječenjem. Daje se ukapavanjem u venu (intravenskom infuzijom) tijekom nekoliko sati.

Liječenje lijekom Gazyvaro

Kronična limfocitna leukemija

- Primit ćete 6 ciklusa liječenja lijekom Gazyvaro u kombinaciji s još jednim lijekom za liječenje raka, koji se zove klorambucil. Svaki ciklus traje 28 dana.
- Prvog dana prvog ciklusa primit ćete dio prve doze lijeka Gazyvaro od 100 miligrama (mg) vrlo polako. Liječnik/medicinska sestra će Vas pažljivo nadzirati zbog moguće pojave reakcija na infuziju.
- Ako se nakon primjene malog dijela prve doze ne pojavi reakcija na infuziju, istoga dana možete primiti i ostatak prve doze (900 mg).
- Ako se nakon primjene malog dijela prve doze pojavi reakcija na infuziju, ostatak prve doze primit ćete 2. dana.

Uobičajen raspored primjene prikazan je u nastavku.

Prvi ciklus – uključuje tri doze lijeka Gazyvaro u razdoblju od 28 dana:

- 1. dan – dio prve doze (100 mg)
- 2. dan ili 1. dan (nastavak) – ostatak prve doze (900 mg)
- 8. dan – puna doza (1000 mg)
- 15. dan – puna doza (1000 mg)

2., 3., 4., 5. i 6. ciklus – primjenjuje se samo jedna doza lijeka Gazyvaro u razdoblju od 28 dana:

- 1. dan – puna doza (1000 mg)

Folikularni limfom

- Primit ćete 6 ili 8 ciklusa liječenja lijekom Gazyvaro u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka – svaki ciklus traje 28 dana ili 21 dan, ovisno o tome koji se drugi lijekovi za liječenje raka primjenjuju zajedno s lijekom Gazyvaro.
- Nakon ovog uvodnog liječenja slijedi 'terapija održavanja' – u tom ćete razdoblju primiti lijek Gazyvaro svaka 2 mjeseca tijekom najviše 2 godine ili dok ne dođe do pogoršanja bolesti. Ovisno o statusu Vaše bolesti nakon početnih ciklusa liječenja, liječnik će odlučiti hoćete li primiti liječenje u razdoblju održavanja.
- Uobičajen raspored primjene prikazan je u nastavku.

Uvodno liječenje

Prvi ciklus – uključuje tri doze lijeka Gazyvaro u razdoblju od 28 ili 21 dana, ovisno o tome koji se drugi lijekovi za liječenje raka primjenjuju zajedno s lijekom Gazyvaro:

- 1. dan – puna doza (1000 mg)
- 8. dan – puna doza (1000 mg)
- 15. dan – puna doza (1000 mg)

Od 2. do 6. ciklusa ili od 2. do 8. ciklusa – primjenjuje se samo jedna doza lijeka Gazyvaro u razdoblju od 28 ili 21 dana, ovisno o tome koji se drugi lijekovi za liječenje raka primjenjuju zajedno s lijekom Gazyvaro:

- 1. dan – puna doza (1000 mg)

Terapija održavanja

- Puna doza (1000 mg) jedanput svaka 2 mjeseca tijekom najviše 2 godine ili dok ne dođe do pogoršanja bolesti.

Lijekovi koje ćete primiti prije svake infuzije

Prije svake infuzije lijeka Gazyvaro primiti ćete lijekove koji će smanjiti vjerojatnost razvoja s infuzijom povezane reakcije ili sindroma lize tumora. Oni mogu uključivati:

- tekućine
- lijekove za snižavanje vrućice
- lijekove koji ublažavaju bolove (analgetike)
- lijekove koji ublažavaju upalu (kortikosteroide)
- lijekove koji ublažavaju alergijsku reakciju (antihistaminike)
- lijekove koji sprječavaju sindrom lize tumora (poput alopurinola)

Ako propustite primiti Gazyvaro

Ako propustite primiti dozu lijeka Gazyvaro, dogovorite novi termin što je prije moguće. Naime, da bi ovaj lijek bio što učinkovitiji, važno je pridržavati se rasporeda primjene.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene ovog lijeka prijavljene su sljedeće nuspojave:

Ozbiljne nuspojave

Reakcije na infuziju

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako tijekom infuzije ili do 24 sata nakon infuzije primijetite neki od sljedećih simptoma:

Najčešće prijavljene:

- mučnina
- umor
- omaglica
- glavobolja
- proljev
- vrućica, navale crvenila ili zimica
- povraćanje
- nedostatak zraka
- nizak ili visok krvni tlak
- jako ubrzani otkucaji srca
- nelagoda u prsnom košu

Manje često prijavljene:

- nepravilni otkucaji srca
- oticanje grla ili dišnih putova
- piskanje, otežano disanje, stezanje u prsnom košu ili nadraženost grla

Ako se pojavi bilo koja od gore navedenih nuspojava, odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

PML je vrlo rijetka i po život opasna infekcija mozga prijavljena kod primjene lijeka Gazyvaro.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite

- gubitak pamćenja
- poteškoće s govorom
- poteškoće s hodanjem
- vidne tegobe

Ako ste bilo koji od tih simptoma imali i prije liječenja lijekom Gazyvaro, odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite da su se oni promijenili. Možda će Vam biti potrebno liječenje.

Infekcije

Tijekom i nakon liječenja lijekom Gazyvaro može postojati veća vjerojatnost da dobijete infekciju. Često se radi o prehladama, ali bilo je i slučajeva težih infekcija. Prijavljena je i ponovna pojava jedne vrste jetrene bolesti, koja se zove hepatitis B, u onih bolesnika koji su imali hepatitis B u prošlosti .

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako tijekom ili nakon liječenja lijekom Gazyvaro dobijete bilo koji simptom infekcije. Oni uključuju:

- vrućicu
- kašalj
- bol u prsnom košu
- umor
- bolni osip
- grlobolju
- žareću bol pri mokrenju
- slabost ili opće loše osjećanje

Ako ste prije početka liječenja lijekom Gazyvaro imali dugotrajne infekcije ili infekcije koje su se neprestano vraćale, obavijestite o tome svog liječnika.

Ostale nuspojave

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- vrućica
- plućna infekcija
- glavobolja
- bol u zglobovima, bol u leđima
- osjećaj slabosti
- osjećaj umora
- bol u rukama i nogama
- proljev, zatvor
- nesanica
- opadanje kose, svrbež
- infekcija mokraćnih putova, upala nosa i grla, herpes zoster
- promjene u krvnoj slici:
 - anemija (niske razine crvenih krvnih stanica)
 - niske razine svih vrsta bijelih krvnih stanica (zajedno)
 - niske razine neutrofila (jedne vrste bijelih krvnih stanica)
 - niske razine trombocita (vrste krvnih stanica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi)
- infekcija gornjih dišnih putova (infekcija nosa, ždrijela, grkljana i sinusa), kašalj

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- herpes na ustima
- depresija, tjeskoba
- gripa
- povećanje tjelesne težine
- curenje iz nosa ili začepljen nos
- ekcem
- bol u ustima ili grlu
- bol u mišićima i kostima u prsnom košu
- rak kože (planocelularni karcinom, karcinom bazalnih stanica)
- bol u kostima
- nepravilni otkucaji srca (fibrilacija atrijsa)
- poteškoće s mokrenjem, nemogućnost zadržavanja mokraće
- visok krvni tlak
- probavne tegobe (žgaravica), hemoroidi
- promjene u krvnoj slici:
 - niske razine limfocita (jedne vrste bijelih krvnih stanica), vrućica povezana s niskim razinama neutrofila (jedne vrste bijelih krvnih stanica)
 - povišene razine kalija, fosfata ili mokraćne kiseline - mogu uzrokovati bubrežne tegobe (dio sindroma lize tumora)
 - snižene razine kalija

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- probušenje stijenke želuca ili crijeva (gastrointestinalna perforacija, osobito u slučajevima u kojima rak zahvaća probavnu cijev)

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Gazyvaro

Gazyvaro će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili klinici. Uvjeti čuvanja su sljedeći:

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake 'Rok valjanosti'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijekovi se ne smiju uklanjati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Vaš zdravstveni radnik bacit će sve lijekove koji se više ne koriste. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Gazyvaro sadrži

- Djelatna tvar je obinutuzumab: 1000 mg/40 ml po bočici, što odgovara koncentraciji od 25 mg/ml prije razrjeđivanja.
- Drugi sastojci su histidin, histidinklorid hidrat, trehaloza dihidrat, poloksamer 188 i voda za injekcije.

