

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gazyvaro 1.000 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 40 mL περιέχει 1.000 mg ομπινουτουζουμάμπης, τα οποία αντιστοιχούν σε συγκέντρωση 25 mg/mL πριν από την αραίωση.

Η ομπινουτουζουμάμπη είναι ένα Τύπου II εξανθρωποποιημένο αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα της υποομάδας IgG1, το οποίο προέρχεται από την εξανθρωποποίηση του γονικού αντισώματος μυϊκής προέλευσης B-Ly1 και παράγεται σε κυτταρική σειρά ωθηκών κινεζικού κρικητού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο προς ελαφρά καστανό υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ)

Το Gazyvaro σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ενηλίκων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) και συννοσηρότητες, οι οποίες τους καθιστούν ακατάλληλους για θεραπεία με πλήρη δόση φλουνταραμπίνης (βλ. παράγραφο 5.1).

Οζώδες Λέμφωμα (ΟζΛ)

Το Gazyvaro σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ακολουθούμενο από θεραπεία συντήρησης με Gazyvaro σε ασθενείς που επιτυγχάνουν ανταπόκριση, ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μη προθεραπευμένο προχωρημένο οζώδες λέμφωμα (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Gazyvaro σε συνδυασμό με βενδαμουστίνη ακολουθούμενο από συντήρηση με Gazyvaro ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με οζώδες λέμφωμα (ΟζΛ) που δεν ανταποκρίθηκαν ή σημείωσαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή έως και 6 μήνες μετά από τη θεραπεία με ριτουξιμάμπη ή σχήμα που περιέχει ριτουξιμάμπη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Gazyvaro θα πρέπει να χορηγείται κάτω από τη στενή επίβλεψη έμπειρου ιατρού και σε περιβάλλον όπου είναι άμεσα διαθέσιμη η παροχή υπηρεσιών πλήρους ανάνηψης.

Δοσολογία

Προφύλαξη και προληπτική αγωγή για το σύνδρομο λύσης του όγκου (Tumor Lysis Syndrome, TLS)

Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου και/ή υψηλό αριθμό κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων ($> 25 \times 10^9/L$) και/ή νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl < 70 \text{ mL/min}$) θεωρείται ότι διατρέχουν κίνδυνο για TLS και θα πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη. Η προφύλαξη θα πρέπει να αποτελείται από επαρκή ενυδάτωση και χορήγηση ουρικοστατικών (π.χ. *αλλοπουρινόλης*) ή κατάλληλης εναλλακτικής αγωγής όπως η ουρική οξειδάση (π.χ. *ρασβουρικάση*) με έναρξη 12–24 ώρες πριν από την έναρξη της έγχυσης του Gazyvaro σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν επαναλαμβανόμενη προφύλαξη πριν από κάθε επόμενη έγχυση, εφόσον κρίνεται σκόπιμο.

Προφύλαξη και προληπτική αγωγή για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (Infusion Related Reactions, IRRs)

Η προληπτική φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση του κινδύνου των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων περιγράφεται συνοπτικά στον Πίνακα 1 (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Η προληπτική φαρμακευτική αγωγή με κορτικοστεροειδή συνιστάται για τους ασθενείς με ΟζΛ και είναι υποχρεωτική για τους ασθενείς με ΧΛΛ στον πρώτο κύκλο (βλ. Πίνακα 1). Η προληπτική φαρμακευτική αγωγή για τις επόμενες εγχύσεις και η λοιπή προληπτική φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με όσα περιγράφονται στη συνέχεια.

Κατά τη διάρκεια των ενδοφλέβιων εγχύσεων του Gazyvaro ενδέχεται να εμφανιστεί υπόταση, ως σύμπτωμα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs). Επομένως, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναστολής των αντιυπερτασικών θεραπειών για 12 ώρες πριν από και κατά τη διάρκεια της κάθε έγχυσης του Gazyvaro και για την πρώτη ώρα μετά από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 1 Προληπτική αγωγή προς χορήγηση πριν από την έγχυση του Gazyvaro προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος IRRs σε ασθενείς με ΧΛΛ και ΟζΛ (βλ. παράγραφο 4.4)

| Ημέρα κύκλου θεραπείας | Ασθενείς οι οποίοι χρήζουν προληπτικής αγωγής | Προληπτική αγωγή | Χορήγηση |
|--|---|--|---|
| Κύκλος 1: Ημέρα 1για ΧΛΛ και ΟζΛ | Όλοι οι ασθενείς | Ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές ^{1,4} (υποχρεωτικό για ΧΛΛ, συνιστάται για ΟζΛ) | Ολοκληρώθηκε τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την έγχυση του Gazyvaro |
| | | Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό ² | Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Gazyvaro |
| | | Αντιισταμινικό φάρμακο ³ | |
| Κύκλος 1: Ημέρα 2 για ΧΛΛ μόνο | Όλοι οι ασθενείς | Ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές ¹ (υποχρεωτικό) | Ολοκληρώθηκε τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την έγχυση του Gazyvaro |
| | | Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό ² | Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Gazyvaro |
| | | Αντιισταμινικό φάρμακο ³ | |
| Όλες οι επόμενες εγχύσεις για ΧΛΛ και ΟζΛ | Ασθενείς χωρίς σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης | Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό ² | Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Gazyvaro |
| | Ασθενείς με σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) (1 ^{ου} ή 2 ^{ου} Βαθμού) με την προηγούμενη έγχυση | Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό ² Αντιισταμινικό φάρμακο ³ | |
| | Ασθενείς με σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) 3 ^{ου} Βαθμού με την προηγούμενη έγχυση ή Ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων > 25 x 10 ⁹ /L πριν από την επόμενη θεραπεία | Ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές ^{1,4} | Ολοκληρώθηκε τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την έγχυση του Gazyvaro |
| | | Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό ² Αντιισταμινικό φάρμακο ³ | Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Gazyvaro |

¹ 100 mg πρεδνιζόνης/πρεδνιζολόνης ή 20 mg δεξαμεθαζόνης ή 80 mg μεθυλπρεδνιζολόνης. Η υδροκορτιζόνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται καθώς δεν υπήρξε αποτελεσματική στη μείωση των ποσοστών των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs).

