

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gazyvaro 1000 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička se 40 ml koncentrátu obsahuje 1000 mg obinutuzumabu, což odpovídá koncentraci 25 mg/ml před naředěním.

Obinutuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka anti-CD20 II. typu podtřídy IgG1 získaná humanizací původní myší protilátky B-Ly1 a produkována technologií rekombinantní DNA na buněčných liniích ovaria čínského křečírka.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirá, bezbarvá až lehce nahnědlá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická lymfocytární leukemie (CLL)

Přípravek Gazyvaro je v kombinaci s chlorambucilem indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou CLL a s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce (viz bod 5.1).

Folikulární lymfom (FL)

Přípravek Gazyvaro v kombinaci s chemoterapií následovanou udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro u pacientů, kteří dosáhli odpovědi, je indikován k léčbě pacientů s dosud neléčeným pokročilým FL (viz bod 5.1).

Přípravek Gazyvaro v kombinaci s bendamustinem následovaný udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro je indikován k léčbě pacientů s FL, kteří neodpověděli na léčbu nebo u kterých došlo k progresi onemocnění v průběhu léčby nebo do 6 měsíců po léčbě rituximabem nebo režimem obsahujícím rituximab.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Gazyvaro se podává pod pečlivým dohledem zkušeného lékaře a v prostředí, kde je okamžitě dostupné plné vybavení pro resuscitaci.

Dávkování

Profylaxe a premedikace syndromu nádorového rozpadu (TLS)

U pacientů s velkou nádorovou masou a/nebo s vysokým počtem cirkulujících lymfocytů ($> 25 \times 10^9/l$) a/nebo poruchou funkce ledvin ($CrCl < 70 \text{ ml/min}$) je třeba zvážit riziko TLS a má být podána profylaxe.

Profylaxe má spočívat v odpovídající hydrataci a podávání urikostatik (např. *allopurinol*), nebo v podání jiné vhodné léčby, jako jsou urát oxidázy (např. *rasburikáza*), počínaje 12-24 hodin před zahájením infuze přípravku Gazyvaro dle běžné praxe (viz bod 4.4). Pokud to bude považováno za vhodné, profylaxe by měla být podávána pacientům před každou následnou infuzí.

Profylaxe a premedikace reakcí souvisejících s infuzí (IRR)

Premedikace ke snížení rizika vzniku IRR je uvedena v tabulce 1 (viz také bod 4.4). Premedikace kortikosteroidy je doporučována u pacientů s FL a povinná u pacientů s CLL v prvním cyklu (viz tabulka 1). Podávání premedikace u následných infuzí a další premedikace je popsáno níže.

V průběhu podávání intravenózní infuze přípravku Gazyvaro se může objevit hypotenze (jako příznak IRR). Proto je třeba po dobu 12 hodin před podáním a v průběhu každé infuze přípravku Gazyvaro a po dobu první hodiny po jejím podání nepodávat antihypertenzní léčbu (viz bod 4.4).

Tabulka 1 Premedikace, která se podává před infuzí přípravku Gazyvaro ke snížení rizika IRR u pacientů s CLL a FL (viz bod 4.4).

Den cyklu	Pacienti, kteří vyžadují premedikaci	Premedikace	Podání
Cyklus 1: Den 1 u CLL a FL	Všichni pacienti	Intravenózní kortikosteroidy ^{1,4} (povinné pro CLL a doporučeno pro FL)	Podat (dokončit podávání) alespoň 1 hodinu před podáním infuze přípravku Gazyvaro
		Perorální analgetika/antipyretika ²	Podat alespoň 30 minut před podáním infuze přípravku Gazyvaro
		Antihistaminika ³	
Cyklus 1: Den 2 pouze u CLL	Všichni pacienti	Intravenózní kortikosteroidy ¹ (povinné)	Podat (dokončit podávání) alespoň 1 hodinu před podáním infuze přípravku Gazyvaro
		Perorální analgetika/antipyretika ²	Podat alespoň 30 minut před podáním infuze přípravku Gazyvaro
		Antihistaminika ³	
Všechny následné infuze u CLL a FL	Pacienti bez IRR při předchozí infuzi	Perorální analgetika/antipyretika ²	Podat alespoň 30 minut před podáním infuze přípravku Gazyvaro
	Pacienti s IRR (stupeň 1 nebo 2) při předchozí infuzi	Perorální analgetika/antipyretika ² Antihistaminika ³	
	Pacienti s IRR stupně 3 při předchozí infuzi NEBO Pacienti s počtem lymfocytů > 25 x 10 ⁹ /l před podáním následující léčby	Intravenózní kortikosteroidy ^{1,4}	Podat (dokončit podávání) alespoň 1 hodinu před podáním infuze přípravku Gazyvaro
		Perorální analgetika/antipyretika ² Antihistaminika ³	Podat alespoň 30 minut před podáním infuze přípravku Gazyvaro

¹100 mg prednisonu/prednisolonu nebo 20 mg dexamethasonu nebo 80 mg methylprednisolonu. Hydrokortison se nepodává, protože není při snižování výskytu IRR účinný.

² např. 1000 mg acetaminofenu/paracetamolu

³ např. 50 mg difenhydraminu

⁴ Pokud je stejný den jako přípravek Gazyvaro podáván režim chemoterapie obsahující kortikosteroidy, lze kortikosteroid podat perorálně, pokud bude podán nejméně 60 minut před přípravkem Gazyvaro, a v takovém případě nebude nutné podávat další intravenózní kortikosteroid jako premedikaci.

Dávka

Chronická lymfocytární leukemie (CLL, v kombinaci s chlorambucilem)¹

Doporučená dávka přípravku Gazyvaro v kombinaci s chlorambucilem u pacientů s CLL je uvedena v tabulce 2.

Cyklus 1

Doporučená dávka přípravku Gazyvaro v kombinaci s chlorambucilem je 1000 mg podaných v průběhu 1. a 2. dne (den 1 a den 2 nebo při pokračování v den 1) a poté 8. a 15. den (den 8 a den 15) prvního 28denního léčebného cyklu. Na infuzi na 1. a 2. den se připraví dva infuzní vaky (100 mg na den 1 a 900 mg na den 2). Pokud je první vak podán bez nutnosti úpravy rychlosti infuze nebo

přerušení, je možné podat druhý vak ve stejný den (bez nutnosti odstupu mezi jednotlivými dávkami, bez opakovaného podání premedikace) za předpokladu, že na podání infuze je dostatečná doba a po celou dobu infuze budou k dispozici odpovídající podmínky a lékařský dohled. Pokud v průběhu první 100mg infuze je rychlost infuze nutné upravit, nebo infuzi přerušit, musí se druhý vak podat následující den.

Cyklus 2 - 6

Doporučená dávka přípravku Gazyvaro v kombinaci s chlorambucilem je 1000 mg podaných 1. den každého cyklu.

Tabulka 2 Dávka přípravku Gazyvaro, která se podává v průběhu šesti cyklů léčby (každý v délce 28 dnů) u pacientů s CLL

Cyklus	Den léčby	Dávka přípravku Gazyvaro
Cyklus 1	Den 1	100 mg
	Den 2 (nebo Den 1 pokračování)	900 mg
	Den 8	1000 mg
	Den 15	1000 mg
Cyklus 2-6	Den 1	1000 mg

¹Další informace o dávce chlorambucilu viz bod 5.1

Trvání léčby

Šest cyklů léčby, každý v délce 28 dnů.

Opoždění nebo vynechání dávky

Pokud dojde k vynechání plánované dávky přípravku Gazyvaro, je třeba ji podat co nejdříve je to možné, nečeká se až do podání další plánované dávky. Je však třeba zachovat plánovaný interval mezi jednotlivými dávkami přípravku Gazyvaro.

Folikulární lymfom

Doporučená dávka přípravku Gazyvaro v kombinaci s chemoterapií u pacientů s FL je uvedena v tabulce 3.

Pacienti s dosud neléčeným folikulárním lymfomem

Úvodní léčba (v kombinaci s chemoterapií²)

Přípravek Gazyvaro má být podáván s chemoterapií následovně:

- Šest 28denních cyklů v kombinaci s bendamustinem² nebo,
- Šest 21denních cyklů v kombinaci s cyklofosfamidem, doxorubicinem, vinkristinem, prednisolonem (CHOP), následovaných 2 dalšími cykly samotného přípravku Gazyvaro nebo,
- Osm 21denních cyklů v kombinaci s cyklofosfamidem, vinkristinem a prednisonem/prednisolonem/methylprednisolonem (CVP).

Udržovací léčba

Pacienti, kteří dosáhnou úplné nebo částečné odpovědi na úvodní léčbu přípravkem Gazyvaro v kombinaci s chemoterapií (CHOP nebo CVP nebo bendamustin), mají nadále dostávat přípravek Gazyvaro 1000 mg jako udržovací monoterapii jednou za 2 měsíce po dobu 2 let nebo do progresse onemocnění (podle toho, co nastane dříve).

Pacienti s folikulárním lymfomem, kteří neodpověděli na léčbu nebo u nichž došlo k progresi v průběhu léčby rituximabem nebo režimem obsahujícím rituximab nebo do 6 měsíců po jejím skončení

Úvodní léčba (v kombinaci s bendamustinem²)

Přípravek Gazyvaro má být podáván v šesti 28denních cyklech v kombinaci s bendamustinem².

Udržovací léčba

Pacientům, kteří dosáhli úplné nebo částečné odpovědi na úvodní léčbu (tj. 6 počátečních léčebných cyklů) přípravkem Gazyvaro v kombinaci s bendamustinem nebo kteří mají stabilní onemocnění, má být nadále podáván přípravek Gazyvaro 1000 mg jako udržovací léčba v monoterapii jednou za 2 měsíce po dobu 2 let nebo do progresse onemocnění (podle toho, co nastane dříve).

Tabulka 3 Folikulární lymfom: Dávka přípravku Gazyvaro, která má být podávána v průběhu úvodní léčby následovaná udržovací léčbou

Cyklus	Den léčby	Dávka přípravku Gazyvaro
Cyklus 1	Den 1	1 000 mg
	Den 8	1 000 mg
	Den 15	1 000 mg
Cykly 2-6 nebo 2-8	Den 1	1 000 mg
Udržovací léčba	Jednou za 2 měsíce po dobu 2 let nebo do progrese onemocnění (podle toho, co nastane dříve)	1 000 mg

² Další informace o dávce bendamustinu viz bod 5.1

Délka léčby

Úvodní léčba přibližně šest měsíců (šest cyklů léčby přípravkem Gazyvaro, každý v délce 28 dnů, pokud je v kombinaci s bendamustinem, nebo osm cyklů léčby přípravkem Gazyvaro, každý v délce 21 dnů, pokud je kombinován s CHOP nebo CVP) následovaná udržovací léčbou jednou za 2 měsíce po dobu 2 let nebo do progresse onemocnění (podle toho, co nastane dříve).

Opoždění nebo vynechání dávky

Pokud dojde k vynechání plánované dávky přípravku Gazyvaro, je třeba ji podat co nejdříve, nevynechávejte ji ani nečekejte až do podání další plánované dávky.

Pokud se před 8. dnem 1. cyklu nebo 15. dnem 1. cyklu vyskytne toxicita vyžadující oddálení léčby, mají být tyto dávky podány až po vyřešení toxicity. V takových případech budou všechny následující návštěvy a zahájení 2. cyklu posunuty, aby se přizpůsobily zdržení v 1. cyklu.

Během udržovací léčby je třeba zachovat původní dávkovací schéma pro následné dávky.

Úprava dávky v průběhu léčby (všechny indikace)

Snížení dávky přípravku Gazyvaro se nedoporučuje.

Léčba symptomatických nežádoucích účinků (včetně IRR), viz odstavec níže (Léčba IRR nebo bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] 30-89 ml/min) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Bezpečnost a účinnost přípravku Gazyvaro nebyly stanoveny u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) (viz body 4.8 a 5.2).

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Gazyvaro u pacientů s poruchou funkce jater nebyly stanoveny. Nelze proto uvést žádná doporučení pro dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Gazyvaro u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Gazyvaro je určen k intravenóznímu podání. Podává se po naředění (viz bod 6.6) intravenózní infuzí prostřednictvím speciální linky. Infuze přípravku Gazyvaro se nesmí podávat formou intravenózní injekce nebo bolusu.

Instrukce týkající se ředění přípravku Gazyvaro před podáním jsou uvedené v bodě 6.6.

Instrukce týkající se rychlosti infuze jsou uvedeny v tabulkách 4 - 6.

Tabulka 4 Chronická lymfocytární leukémie: Standardní rychlost infuze při absenci IRR/hypersenzitivity a doporučení v případě, že se u předchozí infuze vyskytla IRR

Cyklus	Den léčby	Rychlost infuze Rychlost infuze lze zvyšovat za předpokladu, že to pacient toleruje. Pro zvládnutí IRR, které nastanou v průběhu infuze, viz „Léčba IRR“.
Cyklus 1	Den 1 (100 mg)	Podává se rychlostí 25 mg/h po dobu 4 hodin. Nezvyšujte rychlost infuze.
	Den 2 (nebo Den 1 pokračování) (900 mg)	Pokud se v průběhu předchozí infuze nevyskytly žádné IRR, podává se rychlostí 50 mg/h. Rychlost infuze lze zvýšit o 50 mg/h každých 30 minut až k maximální rychlosti 400 mg/h. Pokud u pacienta došlo v průběhu předchozí infuze k IRR, zahajte podáním rychlostí 25 mg/h. Rychlost infuze lze postupně zvyšovat o 50 mg/h každých 30 minut až k maximální rychlosti 400 mg/h.
	Den 8 (1 000 mg)	Pokud se v průběhu předchozí infuze, kdy konečná rychlost infuze byla 100 mg/h nebo rychlejší, nevyskytly žádné IRR, infuzi lze zahájit rychlostí 100 mg/h a zvyšovat o 100 mg/h každých 30 minut až k maximální rychlosti 400 mg/h.
	Den 15 (1 000 mg)	
Cyklus 2-6	Den 1 (1 000 mg)	Pokud u pacienta došlo v průběhu předchozí infuze k IRR, podává se rychlostí 50 mg/h. Rychlost infuze lze postupně zvyšovat o 50 mg/h každých 30 minut až k maximální rychlosti 400 mg/h.

Folikulární lymfom (FL)

V cyklu 1 se infuze přípravku Gazyvaro podává standardní rychlostí (viz tabulka 5). Pokud se u pacientů během cyklu 1 nevyskytly žádné reakce související s infuzí (IRR) stupně ≥ 3 , lze přípravek Gazyvaro od cyklu 2 podávat krátkodobou (přibližně 90minutovou) infuzí (viz tabulka 6).

Tabulka 5 Folikulární lymfom: Standardní rychlost infuze a doporučení v případě, že se u předchozí infuze vyskytla IRR

Cyklus	Den léčby	Rychlost infuze Rychlost infuze lze zvyšovat za předpokladu, že to pacient toleruje. Pro zvládnutí IRR, která nastane v průběhu infuze, viz „Léčba IRR“.
Cyklus 1	Den 1 (1 000 mg)	Podává se rychlostí 50 mg/h. Rychlost infuze lze zvýšit o 50 mg/h každých 30 minut až k maximální rychlosti 400 mg/h.
	Den 8 (1 000 mg)	Pokud se v průběhu předchozí infuze, kdy konečná rychlost infuze byla 100 mg/h nebo rychlejší, nevyskytly žádné IRR nebo pokud se vyskytla IRR 1. stupně, infuzi lze zahájit rychlostí 100 mg/h a zvyšovat o 100 mg/h každých 30 minut až k maximální rychlosti 400 mg/h.
	Den 15 (1 000 mg)	
Cykly 2-6 nebo 2-8	Den 1 (1 000 mg)	Pokud u pacienta došlo v průběhu předchozí infuze k IRR 2. nebo vyššího stupně, podává se rychlostí 50 mg/h. Rychlost infuze lze postupně zvyšovat o 50 mg/h každých 30 minut až k maximální rychlosti 400 mg/h.
Udržovací léčba	Jednou za 2 měsíce po dobu 2 let nebo do progrese onemocnění (podle toho, co nastane dříve)	

Tabulka 6 Folikulární lymfom: Krátkodobá rychlost infuze a doporučení v případě, že se u předchozí infuze vyskytla IRR

Cyklus	Den léčby	Rychlost infuze Pro léčbu IRR, které se vyskytnou během infuze, viz „Léčba IRR“.
Cykly 2-6 nebo 2-8	Den 1 (1 000 mg)	Pokud se během cyklu 1 nevyskytly žádné IRR stupně ≥ 3 : 100 mg/h po dobu 30 minut, poté 900 mg/h po dobu přibližně 60 minut.
Udržovací léčba	Jednou za 2 měsíce po dobu 2 let nebo do progrese onemocnění (podle toho, co nastane dříve)	Pokud se při předchozí krátkodobé infuzi vyskytly IRR stupně 1-2 s přetrvávajícími příznaky nebo IRR stupně 3, následující infuze obinutuzumabu se podává se standardní rychlostí (viz tabulka 5).

Léčba IRR (všechny indikace)

Léčba IRR může vyžadovat dočasné přerušení infuze, snížení rychlosti infuze nebo ukončení léčby přípravkem Gazyvaro, jak je uvedeno níže (viz rovněž bod 4.4).

- Stupeň 4 (život ohrožující): Infuze musí být zastavena a léčba trvale ukončena.
- Stupeň 3 (těžké): Infuze musí být dočasně zastavena a příznaky léčeny. Po odeznění příznaků může být infuze znovu zahájena s maximálně poloviční rychlostí, než byla rychlost předchozí (rychlost, kterou kapala infuze v době výskytu IRR), a pokud se žádné příznaky IRR znovu neobjeví, může se rychlost infuze postupně zvyšovat v přírůstcích a intervalech odpovídajících dané dávce (viz tabulky 4 - 6). U pacientů s CLL, u kterých se první dávka prvního cyklu rozděluje na dva dny, lze první den po jedné hodině rychlost infuze zvýšit zpět až na 25 mg/h, ale ne více. Pokud se IRR stupně 3 objeví podruhé, infuze musí být zastavena a léčba trvale ukončena.
- Stupeň 1 - 2 (lehké až středně těžké): Rychlost infuze musí být snížena a příznaky léčeny. Po odeznění příznaků, a pokud se žádné příznaky znovu neobjevují, lze v infuzi pokračovat, rychlost infuze lze zvyšovat v přírůstcích a intervalech odpovídajících léčebné dávce (viz tabulky 4 - 6). U pacientů s CLL, u kterých se první dávka prvního cyklu rozděluje na dva dny, lze první den po jedné hodině rychlost infuze zvýšit zpět až na 25 mg/h, ale ne více.

Léčba IRR, které se vyskytnou během krátkodobé infuze

- Stupeň 4 (život ohrožující): Infuze musí být zastavena a léčba trvale ukončena.
- Stupeň 3 (těžké): Infuze musí být dočasně zastavena a příznaky léčeny. Po odeznění příznaků může být infuze znovu zahájena s maximálně poloviční rychlostí, než byla rychlost předchozí (rychlost, kterou kapala infuze v době výskytu IRR), nejvýše ale 400 mg/h. Pokud se po obnovení infuze objeví u pacienta IRR stupně 3 podruhé, infuze musí být zastavena a léčba trvale ukončena. Lze-li u pacienta infuzi dokončit bez dalších IRR stupně 3, další infuze nemá být podána vyšší než standardní rychlostí.
- Stupeň 1 - 2 (lehké až středně těžké): Rychlost infuze musí být snížena a příznaky léčeny. Po odeznění příznaků, a pokud se žádné příznaky znovu neobjevují, lze v infuzi pokračovat, rychlost infuze lze zvyšovat v přírůstcích a intervalech odpovídajících léčebné dávce (viz tabulky 5 - 6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže (nebo vyznačit) v pacientově dokumentaci.