Kako Gazyvaro izgleda i sadržaj pakiranja

Gazyvaro je koncentrat za otopinu za infuziju te bezbojna do smečkasta tekućina. Gazyvaro je dostupan u pakiranju koje sadrži 1 staklenu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Hrvatska

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u veljači 2020.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Doziranje

Gazyvaro se mora primjenjivati pod strogim nadzorom iskusnog liječnika i to u okruženju u kojem je odmah dostupna potpuna oprema za oživljavanje.

Profilaksa i premedikacija za sindrom lize tumora

Bolesnici s velikim tumorskim opterećenjem i/ili velikim brojem cirkulirajućih limfocita ($> 25 \times 10^9/l$) i/ili oštećenjem bubrežne funkcije ($CrCl < 70$ ml/min) smatraju se rizičnima za razvoj sindroma lize tumora i stoga bi trebali primiti profilaksu. Profilaksa bi se trebala sastojati od odgovarajuće hidracije i primjene urikostatika (npr. *alopurinola*) ili neke druge prikladne terapije, poput urat oksidaze (npr. *razburikaze*), započevši 12 do 24 sata prije početka infuzije lijeka Gazyvaro u skladu s uobičajenom praksom. Sve bolesnike koje se smatra rizičnima potrebno je pažljivo nadzirati tijekom prvih nekoliko dana liječenja, obraćajući posebnu pozornost na funkciju bubrega te vrijednosti kalija i mokraćne kiseline. Potrebno je pridržavati se svih dodatnih smjernica u skladu s uobičajenom praksom.

Profilaksa i premedikacija za reakcije na infuziju

Premedikacija radi smanjenja rizika od reakcija na infuziju opisana je u Tablici 1. Premedikacija kortikosteroidima preporučuje se za bolesnike s FL-om, a obavezna je za bolesnike s KLL-om u prvom ciklusu liječenja (vidjeti Tablicu 1). Premedikaciju prije sljedećih infuzija i ostalu premedikaciju treba primjenjivati na način opisan u nastavku.

Tijekom intravenskih infuzija lijeka Gazyvaro može se pojaviti hipotenzija kao simptom reakcija na infuziju. Stoga, potrebno je razmotriti suzdržavanje od antihipertenzivnog liječenja 12 sati prije i tijekom svake infuzije lijeka Gazyvaro te još sat vremena nakon primjene lijeka.

Tablica 1 Premedikacija koju je potrebno primijeniti prije infuzije lijeka Gazyvaro radi smanjenja rizika od reakcija na infuziju u bolesnika s KLL-om i FL-om