² π.χ. 1.000 mg ακεταμινοφαίνης/παρακεταμόλης

³ π.χ. 50 mg διφαινυδραμίνης

⁴ Εάν χορηγείται σχήμα χημειοθεραπείας που περιέχει κορτικοστεροειδές την ίδια ημέρα με το Gazyvaro, το κορτικοστεροειδές μπορεί να χορηγηθεί ως από του στόματος φαρμακευτική αγωγή εάν χορηγηθεί τουλάχιστον 60 λεπτά πριν από το Gazyvaro, στην οποία περίπτωση δεν απαιτείται επιπλέον ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές ως προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή.

Δόση

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ, σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη¹)

Για τους ασθενείς με ΧΛΛ, η συνιστώμενη δόση του Gazyvaro σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη απεικονίζεται στον Πίνακα 2.

Κύκλος 1

Η συνιστώμενη δόση του Gazyvaro σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη είναι 1.000 mg χορηγούμενα στις Ημέρες 1 και 2, (ή στη συνέχεια της Ημέρας 1), και την Ημέρα 8 και την Ημέρα 15 του πρώτου κύκλου θεραπείας διάρκειας 28 ημερών.

Οι δύο σάκοι έγχυσης θα πρέπει να προετοιμάζονται για την έγχυση στις Ημέρες 1 και 2 (100 mg για την Ημέρα 1 και 900 mg για την Ημέρα 2). Εάν η έγχυση του πρώτου σάκου ολοκληρωθεί χωρίς τροποποιήσεις στον ρυθμό της έγχυσης ή διακοπή της έγχυσης, ο δεύτερος σάκος ενδέχεται να χορηγηθεί την ίδια ημέρα (δεν είναι απαραίτητη η καθυστέρηση της δόσης, δεν απαιτείται επανάληψη της προληπτικής αγωγής), αρκεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης να υπάρχει διαθέσιμος επαρκής χρόνος, κατάλληλες συνθήκες και ιατρική επίβλεψη. Εάν υπάρξουν τροποποιήσεις στον ρυθμό της έγχυσης ή διακοπή της έγχυσης κατά τη διάρκεια της έγχυσης των πρώτων 100 mg, ο δεύτερος σάκος πρέπει να χορηγηθεί την επόμενη ημέρα.

Κύκλοι 2 - 6

Η συνιστώμενη δόση του Gazyvaro σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη είναι 1.000 mg χορηγούμενα την Ημέρα 1 του κάθε κύκλου.

Πίνακας 2 Δόση του Gazyvaro προς χορήγηση κατά τη διάρκεια 6 κύκλων θεραπείας διάρκειας 28 ημερών έκαστος για ασθενείς με ΧΛΛ

| Κύκλος | Ημέρα θεραπείας | Δόση Gazyvaro |
|--------------|---------------------------------|---------------|
| Κύκλος 1 | Ημέρα 1 | 100 mg |
| | Ημέρα 2 (ή Ημέρα 1 συνέχεια) | 900 mg |
| | Ημέρα 8 | 1.000 mg |
| | Ημέρα 15 | 1.000 mg |
| Κύκλοι 2 – 6 | Ημέρα 1 | 1.000 mg |

¹Βλ. παράγραφο 5.1 για πληροφορίες σχετικά με τη δόση της χλωραμβουκίλης

Διάρκεια θεραπείας

Έξι κύκλοι θεραπείας, διάρκειας 28 ημερών έκαστος.

Καθυστερημένες ή παραλειπόμενες δόσεις

Εάν μία προγραμματισμένη δόση του Gazyvaro παραλειφθεί, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Μην περιμένετε έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Θα πρέπει να τηρείται το προγραμματισμένο μεσοδιάστημα δόσεων θεραπείας για το Gazyvaro.

Οζώδες λέμφωμα

Για τους ασθενείς με ΟζΛ, η συνιστώμενη δόση του Gazyvaro σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

Ασθενείς με μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα

Έφοδος (σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία²)

Το Gazyvaro θα πρέπει να χορηγείται μαζί με χημειοθεραπεία ως εξής:

- Έξι κύκλοι 28 ημερών σε συνδυασμό με βενδαμυστίνη² ή,
- Έξι κύκλοι 21 ημερών σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζολόνη (CHOP), ακολουθούμενοι από 2 επιπλέον κύκλους μονοθεραπείας με Gazyvaro ή,

- Οκτώ κύκλοι 21 ημερών σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη/μεθυλπρεδνιζολόνη (CVP).

Συντήρηση

Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη ή μερική ανταπόκριση στη θεραπεία εφόδου με Gazyvaro σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (CHOP ή CVP ή βενδαμουστίνη) θα πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν μονοθεραπεία Gazyvaro 1.000 mg ως θεραπεία συντήρησης μία φορά κάθε 2 μήνες για 2 έτη ή έως την εξέλιξη της νόσου (ανάλογα με το ποιο συμβεί πρώτο).

Ασθενείς με οζώδες λέμφωμα που δεν ανταποκρίθηκαν ή εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή για έως και 6 μήνες μετά από θεραπεία με ριτουξιμάμπη ή σχήμα που περιέχει ριτουξιμάμπη

Εφοδος (σε συνδυασμό με βενδαμουστίνη²)

Το Gazyvaro θα πρέπει να χορηγείται σε έξι κύκλους 28 ημερών σε συνδυασμό με βενδαμουστίνη².