Na základě analýzy podskupin pacientů s dříve neléčeným folikulárním lymfomem je účinnost u pacientů s nízkým rizikem FLIPI (0-1) v současnosti neprůkazná (viz bod 5.1). Při výběru terapie u těchto pacientů musí být zvážena celkový bezpečnostní profil léčivého přípravku Gazyvaro s chemoterapií a specifická situace pacienta.

Reakce související s infuzí

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Gazyvaro jsou IRR, které se objevují převážně v průběhu první 1000mg infuze. IRR mohou mít souvislost se syndromem z uvolnění cytokinů, který byl také hlášen u pacientů léčených přípravkem Gazyvaro. U pacientů s CLL, kteří obdrželi kombinovaná opatření k prevenci IRR (adekvátní kortikosteroidy, perorální analgetikum/antihistaminikum, vynechání antihypertenzní léčby ráno první den infuze a podání první dávky prvního cyklu (cyklus 1 den 1) rozděleně ve dvou dnech), jak jsou popsána v bodě 4.2, bylo pozorováno snížení incidence všech stupňů IRR. Výskyt IRR stupně 3-4 (který byl založený na relativně malém počtu pacientů) byl podobný před i po zavedení zmírňujících opatření. Podle těchto opatření ke zmírnění/snížení výskytu IRR je třeba postupovat (viz bod 4.2). Incidence a závažnost symptomů souvisejících s infuzí výrazně klesá po první 1000mg infuzi, přičemž většina pacientů nemá při podání dalších infuzí přípravku Gazyvaro již žádné IRR (viz bod 4.8).

U většiny pacientů, bez ohledu na indikaci, byly IRR lehké až středně závažné a bylo možné je zvládnout zpomalením nebo dočasným zastavením první infuze. Byly však rovněž hlášeny závažné a život ohrožující IRR, které vyžadovaly symptomatickou léčbu. IRR mohou být klinicky nerozlišitelné od alergických reakcí zprostředkovaných imunoglobulinem E (IgE) (např. anafylaxe). Pacienti s velkou masou tumoru a/nebo vysokým počtem cirkulujících lymfocytů u CLL ($> 25 \times 10^9/l$) mohou mít vyšší riziko závažných IRR. Pacienti s poruchou funkce ledvin ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) a pacienti s CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) > 6 a zároveň $CrCl < 70 \text{ ml/min}$ mají rovněž vyšší riziko IRR, včetně závažných IRR (viz bod 4.8). Pro léčbu IRR viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání.

Pacientům nesmí být podána další infuze přípravku Gazyvaro, pokud se u nich objeví:

- akutní život ohrožující respirační příznaky
- IRR stupně 4 (tj. život ohrožující) nebo
- druhý výskyt IRR stupně 3 (prolongované/rekurentní) (po obnovení první infuze nebo v průběhu následující infuze).

Pacienti, kteří mají základní srdeční nebo plicní onemocnění, musí být v průběhu podávání infuze i v období po jejím podání pečlivě monitorováni. V průběhu intravenózní infuze přípravku Gazyvaro se může objevit hypotenze. Proto je třeba zvážit vynechání antihypertenzní léčby po dobu 12 hodin před podáním a v průběhu podání infuze a po dobu první hodiny po jejím podání. Pacienti s akutním rizikem hypertenzní krize musí být vyšetřeni s ohledem na přínos a rizika vynechání jejich antihypertenzní léčby.

Hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených přípravkem Gazyvaro byly hlášeny hypersenzitivní reakce s okamžitým nástupem (např. anafylaxe) a se zpožděným nástupem (např. sérová nemoc). Hypersenzitivita může být obtížně klinicky odlišitelná od IRR. Příznaky hypersenzitivity se mohou vyskytnout po předchozí expozici a velmi vzácně při první infuzi. Pokud je podezření na hypersenzitivní reakci v průběhu

infuze nebo po ní, musí být infuze zastavena a léčba trvale ukončena. Pacienti se známou hypersenzitivitou na obinutuzumab nesmí být léčeni (viz bod 4.3).

Syndrom nádorového rozpadu (TLS)

Při podávání přípravku Gazyvaro byl hlášen TLS. Pacienti, u kterých je pravděpodobné riziko TLS (např. pacienti s velkou nádorovou masou a/nebo s vysokým počtem cirkulujících lymfocytů [$> 25 \times 10^9/l$] a/nebo s poruchou funkce ledvin [$CrCl < 70 \text{ ml/min}$]), musí dostat profylaxi. Profylaxe má spočívat v odpovídající hydrataci a podávání urikostatik (např. alopurinol), nebo v podání jiné vhodné léčby, jako jsou urát oxidázy (např. rasburikáza), počínaje 12-24 hodin před zahájením infuze přípravku Gazyvaro dle běžné praxe (viz bod 4.2). Všichni pacienti považovaní za rizikové mají být v průběhu prvních dnů léčby pečlivě sledováni se zaměřením obzvláště na funkce ledvin, na hodnoty draslíku a kyseliny močové. Měla by být dodržována veškerá další opatření v souladu s běžnou praxí. Další léčba TLS, v závislosti na indikaci, zahrnuje úpravu elektrolytové rovnováhy, monitorování renálních funkcí a vodní bilance a podání podpůrné léčby.

Neutropenie

Při léčbě přípravkem Gazyvaro byla hlášena závažná a život ohrožující neutropenie, včetně febrilní neutropenie. Pacienti, u kterých se objeví neutropenie, musí být pečlivě monitorováni a podstupovat pravidelné laboratorní testy až do odeznění příznaků. Pokud je léčba nutná, je třeba ji podávat podle místních doporučení a je třeba zvážit podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF). Jakékoli známky současné infekce je třeba odpovídajícím způsobem léčit. V případě závažné nebo život ohrožující neutropenie je třeba zvážit odložení dávky. U pacientů se závažnou neutropenií trvající déle než 1 týden se důrazně doporučuje podání antimikrobiální profylaxe po celou dobu trvání léčby až do dosažení stupně 1 nebo 2. Je třeba také zvážit protivirovou a antimykotickou profylaxi (viz bod 4.2). Může též nastat pozdní nástup neutropenie (objevující se > 28 dní po ukončení léčby) nebo prolongovaná neutropenie (trvající déle než 28 dní po završení/ukončení léčby). Vyšší riziko výskytu neutropenie je u pacientů s poruchou funkce ledvin ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) (viz bod 4.8).

Trombocytopenie

V průběhu léčby přípravkem Gazyvaro byla pozorována závažná a život ohrožující trombocytopenie, včetně akutní trombocytopenie (objevující se během 24 hodin po podání infuze). Vyšší riziko výskytu trombocytopenie je u pacientů s poruchou funkce ledvin ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) (viz bod 4.8). V průběhu prvního cyklu léčby přípravkem Gazyvaro byly rovněž zaznamenány případy fatální hemoragie. Zřejměj vztah mezi trombocytopenií a hemoragickými příhodami nebyl stanoven.

Pacienti mají být pro trombocytopenii pečlivě monitorováni, zejména v průběhu prvního cyklu; je třeba provádět pravidelné laboratorní testy až do odeznění příznaků a v případě těžké nebo život ohrožující trombocytopenie je třeba zvážit odložení dávky. Krevní transfuze (např. transfuze krevních destiček) je podle lokální praxe na uvážení ošetřujícího lékaře. Je třeba vzít také v úvahu (zejména u prvního cyklu léčby) použití jakékoli souběžné léčby, která by mohla zhoršit příhody související s trombocytopenií (jako jsou antiagregancia a antikoagulancia).

Abnormality koagulace včetně diseminované intravaskulární koagulace (DIC)

V klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh byl u pacientů užívajících přípravek Gazyvaro hlášen výskyt DIC včetně fatálních příhod. Ve většině případů se jednalo o skrytou (non-overt) DIC se subklinickými (asymptomatickými) změnami týkajícími se trombocytů a laboratorních parametrů koagulace, které se vyskytly během 1-2 dnů po první infuzi. Tyto změny obvykle během jednoho až dvou týdnů spontánně odezněly a nevyžadovaly přerušení léčby ani žádnou konkrétní intervenci. V některých případech byly příhody spojeny s reakcemi souvisejícími s infuzí a/nebo syndromem nádorového rozpadu. Nebyly zjištěny žádné specifické výchozí rizikové faktory pro DIC. Pacienti, u nichž existuje podezření na skrytou DIC, mají být pečlivě sledováni s ohledem na koagulační parametry včetně trombocytů a mají být podrobeni klinickému pozorování známek nebo

příznaků skryté DIC. Léčba přípravkem Gazyvaro má být při první známce podezření na zjevnou (overt) DIC ukončena a má být zahájena vhodná léčba.

Zhoršení preexistujícího kardiálního onemocnění

U pacientů se základním srdečním onemocněním byly při léčbě přípravkem Gazyvaro zaznamenány arytmie (jako je fibrilace síní a tachyarytmie), angina pectoris, akutní koronární syndrom, infarkt myokardu a srdeční selhání (viz bod 4.8). Tyto příhody se mohou vyskytnout jako součást IRR a mohou být fatální. Proto je třeba pacienty s kardiální anamnézou pečlivě sledovat. Tito pacienti mají být navíc hydratováni s opatrností, aby se předešlo možné nadměrné zátěži tekutinami (fluid overload).

Infekce

Přípravek Gazyvaro se nemá podávat při známkách akutní infekce a u pacientů s anamnézou rekurentních nebo chronických infekcí je třeba postupovat s opatrností. V průběhu léčby přípravkem Gazyvaro a po jejím ukončení se mohou objevit závažné bakteriální, mykotické a nové nebo reaktivované virové infekce. Byly hlášeny i fatální případy.

Vyšší riziko vzniku infekcí, včetně závažných infekcí, je u pacientů (CLL) s CIRS > 6 a zároveň CrCl < 70 ml/min (viz bod 4.8). V klinických studiích s folikulárním lymfomem byla pozorována vysoká incidence infekcí ve všech fázích klinických studií včetně sledování; přičemž nejvyšší incidence byla pozorována v udržovací fázi. V průběhu fáze sledování byly infekce 3.-5. stupně pozorovány častěji u pacientů, kteří dostávali v úvodní fázi přípravek Gazyvaro společně s bendamustinem.

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů léčených protilátkami anti-CD20, včetně přípravku Gazyvaro, byla hlášena reaktivace viru hepatitidy B (HBV), která v některých případech vedla k fulminantní hepatitidě, jaternímu selhání a úmrtí (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Gazyvaro je třeba u všech pacientů provést screening HBV. Ten zahrnuje přinejmenším vyšetření povrchového antigenu viru hepatitidy B (HBsAg) a protilátky proti HBcAg (HBcAb). Tato vyšetření lze doplnit dalšími odpovídajícími markery podle lokálních doporučení. Pacienti s aktivní hepatitidou B nemají být přípravkem Gazyvaro léčeni. Pacienti s pozitivní serologií na hepatitidu B musí před zahájením léčby konzultovat hepatologa a musí být pečlivě monitorováni a léčeni podle lokálních doporučení pro prevenci reaktivace hepatitidy.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů léčených přípravkem Gazyvaro byla hlášena progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.8). Diagnózu PML je třeba zvážit u všech pacientů, u kterých se objeví nové neurologické příznaky, nebo se změní příznaky již existujícího neurologického onemocnění. Příznaky PML jsou nespecifické a mohou se lišit v závislosti na postižené oblasti mozku. Běžné jsou motorické příznaky odpovídající zasažení pyramidové dráhy (tractus corticospinalis) (např. svalová slabost, paréza nebo senzorické poruchy), poruchy čítí, cerebelární příznaky a poruchy zrakového pole. Mohou se objevit některé subjektivní/objektivní příznaky odpovídající kortikálnímu poškození (např. afázie nebo poruchy vizuálně-prostorové orientace). Vyšetření PML zahrnuje zejména konzultaci neurologa, vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MRI) a lumbální punkci (vyšetření cerebrospinálního moku na přítomnost DNA viru JC). Léčba přípravkem Gazyvaro má být v průběhu vyšetřování možného PML přerušena a pokud se diagnóza potvrdí, pak trvale ukončena. Je třeba rovněž zvážit přerušeni nebo snížení veškeré souběžně podávané chemoterapie nebo imunosupresivní terapie. Pacienti mají být k vyšetření a léčbě PML odesláni k neurologovi.

Imunizace

Bezpečnost imunizace živými nebo oslabenými virovými vakcínami po léčbě přípravkem Gazyvaro nebyla hodnocena a vakcinace živými virovými vakcínami se proto v průběhu léčby a do upravení stavu B-lymfocytů nedoporučuje.

Expozice obinutuzumabu in utero a vakcinace kojenců živými virovými očkovacími látkami

Vzhledem k možné depleci B-lymfocytů u dětí matek, které byly vystaveny přípravku Gazyvaro v průběhu těhotenství, mají být kojenci monitorováni s ohledem na depleci B-lymfocytů a vakcinace živými virovými očkovacími látkami má být odložena až do úpravy počtu B-lymfocytů. Bezpečnost a načasování očkování má být projednáno s dětským lékařem (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí, i když omezené podstudie lékových interakcí byly provedeny u přípravku Gazyvaro s bendamustinem, CHOP, fludarabinem a cyklofosfamidem (FC) a chlorambucilem. Riziko vzniku interakcí s jinými současně užívanými léčivými přípravky nelze vyloučit.

Farmakokinetické interakce

Obinutuzumab není substrátem, inhibitorem ani induktorem enzymů cytochromu P450 (CYP450), uridin-difosfát-glukuronyltransferázy (UGT) ani transportérů, jako je glykoprotein P. Proto se při podání s léčivými přípravky, o kterých je známo, že jsou metabolizovány těmito enzymatickými systémy, žádné farmakokinetické interakce neočekávají.

Přípravek Gazyvaro neměl při jejich současném podávání žádný účinek na farmakokinetiku bendamustinu, FC, chlorambucilu nebo jednotlivé složky CHOP. Kromě toho neexistují žádné zřetelné účinky bendamustinu, FC, chlorambucilu nebo CHOP na farmakokinetiku přípravku Gazyvaro.

Farmakodynamické interakce

V průběhu léčby a do úpravy počtu B-lymfocytů se nedoporučuje vakcinace živými virovými očkovacími látkami z důvodu imunosupresivního účinku obinutuzumabu (viz bod 4.4).

Kombinace obinutuzumabu s chlorambucilem, bendamustinem, CHOP nebo CVP může zvýšit riziko neutropenie (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby přípravkem Gazyvaro a po dobu 18 měsíců po ukončení léčby přípravkem Gazyvaro používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Studie reprodukce u makaků druhu cynomolgus neprokázaly embryofetální toxicitu ani teratogenní účinky, ale vedly ke kompletní depleci B-lymfocytů u mláďat. Počty B-lymfocytů se u mláďat vrátily k normálním hodnotám a imunologické funkce se upravily v průběhu 6 měsíců po porodu. Sérové koncentrace obinutuzumabu u mláďat 28 dnů po porodu byly podobné koncentracím pozorovaným u matek, zatímco koncentrace v mléce byly ve stejný den velmi nízké, což naznačuje, že obinutuzumab prochází placentou (viz bod 5.3). Údaje o podávání obinutuzumabu těhotným ženám

nejsou k dispozici. Přípravek Gazyvaro se nemá podávat těhotným ženám, pokud možný prospěch z léčby nepřeváží její potenciální rizika.

Při expozici během těhotenství lze v důsledku farmakologických vlastností přípravku u kojenců očekávat depleci B-lymfocytů. Má být zváženo odložení očkování živými očkovacími látkami u kojenců narozených matkám, které byly vystaveny přípravku Gazyvaro v průběhu těhotenství, dokud se hladina B-lymfocytů u kojenců nedostane do normálního rozmezí (viz bod 4.4).

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování obinutuzumabu do mateřského mléka (viz bod 5.3).

Protože lidský imunoglobulin G (IgG) je vylučován do mateřského mléka a není znám potenciál absorpce a poškození novorozence a kojence, mají být ženy poučeny, aby v průběhu léčby přípravkem Gazyvaro a po dobu 18 měsíců po podání poslední dávky přípravku Gazyvaro přerušily kojení.

Fertilita

Specifické studie hodnotící účinky obinutuzumabu na fertilitu u zvířat nebyly provedeny. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u makaků rodu cynomolgus nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na samčí ani samičí reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Gazyvaro nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu první infuze přípravku Gazyvaro se velmi často objevují IRR. Pacienti, u kterých se příznaky související s podáním infuze objeví, musí být poučeni, aby neřídili dopravní prostředky ani neobsluhovali stroje, dokud tyto příznaky nevymizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky z klinických studií byly zaznamenány v průběhu úvodní léčby, udržovací léčby a následného sledování indolentního non-hodgkinského lymfomu (iNHL) včetně FL; léčby a následného sledování CLL ve třech pivotních klinických studiích:

- BO21004/CLL11 (n = 781): Pacienti s dosud neléčenou CLL
- BO21223/GALLIUM (n = 1390): Pacienti s dosud neléčeným iNHL (86 % pacientů mělo FL)
- GAO4753g/GADOLIN (n = 409): Pacienti s iNHL (81 % pacientů mělo FL), kteří neodpověděli na léčbu nebo u kterých došlo k progresi onemocnění v průběhu léčby nebo až 6 měsíců po ukončení léčby rituximabem nebo režimy obsahujícími rituximab.

Tyto studie zkoumaly přípravek Gazyvaro v kombinaci s chlorambucilem při léčbě CLL a s bendamustinem, CHOP nebo CVP následovaný udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro při léčbě iNHL. Do studií BO21223/GALLIUM a GAO4753g/GADOLIN byli zařazeni pacienti s iNHL, včetně FL. Proto analýza nežádoucích účinků uvedených v následujícím textu byla provedena v celé populaci (tj. iNHL), za účelem zajištění co nejkomplexnější informace o bezpečnosti.

Tabulka 7 shrnuje všechny nežádoucí účinky včetně těch v pivotních studiích (BO21223/CLL11, BO21223/GALLIUM a GAO4753g/GADOLIN), které se v nejméně jedné pivotní studii vyskytly s vyšší incidencí (rozdíl $\geq 2\%$) ve srovnání s relevantním srovnávacím ramenem u:

- Pacientů s CLL léčených kombinací přípravek Gazyvaro plus chlorambucil v porovnání se skupinou léčenou chlorambucilem samotným nebo kombinací rituximab plus chlorambucil (studie BO21004/CLL11).

- Pacientů s dosud neléčeným iNHL léčených přípravkem Gazyvaro společně s chemoterapií (bendamustin, CHOP, CVP) následovaným u pacientů, kteří dosáhli odpovědi udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro v porovnání se skupinou léčenou rituximabem společně s chemoterapií následovaným u pacientů, kteří dosáhli odpovědi, udržovací léčbou rituximabem (studie BO21223/GALLIUM)
- Pacientů s iNHL, u nichž nedošlo k žádné odpovědi nebo u nichž došlo k progresi v průběhu léčby rituximabem nebo režimem obsahujícím rituximab až do 6 měsíců po jejím skončení, léčených přípravkem Gazyvaro plus bendamustin, s následnou udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro u některých pacientů, v porovnání se skupinou léčenou bendamustinem samotným (studie GAO4753g/GADOLIN).

Incidence prezentované v tabulce 7 (všechny stupně a stupně 3-5) jsou nejvyšší incidence nežádoucích účinků hlášených z jakékoli ze tří studií.

Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 7 Souhrn nežádoucích účinků hlášených u pacientů[#] léčených kombinací přípravků Gazyvaro + chemoterapie*

Třída orgánových systémů Četnost	Všechny stupně Gazyvaro + chemoterapie* (CLL, iNHL) s následnou udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro (iNHL)	Stupně 3-5 [†] Gazyvaro + chemoterapie* (CLL, iNHL) s následnou udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro (iNHL)
Infekce a infestace		
Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích, sinusitida [§] , infekce močových cest, pneumonie [§] , herpes zoster [§] , nazofaryngitida	
Časté	Perorální herpes simplex, rýma, faryngitida, plicní infekce, chřipka	Infekce močových cest, pneumonie, plicní infekce, infekce horních cest dýchacích, sinusitida, herpes zoster
Méně časté	Reaktivace hepatitidy B	Nazofaryngitida, rhinitida, chřipka, perorální herpes simplex
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		
Časté	Spinocelulární karcinom kůže, bazocelulární karcinom	Spinocelulární karcinom kůže, bazocelulární karcinom
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté	Neutropenie [§] , trombocytopenie, anémie, leukopenie	Neutropenie, trombocytopenie
Časté	Febrilní neutropenie	Anémie, leukopenie, febrilní neutropenie
Méně časté	Diseminovaná intravaskulární koagulace ^{##}	
Poruchy metabolismu a výživy		
Časté	Syndrom nádorového rozpadu, hyperurikémie, hypokalémie	Syndrom nádorového rozpadu, hypokalémie
Méně časté		Hyperurikémie
Psychiatrické poruchy		
Velmi časté	Insomnie	
Časté	Deprese, úzkost	

Třída orgánových systémů Četnost	Všechny stupně Gazyvaro + chemoterapie* (CLL, iNHL) s následnou udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro (iNHL)	Stupně 3-5† Gazyvaro + chemoterapie* (CLL, iNHL) s následnou udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro (iNHL)
Méně časté		Insomnie, deprese, úzkost
Poruchy nervového systému		
Velmi časté	Bolest hlavy	
Méně časté		Bolest hlavy
Není známo	Progresivní multifokální leukoencefalopatie	
Srdeční poruchy		
Časté	Fibrilace síní	Fibrilace síní
Cévní poruchy		
Časté	Hypertenze	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Velmi časté	Kašel [§]	
Časté	Otok nosní sliznice, rýma, orofaryngeální bolest	
Méně časté		Kašel, orofaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	Průjem, zácpa [§]	
Časté	Dyspepsie, hemoroidy, gastrointestinální perforace	Průjem
Méně časté		Zácpa, hemoroidy
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	Alopecie, pruritus	
Časté	Ekzém	
Méně časté		Pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Velmi časté	Artralgie [§] , bolest zad, bolest končetiny	
Časté	Muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest kostí	Bolest končetiny
Méně časté		Artralgie, bolest zad, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest kostí
Poruchy ledvin a močových cest		
Časté	Dysurie, močová inkontinence	
Méně časté		Dysurie, močová inkontinence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Velmi časté	Pyrexie, astenie, únava	
Časté	Bolest na hrudi	Pyrexie, astenie, únava
Méně časté		Bolest na hrudi
Poruchy imunitního systému		
Vzácné	Syndrom z uvolnění cytokinů**	
Vyšetření		
Časté	Pokles počtu bílých krvinek, pokles počtu neutrofilů, nárůst tělesné hmotnosti	Pokles počtu bílých krvinek, pokles počtu neutrofilů
Méně časté	Hypogamaglobulinemie	

Třída orgánových systémů Četnost	Všechny stupně Gazyvaro + chemoterapie* (CLL, iNHL) s následnou udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro (iNHL)	Stupně 3-5[†] Gazyvaro + chemoterapie* (CLL, iNHL) s následnou udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro (iNHL)
Poranění, otravy a procedurální komplikace		
Velmi časté	IRR	IRR

[#] Je hlášena pouze nejvyšší četnost v klinických studiích (na základě studií BO21004/dříve neléčená CLL, BO21223/dříve neléčený pokročilý iNHL a GAO4753g/rituximab refrakterní iNHL)

^{##} Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) včetně fatálních příhod byla u pacientů užívajících přípravek Gazyvaro hlášena v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh (viz bod 4.4).

[†] Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky stupně 5 s rozdílem ≥ 2 % mezi jednotlivými rameny léčby

* Chemoterapie: Chlorambucil u CLL; bendamustin, CHOP, CVP u iNHL včetně FL

[§] pozorovány rovněž v průběhu udržovací léčby s nejméně o 2 % vyšší incidencí v rameni s přípravkem Gazyvaro (BO21223)

** Na základě expozicí ve FL a CLL v klinické studii

Profil nežádoucích účinků byl v obou studiích u pacientů s FL obdobný jako v celé populaci pacientů s iNHL.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Incidence prezentované v následujících odstavcích, pokud se týkají iNHL, jsou nejvyšší incidence nežádoucích účinků hlášených z kterékoli pivotní studie (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Studie MO40597 měla za cíl charakterizovat bezpečnostní profil krátkodobých (přibližně 90minutových) infuzí od cyklu 2 u pacientů s dříve neléčeným FL (viz bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti).

Reakce související s infuzí

Nejčastěji hlášenými (≥ 5 %) symptomy v souvislosti s IRR byly nauzea, zvracení, průjem, bolest hlavy, závratě, únava, zimnice, pyrexie, hypotenze, návaly horka, hypertenze, tachykardie, dyspnoe a tlak na hrudi. Byly rovněž hlášeny respirační příznaky jako bronchospasmus, podráždění laryngu a hrdla, sípot, otok laryngu a kardiální příznaky jako fibrilace síní (viz bod 4.4).

Chronická lymfocytární leukemie

Incidence IRR byla vyšší v rameni s kombinací přípravků Gazyvaro plus chlorambucil ve srovnání s ramenem s kombinací rituximab plus chlorambucil. Incidence IRR byla 66 % během podání první 1000mg infuze přípravku Gazyvaro (20 % pacientů zaznamenalo IRR stupně 3-4). Celkem 7 % pacientů zaznamenalo IRR vedoucí k přerušení léčby přípravkem Gazyvaro. Incidence IRR u následných infuzí byla 3 %, u druhé 1000mg dávky a poté 1 %. Po první 1000mg infuzi v prvním cyklu nebyly již hlášeny žádné stupně 3-5 IRR.

U pacientů, u kterých byla použita doporučená opatření pro prevenci IRR popsaná v bodě 4.2, byl pozorován snížený výskyt IRR všech stupňů závažnosti. Výskyt IRR stupně 3-4 (které se objevily u poměrně malého počtu pacientů) byl podobný před i po zavedení opatření pro snížení jejich výskytu.

Indolentní non-Hodgkinský lymfom včetně folikulárního lymfomu

IRR stupně 3-4 se vyskytly u 12 % pacientů. Celková incidence IRR byla v cyklu 1 vyšší u pacientů, kteří dostávali přípravek Gazyvaro s chemoterapií ve srovnání s pacienty v ramenu se srovnávací léčbou. U pacientů, kterým byl podáván přípravek Gazyvaro s chemoterapií, byla incidence IRR vyšší v den 1 a postupně u následujících infuzí klesala. Tento klesající trend pokračoval v průběhu udržovací léčby samotným přípravkem Gazyvaro. Po 1. cyklu byla incidence IRR u následných infuzí

srovnatelná u přípravku Gazyvaro a příslušných ramen se srovnávací léčbou. Celkem u 4 % pacientů vedl výskyt reakcí související s infuzí k přerušení léčby přípravkem Gazyvaro.

Krátkodobá infuze u pacientů s folikulárním lymfomem

Ve studii MO40597 hodnotící bezpečnost krátkodobé infuze se v cyklu 2 vyskytly IRR jakéhokoliv stupně u většího podílu pacientů ve srovnání s podílem pacientů po standardní infuzi v cyklu 2 ve studii BO21223 (10/99 [10,1 %] vs. 23/529 [4,3 %]; IRR na jakoukoliv složku studijní léčby podle úsudku zkoušejícího lékaře). Ve studii MO40597 se IRR stupně ≥ 3 po krátkodobé infuzi v cyklu 2 nevyskytly u žádného pacienta; ve studii BO21223 se IRR stupně ≥ 3 v cyklu 2 vyskytly u 3/529 (0,6 %) pacientů. Příznaky a známky IRR byly v obou studiích podobné.

Reakce související s infuzí zjištěné ve studii MO40597/GAZELLE shrnuje tabulka 8.

Tabulka 8 Studie MO40597/GAZELLE hodnotící krátkodobou infuzí: Reakce související s infuzí^a podle cyklu (hodnotitelná bezpečnostní populace)

Stupeň závažnosti podle kritérií CTCAE	C1 celkem (standardní infuze)	C1 ^b podle dne				C2 ^c	C3	C4	C5	C6	C7	Všechny úvodní cykly
		Den 1	Den 2 ^d	Den 8	Den 15							
Všechny stupně	65/113 (57,5 %)	57/113 (50,4 %)	4/51 (7,8 %)	6/112 (5,4 %)	5/111 (4,5 %)	13/110 (11,8 %)	9/108 (8,3 %)	7/108 (6,5 %)	6/107 (5,6 %)	5/105 (4,8 %)	2/55 (3,6 %)	71/113 (62,8 %)
Stupeň ≥ 3	6/113 (5,3 %)	5/113 (4,4 %)	1/51 (2,0 %)	0	0	0	0	0	1/107 (0,9 %)	0	0	7/113 (6,2 %)

C = cyklus; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRR = reakce související s infuzí

^a Reakce související s infuzí je definována jako jakákoliv příhoda, která se vyskytla během 24 hodin od konce studijní infuze a která podle úsudku zkoušejícího lékaře souvisela s jakýmikoliv složkami léčby.

^b C1 zahrnoval tři infuze se standardní rychlostí podané v týdenních intervalech.

^c Od C2 dostávali pacienti krátkodobou infuzi. Jmenovatel C2 a následujících cyklů představuje počet pacientů, kteří v daném cyklu dostali krátkodobou infuzi.

^d Pacienti léčení bendamustinem ve dnu 2 cyklu 1.

Neutropenie a infekce

Chronická lymfocytární leukemie

Incidence neutropenie byla vyšší v rameni s kombinací přípravků Gazyvaro plus chlorambucil (41 %) ve srovnání s ramenem s kombinací rituximab plus chlorambucil, přičemž neutropenie odezněla spontánně nebo po podání faktorů stimulujících kolonie granulocytů (G-CSF). Incidence infekce byla 38 % v rameni s kombinací přípravků Gazyvaro plus chlorambucil a 37 % v rameni s kombinací rituximab plus chlorambucil (příhody stupně 3-5 byly hlášeny ve 12 % resp. 14 % a fatální příhody byly hlášeny u < 1 % v obou ramenech léčby). Byly rovněž hlášeny případy prolongované neutropenie (2 % v rameni s kombinací přípravků Gazyvaro plus chlorambucil a 4 % v rameni s kombinací rituximab plus chlorambucil) a pozdního nástupu neutropenie (16 % v rameni s kombinací přípravků Gazyvaro plus chlorambucil a 12 % v rameni s kombinací rituximab plus chlorambucil) (viz bod 4.4).

Indolentní non-Hodgkinský lymfom včetně folikulárního lymfomu

V ramenu s přípravkem Gazyvaro s chemoterapií byl výskyt neutropenie stupně 1-4 (50 %) vyšší ve srovnání s ramenem se srovnávací léčbou se zvýšeným rizikem v úvodním období. Incidence prolongované neutropenie a neutropenie s pozdním nástupem byla 3 %, resp. 8 %. Incidence infekce byla 81 % v rameni s přípravkem Gazyvaro s chemoterapií (příhody stupně 3-5 byly hlášeny u 22 % pacientů a fatální příhody byly hlášeny u 3 % pacientů). U pacientů, kteří dostávali G-CSF profylaxi, byla nižší míra infekcí stupně 3-5 (viz bod 4.4).

Krátkodobá infuze u pacientů s folikulárním lymfomem

Ve studii MO40597 hodnotící bezpečnost krátkodobé infuze byla hlášena neutropenie jako nežádoucí příhoda u většího podílu pacientů ve srovnání s pacienty po standardní infuzi ve studii BO21223 (69/113 [61,1 %] vs. 247/595 [41,5 %] během úvodní léčby). Medián a rozpětí počtu neutrofilů byly v každém časovém okamžiku v obou studiích podobné. Febrilní neutropenie byla hlášena u podobného podílu pacientů ve studii MO40597 i ve studii BO21223 (6/113 [5,3 %] vs. 31/595 [5,2 %]). Infekce byla hlášena méně často ve studii MO40597 než ve studii BO21223 (45/113 [39,8 %] vs. 284/595 [47,7 %]).

Trombocytopenie a hemoragické příhody

Chronická lymfocytární leukemie

Incidence trombocytopenie byla vyšší v rameni s kombinací přípravek Gazyvaro plus chlorambucil ve srovnání s ramenem s kombinací rituximab plus chlorambucil (16 % oproti 7 %), zejména v průběhu prvního cyklu léčby. Čtyři procenta pacientů léčených kombinací přípravek Gazyvaro plus chlorambucil prodělalo akutní trombocytopenii (objevila se v průběhu 24 hodin po podání infuze přípravku Gazyvaro) (viz bod 4.4). Celková incidence hemoragických příhod byla podobná v rameni léčby s přípravkem Gazyvaro i v rameni léčby s rituximabem. Počet fatálních hemoragických příhod byl podobný v jednotlivých ramenech léčby, všechny příhody u pacientů léčených přípravkem Gazyvaro však byly hlášeny v průběhu cyklu 1. Nebyly hlášené žádné příhody trombocytopenie stupně 5. Zřejmý vztah mezi trombocytopenií a hemoragickými příhodami nebyl stanoven.

Indolentní non-Hodgkinský lymfom včetně folikulárního lymfomu

Incidence trombocytopenie byla 15 %. Trombocytopenie se vyskytla častěji v 1. cyklu v rameni s přípravkem Gazyvaro s chemoterapií. Trombocytopenie vyskytující se v průběhu infuze nebo za 24 hodin po jejím skončení (akutní trombocytopenie) byla častěji pozorovaná u pacientů v rameni s přípravkem Gazyvaro s chemoterapií než v rameni se srovnávací léčbou. Incidence hemoragických příhod byla podobná ve všech léčebných ramenech. Hemoragické příhody a hemoragické příhody stupně 3-5 se vyskytly u 12 %, resp. 4 % pacientů. I když se fatální hemoragické příhody vyskytly u méně než 1 % pacientů, žádná fatální nežádoucí příhoda se nevyskytla v 1. cyklu.

Krátkodobá infuze u pacientů s folikulárním lymfomem

Ve studii MO40597 hodnotící bezpečnost krátkodobé infuze byla hlášena trombocytopenie jako nežádoucí příhoda u většího podílu pacientů ve srovnání s pacienty po standardní infuzi ve studii BO21223 (21/113 [28,6 %] vs. 63/595 [10,6 %] během úvodní léčby). Medián a rozpětí počtu trombocytů byly v každém časovém okamžiku v obou studiích podobné. Trombocytopenie nebyla u žádného pacienta ve studii MO40597 spojena s krvácením.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Chronická lymfocytární leukemie

V pilotní studii BO21004/CLL11 bylo 46 % (156 z 336) pacientů s CLL léčených kombinací přípravku Gazyvaro plus chlorambucil ve věku 75 let nebo starších (medián věku 74 let). Tito pacienti zaznamenávali závažnější nežádoucí účinky a nežádoucí účinky vedoucí k úmrtí častěji než pacienti mladší 75 let.

Indolentní non-Hodgkinský lymfom včetně folikulárního lymfomu

V pilotních studiích (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) u iNHL došlo u pacientů ve věku 65 let a starších k více závažnějším nežádoucím příhodám a nežádoucím příhodám vedoucím k vyřazení nebo úmrtí než u pacientů < 65 let.

Porucha funkce ledvin

Chronická lymfocytární leukemie

V pilotní studii BO21004/CLL11 mělo 27 % (90 z 336) pacientů léčených kombinací přípravku Gazyvaro plus chlorambucil středně těžkou poruchu funkce ledvin ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). Tito pacienti zaznamenávali závažnější nežádoucí účinky a nežádoucí účinky vedoucí k úmrtí častěji než pacienti s $\text{CrCl} \geq 50 \text{ ml/min}$ (viz body 4.2, 4.4 a 5.2). Pacienti s $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ byli vyloučeni ze studie (viz bod 5.1).

Indolentní non-Hodgkinský lymfom včetně folikulárního lymfomu

V pilotních studiích (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) s iNHL mělo 5 % (35 z 698), resp. 7 % (14 z 204) pacientů léčených přípravkem Gazyvaro středně těžkou poruchu funkce ledvin ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). Tito pacienti zaznamenávali závažnější nežádoucí příhody, nežádoucí příhody stupně 3 až 5 a nežádoucí příhody vedoucí k vysazení léčby (pouze pacienti v BO21223) než pacienti s $\text{CrCl} \geq 50 \text{ ml/min}$ (viz body 4.2 a 5.2). Pacienti s $\text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$ byli vyloučeni ze studií (viz bod 5.1).

Doplňující informace týkající se bezpečnosti získané ze zkušeností z klinických studií

Zhoršení preexistujícího kardiálního onemocnění

U pacientů léčených přípravkem Gazyvaro se objevily případy arytmií (jako je fibrilace síní a tachyarytmie), anginy pectoris, akutního koronárního syndromu, infarktu myokardu a srdečního selhání (viz bod 4.4). Tyto příhody mohou být součástí IRR a mohou být fatální.

Laboratorní abnormality

Krátce po první infuzi přípravku Gazyvaro byly pozorovány přechodné elevace jaterních enzymů (aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT) a alkalické fosfatázy).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Z klinických studií u člověka nejsou žádné zkušenosti s předávkováním. V klinických studiích s přípravkem Gazyvaro byly podávány dávky od 50 mg až do (a včetně) 2000 mg v jedné infuzi. Incidence a intenzita nežádoucích účinků hlášených z těchto studií se nezdála být závislá na dávce.

U pacientů, u kterých dojde k předávkování, je nutné okamžitě zastavit podávání infuze nebo snížit její rychlost, a pacienty pečlivě sledovat. Je třeba věnovat pozornost nutnosti kontroly krevního obrazu a zvýšenému riziku infekce u pacientů s deplecí B-lymfocytů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01FA03

Mechanismus účinku

Obinutuzumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka anti-CD20 II. typu izotypu IgG1 získaná pomocí inženýrství glykoproteinů (IGP). Váže se specificky na extracelulární smyčku transmembránového antigenu CD20 na povrchu nemaligních i maligních pre-B a zralých B-lymfocytů, neváže se však na hematopoetické kmenové buňky, pro-B buňky, normální plazmatické buňky ani další normální tkáně. IGP Fc části obinutuzumabu vede k vyšší afinitě k FcγRIII receptorům na imunitních efektorových buňkách (jako jsou NK buňky, makrofágy a monocyty) ve srovnání s protilátkami získanými bez IGP.

V neklinických studiích obinutuzumab indukuje přímo buněčnou smrt a zprostředkovává cytotoxicitu závislou na protilátce (ADCC) a fagocytózu závislou na protilátce (ADCP) prostřednictvím náboru (recruitment) FcγRIII pozitivních efektorových buněk. In vivo navíc obinutuzumab zprostředkovává nízký stupeň cytotoxicity závislé na komplementu (CDC). Ve srovnání s protilátkami typu I je obinutuzumab, protilátka typu II, charakterizován zvýrazněním indukce přímé buněčné smrti se současným snížením CDC při stejné dávce. Ve srovnání s protilátkami získanými bez IGP obinutuzumab, protilátka získaná IGP, je při stejné dávce charakterizován zvýšenou ADCC a ADCP. V modelech na zvířatech obinutuzumab zprostředkovává výraznou depleci B-lymfocytů a protinádorový účinek.