Dan u ciklusu liječenja	Bolesnici kojima je potrebna premedikacija	Premedikacija	Primjena
1. ciklus: 1. dan, kod KLL-a i FL-a	Svi bolesnici	Intravenski kortikosteroid ^{1,4} (obavezno kod KLL-a, preporučuje se kod FL-a)	Završiti primjenu najmanje 1 sat prije infuzije lijeka Gazyvaro
		Oralni analgetik/antipiretik ²	Najmanje 30 minuta prije infuzije lijeka Gazyvaro
		Antihistaminik ³	
1. ciklus: 2. dan, samo kod KLL-a	Svi bolesnici	Intravenski kortikosteroid ¹ (obavezno)	Završiti primjenu najmanje 1 sat prije infuzije lijeka Gazyvaro
		Oralni analgetik/antipiretik ²	Najmanje 30 minuta prije infuzije lijeka Gazyvaro
		Antihistaminik ³	
Sve sljedeće infuzije, kod KLL-a i FL-a	Bolesnici bez reakcije na infuziju tijekom prethodne infuzije	Oralni analgetik/antipiretik ²	Najmanje 30 minuta prije infuzije lijeka Gazyvaro
	Bolesnici s reakcijom na infuziju (1. ili 2. stupnja) kod prethodne infuzije	Oralni analgetik/antipiretik ² Antihistaminik ³	
	Bolesnici s reakcijom na infuziju 3. stupnja kod prethodne infuzije ILI bolesnici s brojem limfocita > 25 x 10 ⁹ /l prije sljedeće primjene lijeka	Intravenski kortikosteroid ^{1,4}	Završiti primjenu najmanje 1 sat prije infuzije lijeka Gazyvaro
		Oralni analgetik/antipiretik ² Antihistaminik ³	Najmanje 30 minuta prije infuzije lijeka Gazyvaro

¹ 100 mg prednizona/prednizolona ili 20 mg deksametazona ili 80 mg metilprednizolona.

Ne smije se koristiti hidrokortizon jer se nije pokazao djelotvornim u smanjivanju stopa reakcija na infuziju.

² npr. 1000 mg acetaminofena/paracetamola

³ npr. 50 mg difenhidramina

⁴ Ako se kemoterapijski protokol koji sadrži kortikosteroid primjenjuje istog dana kad i Gazyvaro, kortikosteroid se može primijeniti kao oralni lijek ako se daje najmanje 60 minuta prije lijeka Gazyvaro i u tom slučaju nije potrebno primijeniti dodatni intravenski kortikosteroid kao premedikaciju.

Doza

Kronična limfocitna leukemija (u kombinaciji s klorambucilom¹)

Preporučena doza lijeka Gazyvaro u kombinaciji s klorambucilom za bolesnike s KLL-om prikazana je u Tablici 2.

1. ciklus

Preporučena doza lijeka Gazyvaro u kombinaciji s klorambucilom je 1000 mg, a primjenjuje se tijekom 1. i 2. dana (ili u nastavku 1. dana) te 8. dan i 15. dan prvog ciklusa liječenja u trajanju od 28 dana. Za infuziju koja se primjenjuje 1. i 2. dana potrebno je pripremiti dvije infuzijske vrećice (100 mg za 1. dan i 900 mg za 2. dan). Ako primjena prve vrećice završi bez prilagodbe brzine infuzije ili prekida primjene, drugu je vrećicu moguće primijeniti istoga dana (nije potrebno odgađati primjenu lijeka niti ponovno primijeniti premedikaciju), pod uvjetom da za to ima dovoljno vremena te da postoje odgovarajući uvjeti i da se tijekom cijele infuzije može provoditi liječnički nadzor. Ako je tijekom primjene prvih 100 mg lijeka potrebno prilagođavati brzinu infuzije ili prekinuti primjenu, druga vrećica mora se primijeniti sljedećeg dana.

2. - 6. ciklus

Preporučena doza lijeka Gazyvaro u kombinaciji s klorambucilom iznosi 1000 mg, a primjenjuje se 1. dan svakog ciklusa.

Tablica 2 Doza lijeka Gazyvaro koju je potrebno primijeniti u bolesnika s KLL-om tijekom 6 ciklusa liječenja, od kojih svaki traje 28 dana

Ciklus	Dan liječenja	Doza lijeka Gazyvaro
1. ciklus	1. dan	100 mg
	2. dan (ili nastavak 1. dana)	900 mg
	8. dan	1000 mg
	15. dan	1000 mg
2.-6. ciklus	1. dan	1000 mg

¹Klorambucil se primjenjuje peroralno u dozi od 0,5 mg/kg tjelesne težine 1. dan i 15. dan u svim ciklusima liječenja

Trajanje liječenja

Šest ciklusa liječenja, od kojih svaki traje 28 dana.

Folikularni limfom

Preporučena doza lijeka Gazyvaro u kombinaciji s kemoterapijom za bolesnike s FL-om prikazana je u Tablici 3.