Συντήρηση

Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη ή μερική ανταπόκριση στη θεραπεία εφόδου (δηλ. οι αρχικοί 6 κύκλοι θεραπείας) με Gazyvaro σε συνδυασμό με βενδαμουστίνη ή έχουν σταθερή νόσο θα πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν μονοθεραπεία Gazyvaro 1.000 mg ως θεραπεία συντήρησης μία φορά κάθε 2 μήνες για 2 έτη ή έως την εξέλιξη της νόσου (ανάλογα με το ποιο θα συμβεί πρώτο).

Πίνακας 3 Οζώδες λέμφωμα: Δόση Gazyvaro προς χορήγηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου, ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης

| Κύκλος | Ημέρα θεραπείας | Δόση Gazyvaro |
|------------------|---|---------------|
| Κύκλος 1 | Ημέρα 1 | 1.000 mg |
| | Ημέρα 8 | 1.000 mg |
| | Ημέρα 15 | 1.000 mg |
| Κύκλοι 2–6 ή 2–8 | Ημέρα 1 | 1.000 mg |
| Συντήρηση | Κάθε 2 μήνες για 2 έτη ή έως την εξέλιξη της νόσου (ανάλογα με το ποιο θα συμβεί πρώτο) | 1.000 mg |

² Βλ. παράγραφο 5.1 για πληροφορίες σχετικά με τη δόση της βενδαμουστίνης

Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία εφόδου περίπου έξι μηνών (έξι κύκλοι θεραπείας με Gazyvaro, διάρκειας 28 ημερών έκαστος σε συνδυασμό με βενδαμουστίνη, ή οκτώ κύκλοι θεραπείας με Gazyvaro, διάρκειας 21 ημερών έκαστος σε συνδυασμό με CHOP ή CVP), ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης μία φορά κάθε 2 μήνες για 2 έτη ή έως την εξέλιξη της νόσου (ανάλογα με το ποιο θα συμβεί πρώτο).

Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσεων

Εάν μία προγραμματισμένη δόση του Gazyvaro παραλειφθεί, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Μην την παραλείψετε ούτε να περιμένετε έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Εάν εμφανιστεί τοξικότητα πριν από τον Κύκλο 1 Ημέρα 8 ή τον Κύκλο 1 Ημέρα 15, η οποία καθιστά απαραίτητη την καθυστέρηση της θεραπείας, οι συγκεκριμένες δόσεις θα πρέπει να χορηγηθούν μετά

από την υποχώρηση της τοξικότητας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, όλες οι επόμενες επισκέψεις και η έναρξη του Κύκλου 2 θα μετακινηθούν ώστε να προσαρμοστούν για την καθυστέρηση στον Κύκλο 1. Κατά τη διάρκεια της συντήρησης, διατηρήστε το αρχικό δοσολογικό σχήμα για τις επόμενες δόσεις.

Τροποποιήσεις της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (όλες οι ενδείξεις)

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του Gazvvaro.

Για την αντιμετώπιση των συμπτωματικών ανεπιθύμητων συμβάντων (συμπεριλαμβανομένων των IRRs), βλ. την παράγραφο που ακολουθεί (Αντιμετώπιση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ή παράγραφος 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 30-89 mL/λεπτό) (βλ. παράγραφο 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Gazvvaro δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <30 mL/λεπτό) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Gazvvaro σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν μπορούν να δοθούν ειδικές δοσολογικές συστάσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Gazvvaro σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Gazvvaro είναι για ενδοφλέβια χρήση. Θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω γραμμής που προορίζεται αποκλειστικά για τον σκοπό αυτό μετά από αραίωση (βλ. παράγραφο 6.6). Οι εγχύσεις του Gazvvaro δεν θα πρέπει να χορηγούνται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του Gazvvaro πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Οι οδηγίες σχετικά με τον ρυθμό έγχυσης εμφανίζονται στους Πίνακες 4-5.

Πίνακας 4 Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία: Τυπικός ρυθμός έγχυσης επί απουσίας IRRs/υπερευαισθησίας και συστάσεις σε περίπτωση εμφάνισης σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR) με την προηγούμενη έγχυση

| Κύκλος | Ημέρα Θεραπείας | <p>Ρυθμός έγχυσης</p> <p>Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται σταδιακά, υπό τον όρο ότι ο/η ασθενής μπορεί να την ανεχθεί. Για την αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης, ανατρέξτε στην παράγραφο «Αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs)».</p> |
|---------------------|---------------------------------------|--|
| Κύκλος 1 | Ημέρα 1 (100 mg) | Χορηγήστε με ρυθμό έγχυσης 25 mg/ώρα για 4 ώρες. Μην αυξάνετε τον ρυθμό έγχυσης. |
| | Ημέρα 2 (ή Ημέρα 1 συνέχεια) (900 mg) | <p>Εάν δεν σημειωθεί σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης, χορηγήστε με ρυθμό έγχυσης 50 mg/ώρα.</p> <p>Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται σταδιακά αυξανόμενος κατά 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά έως τον μέγιστο ρυθμό έγχυσης των 400 mg/ώρα.</p> <p>Εάν ο/η ασθενής εμφάνισε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης, ξεκινήστε με χορήγηση στα 25 mg/ώρα. Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται αυξανόμενος σταδιακά κατά 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά έως τον μέγιστο ρυθμό έγχυσης των 400 mg/ώρα.</p> |
| | Ημέρα 8 (1.000 mg) | Εάν δεν σημειωθεί σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης, όταν ο τελικός ρυθμός έγχυσης ήταν 100 mg/ώρα ή ταχύτερος, οι εγχύσεις μπορούν να αρχίσουν με ρυθμό 100 mg/ώρα και να αυξάνονται κατά 100 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά στον μέγιστο ρυθμό των 400 mg/ώρα. |
| | Ημέρα 15 (1.000 mg) | |
| Κύκλοι 2 - 6 | Ημέρα 1 (1.000 mg) | Εάν ο/η ασθενής εμφάνισε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης, χορηγήστε στα 50 mg/ώρα. Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται σταδιακά κατά 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά έως τον μέγιστο ρυθμό έγχυσης των 400 mg/ώρα. |