V pivotalní klinické studii s pacienty s CLL (BO21004/CLL11) mělo 91 % (40 ze 44) hodnotitelných pacientů léčených přípravkem Gazyvaro depleci B-buněk (definovanou jako počet CD19+ B-buněk $< 0,07 \times 10^9/l$) na konci období léčby a tato deplece přetrvávala po dobu prvních šesti měsíců období následného sledování. Úprava počtu B-buněk byla pozorována v průběhu 12-18 měsíců následného sledování u 35 % (14 ze 40) pacientů bez progresu onemocnění a u 13 % (5 ze 40) pacientů s progresivním onemocněním.

V pivotalní klinické studii s pacienty s iNHL (GAO4753/GADOLIN) mělo 97 % (171 ze 176) hodnotitelných pacientů léčených přípravkem Gazyvaro depleci B-buněk na konci období léčby a u 97 % (61 z 63) tato deplece přetrvávala po dobu více než šest měsíců od poslední dávky. Úprava počtu B-buněk byla pozorována v průběhu 12-18 měsíců následného sledování u 11 % (5 ze 46) hodnotitelných pacientů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Chronická lymfocytární leukemie

Mezinárodní, multicentrická, otevřená, randomizovaná, dvoustupňová studie fáze II se třemi rameny léčby (BO21004/CLL11) hodnotila účinnost a bezpečnost kombinace přípravků Gazyvaro plus chlorambucil (GClb) ve srovnání s kombinací rituximab plus chlorambucil (RClb) a s monoterapií chlorambucilem (Clb) u dosud neléčených pacientů s CLL s komorbiditami.

Před zařazením do studie měli pacienti potvrzenou diagnózu CD20+ CLL a splňovali jednu nebo obě následující lékařské podmínky: kumulativní skóre komorbidit (CIRS) vyšší než 6 nebo snížení funkce ledvin s CrCl < 70 ml/min. Pacienti s poruchou funkce jater (funkční jaterní testy stupně 3 dle NCI-CTCAE, National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) (AST, ALT > 5 x ULN po dobu > 2 týdnů, bilirubin > 3 x ULN) a s poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) byli ze studie vyloučeni. Pacienti s poruchou funkce jednoho nebo více orgánů/systémů skóre 4 podle definice CIRS (s výjimkou očí, uší, nosu, hrdla a laryngu) byli ze studie vyloučeni.

Celkem bylo randomizováno 781 pacientů v poměru 2:2:1 k léčbě kombinací přípravků Gazyvaro plus chlorambucil, rituximab plus chlorambucil nebo samotným chlorambucilem. Stupeň 1a porovnával kombinaci přípravků Gazyvaro plus chlorambucil oproti chlorambucilu samotnému u 356 pacientů a stupeň 2 porovnával kombinaci přípravků Gazyvaro plus chlorambucil oproti kombinaci rituximab plus chlorambucil u 663 pacientů.

Většina pacientů dostávala přípravek Gazyvaro intravenózně ve formě 1000 mg úvodní dávky podané 1., 8. a 15. den prvního léčebného cyklu (cyklus 1, den 1, 8 a 15). Aby se snížil výskyt reakcí souvisejících s infuzí, bylo později zavedeno doplnění doporučení týkající se podání první dávky přípravku Gazyvaro a 140 pacientů dostalo první dávku přípravku Gazyvaro v průběhu 2 dnů (den 1 (100 mg) a den 2 (900 mg)) (viz bod 4.2 a 4.4). V následujících cyklech (cyklus 2 až 6) dostávali pacienti přípravek Gazyvaro v dávce 1000 mg pouze první den (den 1). Chlorambucil se podával perorálně v dávce 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti 1. a 15. den všech léčebných cyklů (cyklus 1-6, den 1 a 15).

Demografické údaje a základní charakteristiky byly rovnoměrně rozloženy mezi jednotlivými rameny léčby. Většina pacientů byla bílé rasy (95 %) a mužského pohlaví (61 %). Medián věku byl 73 let, přičemž 44 % pacientů bylo ve věku 75 let a starších. V úvodu léčby bylo 22 % pacientů ve stadiu A dle Bineta, 42 % ve stadiu B dle Bineta a 36 % ve stadiu C dle Bineta.

Medián skóre komorbidit byl 8 a 76 % pacientů zařazených do studie mělo skóre komorbidit nad 6. Medián odhadované CrCl byl 62 ml/min a 66 % pacientů mělo CrCl < 70 ml/min. Čtyřicet dva procent pacientů zařazených do studie mělo CrCl < 70 ml/min a zároveň skóre komorbidit > 6. Třicet čtyři procent pacientů bylo zařazeno pouze na základě zvýšeného skóre komorbidit a 23 % pacientů bylo zařazeno pouze na základě poruchy funkce ledvin.

Nejčastěji hlášené koexistující zdravotní komplikace (při cut-off 30 % nebo vyšší) podle MedDRA tříd orgánových systémů byly: cévní poruchy (73 %), srdeční poruchy (46 %), gastrointestinální poruchy (38 %), poruchy metabolismu a výživy (40 %), poruchy ledvin a močových cest (38 %) a poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (33 %).

Výsledky účinnosti u pacientů s dosud neléčenou CLL jsou shrnuty v tabulce 9. Kaplan-Meierovy křivky pro přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS) jsou znázorněny na obrázcích 1 - 4.

Tabulka 9 Shrnutí účinnosti ze studie BO21004/CLL11

	Stupeň 1a		Stupeň 2	
	Chlorambucil n = 118	Gazyvaro + chlorambucil n = 238	Rituximab + chlorambucil n = 330	Gazyvaro + chlorambucil n = 333
	Medián doby sledování 22,8 měsíce ^g		Medián doby sledování 18,7 měsíce ^g	
Primární cílový parametr				
PFS hodnocené zkoušejícím (PFS-INV)^a				
Počet (%) pacientů s příhodou	96 (81,4 %)	93 (39,1 %)	199 (60,3 %)	104 (31,2 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	11,1	26,7	15,2	26,7
Poměr rizik (95% CI)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p-hodnota (log-rank test, stratifikovaný ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Klíčový sekundární cílový parametr				
PFS hodnocené IRC (PFS-IRC)^a				
Počet (%) pacientů s příhodou	90 (76,3 %)	89 (37,4 %)	183 (55,5 %)	103 (30,9 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	11,2	27,2	14,9	26,7
Poměr rizik (95% CI)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p-hodnota (log-rank test, stratifikovaný ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Výskyt odpovědi na konci léčby				
Počet pacientů zařazených do analýzy	118	238	329	333
Respondéři (%)	37 (31,4 %)	184 (77,3 %)	214 (65,0 %)	261 (78,4 %)
Non-respondéři (%)	81 (68,6 %)	54 (22,7 %)	115 (35,0 %)	72 (21,6 %)
Rozdíl ve výskytu odpovědi (95% CI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p-hodnota (Chi-kvadrát test)	< 0,0001		0,0001	
Počet kompletních respondérů ^c (%)	0 (0,0 %)	53 (22,3 %)	23 (7,0 %)	69 (20,7 %)
Molekulární remise na konci léčby^d				
Počet pacientů zařazených do analýzy	90	168	244	239
MRD negativní ^e (%)	0 (0 %)	45 (26,8 %)	6 (2,5 %)	61 (25,5 %)
MRD pozitivní ^f (%)	90 (100 %)	123 (73,2 %)	238 (97,5 %)	178 (74,5 %)
Rozdíl ve výskytu MRD (95% CI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Přežití bez příhody				
Počet (%) pacientů s příhodou	103 (87,3 %)	104 (43,7 %)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	10,8	26,1	14,3	26,1
Poměr rizik (95% CI)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p-hodnota (log-rank test, stratifikovaný ^b)	< 0,0001		< 0,0001	

	Stupeň 1a		Stupeň 2	
	Chlorambucil n = 118	Gazyvaro + chlorambucil n = 238	Rituximab + chlorambucil n = 330	Gazyvaro + chlorambucil n = 333
	Medián doby sledování 22,8 měsíce ^g		Medián doby sledování 18,7 měsíce ^g	
<i>Doba do zahájení nové léčby leukemie</i>				
Počet (%) pacientů s příhodou	65 (55,1 %)	51 (21,4 %)	86 (26,1 %)	55 (16,5 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	14,8	NR	30,8	NR
Poměr rizik (95% CI)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p-hodnota (log-rank test, stratifikovaný ^b)	< 0,0001		< 0,0018	
<i>Celkové přežití</i>				
Počet (%) pacientů s příhodou	57 (48,3 %)	93 (39,1 %)	147 (44,5 %)	121 (36,3 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	66,7	NR	73,1	NR
Poměr rizik (95% CI)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
p-hodnota (log-rank test, stratifikovaný ^b)	0,0196		0,0245	

IRC: Výbor pro nezávislý přezkum; PFS: přežití bez progresse; HR: poměr rizik; CI: interval spolehlivosti; MRD: minimální reziduální onemocnění, NR = Nedosaženo

^a Definován jako doba od randomizace do prvního výskytu progresse, relapsu nebo úmrtí z jakékoli příčiny podle hodnocení zkoušejícím

^b stratifikováno podle stadia dle Bineta v úvodu léčby

^c Včetně 11 pacientů v rameni GClb s kompletní odpovědí s neúplným zotavením kostní dřeně

^d Kombinace krve a kostní dřeně

^e Negativní MRD definováno jako výsledek nižší než 0,0001

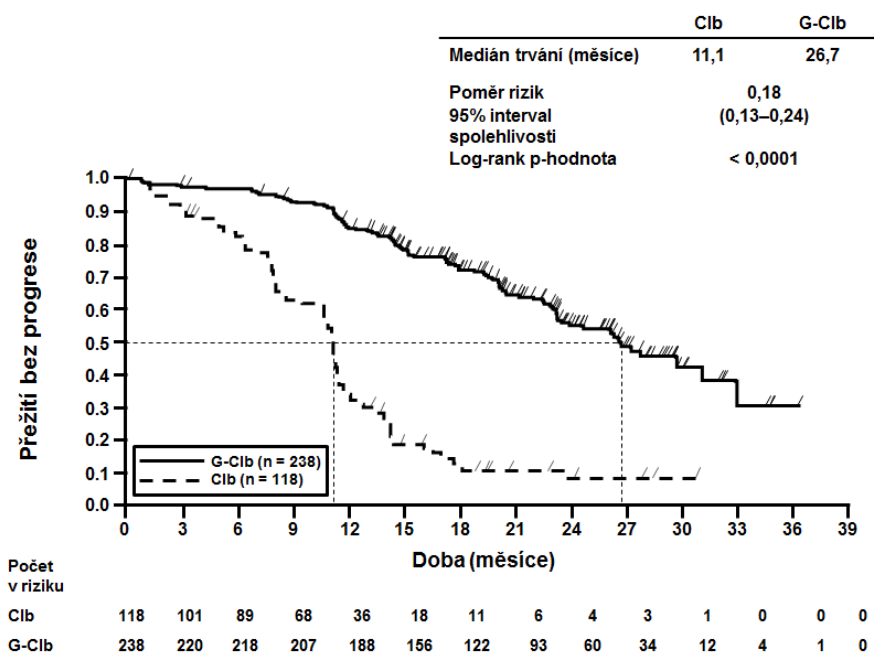
^f Zahrnuje MRD pozitivní pacienty a pacienty s progresí nebo úmrtím před ukončením léčby

^g Medián doby sledování pro celkové přežití (OS) odpovídá 62,5 měsícům mediánu doby sledování ve stupni 1 a 59,4 měsícům mediánu doby sledování ve stupni 2.

Výsledky analýz podskupin

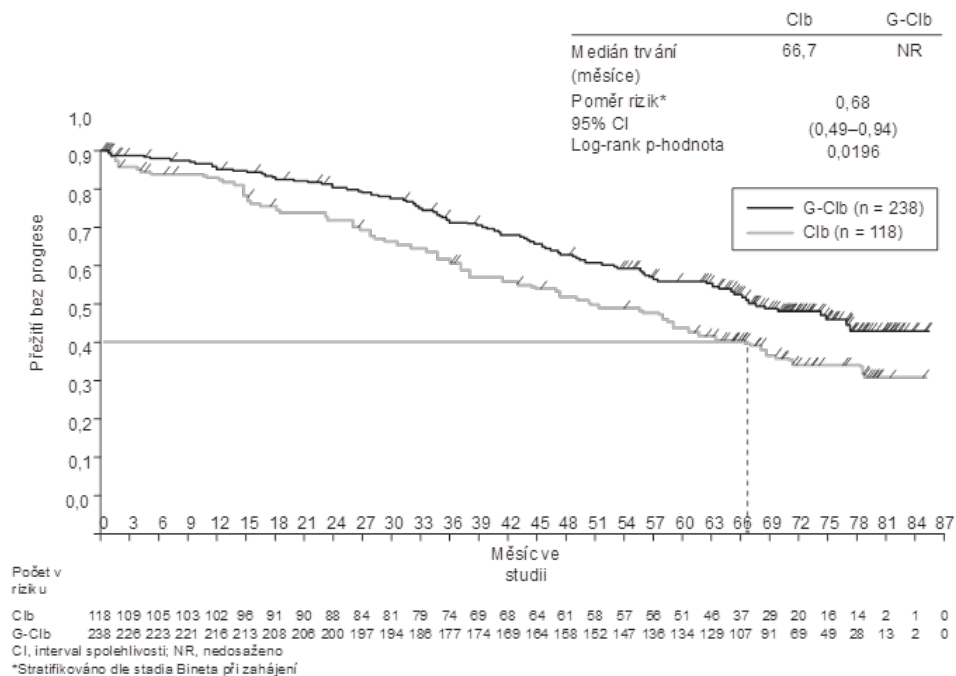
Výsledky analýzy podskupiny přežití bez progresse (PFS) (tj. pohlaví, věk, stadium dle Bineta, CrCl, skóre CIRS, beta-2-mikroglobulin, stav IGVH, chromozomální abnormality, počet lymfocytů v úvodu) byly konzistentní s výsledky pozorovanými v celkové ITT (intent-to-treat) populaci. Riziko progresse onemocnění nebo úmrtí bylo sníženo v rameni GClb ve srovnání s ramenem RClb a ramenem Clb ve všech podskupinách kromě podskupiny pacientů s delecí 17p. V malé podskupině pacientů s delecí 17p byl pozorován pouze pozitivní trend ve srovnání s Clb (poměr rizik = 0,42; p = 0,0892); prospěch ve srovnání s RClb nebyl pozorován. U jednotlivých podskupin se redukce rizika progresse onemocnění nebo úmrtí pohybovala v rozmezí od 92 % do 58 % pro GClb oproti Clb a 72 % až 29 % pro GClb oproti RClb.

Obrázek 1 Kaplan-Meierova křivka PFS dle hodnocení zkoušejícího ze stupně 1a u pacientů s CLL (Studie BO21004/CLL11)

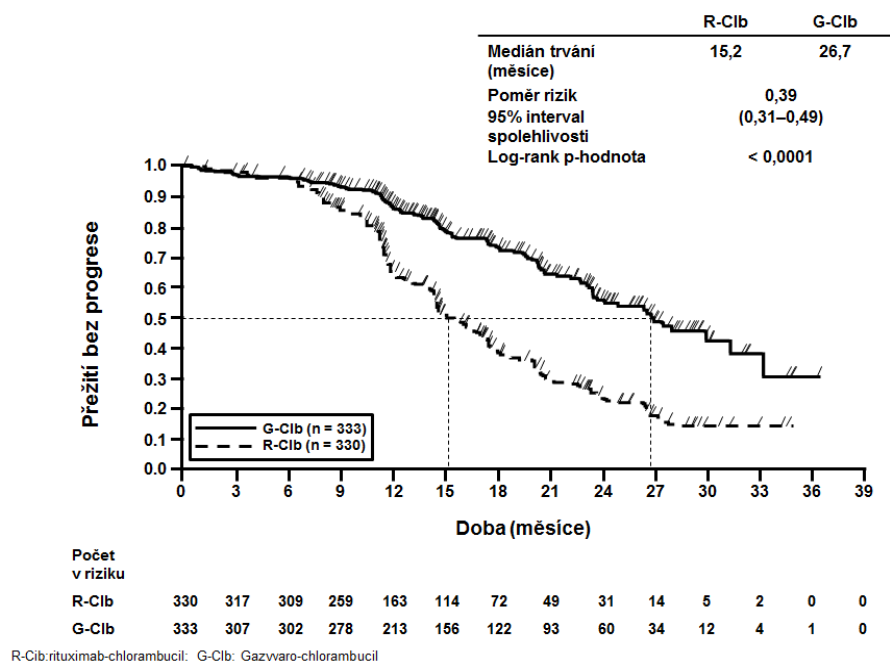


Clb: chlorambucil; G-Clb: Gazyvaro-chlorambucil

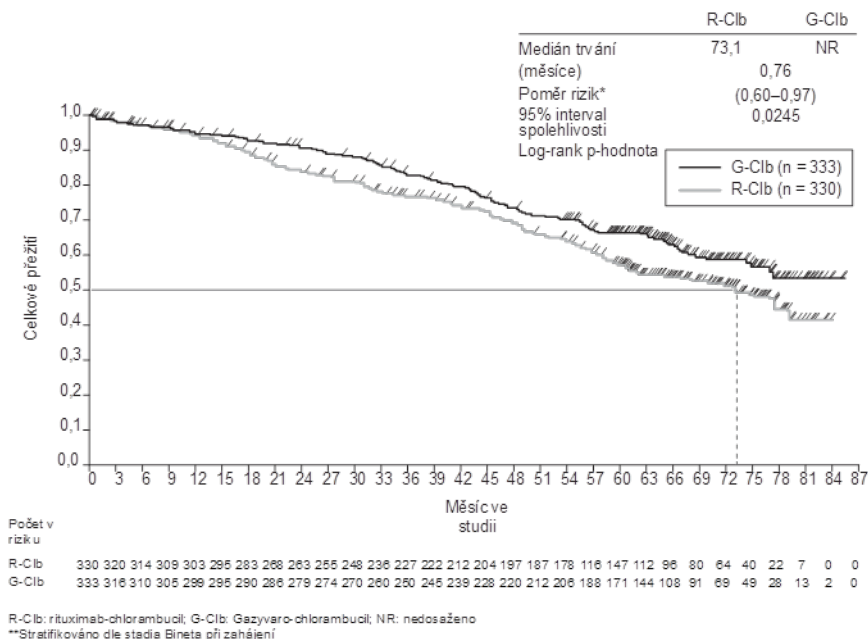
Obrázek 2 Kaplan-Meierova křivka OS ze stupně 1a u pacientů s CLL (Studie BO21004/CLL11)



Obrázek 3 Kaplan-Meierova křivka PFS dle hodnocení zkoušejícího ze stupně 2 u pacientů s CLL (Studie BO21004/CLL11)



Obrázek 4 Kaplan-Meierova křivka OS ze stupně 2 u pacientů s CLL (Studie BO21004/CLL11)



Kvalita života

V dotaznících QLQC30 a QLQ-CLL-16 prováděných v průběhu léčby nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl v žádné z pozorovaných podstupnic. Údaje z následného sledování, zejména z ramene se samotným chlorambucilem, jsou omezené. Žádné výrazné rozdíly v kvalitě života v průběhu následného sledování však do dnešní doby nebyly zaznamenány.

Hodnocení kvality života v souvislosti se zdravím, zejména s ohledem na únavu v průběhu léčby, neukázalo žádný statisticky významný rozdíl, což naznačuje, že přidání přípravku Gazyvaro k chlorambucilu nezvyšuje výskyt únavy u pacientů.