Bolesnici s prethodno neliječenim folikularnim limfomom

Uvodno liječenje (u kombinaciji s kemoterapijom²)

Gazyvaro treba primjenjivati s kemoterapijom na sljedeći način:

- šest 28-dnevnih ciklusa u kombinaciji s bendamustinom² ili
- šest 21-dnevnih ciklusa u kombinaciji s ciklofosamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom (protokol CHOP), nakon čega slijede 2 dodatna ciklusa monoterapije lijekom Gazyvaro ili
- osam 21-dnevnih ciklusa u kombinaciji s ciklofosamidom, vinkristinom i prednizonom/prednizonom/metilprednizonom (protokol CVP)

Terapija održavanja

Bolesnici koji ostvare potpun ili djelomičan odgovor na uvodno liječenje lijekom Gazyvaro u kombinaciji s kemoterapijom trebaju nastaviti primati terapiju održavanja samo lijekom Gazyvaro u dozi od 1000 mg jedanput svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine ili do progresije bolesti (što god nastupi ranije).

Bolesnici s folikularnim limfomom koji nisu odgovorili na liječenje rituksimabom ili protokolom koji sadrži rituksimab, ili su doživjeli progresiju tijekom ili do 6 mjeseci nakon takvog liječenja

Uvodno liječenje (u kombinaciji s bendamustinom²)

Gazyvaro treba primjenjivati tijekom šest 28-dnevnih ciklusa u kombinaciji s bendamustinom².

Terapija održavanja

Bolesnici koji ostvare potpun ili djelomičan odgovor na uvodno liječenje (tj. na prvih 6 ciklusa liječenja) lijekom Gazyvaro u kombinaciji s bendamustinom ili koji imaju stabilnu bolest trebaju nastaviti primati monoterapiju lijekom Gazyvaro u dozi od 1000 mg kao terapiju održavanja jedanput svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine ili do progresije bolesti (što god nastupi ranije).

Tablica 3 Folikularni limfom: Doza lijeka Gazyvaro koju je potrebno primijeniti tijekom uvodnog liječenja, nakon kojeg slijedi terapija održavanja

Ciklus	Dan liječenja	Doza lijeka Gazyvaro
1. ciklus	1. dan	1000 mg
	8. dan	1000 mg
	15. dan	1000 mg
2. – 6. ciklus ili 2. – 8. ciklus	1. dan	1000 mg
Održavanje	Svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine ili do progresije bolesti (što god nastupi	1000 mg

²Bendamustin se primjenjuje intravenski 1. i 2. dan u svim ciklusima liječenja (1. – 6. ciklus) u dozi od 90 mg/m²/dan; protokoli CHOP i CVP primjenjuju se prema standardnom režimu.

Trajanje liječenja

Uvodno liječenje u trajanju od približno šest mjeseci (šest ciklusa liječenja lijekom Gazyvaro, od kojih svaki traje 28 dana, kada se primjenjuje u kombinaciji s bendamustinom, ili osam ciklusa liječenja lijekom Gazyvaro, od kojih svaki traje 21 dan, kada se primjenjuje u kombinaciji s protokolom CHOP ili CVP), nakon čega slijedi terapija održavanja jedanput svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine ili do progresije bolesti (što god nastupi ranije).

Način primjene

Gazyvaro je namijenjen za intravensku primjenu. Nakon razrjeđivanja primjenjuje se intravenskom infuzijom kroz poseban venski put. Gazyvaro se ne smije primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom.

Za upute o razrjeđivanju lijeka Gazyvaro prije primjene, vidjeti u nastavku. Smjernice za brzinu infuzije prikazane su u Tablicama 4 i 5.