Πίνακας 5 Οζώδες λέμφωμα: Τυπικό ποσοστό έγχυσης επί απουσίας IRRs/υπερευαισθησίας και συστάσεις σε περίπτωση εμφάνισης σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR) με προηγούμενη έγχυση

| Κύκλος | Ημέρα θεραπείας | Ρυθμός έγχυσης Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται σταδιακά, υπό τον όρο ότι ο/η ασθενής μπορεί να την ανεχθεί. Για την αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης, ανατρέξτε στην παράγραφο «Αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs)». |
|-------------------------|---|---|
| Κύκλος 1 | Ημέρα 1 (1.000 mg) | Χορηγήστε στα 50 mg/ώρα. Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται σταδιακά κατά 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά στο μέγιστο ρυθμό των 400 mg/ώρα. |
| | Ημέρα 8 (1.000 mg) | Εάν δεν έχει σημειωθεί καμία σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) ή εάν έχει σημειωθεί μία σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) Βαθμού 1 κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης όταν ο τελικός ρυθμός έγχυσης ήταν 100 mg/ώρα ή ταχύτερος, οι εγχύσεις μπορούν να ξεκινήσουν σε ρυθμό 100 mg/ώρα και να αυξάνονται σταδιακά ανά 100 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά στο μέγιστο ρυθμό των 400 mg/ώρα. |
| | Ημέρα 15 (1.000 mg) | |
| Κύκλοι 2-6 ή 2-8 | Ημέρα 1 (1.000 mg) | Εάν ο/η ασθενής εμφάνισε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης, χορηγήστε στα 50 mg/ώρα. Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται αυξανόμενος σταδιακά κατά 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά έως το μέγιστο των 400 mg/ώρα. |
| Συντήρηση | Κάθε 2 μήνες για 2 έτη ή έως την εξέλιξη της νόσου (ανάλογα με το ποιο θα συμβεί πρώτο) | |

Αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) (όλες οι ενδείξεις)

Η αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ενδέχεται να απαιτεί προσωρινή διακοπή της χορήγησης, μείωση του ρυθμού έγχυσης ή διακοπή της θεραπείας με το Gazyvato, όπως αναφέρεται στη συνέχεια (βλ. επίσης, παράγραφο 4.4).

- 4^{ου} Βαθμού (απειλητικές για τη ζωή): Η έγχυση πρέπει να σταματήσει και η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά.

- 3^{ου} Βαθμού (σοβαρές): Η έγχυση πρέπει να σταματήσει προσωρινά και τα συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπιστούν. Με την αποδρομή των συμπτωμάτων, η έγχυση μπορεί να ξεκινήσει ξανά με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από το ήμισυ του προηγούμενου ρυθμού (δηλ. του ρυθμού που χρησιμοποιείται κατά τη χρονική στιγμή της εμφάνισης της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR)) και, εάν ο/η ασθενής δεν εμφανίζει συμπτώματα σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR), η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης μπορεί να συνεχιστεί αυξανόμενη σταδιακά και στα μεσοδιαστήματα που ενδείκνυνται για τη δόση της θεραπείας (βλ. Πίνακες 4 και 5). Για τους ασθενείς με ΧΛΛ που λαμβάνουν τη δόση της Ημέρας 1 (Κύκλος 1) διαιρεμένη σε δύο ημέρες, ο ρυθμός της έγχυσης την Ημέρα 1 ενδέχεται να αυξηθεί και να επιστρέψει στα έως και 25 mg/ώρα μετά από 1 ώρα, αλλά χωρίς να αυξηθεί περαιτέρω. Η έγχυση πρέπει να σταματήσει και η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά, εάν ο/η ασθενής εμφανίσει για δεύτερη φορά σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) 3^{ου} Βαθμού.
- 1^{ου}-2^{ου} Βαθμού (ήπιες έως μέτριες): Ο ρυθμός της έγχυσης πρέπει να μειωθεί και τα συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπιστούν. Μόλις παρατηρηθεί αποδρομή των συμπτωμάτων, η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί και, εάν ο/η ασθενής δεν εμφανίσει τυχόν συμπτώματα σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR), η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης μπορεί να συνεχιστεί αυξανόμενη σταδιακά και στα μεσοδιαστήματα που ενδείκνυνται για τη δόση της θεραπείας (βλ. Πίνακες 4 και 5). Για τους ασθενείς με ΧΛΛ που λαμβάνουν τη δόση της Ημέρας 1 (Κύκλος 1) διαιρεμένη σε δύο ημέρες, ο ρυθμός έγχυσης της Ημέρας 1 ενδέχεται να αυξηθεί στα έως και 25 mg/ώρα μετά από 1 ώρα, αλλά χωρίς να αυξηθεί περαιτέρω.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται (ή να δηλώνεται) ευκρινώς στον φάκελο του ασθενούς.

Με βάση μία ανάλυση υποομάδας σε μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα, η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με βαθμολογία FLIPI χαμηλού κινδύνου (0-1) είναι προς το παρόν ασαφής (βλ. παράγραφο 5.1). Η επιλογή της θεραπείας για αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζει προσεκτικά το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Gazyvaro συν χημειοθεραπεία και την ειδική κατάσταση του ασθενούς.