Folikulární lymfom

Dříve neléčený folikulární lymfom (studie BO21223/GALLIUM)

V otevřené, multicentrické, randomizované klinické studii fáze III, (BO21223/GALLIUM) bylo posuzováno 1202 pacientů s dříve neléčeným pokročilým FL stupně 1-3a (stádium II se zvýšenou nádorovou náloží, stádium III/IV). Pacienti se stupněm 3b FL byli ze studie vyřazeni. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě buď přípravkem Gazyvaro (n = 601 pacientů) nebo rituximabem (n = 601 pacientů) v kombinaci s chemoterapií (bendamustin, CHOP nebo CVP), následované u pacientů, kteří dosáhli úplné nebo částečné odpovědi, udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro nebo rituximabem.

Přípravek Gazyvaro byl podáván intravenózní infuzí v dávce 1000 mg 1., 8. a 15. den 1. cyklu, a 1. den následujících cyklů. Bylo podáno celkem šest cyklů přípravku Gazyvaro (každých 28 dnů) v kombinaci se šesti cykly bendamustinu, a celkem osm cyklů přípravku Gazyvaro (každých 21 dnů) v kombinaci se šesti cykly CHOP nebo osmi cykly CVP. Přípravek Gazyvaro byl podáván před chemoterapií. Při podávání v kombinaci s přípravkem Gazyvaro byl bendamustin podáván nitrožilně 1. a 2. den ve všech léčebných cyklech (cykly 1-6) v dávce 90 mg/m²/den. Bylo podáváno standardní dávkování CHOP a CVP. Po cyklech 6-8 v kombinaci s chemoterapií dostávali pacienti, kteří odpovíděli na léčbu, udržovací léčbu přípravkem Gazyvaro každé 2 měsíce do progresu onemocnění nebo po dobu až 2 let.

Demografické údaje a základní charakteristiky byly rovnoměrně rozloženy mezi jednotlivými rameny léčby; střední věk byl 59 let, 81 % bylo bílé rasy, 53 % byly ženy, 79 % mělo skóre FLIPI ≥ 2 a 7 % mělo onemocnění stádia II (se zvýšenou nádorovou náloží), 35 % mělo stádium III a 57 % mělo stádium IV, 44 % mělo onemocnění se zvýšenou nádorovou náloží (> 7 cm), 34 % mělo při zahájení alespoň jeden B příznak a 97 % mělo výkonnostní stav ECOG při zahájení 0-1. Padesát sedm procent dostávalo jako chemoterapii bendamustin, 33 % dostávalo CHOP a 10 % dostávalo CVP.

Výsledky účinnosti u pacientů s dříve neléčeným FL jsou shrnuty v tabulce 10. Kaplan-Meierovy křivky pro přežití bez progresu (PFS) jsou uvedeny na obrázku 5.

**Tabulka 10 Souhrn účinnosti u pacientů s dosud neléčeným FL ze studie
BO21223/GALLIUM**

	Rituximab + chemoterapie s následnou udržovací léčbou rituximabem n = 601	Přípravek Gazyvaro + chemoterapie s následnou udržovací léčbou rituximabem n = 601
<i>Primární cílový parametr</i>		
PFS hodnocené zkoušejícím[§] (PFS-INV) primární analýza		
Počet (%) pacientů s příhodou	144 (24,0 %)	101 (16,8 %)
HR [95% CI]	0,66 [0,51; 0,85]	
p-hodnota (log-rank test, stratifikovaný*)	0,0012	
3letý odhad PFS [%] [95% CI]	73,3 [68,8; 77,2]	80,0 [75,9; 83,6]
PFS-INV závěrečná analýza^{§§}		
Počet (%) pacientů s příhodou	244 (40,6 %)	206 (34,3 %)
HR [95% CI]	0,77 [0,64; 0,93]	
p-hodnota (log-rank test, stratifikovaný*)	0,0055	
3letý odhad PFS [%] [95% CI]	75,5 [71,8; 78,9]	82,4 [79,0; 85,3]
7letý odhad PFS [%] [95% CI]	55,7 [51,3; 59,9]	63,4 [59,0; 67,4]
<i>Klíčové cílové parametry</i>		
PFS posuzované IRC (PFS-IRC) primární analýza		
Počet (%) pacientů s příhodou	125 (20,8 %)	93 (15,5 %)
HR [95% CI]	0,71 [0,54; 0,93]	
p-hodnota (log-rank test, stratifikovaný*)	0,0138	
Doba do další léčby lymfomu[#] primární analýza		
Počet (%) pacientů s příhodou	111 (18,5 %)	80 (13,3 %)
HR [95% CI]	0,68 [0,51; 0,91]	
p-hodnota (log-rank test, stratifikovaný*)	0,0094	
Celkové přežití[#] primární analýza		
Počet (%) pacientů s příhodou	46 (7,7 %)	35 (5,8 %)
HR [95% CI]	0,75 [0,49; 1,17] [¶]	
p-hodnota (log-rank test, stratifikovaný*)	0,21 [¶]	

	Rituximab + chemoterapie s následnou udržovací léčbou rituximabem n = 601	Přípravek Gazyvaro + chemoterapie s následnou udržovací léčbou rituximabem n = 601
Celkové přežití závěrečná analýza^{§§}		
Počet (%) pacientů s příhodou	86 (14,3 %)	76 (12,6 %)
HR [95% CI]	0,86 [0,63; 1,18]	
p-hodnota (log-rank test, stratifikovaný*)	0,36	
Celková míra odpovědi** na konci úvodní léčby[‡] (zkoušejícím posuzované, CT)[#]		
primární analýza		
Respondéři (%) (CR, PR)	522 (86,9 %)	532 (88,5 %)
Rozdíl v míře odpovědi (%) [95% CI]	1,7 % [-2,1 %; 5,5 %]	
p-hodnota (Cochran-Mantel-Haenszelův test)	0,33	
Úplná odpověď (CR)	143 (23,8 %)	117 (19,5 %)
Částečná odpověď (PR)	379 (63,1 %)	415 (69,1 %)

IRC: Nezávislý kontrolní výbor; PFS: přežití bez progresu; HR: poměr rizika; CI: interval spolehlivosti

* Stratifikačními faktory byly režim chemoterapie, skupina rizika FLIPI u folikulárního lymfomu, geografická oblast

§ Hladina významnosti při této průběžné analýze/primární analýze účinnosti: 0,012, ukončení sběru údajů 31. ledna 2016, medián doby pozorování 34/35 měsíců

§§ Závěrečná analýza, ukončení sběru údajů 30. července 2021, medián doby pozorování 94 měsíců

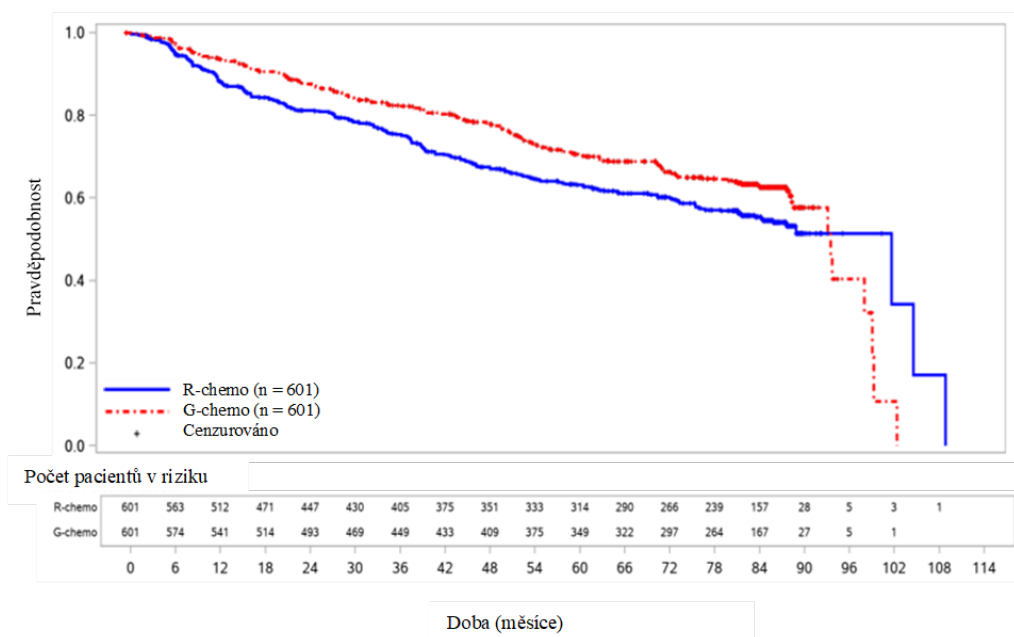
¶ Dosud neúplné údaje. V době analýzy nebyl dosažen medián

neupraveno v důsledku multiplicity

**Posuzováno podle modifikovaných kritérií dle Cheson z roku 2007

‡ Konec úvodní léčby = konec úvodní fáze, nezahrnuje udržovací monoterapii

Obrázek 5 Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresu posuzovaného zkoušejícím lékařem u pacientů s dříve neléčeným FL (Studie BO21223/GALLIUM), závěrečná analýza*



R-Chemo: Rituximab plus chemoterapie, G-Chemo: Gazyvaro plus chemoterapie, HR: poměr rizik, CI: interval spolehlivosti

*Závěrečná analýza, ukončení sběru údajů 30. července 2021, medián doby pozorování 94 měsíců

Výsledky analýz podskupin

Výsledky analýz podskupin (neupraveno v důsledku multiplicity) byly celkově konzistentní s výsledky pozorovanými v populaci pacientů s FL, což podporuje robustnost celkového výsledku (primární analýza, ukončení sběru údajů 31. ledna 2016). Hodnocené podskupiny zahrnovaly IPI, FLIPI, onemocnění s nádorovou náloží, B příznaky při zahájení, staging dle Ann Arbor Stage a ECOG při zahájení. Nebyl pozorován žádný rozdíl mezi pacienty se skóre FLIPI 0-1 (nízké riziko) užívající přípravek Gazyvaro plus chemoterapie a rituximab plus chemoterapie (hodnoceno INV PFS HR 1,17 (95% CI 0,63; 2,19, 40 příhod PFS). Tato podskupina představovala 21 % (253/1202) populace s FL ITT (intent-to-treat) a u 16,3 % (40/245) se vyskytly případy PFS.

Navíc byly výzkumné analýzy podskupin PFS napříč chemoterapeutickými režimy (bendamustin, CHOP a CVP) konzistentní s výsledky pozorovanými v populaci, která dostávala přípravek Gazyvaro společně s chemoterapií. Pozorované poměry rizika podle podskupin chemoterapie byly následující; CHOP (n = 398): HR 0,77 (95% CI: 0,50; 1,20), CVP (n = 118): HR 0,63 (95% CI: 0,32; 1,21), a bendamustin (n = 686): HR 0,61 (95% CI: 0,43; 0,86).

Pacientem hlášené výsledky

Na základě dotazníku FACT-Lym získaného v průběhu léčby a fází následného sledování došlo u pacientů v obou léčebných ramenech ke klinicky významným zlepšením příznaků souvisejících s lymfomem definovaným zvýšením ≥ 3 body oproti výchozí hodnotě v dílčí škále Lymfomu, zvýšením ≥ 6 bodů oproti výchozí hodnotě ve skóre FACT Lym TOI a zvýšením ≥ 7 bodů oproti výchozí hodnotě v celkovém skóre FACT Lym. Skóre přínosnosti EQ-5D byly obdobné při zahájení, v průběhu léčby i v průběhu následného sledování. Mezi léčebnými rameny nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v HRQOL nebo v měřeních zdravotního stavu.

Z důvodu otevřeného stylu studie mají být výsledky pacientů interpretovány s obezřetností.

Pacienti s folikulárním lymfomem, kteří neodpověděli na léčbu nebo u nichž došlo v průběhu léčby rituximabem nebo režimem obsahujícím rituximab nebo 6 měsíců po jejím skončení k progresi (studie GAO4753g/GADOLIN).

V otevřené, multicentrické, randomizované klinické studii fáze III (GAO4753g/GADOLIN) bylo hodnoceno 396 pacientů s iNHL, kteří neodpověděli na léčbu nebo u kterých došlo k progresi onemocnění během 6 měsíců po poslední dávce rituximabu nebo režimu obsahujícím rituximab (včetně rituximabu v monoterapii jako součást úvodní nebo udržovací léčby). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 buď k léčbě samotným bendamustinem (B) (n = 202) nebo k léčbě přípravkem Gazyvaro v kombinaci s bendamustinem (G+B) v 6 28denních cyklech. Pacienti v rameni G+B, u kterých nedošlo k progresi onemocnění, (tzn. u pacientů s kompletní léčebnou odpovědí (CR), částečnou léčebnou odpovědí (PR) nebo stabilním onemocněním (SD) na konci úvodní léčby) pokračovali v udržovací léčbě přípravkem Gazyvaro každé dva měsíce po dobu 2 let nebo do progresi onemocnění (podle toho, co nastalo dříve). Pacienti byli stratifikováni podle regionu, subtypu iNHL (folikulární vs jiné než folikulární), typu refrakterity na rituximab (refrakterní na předchozí monoterapii rituximab vs refrakterní na předchozí kombinaci rituximabu s chemoterapií) a podle počtu předchozích linií léčby (≤ 2 vs > 2).

Demografické údaje a vstupní charakteristiky byly mezi léčebnými rameny vyrovnané (medián věku 63 let, většina pacientů byla bílé rasy (88 %) a mužského pohlaví (58 %). Většina pacientů měla folikulární lymfom (81 %). Medián doby od vstupní diagnózy byl 3 roky a medián počtu předchozí léčby byl 2 (od 1 do 10); 44 % pacientů podstoupilo 1 předchozí léčbu a 34 % 2 předchozí léčby.

Přípravek Gazyvaro byl podáván nitrožilní infuzí v dávce 1000 mg v den 1, den 8 a den 15 1. cyklu léčby a v den 1 2.-6. cyklu léčby a u pacientů, u kterých nedošlo k progresi onemocnění, každé dva měsíce po dobu 2 let nebo do progresi onemocnění (podle toho, co nastalo dříve). Bendamustin byl podáván nitrožilně v den 1 a den 2 každého cyklu léčby (cykly 1 až 6) v dávce 90 mg/m²/den, pokud byl podáván v kombinaci s přípravkem Gazyvaro, nebo v dávce 120 mg/m²/den, pokud byl podáván samotný. Všech 6 cyklů léčby podstoupilo 79,4 % pacientů léčených kombinací G+B ve srovnání s 66,7 % v rameni B.

Primární analýza založená na hodnocení Independent Review Committee (IRC) prokázala statisticky významné 45% snížení rizika progresi onemocnění či úmrtí u pacientů s iNHL léčených kombinací G+B s následnou udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro oproti pacientům léčeným samotným bendamustinem. Snížení rizika progresi onemocnění nebo úmrtí zaznamenané v populaci pacientů s iNHL je dáno podskupinou pacientů s FL.

Většina pacientů ve studii GAO4753g měla FL (81,1 %). Výsledky účinnosti z primární analýzy u populace pacientů s FL jsou shrnuty v tabulce 11 a na obrázcích 6 a 8. 11,6 % pacientů mělo lymfom z marginální zóny (MZL) a 7,1 % mělo lymfom z malých lymfocytů (SLL). Poměr rizik přežití bez progresi hodnocené IRC u populace bez folikulárního lymfomu byl 0,94 [95% CI: 0,49; 1,90]. Ohledně účinnosti u subpopulací pacientů s MZL a SLL nemohou být učiněny konečné závěry.

V závěrečné analýze byl u pacientů s FL v rameni B medián sledování 45,9 měsíce (od 0 do 100,9 měsíce) a 57,3 měsíce (od 0,4 do 97,6 měsíce) u pacientů v G+B rameni, zastupující dodatečných 25,6 měsíce a 35,2 měsíce mediánu sledování od doby primární analýzy u ramen B a G+B. Vzhledem k tomu, že hodnocení IRC nepokračovalo, byly v závěrečné analýze hlášeny pouze zkoušejícím hodnocené cílové parametry. Celkově, výsledky účinnosti hodnocené zkoušejícím byly v souladu s tím, co bylo pozorováno v primární analýze. Celkové přežití (OS) u pacientů s FL bylo stabilní s delší dobou sledování (viz obrázek 7); poměr rizik pro riziko úmrtí byl 0,71 (95% CI: 0,51; 0,98).

Tabulka 11 Shrnutí výsledků účinnosti primární analýzy u pacientů s FL[#] ve studii GAO4753g/GADOLIN

	Bendamustin n = 166	Gazyvaro + bendamustin s následnou udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro n = 155
	Medián doby sledování: 20 měsíců	Medián doby sledování: 22 měsíců
Primární cílový parametr u populace s FL PFS hodnocené IRC (PFS-IRC) Počet (%) pacientů s příhodou Medián doby do příhody (měsíce, 95% CI) HR (95% CI) p-hodnota (log-rank test, stratifikovaný*)	90 (54,2 %) 13,8 (11,4; 16,2) 0,48 (0,34; 0,68) < 0,0001	54 (34,8 %) NR (22,5;-) NR (22,5;-) < 0,0001
Sekundární cílový parametr PFS hodnocené zkoušejícím (PFS-INV) Počet (%) pacientů s příhodou Medián doby do příhody (měsíce, 95% CI) HR (95% CI) p-hodnota (log-rank test, stratifikovaný*)	102 (61,4 %) 13,7 (11,0; 15,5) 0,48 (0,35; 0,67) < 0,0001	62 (40,0 %) 29,2 (17,5;-) NR (22,5;-) < 0,0001
Nejlepší celková odpověď (BOR) (hodnoceno IRC)[§] Počet pacientů zařazených do analýzy Pacienti s léčebnou odpovědí (%) (CR/PR) Rozdíl ve výskytu odpovědi (95% CI) p-hodnota (Cochran-Mantel-Haenszel test) Pacienti s kompletní léčebnou odpovědí (%) Pacienti s částečnou léčebnou odpovědí (%) Pacienti se stabilním onemocněním (%)	161 124 (77,0 %) 2,72 (-6,74; 12,18) 0,6142 31 (19,3 %) 93 (57,8 %) 18 (11,2 %)	153 122 (79,7 %) NR (22,5;-) NR (22,5;-) 24 (15,7 %) 98 (64,1 %) 13 (8,5 %)
Trvání odpovědi (DOR) (hodnoceno IRC) Počet pacientů zařazených do analýzy Počet (%) pacientů s příhodou Medián trvání (měsíce) DOR (95% CI) HR (95% CI)	127 74 (58,3 %) 11,9 (8,8; 13,6) 0,36 (0,24; 0,54)	122 36 (29,5 %) NR (25,4;-) NR (25,4;-)

	Bendamustin n = 166	Gazyvaro + bendamustin s následnou udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro n = 155
	Medián doby sledování: 20 měsíců	Medián doby sledování: 22 měsíců
Celkové přežití (data dosud nejsou zralá)		
Počet (%) pacientů s příhodou	36 (21,7 %)	25 (16,1 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	NR	NR
HR (95% CI)	0,71 (0,43; 1,19)	
p-hodnota (log-rank test, stratifikovaný*)	0,1976	

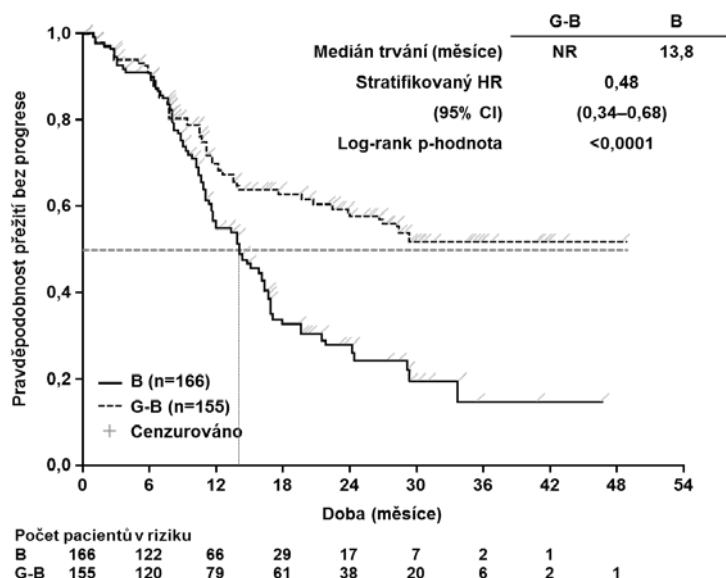
IRC: Výbor pro nezávislý přezkum; PFS: přežití bez progresce; HR: poměr rizik; CI: interval spolehlivosti, NR = Nedosaženo

Pacienti s folikulárním lymfomem, kteří neodpověděli na léčbu nebo u nichž došlo v průběhu léčby rituximabem nebo režimem obsahujícím rituximab nebo 6 měsíců po jejím skončení k progresi

*Pro analýzu byly použity stratifikační faktory typ refrakterity (monoterapie rituximabem vs. kombinace rituximabu s chemoterapií) a počet předchozích linií léčby (≤ 2 vs > 2). Ve studii byl použit také stratifikační faktor folikulární lymfom vs jiné typy lymfomu, ale ten není možno použít v dílčí analýze pacientů s FL.