Kronična limfocitna leukemija

Tablica 4 Kronična limfocitna leukemija: Standardna brzina infuzije u odsustvu reakcija na infuziju/preosjetljivosti i preporuke u slučaju da je tijekom prethodne infuzije nastupila reakcija na infuziju

Ciklus	Dan liječenja	Brzina infuzije Brzina infuzije može se povećati ako bolesnik to podnosi. Za zbrinjavanje reakcija na infuziju koje nastupe tijekom infuzije vidjeti odlomak 'Zbrinjavanje reakcija na infuziju'
1. ciklus	1. dan (100 mg)	Primijeniti brzinom od 25 mg/h tijekom 4 sata. Brzinu infuzije ne smije se povećavati.
	2. dan (ili nastavak 1. dana) (900 mg)	Ako se tijekom prethodne infuzije nije razvila reakcija na infuziju, ovu infuziju treba primijeniti brzinom od 50 mg/h. Brzinu infuzije moguće je povećavati za 50 mg/h svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/h. Ako se tijekom prethodne infuzije razvila reakcija na infuziju, primjenu treba započeti brzinom od 25 mg/h. Brzinu infuzije moguće je povećavati za 50 mg/h svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/h.
	8. dan (1000 mg)	Ako se tijekom prethodne infuzije, kada je konačna brzina infuzije bila 100 mg/h ili viša, nije razvila reakcija na infuziju, infuzije je moguće započeti brzinom od 100 mg/h, a zatim povećavati za 100 mg/h svakih 30 minuta do maksimalno 400 mg/h.
	15. dan (1000 mg)	
2.-6. ciklus	1. dan (1000 mg)	Ako se tijekom prethodne infuzije razvila reakcija na infuziju, ovu treba primijeniti brzinom od 50 mg/h. Brzinu infuzije moguće je povećavati za 50 mg/h svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/h.

Folikularni limfom (FL)

Tablica 5 Folikularni limfom: Standardna brzina infuzije u odsustvu reakcija na infuziju/preosjetljivosti i preporuke u slučaju da je tijekom prethodne infuzije nastupila reakcija na infuziju

Ciklus	Dan liječenja	Brzina infuzije Brzina infuzije može se povećati ako bolesnik to podnosi. Za zbrinjavanje reakcija na infuziju koje nastupe tijekom infuzije vidjeti odlomak 'Zbrinjavanje reakcija na infuziju'
1. ciklus	1. dan (1000 mg)	Primijeniti brzinom od 50 mg/h. Brzinu infuzije moguće je povećavati za 50 mg/h svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/h.
	8. dan (1000 mg)	Ako se tijekom prethodne infuzije, kada je konačna brzina infuzije bila 100 mg/h ili više, nije razvila reakcija na infuziju ili se razvila reakcija na infuziju 1. stupnja, infuzije je moguće započeti brzinom od 100 mg/h, a zatim povećavati za 100 mg/h svakih 30 minuta do maksimalno 400 mg/h.
	15. dan (1000 mg)	
2. – 6. ciklus ili 2. – 8. ciklus	1. dan (1000 mg)	
Održavanje	Svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine ili do progresije bolesti (što god nastupi prije)	Ako se tijekom prethodne infuzije razvila reakcija na infuziju 2. ili višeg stupnja, ovu treba primijeniti brzinom od 50 mg/h. Brzinu infuzije moguće je povećavati za 50 mg/h svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/h.

Zbrinjavanje reakcija na infuziju (sve indikacije)

Zbrinjavanje reakcija na infuziju može zahtijevati privremeni prekid primjene, smanjenje brzine infuzije ili obustavu liječenja lijekom Gazyvaro kako je navedeno u nastavku.