Σχετιζόμενες με την Έγχυση Αντιδράσεις

Οι συχνότερα παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (Adverse Drug Reactions, ADRs) σε ασθενείς που έλαβαν Gazyvaro ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs), οι οποίες σημειώθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της έγχυσης των πρώτων 1.000 mg. Οι IRRs ενδέχεται να σχετίζονται με σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, το οποίο έχει αναφερθεί επίσης στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Gazyvaro. Στους ασθενείς με ΧΛΛ που έλαβαν συνδυασμένες αγωγές για την πρόληψη των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) (επαρκής χορήγηση κορτικοστεροειδών, από του στόματος αναλγητικό/αντιισταμινικό φάρμακο, παράλειψη αντιυπερτασικού φαρμάκου το πρωί της πρώτης έγχυσης, και χορήγηση της δόσης του Κύκλου 1 Ημέρας 1 σε διάστημα 2 ημερών) σύμφωνα με όσα περιγράφονται στην παράγραφο 4.2, παρατηρήθηκε μειωμένη επίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) όλων των Βαθμών. Τα ποσοστά των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) 3^{ου}-4^{ου} Βαθμού (τα οποία βασίστηκαν σε σχετικά μικρό αριθμό ασθενών) ήταν παρόμοια πριν και μετά από την εφαρμογή των μέτρων άμβλυνσης των εν λόγω αντιδράσεων. Θα πρέπει να τηρούνται τα μέτρα άμβλυνσης των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) (βλ. παράγραφο 4.2). Η επίπτωση και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση συμπτωμάτων μειώθηκαν σημαντικά μετά από την έγχυση των πρώτων 1.000 mg, με τους περισσότερους ασθενείς να μην εμφανίζουν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) κατά τη διάρκεια των επόμενων χορηγήσεων του Gazyvaro (βλ. παράγραφο 4.8).

Στην πλειοψηφία των ασθενών, ανεξαρτήτως ένδειξης, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) ήταν ήπιες έως μέτριες, και μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με επιβράδυνση ή προσωρινή αναστολή της πρώτης έγχυσης. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί, επίσης, σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs), οι οποίες έρχονταν συμπτωματικής θεραπείας. Ενδέχεται να μην είναι δυνατή η κλινική διάκριση μεταξύ των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) και των διαμεσολαβούμενων από την ανοσοσφαιρίνη E (IgE) αλλεργικών αντιδράσεων (π.χ. αναφυλαξία). Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου και/ή υψηλό αριθμό λεμφοκυττάρων στην κυκλοφορία στη ΧΛΛ [$> 25 \times 10^9/L$] ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs). Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl < 50$ mL/λεπτό) και οι ασθενείς με βαθμολογία > 6 στην κλίμακα CIRS (Κλίμακα Βαθμολογίας Συνολικής Νόσου - Cumulative Illness Rating Scale) και $CrCl < 70$ mL/λεπτό διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) (βλ. παράγραφο 4.8). Για την αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και μέθοδος χορήγησης.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να λάβουν περαιτέρω εγχύσεις Gazyvaro, εάν εμφανίσουν τα εξής:

- οξεία, απειλητικά για τη ζωή, αναπνευστικά συμπτώματα,
- σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) 4^{ου} Βαθμού (δηλ. απειλητική για τη ζωή) ή,
- δεύτερη εμφάνιση σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR) 3^{ου} Βαθμού (παρατεταμένη/επανεμφανιζόμενη) (μετά από τη συνέχιση της πρώτης έγχυσης ή κατά τη διάρκεια της επόμενης έγχυσης).

Οι ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν προϋπάρχουσες καρδιακές ή πνευμονικές καταστάσεις, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και κατά την περίοδο μετά από την έγχυση. Κατά τη διάρκεια των ενδοφλέβιων εγχύσεων του Gazyvaro ενδέχεται να εμφανιστεί υπόταση. Επομένως, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναστολής των αντιυπερτασικών θεραπειών για 12 ώρες πριν από και κατά τη διάρκεια της κάθε έγχυσης του Gazyvaro και για την πρώτη ώρα μετά από τη χορήγηση. Οι ασθενείς που διατρέχουν οξύ κίνδυνο υπερτασικής κρίσης θα πρέπει να αξιολογούνται ως προς τα οφέλη και τους κινδύνους της αναστολής της χορήγησης του αντιυπερτασικού τους φαρμάκου.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με άμεση (π.χ. αναφυλαξία) και καθυστερημένη έναρξη (π.χ. ορονοσία) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Gazyvaro. Η κλινική διάκριση ανάμεσα στην υπερευαισθησία και τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ενδέχεται να είναι δύσκολη. Συμπτώματα υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστούν μετά από προηγούμενη έκθεση και πολύ σπάνια με την πρώτη έγχυση. Σε περίπτωση υποψίας αντίδρασης υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια ή μετά από την έγχυση, η έγχυση πρέπει να σταματήσει και η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά. Οι ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην ομπινουτουζουμάμπη δεν πρέπει να λάβουν θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3).

Σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS)

Έχει αναφερθεί σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS) με το Gazyvaro. Οι ασθενείς, οι οποίοι θεωρείται ότι διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου λύσης του όγκου (δηλ. ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου και/ή υψηλό αριθμό κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων [$> 25 \times 10^9/L$] και/ή νεφρική δυσλειτουργία [$CrCl < 70$ mL/min]) θα πρέπει να λάβουν προφύλαξη. Η προφύλαξη θα πρέπει να αποτελείται από επαρκή ενυδάτωση και χορήγηση ουρικοστατικών (π.χ. αλλοπουρινόλη) ή κατάλληλη εναλλακτική αγωγή όπως η ουρική οξειδάση (π.χ. ρασβουρικάση) με έναρξη 12-24 ώρες πριν από την έγχυση του Gazyvaro σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική (βλ. παράγραφο 4.2). Όλοι οι ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν κίνδυνο θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της θεραπείας, με ιδιαίτερη έμφαση στη νεφρική λειτουργία, στις τιμές του καλίου και στις τιμές του ουρικού οξέος. Θα πρέπει να ακολουθούνται οποιοσδήποτε επιπρόσθετες κατευθυντήριες γραμμές σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Για τη θεραπεία του

συνδρόμου λύσης του όγκου (TLS), διορθώστε τις παθολογικές τιμές των ηλεκτρολυτών, παρακολουθήστε τη νεφρική λειτουργία και το ισοζύγιο των υγρών και χορηγήστε υποστηρικτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της αιμοδιύλισης ανάλογα με τις ενδείξεις.