§ Nejlepší odpověď v průběhu 12 měsíců od začátku léčby

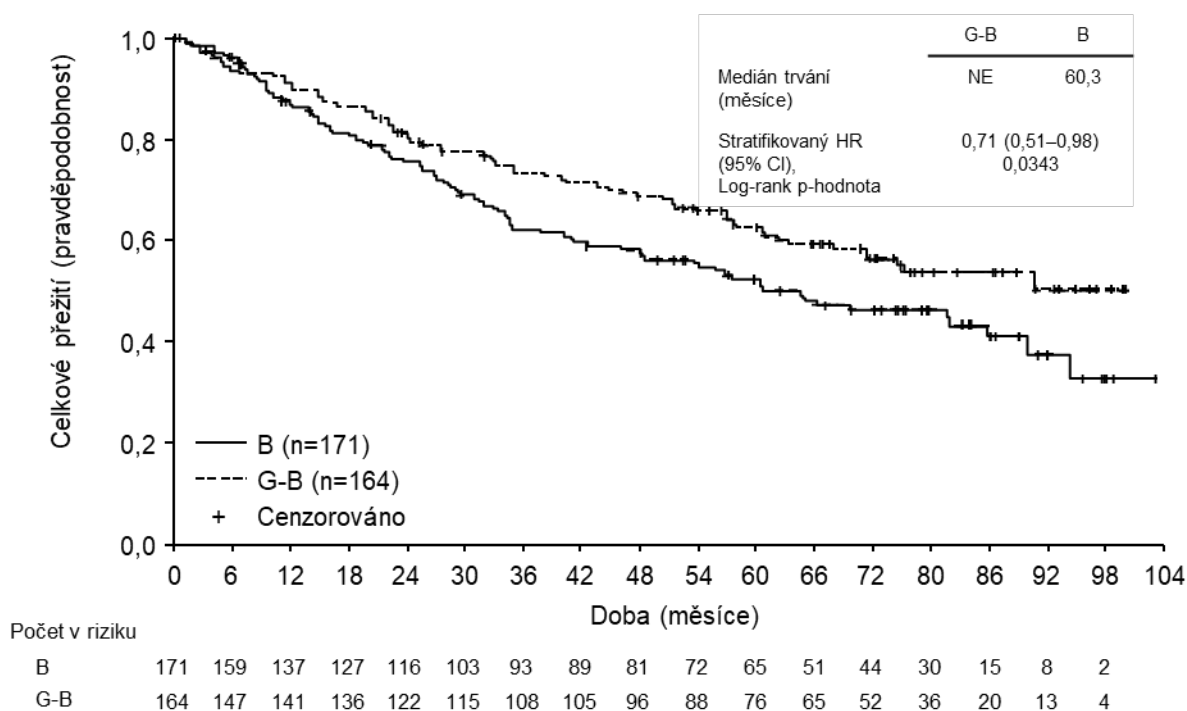
Obrázek 6 Kaplan-Meierova křivka PFS hodnocené IRC u pacientů s FL[#] (Studie GAO4753g/GADOLIN)



B- bendamustin; CI- interval spolehlivosti; G-B- obinutuzumab plus bendamustin; HR- poměr rizik; NR- nedosaženo

Pacienti s folikulárním lymfomem, kteří neodpověděli na léčbu nebo u nichž došlo v průběhu léčby rituximabem nebo režimem obsahujícím rituximab nebo 6 měsíců po jejím skončení k progresi

Obrázek 7 Kaplan-Meierova křivka celkového přežití u pacientů s FL v době závěrečné analýzy (studie GAO4753g/GADOLIN)

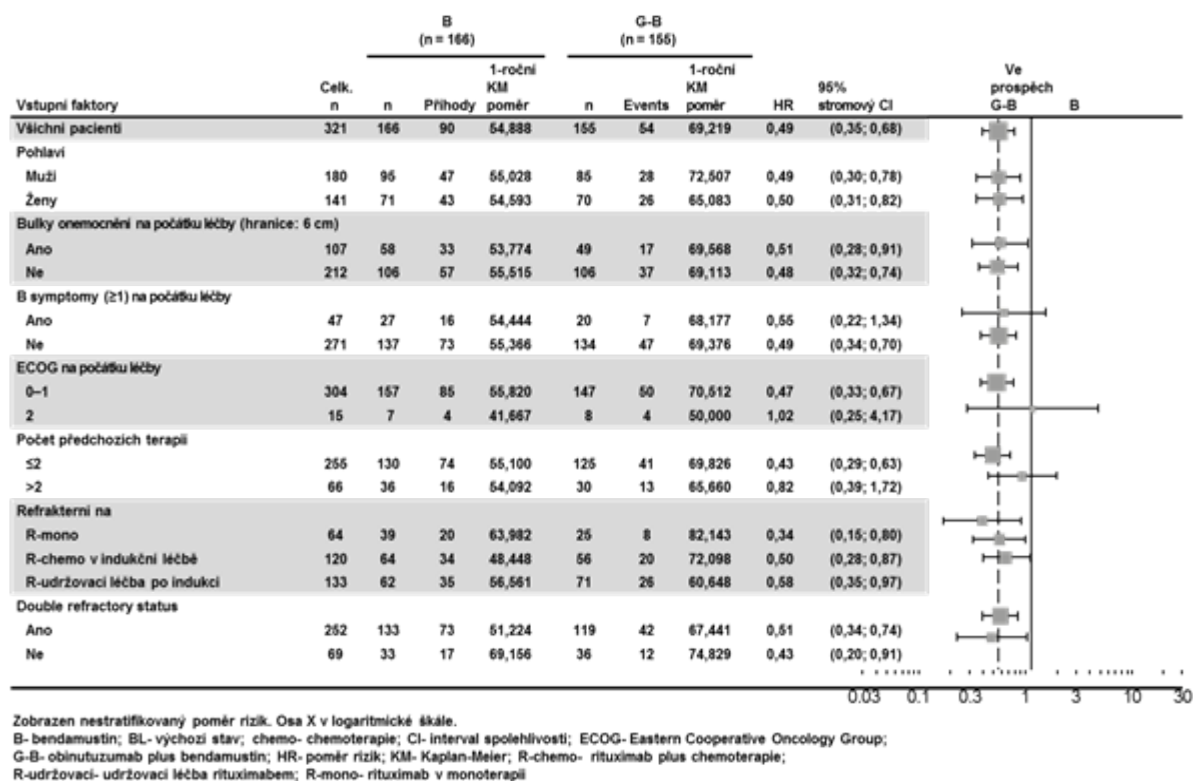


B: bendamustin; G-B: obinutuzumab a bendamustin; HR: poměr rizik; NE: nehodnotitelný/nebyl dosažen, CI: interval spolehlivosti

Výsledky analýz podskupin

Výsledky analýz podskupin byly v zásadě shodné s výsledky pozorovanými v populaci pacientů s FL, což podporuje robustnost celkových výsledků.

Obrázek 8 Přežití bez progresu hodnocené IRC u podskupiny pacientů s FL*# (Studie GAO4753g/GADOLIN)



*předem definované analýzy provedené na populaci se záměrem léčit (ITT) byly provedeny také na populaci pacientů s FL; analýza dvojité refrakterních pacientů (tzn. nedostatečná odpověď nebo progres onemocnění během léčby nebo do 6 měsíců od ukončení léčby režimem obsahujícím alkylační látku) byla exploratorní.

Pacienti s folikulárním lymfomem, kteří neodpověděli na léčbu nebo u nichž došlo v průběhu léčby rituximabem nebo režimem obsahujícím rituximab nebo 6 měsíců po jejím skončení k progresi

Studie MO40597 (GAZELLE) hodnotící krátkodobou infuzí

Bezpečnost krátkodobé (přibližně 90minutové) infuze obinutuzumabu podávaného v kombinaci s CHOP, CVP nebo bendamustinem jako chemoterapií hodnotila multicentrická, otevřená, jednoramenná studie se 113 pacienty s dříve neléčeným pokročilým folikulárním lymfomem (studie MO40597/GAZELLE).

Pacienti dostali první cyklus obinutuzumabu standardní rychlostí infuze ve dnu 1, 8 a 15 cyklu 1. Pacienti, u kterých se během prvního cyklu nevyskytly žádné IRR stupně ≥ 3, dostávali od cyklu 2 krátkodobé infuze.

Primárním cílovým parametrem studie byl podíl pacientů, u kterých se vyskytla IRR stupně ≥ 3 v souvislosti s krátkodobou infuzí během cyklu 2, mezi pacienty, kteří dříve dostali 3 standardní infuze obinutuzumabu během cyklu 1, po kterých se nevyskytla IRR stupně ≥ 3.

U pacientů, kteří v cyklu 2 dostali krátkodobé infuze, se nevyskytly žádné IRR stupně ≥ 3.

Po cyklu 2 se pouze u jednoho pacienta vyskytla IRR stupně 3 (hypertenze v cyklu 5). Viz bod 4.8 Nežádoucí účinky.

Výsledky hlášené pacienty

Z důvodu otevřeného stylu studie mají být výsledky pacientů interpretovány s obezřetností. Na základě dotazníku FACT-Lym a škály EQ-5D shromažďovaných v průběhu léčby i v následném sledování byla v pivotních studiích kvalita života související se zdravotním stavem zachována bez významných rozdílů mezi léčebnými skupinami.

U pacientů s FL však přidání přípravku Gazyvaro k bendamustinu prodloužilo dobu do zhoršení kvality života související se zdravotním stavem měřeného pomocí FACT-Lym TOI o 2,2 měsíce (medián 5,6 versus 7,8 měsíce pro B a kombinaci G+B HR = 0,83; 95% CI: 0,60; 1,13).

Imunogenita

Výsledky imunologických vyšetření jsou výrazně závislé na několika faktorech včetně senzitivity a specifity testu, metodologie testu, robustnosti testu ke kvantitě přípravku Gazyvaro/protilátka v cirkulaci, zacházení se vzorkem, načasování sběru vzorků, souběžné medikaci a základního onemocnění. Z tohoto důvodu porovnávání incidence protilátek proti přípravku Gazyvaro s incidencí protilátek proti dalším přípravkům může být zavádějící.

V pivotní CLL studii BO21004/CLL11 byli pacienti opakovaně vyšetřováni na přítomnost protilátek proti přípravku Gazyvaro (ATA – anti-therapeutic antibodies). U pacientů léčených přípravkem Gazyvaro mělo prokázanou přítomnost ATA po 12 měsících následného sledování 8 ze 140 pacientů v randomizační fázi studie a 2 ze 6 ve vstupní fázi studie. U žádného z těchto pacientů se nevyskytla anafylaktická či hypersenzitivní reakce, které by byla přičítána ATA, ani u nich nedošlo k ovlivnění léčebné odpovědi.

U žádného pacienta s iNHL léčeného ve studii GA04753g/GADOLIN nedošlo k rozvoji HAHA (Human Anti-Human Antibody). Ve studii BO21223/GALLIUM došlo k rozvoji HAHA u 1/565 pacientů s ukončenou indukční léčbou (0,2 % pacientů po vstupním hodnocení do studie). Ačkoliv klinický význam HAHA je neznámý, možná souvislost mezi HAHA a klinickým průběhem nemůže být vyloučena.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Gazyvaro u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci CLL a FL (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

K hodnocení farmakokinetických údajů u 469 pacientů s iNHL, u 342 pacientů s CLL a u 130 pacientů s difúzním velkobuněčným B lymfomem (DLBCL) ve studiích fáze I, fáze II a fáze III, kteří byli léčeni obinutuzumabem samotným nebo v kombinaci s chemoterapií byl vyvinut populační farmakokinetický model.

Absorpce

Obinutuzumab se podává intravenózně, proto absorpce není relevantní. Pro další způsoby podání nebyly provedeny žádné studie. Z populačního PK modelu byla u pacientů s CLL po infuzi první den 6. cyklu (cyklus 6 den 1) odhadovaná hodnota mediánu C_{max} 465,7 µg/ml a hodnota $AUC(\tau)$ 8961 µg•den/ml a u pacientů s iNHL byla odhadovaná hodnota mediánu C_{max} 539,3 µg/ml a hodnota $AUC(\tau)$ 10956 µg•den/ml.

Distribuce

Po intravenózním podání se distribuční objem centrálního kompartmentu (2,98 l u pacientů s CLL a 2,97 u pacientů s iNHL) přibližuje objemu séra, což naznačuje, že distribuce je výrazně omezena na plazmu a intersticiální tekutinu.

Biotransformace

Metabolismus obinutuzumabu nebyl přímo hodnocen. Protilátky jsou většinou odstraňovány katabolicky.

Eliminace

Clearance obinutuzumabu byla přibližně 0,11 l/den u pacientů s CLL a 0,08 l/den u pacientů s iNHL s mediánem eliminace $t_{1/2}$ 26,4 dne u pacientů s CLL a 36,8 dne u pacientů s iNHL. Vylučování obinutuzumabu utváří dvě paralelní metabolické cesty, které popisují clearance, lineární metabolická cesta clearance a ne-lineární metabolická cesta clearance, které se mění v závislosti na čase. Při zahájení léčby je dominantní ne-lineární cesta clearance měnící se s časem a v důsledku toho je hlavní cestou clearance. Při pokračování v léčbě se dopad této cesty zmenšuje a začíná převažovat lineární cesta clearance. To ukazuje na dispozici léku podle cíle (TMDD, target mediated drug disposition), kde počáteční nadbytek CD20 buněk způsobí rychlé vylučování obinutuzumabu z oběhu. Jakmile je na většinu CD20 buněk navázán obinutuzumab, je minimalizován vliv TMDD na PK.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

V populační farmakokinetické analýze bylo zjištěno, že pohlaví je spoluproměnná (kovariát), která vysvětluje určitou variabilitu mezi pacienty, s clearance v rovnovážném stavu (Cl_{ss}) o 22 % vyšší a distribučním objemem (V) o 19 % vyšším u mužů. Výsledky z populační analýzy však ukázaly, že rozdíl v expozici není signifikantní (u pacientů s CLL s odhadovaným mediánem AUC a C_{max} 11 282 $\mu\text{g}\cdot\text{den}/\text{ml}$ resp. 578,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ u žen a 8451 $\mu\text{g}\cdot\text{den}/\text{ml}$ resp. 432,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ u mužů v 6. cyklu a u pacientů s iNHL s odhadovaným mediánem AUC a C_{max} 13172 $\mu\text{g}\cdot\text{den}/\text{ml}$ resp. 635,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ u žen a 9769 $\mu\text{g}\cdot\text{den}/\text{ml}$ resp. 481,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ u mužů), což naznačuje, že zde není potřeba dávky na základě pohlaví upravovat.

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza obinutuzumabu ukázala, že věk neovlivňuje farmakokinetiku obinutuzumabu. Mezi pacienty < 65 let ($n = 375$), pacienty ve věku mezi 65-75 lety ($n = 265$) a pacienty > 75 let ($n = 171$) nebyl ve farmakokinetice obinutuzumabu pozorován žádný významný rozdíl.

Pediatrická populace

Studie hodnotící farmakokinetiku obinutuzumabu u pediatrických pacientů nebyly provedeny.

Porucha funkce ledvin

Populační farmakokinetická analýza obinutuzumabu ukázala, že clearance kreatininu neovlivňuje farmakokinetiku obinutuzumabu. Farmakokinetika obinutuzumabu u pacientů s lehkou (CrCl 50-89 ml/min, $n = 464$) nebo středně těžkou (CrCl 30-49 ml/min, $n = 106$) poruchou funkce ledvin byla podobná jako u pacientů s normálními renálními funkcemi ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min, $n = 383$). Farmakokinetické údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 15-29 ml/min) jsou omezené ($n = 8$), proto na jejich základě nelze dát žádná doporučení týkající se dávkování.

Porucha funkce jater

Žádné formální farmakokinetické studie nebyly u pacientů s poruchou funkce jater provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie hodnotící kancerogenní potenciál obinutuzumabu nebyly provedeny.

Žádné specifické studie hodnotící účinnost obinutuzumabu na fertilitu u zvířat nebyly provedeny. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u makaků rodu cynomolgus neměl obinutuzumab nežádoucí účinky na samčí ani samičí reprodukční orgány.

Ve studii toxicity zrychleného pre- a postnatálního vývoje (ePPND) u březích makaků rodu cynomolgus nebyly prokázány teratogenní účinky. Týdenní podávání obinutuzumabu od 20. dne po koitu do porodu však vedlo ke kompletní depleci B-buněk u mláďat opic při týdenních intravenózních dávkách obinutuzumabu 25 a 50 mg/kg (2- až 5násobek klinické expozice na základě C_{max} a AUC). Expozice mláďat 28 dní po porodu naznačuje, že obinutuzumab může procházet placentární bariérou. Koncentrace v séru mláďat 28 dnů po porodu byly v rozmezí koncentrací odpovídajícím koncentraci v séru matky, zatímco koncentrace v mléce ten samý den byly nižší (méně než 0,5 % odpovídajících maternálních sérových hladin), což naznačuje, že expozice mláďat musí být získána in utero. Počty B-buněk se vracejí k normálním hodnotám a imunologické funkce se upravují v průběhu 6 měsíců po porodu.

V 26týdenní studii u makaků rodu cynomolgus byly zaznamenány hypersenzitivní reakce, které odpovídají rozeznání cizí humanizované protilátky u makaků rodu cynomolgus (0,7- až 6násobek klinické expozice založené na C_{max} a AUC v rovnovážném stavu po týdenním podávání dávek 5, 25 a 50 mg/kg). Nález zahrnoval akutní anafylaktické a anafylaktoidní reakce a zvýšenou prevalenci systémových zánětů a infiltrátů, což odpovídá hypersenzitivní reakci zprostředkované imunitními komplexy, jako jsou arteritida/periarteritida, glomerulonefritida, zánět serózy/adventicie. Tyto reakce vedly k neplánovanému ukončení u 6/36 zvířat léčených obinutuzumabem během léčby i ve fázi zotavování; tyto změny byly částečně reverzibilní.