- Reakcija 4. stupnja (opasna po život): infuzija se mora prekinuti, a terapija trajno obustaviti.
- Reakcija 3. stupnja (teška): infuzija se mora privremeno prekinuti, a simptomi zbrinuti. Nakon povlačenja simptoma, infuziju je moguće ponovno započeti brzinom koja ne smije biti veća od polovice prethodne brzine (brzine primjene u trenutku razvoja reakcije na infuziju), a ako se u bolesnika ne pojave simptomi reakcije na infuziju, njezinu brzinu je moguće nastaviti postupno povećavati u intervalima koji odgovaraju dozi (vidjeti Tablice 4 i 5). U bolesnika s KLL-om koji prvu dozu (1. dan 1. ciklusa) primaju podijeljenu tijekom dva dana, brzinu infuzije primijenjene 1. dan moguće je nakon 1 sata ponovno povećati do 25 mg/h, ali ne više od toga. Infuzija se mora prekinuti, a liječenje trajno obustaviti ako u bolesnika ponovno nastupi reakcija na infuziju 3. stupnja.
- Reakcija 1. ili 2. stupnja (blaga do umjerena): brzina infuzije mora se smanjiti, a simptomi zbrinuti. Infuziju je moguće nastaviti nakon povlačenja simptoma. Ako se ne pojave simptomi reakcije na infuziju, njezinu brzinu je moguće nastaviti postupno povećavati u intervalima koji odgovaraju dozi (vidjeti Tablice 4 i 5). U bolesnika s KLL-om koji prvu dozu (1. dan 1. ciklusa) primaju podijeljenu tijekom dva dana, brzinu infuzije primijenjene 1. dan moguće je nakon 1 sata ponovno povećati do 25 mg/h, ali ne više od toga.

Upute za razrjeđivanje

Gazyvaro mora pripremiti zdravstveni radnik primjenom aseptičke tehnike. Nemojte tresti bočicu.

2. – 6. ciklus kod KLL-a te svi ciklusi kod FL-a

Izvučite 40 ml koncentrata iz bočice i razrijedite ga u infuzijskim vrećicama od polivinilklorida (PVC) ili od poliolefina koje ne sadrže PVC, u kojima se nalazi otopina za injekcije 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida.

Samo KLL – 1. ciklus

Kako bi se mogle razlikovati dvije infuzijske vrećice kojima se primjenjuje prva doza od 1000 mg, preporučuje se upotrijebiti vrećice različitih veličina kako bi se doza od 100 mg namijenjena za primjenu 1. dan 1. ciklusa mogla razlikovati od doze od 900 mg namijenjene za primjenu 1. dan 1. ciklusa (nastavak) ili 2. dan 1. ciklusa. Da biste pripremili 2 infuzijske vrećice, izvučite 40 ml koncentrata iz bočice i razrijedite 4 ml u 100-mililitarskoj infuzijskoj vrećici od PVC-a ili poliolefina koja ne sadrži PVC, a preostalih 36 ml dodajte u 250-mililitarsku infuzijsku vrećicu od PVC-a ili poliolefina koja ne sadrži PVC, u kojima se nalazi otopina za injekciju 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida. Jasno označite svaku infuzijsku vrećicu.

Doza lijeka Gazyvaro za primjenu	Potrebna količina koncentrata lijeka Gazyvaro	Veličina infuzijske vrećice od PVC-a ili vrećice od poliolefina koja ne sadrži PVC
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Nisu primijećene inkompatibilnosti između lijeka Gazyvaro u koncentracijama u rasponu od 0,4 mg/ml do 20,0 mg/ml nakon razrjeđivanja otopinom za injekciju 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida i:

- vrećica načinjenih od PVC-a, polietilena (PE), polipropilena ili poliolefina
- infuzijskih setova načinjenih od PVC-a, poliuretana (PUR) ili polietilena (PE)
- dodatnih 'in-line' filtera kod kojih je površina koja dolazi u dodir s lijekom načinjena od polietersulfona (PES), trossmjerne infuzijske skretnice od polikarbonata (PC) i katetera od polieteruretana (PEU).

Ne smijete koristiti druge otopine za razrjeđivanje poput otopine glukoze (5%).

Da biste pomiješali otopinu, vrećicu treba nježno preokrenuti kako bi se izbjeglo prekomjerno pjenjenje. Razrijedena otopina se ne smije tresti niti zamrzavati.

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdila moguća prisutnost čestica ili promjena boje.

Nakon razrjeđivanja, dokazane su kemijska i fizička stabilnost u otopini za injekciju 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida pri koncentracijama od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, a nakon toga još 48 sati (uključujući vrijeme infuzije) na temperaturi ≤ 30°C.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljena otopina za infuziju mora odmah biti primijenjena. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C-8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.