Ουδετεροπενία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gazyvaro, έχει αναφερθεί σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ουδετεροπενία, συμπεριλαμβανομένης της εμπύρετης ουδετεροπενίας. Οι ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν ουδετεροπενία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά με τακτικές παρακλινικές εξετάσεις έως την αποδρομή. Εάν είναι απαραίτητο να χορηγηθεί θεραπεία, η χορήγηση θα πρέπει να γίνει σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης παραγόντων διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-CSF). Τυχόν σημεία ταυτόχρονης λοίμωξης θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο καθυστέρησης της δόσης σε περίπτωση σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή ουδετεροπενίας. Συνιστάται έντονα οι ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία διάρκειας άνω της 1 εβδομάδας να λαμβάνουν αντιμικροβιακή προφύλαξη καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας έως την αποδρομή σε Βαθμό 1 ή 2. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη αντική και αντιμυκητιασική προφύλαξη (βλ. παράγραφο 4.2). Ενδέχεται να εμφανιστεί ουδετεροπενία όψιμης έναρξης (η οποία παρατηρείται >28 ημέρες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας) ή παρατεταμένη ουδετεροπενία (η οποία διαρκεί περισσότερες από 28 ημέρες μετά από την ολοκλήρωση/διακοπή της θεραπείας). Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 50 mL/λεπτό) διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Θρομβοπενία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Gazyvaro έχει παρατηρηθεί σοβαρή και απειλητική για τη ζωή θρομβοπενία, συμπεριλαμβανομένης της οξείας θρομβοπενίας (η οποία σημειώνεται σε διάστημα 24 ωρών μετά από την έγχυση). Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 50 mL/λεπτό) διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θρομβοπενίας (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί, επίσης, θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα στον Κύκλο 1 σε ασθενείς υπό θεραπεία με Gazyvaro. Δεν έχει τεκμηριωθεί σαφής σχέση ανάμεσα στη θρομβοπενία και τα αιμορραγικά συμβάντα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για θρομβοπενία, ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικές εργαστηριακές εξετάσεις έως την αποδρομή του συμβάντος και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο καθυστέρησης της δόσης στην περίπτωση σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή θρομβοπενίας. Η μετάγγιση προϊόντων αίματος (δηλ. η μετάγγιση αιμοπεταλίων) σύμφωνα με τη θεσμική πρακτική εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος ιατρού. Θα πρέπει να λαμβάνεται, επίσης, υπόψη, ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου, η χρήση όλων των ταυτόχρονων θεραπειών, οι οποίες θα μπορούσαν δυνητικά να επιδεινώσουν τα σχετιζόμενα με τη θρομβοπενία συμβάντα, όπως είναι οι αναστολείς αιμοπεταλίων και τα αντιπηκτικά.

Επιδείνωση προϋπαρχουσών καρδιακών καταστάσεων

Σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο, έχουν εμφανιστεί αρρυθμίες (όπως είναι η κολπική μαρμαρυγή και η ταχυαρρυθμία), στηθάγχη, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gazyvaro (βλ. παράγραφο 4.8). Τα εν λόγω συμβάντα δύνανται να εμφανιστούν στο πλαίσιο μίας σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR) και μπορεί να είναι θανατηφόρα. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με ιστορικό καρδιακής νόσου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Επιπλέον, οι εν λόγω ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται με προσοχή προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν υπερφόρτωση με υγρά.

Λοιμώξεις

Το Gazyvaro δεν θα πρέπει να χορηγείται επί παρουσίας ενεργού λοίμωξης και θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την εξέταση του ενδεχομένου χρήσης του Gazyvaro σε ασθενείς με ιστορικό επανεμφανιζόμενων ή χρόνιων λοιμώξεων. Μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές βακτηριακές, μυκητιασικές λοιμώξεις, καθώς και νέες ιογενείς λοιμώξεις ή επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων

κατά τη διάρκεια και μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας με Gazyvaro. Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες λοιμώξεις.

Οι ασθενείς (ΧΛΛ) με βαθμολογία > 6 στην κλίμακα CIRS και CrCl < 70 mL/λεπτό διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8). Στις μελέτες του οξώδους λεμφώματος, παρατηρήθηκε υψηλή επίπτωση λοιμώξεων σε όλες τις φάσεις των μελετών, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης, με τη μέγιστη επίπτωση να παρατηρείται στη φάση συντήρησης. Κατά τη διάρκεια της φάσης παρακολούθησης, λοιμώξεις Βαθμού 3-5 παρατηρούνται συχνότερα στους ασθενείς που έλαβαν Gazyvaro συν βενδαμουστίνη στη φάση εφόδου.

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα, συμπεριλαμβανομένου του Gazyvaro, μπορεί να εμφανιστεί επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), η οποία οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να πραγματοποιείται προκαταρκτικός έλεγχος για τον HBV σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gazyvaro. Αυτός θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει τουλάχιστον την ανίχνευση του αντιγόνου επιφανείας ηπατίτιδας Β (HBsAg) και την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του πυρηνικού αντιγόνου της ηπατίτιδας Β (HBcAb.). Ο έλεγχος μπορεί να συμπληρωθεί και με άλλους κατάλληλους δείκτες σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ενεργό ηπατίτιδα Β δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με Gazyvaro. Οι ορολογικά θετικοί ασθενείς για ηπατίτιδα Β θα πρέπει να συμβουλευονται ειδικούς ηπατολόγους πριν από την έναρξη της αγωγής και θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα, ώστε να προλαμβάνεται η επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)