U člověka nebyla pozorována renální toxicita s kauzálním vztahem k obinutuzumabu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalosy
Poloxamer 188
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
3 roky

Po naředění

Po naředění byla chemická a fyzikální stabilita v 0,9% injekčním roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) při koncentracích od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml prokázána po dobu 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C a poté po dobu 48 hodin (včetně doby infuze) při teplotě ≤ 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byla chráněna před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čtyřicet ml koncentráту v 50ml injekční lahvičce (čiré sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž).
Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k naředění

Přípravek Gazyvaro má připravit zdravotnický pracovník za použití techniky asepse.

Injekční lahvičkou netřeste. K přípravě přípravku Gazyvaro použijte sterilní jehlu a injekční stříkačku.

CLL cykly 2-6 a všechny FL cykly

Z injekční lahvičky odeberte 40 ml koncentráту a nařeďte je v infuzním vaku z polyvinylchloridu (PVC) nebo polyolefinu (non-PVC) obsahujícím 0,9% injekční roztok chloridu sodného (9 mg/ml).

Pouze CLL – cyklus 1

K zajištění odlišení dvou infuzních vaků pro úvodní 1000mg dávku se doporučuje použít vaky různých velikostí, aby se odlišila dávka 100 mg pro 1. den 1. cyklu (cyklus 1 den 1) a dávka 900 mg pro 1. den 1. cyklu (cyklus 1 den 1, pokračování) nebo 2. den 1. cyklu (cyklus 1 den 2). K přípravě dvou infuzních vaků odeberte z injekční lahvičky 40 ml koncentráту a 4 ml vstříknete do 100ml infuzního vaku z PVC nebo polyolefinu (non-PVC) a zbývajících 36 ml do 250ml infuzního vaku z PVC nebo polyolefinu (non-PVC) obsahujícího 0,9% injekční roztok chloridu sodného (9 mg/ml). Každý infuzní vak označte viditelně štítkem. Podmínky uchovávání infuzních vaků jsou uvedeny v bodě 6.3.

Dávka přípravku Gazyvaro, která se bude podávat	Požadované množství koncentráту přípravku Gazyvaro	Velikost infuzního vaku z PVC nebo polyolefinu (non-PVC)
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Nepoužívejte jiná rozpouštědla, jako je např. roztok glukózy (5%) (viz bod 6.2).

Vak se jemně obrátí, aby se roztok smísil a zabránilo se nadměrné tvorbě pěny. Naředěným roztokem se nesmí třást a nesmí se zmrazit.

Parenterální léčivé přípravky je nutné před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice nebo nejsou zbarvené.

Mezi přípravkem Gazyvaro v koncentracích pohybujících se v rozmezí od 0,4 mg/ml do 20,0 mg/ml po naředění 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) a následujícími zdravotnickými prostředky nebyly pozorovány žádné inkompatibility:

- vaky z PVC, polyethylenu (PE), polypropylenu nebo polyolefinu
- infuzní sety z PVC, polyuretanu (PUR) nebo PE
- volitelné in-line filtry s kontaktními povrchy z polyethersulfonu (PES), trojcestné infuzní kohouty z polykarbonátu (PC) a katetry z polyetherurethanu (PEU).

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/14/937/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. července 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 2. dubna 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
823 77 Penzberg
Německo

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Gazyvaro 1000 mg koncentrát pro infuzní roztok
obinutuzumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička se 40 ml koncentrátu obsahuje 1000 mg obinutuzumabu, což odpovídá koncentraci 25 mg/ml před naředěním.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalosy
Poloxamer 188
Voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1000 mg/40 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání po naředění
Injekční lahvičkou netřepejte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byla chráněna před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/937/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Gazyvaro 1000 mg koncentrát pro infuzní roztok
obinutuzumab
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1000 mg/40 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Gazyvaro 1000 mg koncentrát pro infuzní roztok obinutuzumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Gazyvaro a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Gazyvaro používat
3. Jak se přípravek Gazyvaro používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Gazyvaro uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Gazyvaro a k čemu se používá

Co je přípravek Gazyvaro

Přípravek Gazyvaro obsahuje léčivou látku obinutuzumab. Ten patří do skupiny léků zvaných „monoklonální protilátky“. Protilátky účinkují tak, že se naváží na specifické cíle v těle.

K čemu se přípravek Gazyvaro používá

Přípravek Gazyvaro může být používán u dospělých k léčbě dvou různých typů nádorového onemocnění

- **Chronická lymfocytární leukemie** (také nazývaná „CLL“)
 - Přípravek Gazyvaro se používá u pacientů, kteří nepodstoupili žádnou předchozí léčbu CLL a kteří mají další onemocnění, v důsledku kterého nemohou dostávat plnou dávku jiného přípravku zvaného fludarabin k léčbě CLL.
 - Přípravek Gazyvaro se používá k léčbě nádorového onemocnění společně s dalším přípravkem zvaným chlorambucil.
- **Folikulární lymfom** (také nazýván „FL“)
 - Přípravek Gazyvaro se používá u pacientů, kteří nedostávali žádnou léčbu FL.
 - Přípravek Gazyvaro se používá u pacientů, kteří byli dříve alespoň jednou léčeni přípravkem zvaným rituximab a u kterých se v průběhu nebo po této léčbě FL znovu objevil nebo zhoršil.
 - Na začátku léčby FL se přípravek Gazyvaro používá společně s jinými přípravky k léčbě nádorového onemocnění.
 - Přípravek Gazyvaro může být používán samotný po dobu 2 let jako „udržovací léčba“.

Jak přípravek Gazyvaro účinkuje

- CLL a FL jsou typy nádorového onemocnění, které působí na bílé krvinky zvané „B-lymfocyty“. Tyto postižené „B-lymfocyty“ se množí příliš rychle a přežívají příliš dlouho. Přípravek Gazyvaro se váže cíleně na povrch postižených B-lymfocytů a způsobuje jejich smrt.
- Podáním přípravku Gazyvaro pacientům s CLL nebo FL společně s dalšími přípravky k léčbě nádorového onemocnění se zpomaluje doba do zhoršení nemoci.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Gazyvaro používat

Nepoužívejte přípravek Gazyvaro:

- jestliže jste alergický(á) na obinutuzumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Gazyvaro podán.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Gazyvaro se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- máte infekci nebo jste měl(a) infekci v minulosti, která trvala dlouho nebo se opakovala
- jste někdy užíval(a) léky nebo Vám byly podány léky, které ovlivňují imunitní systém (jako je např. chemoterapie nebo imunosupresivní léčba)
- užíváte léky k léčbě vysokého krevního tlaku nebo léky na ředění krve - Váš lékař možná bude muset změnit jejich užívání
- jste někdy měl(a) problémy se srdcem
- jste někdy měl(a) neurologické problémy (jako jsou problémy s pamětí, potíže s pohybem nebo čítím Vašeho těla, problémy se zrakem)
- jste někdy měl(a) problémy s dýcháním nebo plicní problémy
- jste někdy měl(a) „hepatitidu B“, typ jaterního onemocnění
- máte podstoupit očkování nebo víte, že ho možná budete potřebovat podstoupit v blízké budoucnosti.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude podán přípravek Gazyvaro.

Věnujte pozornost následujícím nežádoucím účinkům

Přípravek Gazyvaro může způsobit závažné nežádoucí účinky, o kterých musíte ihned informovat svého lékaře nebo zdravotní sestru. Mezi ně patří:

Reakce související s infuzí

- Neprodleně sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud se u Vás objeví jakákoli reakce související s infuzí uvedená na začátku bodu 4. Reakce související s infuzí se mohou objevit v průběhu infuze nebo až do 24 hodin po podání infuze.
- Pokud se u Vás objeví reakce související s infuzí, je možné, že budete potřebovat další léčbu nebo bude třeba infuzi zpomalit nebo zastavit. Pokud příznaky odezní nebo se zlepší, v infuzi je možné pokračovat. Tyto reakce se při první infuzi objevují s větší pravděpodobností. Pokud se objeví silná reakce na infuzi, může Váš lékař rozhodnout o ukončení léčby přípravkem Gazyvaro.
- Před podáním každé infuze přípravku Gazyvaro Vám budou podány léky, které pomáhají zmírnit možné reakce související s infuzí nebo „syndrom nádorového rozpadu“. Syndrom nádorového rozpadu je potenciálně život ohrožující komplikací, která je způsobena chemickými změnami v krvi, které vznikají při rozpadu odumírajících nádorových buněk (viz bod 3).

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (nazývaná také „PML“)

- PML je velmi vzácná a život ohrožující infekce mozku, která byla hlášena v souvislosti s podáváním přípravku Gazyvaro.
- Pokud zaznamenáte ztrátu paměti, problémy s řečí, obtíže při chůzi nebo problémy se zrakem, sdělte to neprodleně svému lékaři nebo zdravotní sestře.

- Pokud jste kterýkoli z těchto příznaků měl(a) před zahájením léčby přípravkem Gazyvaro, sdělte ihned svému lékaři, pokud zaznamenáte jakékoli změny těchto příznaků. Je možné, že budete potřebovat léčbu.

Infekce

- Informujte ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky infekce po léčbě přípravkem Gazyvaro (viz „Infekce“ v bodě 4).

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek Gazyvaro dětem a osobám mladším 18 let. Důvodem tohoto doporučení je, že o použití v této věkové skupině nejsou k dispozici žádné informace.

Další léčivé přípravky a přípravek Gazyvaro

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léků dostupných bez lékařského předpisu nebo rostlinných přípravků.

Těhotenství

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Pomohou Vám zvážit prospěch při pokračování v léčbě přípravkem Gazyvaro oproti rizikům pro Vaše dítě.
- Pokud otěhotníte v průběhu léčby přípravkem Gazyvaro, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře co nejdříve. To je proto, že léčba přípravkem Gazyvaro může ovlivnit Vaše zdraví nebo zdraví Vašeho dítěte.

Kojení

- V průběhu léčby přípravkem Gazyvaro a po dobu dalších 18 měsíců po ukončení léčby přípravkem Gazyvaro nekojte. Důvodem tohoto doporučení je, že malé množství tohoto léku může procházet do mateřského mléka.

Antikoncepce

- V průběhu léčby přípravkem Gazyvaro používejte účinnou metodu antikoncepce.
- Pokračujte v používání účinné antikoncepce ještě po dobu 18 měsíců po skončení léčby přípravkem Gazyvaro.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek Gazyvaro ovlivnil Vaši schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje a používat nástroje. Pokud se však u Vás objeví reakce na infuzi (viz bod 4), neříd'te dopravní prostředky, nejezd'te na kole ani nepoužívejte nástroje nebo neobsluhujte stroje, dokud tato reakce neodezní.

3. Jak se přípravek Gazyvaro používá

Jak bude přípravek Gazyvaro podáván

Přípravek Gazyvaro Vám bude podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s touto léčbou. Podává se do žíly ve formě kapačky (nitrožilní infuze) po dobu několika hodin.

Léčba přípravkem Gazyvaro

Chronická lymfocytární leukemie

- Bude Vám podáno 6 cyklů léčby přípravkem Gazyvaro v kombinaci s dalším lékem k léčbě rakoviny nazývaným chlorambucil. Každý cyklus trvá 28 dní.
- První den prvního cyklu Vám bude podána část Vaší první dávky 100 miligramů (mg) přípravku Gazyvaro velmi pomalu. Váš lékař/zdravotní sestra Vás bude pečlivě sledovat z důvodu reakcí na infuzi.
- Pokud se u Vás neobjeví žádná reakce na infuzi po malé části Vaší první dávky, můžete dostat i zbytek první dávky (900 mg) ve stejný den.
- Pokud se reakce na infuzi objeví po malé části Vaší první dávky, bude Vám zbytek Vaší první dávky podán druhý den.

Typické schéma je následující.

Cyklus 1 - zahrnuje 3 dávky přípravku Gazyvaro po dobu 28 dnů:

- Den 1 - část Vaší první dávky (100 mg)
- Den 2 nebo den 1 (pokračování) - zbytek první dávky (900 mg)
- Den 8 - plná dávka (1000 mg)
- Den 15 - plná dávka (1000 mg)

Cykly 2, 3, 4, 5 a 6 - jedna dávka přípravku Gazyvaro po dobu 28 dnů:

- Den 1 - plná dávka (1000 mg)

Folikulární lymfom

- Bude Vám podáno 6 nebo 8 léčebných cyklů přípravku Gazyvaro v kombinaci s jinými léky k léčbě rakoviny - každý cyklus trvá 28 nebo 21 dní podle toho, jaké další protinádorové léky se podávají společně s přípravkem Gazyvaro.
- Tato úvodní fáze bude následována „udržovací fází“ - v průběhu této doby Vám bude podáván přípravek Gazyvaro jednou za 2 měsíce po dobu až 2 let nebo do doby progresu onemocnění. Podle stavu Vašeho onemocnění po úvodních léčebných cyklech se Váš lékař rozhodne, zda budete dostávat léčbu v udržovací fázi.
- Typické schéma je uvedeno níže.

Úvodní fáze

Cyklus 1 - zahrnuje 3 dávky přípravku Gazyvaro po dobu 28 nebo 21 dní podle toho, jaké další protinádorové léky se podávají společně s přípravkem Gazyvaro:

- Den 1 - plná dávka (1000 mg)
- Den 8 - plná dávka (1000 mg)
- Den 15 - plná dávka (1000 mg)

Cykly 2-6 nebo 2-8 - jedna dávka přípravku Gazyvaro po dobu 28 nebo 21 dnů podle toho, jaké další protinádorové léky se podávají společně s přípravkem Gazyvaro:

- Den 1 - plná dávka (1000 mg)

Udržovací fáze

- Plná dávka (1000 mg) jednou za 2 měsíce po dobu až 2 let nebo do doby progresu onemocnění.

Léky podávané před každou infuzí

Před podáním každé infuze přípravku Gazyvaro Vám lékař podá léky ke zmírnění možné reakce na infuzi nebo syndrom nádorového rozpadu. Mohou to být:

- tekutiny
- léky ke snížení horečky
- léky proti bolesti (analgetika)
- léky ke zmírnění zánětu (kortikosteroidy)
- léky ke zmírnění alergické reakce (antihistaminika)
- léky k zamezení vzniku syndromu nádorového rozpadu (například alopurinol).

Jestliže jste zapomněl(a) na podání dávky přípravku Gazyvaro

Pokud zapomenete na podání dávky, domluvte si další termín co nejdříve. Pokud má být tento léčivý přípravek plně účinný, je důležité postupovat přesně dle dávkovacího schématu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto léčivého přípravku byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Závažné nežádoucí účinky

Reakce na infuzi

Sdělte ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zaznamenáte jakékoli z následujících příznaků v průběhu infuze nebo do 24 hodin po podání infuze:

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky:

- pocit na zvracení
- únava
- závratě
- bolest hlavy
- průjem
- horečka, návaly horka nebo zimnice
- zvracení
- dušnost
- nízký nebo vysoký krevní tlak
- zrychlený tlukot srdce
- tlak na hrudníku

Méně často hlášené:

- nepravidelný tlukot srdce
- otok hrdla nebo dýchacích cest
- sípot, obtíže s dýcháním, pocit tíhy na hrudi nebo podráždění hrdla

Pokud zaznamenáte jakýkoli nežádoucí účinek z výše uvedených, sdělte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

PML je velmi vzácná a život ohrožující infekce mozku, která byla hlášena při podávání přípravku Gazyvaro.

Sdělte ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zaznamenáte:

- ztrátu paměti
- problémy s řečí
- potíže s chůzí
- problémy se zrakem

Pokud jste jakékoli z těchto příznaků měl(a) již před léčbou přípravkem Gazyvaro, sdělte ihned svému lékaři, pokud zaznamenáte jakoukoli změnu těchto příznaků. Je možné, že budete potřebovat léčbu.

Infekce

V průběhu léčby přípravkem Gazyvaro a po jejím skončení můžete snadněji prodělat infekci. Často je to nachlazení, ale mohou se objevit i závažnější infekce. U pacientů, kteří prodělali hepatitidu B v minulosti, byl rovněž hlášen návrat onemocnění jater zvané „hepatitida B“.

Sdělte ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud se u Vás v průběhu léčby a po podání přípravku Gazyvaro objeví jakékoli známky infekce. Mohou to být:

- horečka
- kašel
- bolest na hrudi
- únava
- bolestivá vyrážka
- bolest v krku
- pálivá bolest při močení
- pocit slabosti nebo celkové nemoci

V případě, že jste měl(a) opakující se nebo chronické infekce před zahájením léčby přípravkem Gazyvaro, informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte jakékoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- horečka
- plicní infekce
- bolest hlavy
- bolest kloubů, bolest zad
- pocit slabosti
- pocit únavy
- bolest v rukou a nohou
- průjem, zácpa
- nespavost
- padání vlasů, svědění
- infekce močových cest, zánět nosu a hrdla, pásový opar
- změny v krevních testech:
 - anémie (nízký počet červených krvinek)
 - nízký počet všech typů bílých krvinek (kombinováno)
 - nízký počet neutrofilů (druh bílých krvinek)

- nízký počet krevních destiček (druh krevních buněk, které pomáhají při srážení krve)
- infekce horních cest dýchacích (infekce nosu, hltanu, hrtanu a vedlejších nosních dutin), kašel

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- opar rtu
- deprese, úzkost
- chřipka
- zvýšení tělesné hmotnosti
- rýma nebo ucpaný nos
- ekzém
- bolest v ústech nebo v krku
- bolest svalů nebo kostí hrudníku
- nádorové onemocnění kůže (spinocelulární karcinom, bazocelulární karcinom)
- bolest kostí
- nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní)
- problémy s močením, inkontinence moči
- vysoký krevní tlak
- problémy s trávením (např. pálení žáhy), hemoroidy
- změny v krevních testech:
 - nízký počet všech druhů lymfocytů (druh bílých krvinek), horečka spojená s nízkými hladinami neutrofilů (druh bílých krvinek)
 - zvýšení hladiny draslíku, fosfátu a kyseliny močové - což může způsobit problémy s ledvinami (součást syndromu nádorového rozpadu)
 - pokles hladiny draslíku
- proděravění žaludku nebo střeva (gastrointestinální perforace, zejména v případech, kdy nádorové onemocnění postihuje žaludek a střeva)

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- abnormální srážení krve, včetně závažného onemocnění, při kterém se v celém těle tvoří sraženiny (diseminovaná intravaskulární koagulace)
- změny v krevních testech: nízké hladiny imunoglobulinů (protilátky, které napomáhají bojovat s infekcemi)

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte jakýkoli z nežádoucích účinků uvedených výše.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Gazyvaro uchovávat

Přípravek Gazyvaro budou uchovávat zdravotničtí pracovníci v nemocnici nebo na klinice. Podmínky uchovávání jsou následující:

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

- Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byla chráněna před světlem.

Žádné léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Váš lékař znehodnotí všechny léky, které již nebude potřebovat. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Gazyvaro obsahuje

- Léčivou látkou je obinutuzumab: 1000 mg/40 ml v jedné injekční lahvičce odpovídá koncentraci 25 mg/ml před naředěním.
- Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalosy, poloxamer 188, voda pro injekci.

Jak přípravek Gazyvaro vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Gazyvaro je koncentrát pro infuzní roztok a je to bezbarvá až lehce nahnědlá tekutina. Přípravek Gazyvaro je dostupný v balení obsahujícím 1 skleněnou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Dávkování

Přípravek Gazyvaro se podává pod pečlivým dohledem zkušeného lékaře a v prostředí, kde je okamžitě dostupné plné vybavení pro resuscitaci.

Profylaxe a premedikace syndromu nádorového rozpadu (TLS)

U pacientů s velkou nádorovou masou a/nebo s vysokým počtem cirkulujících lymfocytů ($> 25 \times 10^9/l$) a/nebo poruchou funkce ledvin ($CrCl < 70 \text{ ml/min}$) je třeba zvážit riziko TLS a má být podána profylaxe.