Έχει αναφερθεί προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) σε ασθενείς υπό θεραπεία με Gazyvaro (βλ. παράγραφο 4.8). Η διάγνωση της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) θα πρέπει να εξετάζεται στους ασθενείς που εμφανίζουν νευρολογικές εκδηλώσεις νέας έναρξης ή μεταβολές στις προϋπάρχουσες νευρολογικές εκδηλώσεις. Τα συμπτώματα της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) είναι μη ειδικά και δύνανται να ποικίλουν ανάλογα με την προσβληθείσα περιοχή του εγκεφάλου. Τα κινητικά συμπτώματα με ευρήματα στη φλοιονωτιαία οδό (π.χ. μυϊκή αδυναμία, παράλυση και διαταραχές αισθητικότητας), οι ανωμαλίες αισθητικότητας, τα συμπτώματα από την παρεγκεφαλίδα και τα ελλείμματα του οπτικού πεδίου είναι συχνά. Δύναται να εμφανιστούν ορισμένα σημεία/συμπτώματα, τα οποία θεωρούνται «φλοιώδη» (π.χ. αφασία ή οπτικο-χωρικός αποπροσανατολισμός). Η αξιολόγηση της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, την παραπομπή σε νευρολόγο, την πραγματοποίηση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) εγκεφάλου και την οσφυονωτιαία παρακέντηση (έλεγχος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού για DNA του ιού John Cunningham). Η θεραπεία με Gazyvaro θα πρέπει να αναστέλλεται κατά τη διάρκεια της διερεύνησης της πιθανότητας προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) και να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση επιβεβαιωμένης προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ). Θα πρέπει να λαμβάνεται, επίσης, υπόψη το ενδεχόμενο διακοπής ή μείωσης οποιασδήποτε συγχορηγούμενης χημειοθεραπείας ή ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Ο/Η ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί σε νευρολόγο για την αξιολόγηση και θεραπεία της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ).

Ανοσοποίηση

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ή εξασθενημένους ιούς μετά από τη θεραπεία με Gazyvaro δεν έχει μελετηθεί και ο εμβολιασμός με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως την ανάκαμψη των Β-κυττάρων.

Έκθεση in utero στην ομπινουτουζουμάμπη και εμβολιασμός βρεφών με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς

Λόγω της πιθανής εξάλειψης των Β-κυττάρων στα βρέφη μητέρων που έχουν εκτεθεί στο Gazyvaro κατά τη διάρκεια της κύησης, τα βρέφη θα πρέπει να παρακολουθούνται για εξάλειψη Β-κυττάρων και οι εμβολιασμοί με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς θα πρέπει να αναβάλλονται έως την ανάκαμψη του αριθμού των Β-κυττάρων στο βρέφος. Η ασφάλεια και ο χρόνος του εμβολιασμού θα πρέπει να συζητώνται με τον γιατρό του βρέφους (βλ. παράγραφο 4.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, παρόλο που έχουν πραγματοποιηθεί περιορισμένες υπομελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων για το Gazyvaro με βενδαμουςτίνη, CHOP, φλουνταραμπίνη και κυκλοφωσφαμίδη (FC) και χλωραμβουκίλη. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος αλληλεπιδράσεων με άλλα ταυτόχρονα χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η ομπινουτουζουμάμπη δεν είναι υπόστρωμα, αναστολέας ή επαγωγέας του κυτοχρώματος P450 (CYP450), των ενζύμων της διφωσφορικής ουριδίνης γλυκουρονυλτρανσφεράσης (UGT) και μεταφορέων, όπως είναι η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη. Επομένως, δεν αναμένεται φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με φάρμακα που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται από αυτά τα ενζυμικά συστήματα.

Η συγχορήγηση του Gazyvaro δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της βενδαμουςτίνης, FC, χλωραμβουκίλης ή των μεμονωμένων συστατικών CHOP. Επιπλέον, δεν υπήρξαν εμφανείς επιδράσεις της βενδαμουςτίνης, FC, χλωραμβουκίλης ή CHOP στη φαρμακοκινητική του Gazyvaro.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Ο εμβολιασμός με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως την ανάκαμψη των Β-κυττάρων λόγω της ανοσοκατασταλτικής επίδρασης της ομπινουτουζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο συνδυασμός ομπινουτουζουμάμπης με χλωραμβουκίλη, βενδαμουςτίνη, CHOP ή CVP ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για 18 μήνες μετά από τη θεραπεία με Gazyvaro.

Κύηση

Μία μελέτη αναπαραγωγής σε πιθήκους της οικογένειας cynomolgus δεν έδειξε στοιχεία εμβρυϊκής τοξικότητας ή τερατογόνου δράσης αλλά οδήγησε σε πλήρη εξάλειψη των Β-λεμφοκυττάρων στον απόγονο. Ο αριθμός των Β-κυττάρων επέστρεψε στα φυσιολογικά επίπεδα στον απόγονο, και η ανοσολογική λειτουργία αποκαταστάθηκε σε διάστημα 6 μηνών από τη γέννηση. Οι συγκεντρώσεις της ομπινουτουζουμάμπης στον ορό στον απόγονο ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις μητέρες την ημέρα 28 μετά από τον τοκετό, ενώ οι συγκεντρώσεις στο γάλα την ίδια ημέρα ήταν πολύ χαμηλές, υποδεικνύοντας ότι η ομπινουτουζουμάμπη διαπερνά τον πλακούντα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της ομπινουτουζουμάμπης σε έγκυες γυναίκες. Το Gazyvaro δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες εκτός εάν το πιθανό όφελος υπερσκελίζει τον δυνητικό κίνδυνο.