Profylaxe má spočívat v odpovídající hydrataci a podávání urikostatik (např. *allopurinol*) nebo ve vhodné alternativní léčbě, jako jsou urát oxidázy (např. *rasburikáza*), počínaje 12-24 hodin před zahájením infuze s přípravkem Gazyvaro dle běžné praxe. Všichni pacienti považovaní za rizikové mají být v průběhu prvních dnů léčby pečlivě sledováni se zaměřením obzvláště na funkce ledvin, na hodnoty draslíku a kyseliny močové. Měla by být dodržována veškerá další opatření v souladu s běžnou praxí.

Profylaxe a premedikace reakcí souvisejících s infuzí (IRR)

Premedikace ke snížení rizika IRR je uvedena v tabulce 1. Premedikace kortikosteroidy je doporučena u pacientů s FL a povinná u pacientů s CLL v prvním cyklu léčby (viz tabulka 1). Premedikace před následnými infuzemi a další premedikace mají být podány dle popisu níže.

V průběhu podávání intravenózní infuze přípravku Gazyvaro se může objevit hypotenze jako příznak IRR. Proto je třeba po dobu 12 hodin před podáním a v průběhu každé infuze přípravku Gazyvaro a po dobu první hodiny po jejím podání nepodávat antihypertenzní léčbu.

Tabulka 1 Premedikace, která se podává před infuzí přípravku Gazyvaro ke snížení rizika vzniku IRR u pacientů s CLL a FL

Den cyklu	Pacienti, kteří vyžadují premedikaci	Premedikace	Podání
Cyklus 1: Den 1 u CLL a FL	Všichni pacienti	Intravenózní kortikosteroidy ^{1,4} (povinné pro CLL, doporučené pro FL)	Podat (dokončit podávání) alespoň 1 hodinu před podáním infuze přípravku Gazyvaro
		Perorální analgetika/antipyretika ²	Podat alespoň 30 minut před podáním infuze přípravku Gazyvaro
		Antihistaminika ³	
Cyklus 1: Den 2 pouze u CLL	Všichni pacienti	Intravenózní kortikosteroidy ¹ (povinné)	Podat (dokončit podávání) alespoň 1 hodinu před podáním infuze přípravku Gazyvaro
		Perorální analgetika/antipyretika ²	Podat alespoň 30 minut před podáním infuze přípravku Gazyvaro
		Antihistaminika ³	
Všechny následné infuze u CLL a FL	Pacienti bez IRR při předchozí infuzi	Perorální analgetika/antipyretika ²	Podat alespoň 30 minut před podáním infuze přípravku Gazyvaro
	Pacienti s IRR (stupeň 1 nebo 2) při předchozí infuzi	Perorální analgetika/antipyretika ² Antihistaminika ³	
	Pacienti s IRR stupně 3 při předchozí infuzi NEBO pacienti s počtem lymfocytů > 25 x 10 ⁹ /l před podáním následující léčby	Intravenózní kortikosteroidy ^{1,4}	Podat (dokončit podávání) alespoň 1 hodinu před podáním infuze přípravku Gazyvaro
		Perorální analgetika/antipyretika ² Antihistaminika ³	Podat alespoň 30 minut před podáním infuze přípravku Gazyvaro

¹100 mg prednisonu/prednisolonu nebo 20 mg dexamethasonu nebo 80 mg methylprednisolonu. Hydrokortison se nepodává, protože není při snižování výskytu IRR účinný.

² např. 1000 mg acetaminofenu/paracetamolu

³ např. 50 mg difenhydraminu

⁴ Pokud je stejný den jako přípravek Gazyvaro podáván režim chemoterapie obsahující kortikosteroidy, lze kortikosteroid podat perorálně, pokud bude podán nejméně 60 minut před přípravkem Gazyvaro, a v takovém případě nebude nutné podávat další intravenózní kortikosteroid jako premedikaci.

Dávka

Chronická lymfocytární leukemie (v kombinaci s chlorambucilem¹)

Doporučená dávka přípravku Gazyvaro v kombinaci s chlorambucilem u pacientů s CLL je uvedena v tabulce 2.

Cyklus 1

Doporučená dávka přípravku Gazyvaro v kombinaci s chlorambucilem je 1000 mg podaných v průběhu 1. a 2. dne (den 1 a den 2 nebo při pokračování dnu 1) a poté 8. a 15. den (den 8 a den 15)

prvního 28denního léčebného cyklu. Na infuzi na 1. a 2. den se připraví dva infuzní vaky (100 mg na den 1 a 900 mg na den 2). Pokud je první vak podán bez nutnosti úpravy rychlosti infuze nebo přerušení, je možné podat druhý vak ve stejný den (bez nutnosti odstupu mezi jednotlivými dávkami, bez opakovaného podání premedikace) za předpokladu, že na podání infuze je dostatečná doba a po celou dobu infuze budou k dispozici odpovídající podmínky a lékařský dohled. Pokud v průběhu první 100mg infuze je rychlost infuze nutné upravit, nebo infuzi přerušit, musí se druhý vak podat následující den.

Cyklus 2 - 6

Doporučená dávka přípravku Gazyvaro v kombinaci s chlorambucilem je 1000 mg podaných 1. den každého cyklu.

Tabulka 2 Dávka přípravku Gazyvaro, která se podává v průběhu šesti cyklů léčby (každý v délce 28 dnů) u pacientů s CLL

Cyklus	Den léčby	Dávka přípravku Gazyvaro
Cyklus 1	Den 1	100 mg
	Den 2 (nebo Den 1 pokračování)	900 mg
	Den 8	1000 mg
	Den 15	1000 mg
Cyklus 2-6	Den 1	1000 mg

¹ Chlorambucil je podáván perorálně v dávce 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti v den 1 a den 15 každého léčebného cyklu

Délka léčby

Šest cyklů léčby, každý v délce 28 dnů.

Folikulární lymfom

U pacientů s FL je doporučená dávka přípravku Gazyvaro v kombinaci s chemoterapií uvedená v tabulce 3.

Pacienti s dříve neléčeným folikulárním lymfomem

Úvodní léčba (v kombinaci s chemoterapií²)

Přípravek Gazyvaro má být podáván s chemoterapií následovně:

- Šest 28denních cyklů v kombinaci s bendamustinem² nebo
- Šest 21denních cyklů v kombinaci s cyklofosfamidem, doxorubicinem, vinkristinem, prednisolonem (CHOP), následovaných 2 dalšími cykly přípravku Gazyvaro samotného nebo
- Osm 21denních cyklů v kombinaci s cyklofosfamidem, vinkristinem a prednisolonem/prednisolonem/methylprednisolonem (CVP).

Udržovací léčba

Pacienti, kteří dosáhnou úplné nebo částečné odpovědi na úvodní léčbu přípravkem Gazyvaro v kombinaci s chemoterapií, mají pokračovat v léčbě přípravkem Gazyvaro 1000 mg jako udržovací monoterapií jednou za 2 měsíce po dobu 2 let nebo do progresu onemocnění (podle toho, co nastane dříve).

Pacienti s folikulárním lymfomem, kteří neodpověděli na léčbu, nebo u nichž došlo k progresi v průběhu léčby rituximabem nebo režimem obsahujícím rituximab nebo až 6 měsíců po jejím skončení

Úvodní léčba (v kombinaci s bendamustinem²)

Přípravek Gazyvaro má být podáván v šesti 28denních cyklech s bendamustinem².

Udržovací léčba

Pacientům, kteří dosáhli úplné nebo částečné odpovědi na úvodní léčbu (tj. 6 počátečních léčebných cyklů) přípravkem Gazyvaro v kombinaci s bendamustinem nebo kteří mají stabilní onemocnění, má být nadále podáván přípravek Gazyvaro 1000 mg jako udržovací léčba v monoterapii jednou za 2 měsíce po dobu 2 let nebo do progresse onemocnění (podle toho, co nastane dříve).

Tabulka 3 Folikulární lymfom: Dávka přípravku Gazyvaro podávaná v průběhu úvodní léčby následovaná udržovací léčbou

Cyklus	Den léčby	Dávka přípravku Gazyvaro
Cyklus 1	Den 1	1 000 mg
	Den 8	1 000 mg
	Den 15	1 000 mg
Cykly 2-6 nebo 2-8	Den 1	1 000 mg
Udržovací léčba	Jednou za 2 měsíce po dobu 2 let nebo do progresse onemocnění (podle toho, co nastane dříve)	1 000 mg

² Bendamustin se podává intravenózně v den 1 a 2 každého léčebného cyklu (cykly 1-6) v dávce 90 mg/m²/den, CHOP a CVP podle standardních režimů

Trvání léčby

Úvodní léčba trvající přibližně šest měsíců (šest cyklů léčby přípravkem Gazyvaro, každý v délce 28 dnů, pokud je kombinován s bendamustinem, nebo osm léčebných cyklů přípravku Gazyvaro, každý v délce 21 dnů, pokud je kombinován s CHOP nebo CVP) následovaná udržovací léčbou jednou za 2 měsíce po dobu 2 let nebo do progresse onemocnění (podle toho, co nastane dříve).

Způsob podání

Přípravek Gazyvaro je určen k intravenóznímu podání. Podává se intravenózní infuzí prostřednictvím speciální linky po naředění. Infuze přípravku Gazyvaro se nesmí podávat formou intravenózní injekce nebo bolusu.

Instrukce týkající se ředění přípravku Gazyvaro před podáním jsou uvedené níže.

Instrukce týkající se rychlosti infuze jsou uvedeny v tabulkách 4 - 6.

Chronická lymfocytární leukemie

Tabulka 4 Chronická lymfocytární leukemie: Standardní rychlosti infuze při absenci IRR/hypersenzitivity a doporučení v případě IRR, která se vyskytla u předchozí infuze

Cyklus	Den léčby	Rychlost infuze Rychlost infuze lze zvyšovat za předpokladu, že to pacient toleruje. Pro zvládnutí IRR, která nastane v průběhu infuze, viz „Léčba IRR“.
Cyklus 1	Den 1 (100 mg)	Podává se rychlostí 25 mg/h po dobu 4 hodin. Nezvyšujte rychlost infuze.
	Den 2 (nebo Den 1 pokračování) (900 mg)	Pokud se v průběhu předchozí infuze nevyskytly žádné IRR, podává se rychlostí 50 mg/h. Rychlost infuze lze zvýšit o 50 mg/h každých 30 minut až k maximální rychlosti 400 mg/h. Pokud u pacienta došlo v průběhu předchozí infuze k IRR, zahajte podávání rychlostí 25 mg/h. Rychlost infuze lze postupně zvyšovat o 50 mg/h každých 30 minut až k maximální rychlosti 400 mg/h.
	Den 8 (1 000 mg)	Pokud se v průběhu předchozí infuze, kdy konečná rychlost infuze byla 100 mg/h nebo rychlejší, nevyskytly žádné IRR, infuzi lze zahájit rychlostí 100 mg/h a zvyšovat o 100 mg/h každých 30 minut až k maximální rychlosti 400 mg/h.
	Den 15 (1 000 mg)	
Cyklus 2-6	Den 1 (1 000 mg)	Pokud u pacienta došlo v průběhu předchozí infuze k IRR, podává se rychlostí 50 mg/h. Rychlost infuze lze postupně zvyšovat o 50 mg/h každých 30 minut až k maximální rychlosti 400 mg/h.

Folikulární lymfom (FL)

V cyklu 1 se infuze přípravku Gazyvaro podává standardní rychlostí (viz tabulka 5). Pokud se u pacientů během cyklu 1 nevyskytly žádné reakce související s infuzí (IRR) stupně ≥ 3 , lze přípravek Gazyvaro od cyklu 2 podávat krátkodobou (přibližně 90minutovou) infuzí (viz tabulka 6).

Tabulka 5 Folikulární lymfom: Standardní rychlost infuze a doporučení v případě, že se u předchozí infuze vyskytla IRR

Cyklus	Den léčby	Rychlost infuze Rychlost infuze lze zvyšovat za předpokladu, že to pacient toleruje. Pro zvládnutí IRR, která nastane v průběhu infuze, viz „Léčba IRR“.
Cyklus 1	Den 1 (1 000 mg)	Podává se rychlostí 50 mg/h. Rychlost infuze lze zvýšit o 50 mg/h každých 30 minut až k maximální rychlosti 400 mg/h.
	Den 8 (1 000 mg)	Pokud se v průběhu předchozí infuze, kdy konečná rychlost infuze byla 100 mg/h nebo rychlejší, nevyskytly žádné IRR nebo se vyskytla IRR stupně 1, infuzi lze zahájit rychlostí 100 mg/h a zvyšovat o 100 mg/h každých 30 minut až k maximální rychlosti 400 mg/h.
	Den 15 (1 000 mg)	
Cykly 2-6 nebo 2-8	Den 1 (1 000 mg)	
Udržovací léčba	Jednou za 2 měsíce po dobu 2 let nebo do progresu onemocnění (podle toho, co nastane dříve)	Pokud u pacienta došlo v průběhu předchozí infuze k IRR 2. nebo vyššího stupně, podává se rychlostí 50 mg/h. Rychlost infuze lze postupně zvyšovat o 50 mg/h každých 30 minut až k maximální rychlosti 400 mg/h.

Tabulka 6 Folikulární lymfom: Krátkodobá rychlost infuze a doporučení v případě, že se u předchozí infuze vyskytla IRR

Cyklus	Den léčby	Rychlost infuze Pro léčbu IRR, které se vyskytnou během infuze, viz „Léčba IRR“.
Cykly 2-6 nebo 2-8	Den 1 (1 000 mg)	Pokud se během cyklu 1 nevyskytly žádné IRR stupně ≥ 3 : 100 mg/h po dobu 30 minut, poté 900 mg/h po dobu přibližně 60 minut.
Udržovací léčba	Jednou za 2 měsíce po dobu 2 let nebo do progrese onemocnění (podle toho, co nastane dříve)	Pokud se při předchozí krátkodobé infuzi vyskytly IRR stupně 1-2 s přetrvávajícími příznaky nebo IRR stupně 3, následující infuze obinutuzumabu se podává se standardní rychlostí (viz tabulka 5).

Léčba IRR (všechny indikace)

Léčba IRR může vyžadovat dočasné přerušení infuze, snížení rychlosti infuze nebo ukončení léčby přípravkem Gazyvaro, jak je uvedeno níže.

- Stupeň 4 (život ohrožující): Infuze musí být zastavena a léčba trvale ukončena.
- Stupeň 3 (těžké): Infuze musí být dočasně zastavena a příznaky léčeny. Po odeznění příznaků může být infuze znovu zahájena s maximálně poloviční rychlostí, než byla rychlost předchozí (rychlost, kterou kapala infuze v době výskytu IRR), a pokud se žádné příznaky IRR znovu neobjeví, může se rychlost infuze postupně zvyšovat v přírůstcích a intervalech odpovídajících dané dávce (viz tabulky 4 - 6). U pacientů s CLL, u kterých se první dávka prvního cyklu rozděluje na dva dny, lze první den po jedné hodině rychlost infuze zvýšit zpět až na 25 mg/h, ale ne více. Pokud se IRR stupně 3 objeví podruhé, infuze se musí zastavit a léčba trvale ukončit.
- Stupeň 1 - 2 (lehké až středně těžké): Rychlost infuze musí být snížena a příznaky léčeny. Po odeznění příznaků, a pokud se žádné příznaky znovu neobjevují, lze v infuzi pokračovat, rychlost infuze lze zvyšovat v přírůstcích a intervalech odpovídajících léčebné dávce (viz tabulky 4 - 6). U pacientů s CLL, u kterých se první dávka prvního cyklu rozděluje na dva dny, lze první den po jedné hodině rychlost infuze zvýšit zpět až na 25 mg/h, ale ne více.

Léčba IRR, které se vyskytnou během krátkodobé infuze

- Stupeň 4 (život ohrožující): Infuze musí být zastavena a léčba trvale ukončena.
- Stupeň 3 (těžké): Infuze musí být dočasně zastavena a příznaky léčeny. Po odeznění příznaků může být infuze znovu zahájena s maximálně poloviční rychlostí, než byla rychlost předchozí (rychlost, kterou kapala infuze v době výskytu IRR), nejvýše ale 400 mg/h. Pokud se po obnovení infuze objeví u pacienta IRR stupně 3 podruhé, infuze musí být zastavena a léčba trvale ukončena. Lze-li u pacienta infuzi dokončit bez dalších IRR stupně 3, další infuze nemá být podána vyšší než standardní rychlostí.
- Stupeň 1 - 2 (lehké až středně těžké): Rychlost infuze musí být snížena a příznaky léčeny. Po odeznění příznaků, a pokud se žádné příznaky znovu neobjevují, lze v infuzi pokračovat, rychlost infuze lze zvyšovat v přírůstcích a intervalech odpovídajících léčebné dávce (viz tabulky 5 - 6).

Návod k naředění

Přípravek Gazyvaro má připravit zdravotnický pracovník za použití techniky aseptise. Injekční lahvičkou netřeste. K přípravě přípravku Gazyvaro použijte sterilní jehlu a injekční stříkačku.

CLL cykly 2-6 a všechny FL cykly

Z injekční lahvičky odeberte 40 ml koncentráту a nařeďte je v infuzním vaku z polyvinylchloridu (PVC) nebo polyolefinu (non-PVC) obsahujícím 0,9% injekční roztok chloridu sodného (9 mg/ml).

Pouze CLL - cyklus 1

K zajištění odlišení dvou infuzních vaků pro úvodní 1000mg dávku se doporučuje použít vaky různých velikostí, aby se odlišila dávka 100 mg pro 1. den 1. cyklu (cyklus 1 den 1) a dávka 900 mg pro 1. den 1. cyklu (cyklus 1 den 1, pokračování) nebo 2. den 1. cyklu (cyklus 1 den 2). K přípravě dvou infuzních vaků odeberte z injekční lahvičky 40 ml koncentráту a 4 ml vstříkněte do 100ml infuzního vaku z PVC nebo polyolefinu (non-PVC) a zbývajících 36 ml do 250ml infuzního vaku z PVC nebo polyolefinu (non-PVC) obsahujícího 0,9% injekční roztok chloridu sodného (9 mg/ml). Každý infuzní vak označte viditelně štítkem.

Dávka přípravku Gazyvaro, která se bude podávat	Požadované množství koncentráту přípravku Gazyvaro	Velikost infuzního vaku z PVC nebo polyolefinu (non-PVC)
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Mezi přípravkem Gazyvaro v koncentracích pohybujících se v rozmezí od 0,4 mg/ml do 20,0 mg/ml po naředění 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) a následujícími zdravotnickými prostředky nebyly pozorovány žádné inkompatibility:

- vaky z PVC, polyethylenu (PE), polypropylenu nebo polyolefinu
- infuzní sety z PVC, polyuretanu (PUR) nebo PE
- volitelné in-line filtry s kontaktními povrchy z polyethersulfonu (PES), trojcestné infuzní kohouty z polykarbonátu (PC) a katetry z polyetherurethanu (PEU).

Nepoužívejte jiná rozpouštědla, jako je např. roztok glukózy (5%).

Vak se jemně obrátí, aby se roztok smísil a zabránilo se nadměrné tvorbě pěny. Naředěným roztokem se nesmí třást a nesmí se zmrazit.

Parenterální léčivé přípravky je nutné před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice nebo nejsou zbarvené.

Po naředění byla chemická a fyzikální stabilita v 0,9% injekčním roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) při koncentracích od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml prokázána po dobu 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C a poté po dobu 48 hodin (včetně doby infuze) při teplotě ≤ 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.