Σε περίπτωση έκθεσης κατά τη διάρκεια της κύησης, μπορεί να αναμένεται εξάλειψη των B-κυττάρων στα βρέφη λόγω των φαρμακολογικών ιδιοτήτων του προϊόντος. Η αναβολή του εμβολιασμού με εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών θα πρέπει να εξετάζεται για τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που έχουν εκτεθεί στο Gazyvaro κατά τη διάρκεια της κύησης μέχρι να επιστρέψουν τα επίπεδα των B-κυττάρων του βρέφους στο φυσιολογικό εύρος τιμών (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η ομπινουτουζουμάμπη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Λόγω του ότι η ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη G (IgG) εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και το ενδεχόμενο απορρόφησης και επιβλαβούς δράσης στο βρέφος είναι άγνωστο, οι γυναίκες θα πρέπει να καθοδηγούνται να διακόπτουν τον θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gazyvaro και για 18 μήνες μετά από την τελευταία δόση του Gazyvaro.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες σε ζώα για να αξιολογηθεί η επίδραση της ομπινουτουζουμάμπης στη γονιμότητα. Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες επιδράσεις στα ανδρικά και γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους της οικογένειας cynomolgus (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Gazyvaro δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) είναι πολύ συχνές κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης του Gazyvaro και οι ασθενείς που εμφανίζουν σχετιζόμενα με την έγχυση συμπτώματα θα πρέπει να συμβουλευονται να μην οδηγούν ή να μην χειρίζονται μηχανήματα έως την αποδρομή των συμπτωμάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) οι οποίες περιγράφονται σε αυτή την παράγραφο, εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια της εφόδου, συντήρησης και παρακολούθησης για το χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα μη-Hodgkin (iNHL) συμπεριλαμβανομένου του ΟζΛ, της θεραπείας και της παρακολούθησης για τη ΧΛΛ στις τρεις βασικές κλινικές μελέτες:

- BO21004/CLL11 (N=781): Ασθενείς με μη προθεραπευμένη ΧΛΛ
- BO21223/GALLIUM (N=1390): Ασθενείς με μη προθεραπευμένο iNHL (86% των ασθενών είχε ΟζΛ)
- GAO4753g/GADOLIN (N=392): Ασθενείς με iNHL (81% των ασθενών είχε ΟζΛ), οι οποίοι δεν εμφάνισαν ανταπόκριση ή σημείωσαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή έως και 6 μήνες μετά από τη θεραπεία με ριτουξιμάμπη ή με σχήμα που περιέχει ριτουξιμάμπη.

Οι εν λόγω δοκιμές διερεύνησαν το Gazyvaro σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη για τη ΧΛΛ και με βενδαμυστίνη, CHOP ή CVP ακολουθούμενα από θεραπεία συντήρησης με Gazyvaro για το iNHL. Οι μελέτες BO21223/GALLIUM και GAO4753g/GADOLIN ενέταξαν ασθενείς με iNHL, συμπεριλαμβανομένου του ΟζΛ. Ως εκ τούτου, προκειμένου να παρέχονται οι πλέον ολοκληρωμένες πληροφορίες ασφάλειας, η ανάλυση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου (ADRs) που παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα, έχει διενεργηθεί στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης (δηλ. iNHL).

Ο πίνακας 6 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) των βασικών μελετών (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) που σημειώθηκαν με υψηλότερη επίπτωση (διαφορά $\geq 2\%$) σε σύγκριση με το σχετικό συγκριτικό σκέλος σε τουλάχιστον μία βασική μελέτη σε:

- Ασθενείς με ΧΛΛ που έλαβαν Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με χλωραμβουκίλη ή τη ριτουξιμάμπη συν χλωραμβουκίλη (μελέτη BO21004/CLL11)
- Ασθενείς με μη προθεραπευμένο iNHL που έλαβαν Gazyvaro συν χημειοθεραπεία (βενδαμουστίνη, CHOP, CVP) ακολουθούμενη από συντήρηση με Gazyvaro σε ασθενείς που επιτυγχάνουν ανταπόκριση, συγκριτικά με τη ριτουξιμάμπη συν χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης με ριτουξιμάμπη σε ασθενείς που επιτυγχάνουν ανταπόκριση (μελέτη BO21223/GALLIUM)
- Ασθενείς με iNHL που δεν είχαν εμφανίσει ανταπόκριση ή είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή έως και 6 μήνες μετά από θεραπεία με ριτουξιμάμπη ή σχήμα που περιέχει ριτουξιμάμπη που έλαβαν Gazyvaro συν βενδαμουστίνη, ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης με Gazyvaro σε ορισμένους ασθενείς, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με βενδαμουστίνη (μελέτη GAO4753g/GADOLIN)

Οι επιπτώσεις που παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 (όλων των βαθμών και Βαθμού 3-5) είναι η υψηλότερη επίπτωση της συγκεκριμένης ανεπιθύμητης αντίδρασης φαρμάκου (ADR) που έχει αναφερθεί από οποιαδήποτε από τις τρεις μελέτες.

Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Σε κάθε κατηγορία συχνοτήτων, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα

Πίνακας 6 Σύνοψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν με υψηλότερη επίπτωση (διαφορά $\geq 2\%$ έναντι του σκέλους σύγκρισης) σε ασθενείς[#] που έλαβαν Gazyvaro + χημειοθεραπεία*

| Συχνότητα | Όλοι οι Βαθμοί Gazyvaro + χημειοθεραπεία* (ΧΛΛ, iNHL) ακολουθούμενη από συντήρηση με Gazyvaro (iNHL) | 3 ^{ου} -5 ^{ου} Βαθμού [†] Gazyvaro + χημειοθεραπεία* (ΧΛΛ, iNHL) ακολουθούμενη από συντήρηση με Gazyvaro (iNHL) |
|---|--|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | | |
| Πολύ συχνές | Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, παραρρινοκολπίτιδα [§] , ουρολοίμωξη, πνευμονία [§] , έρπης ζωστήρας [§] | |
| Συχνές | Στοματικός έρπης, ρινίτιδα, φαρυγγίτιδα, λοίμωξη του πνεύμονα, γρίπη, ρινοφαρυγγίτιδα | Ουρολοίμωξη, πνευμονία, λοίμωξη του πνεύμονα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης ζωστήρας |
| Όχι συχνές | | Ρινοφαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, γρίπη, στοματικός έρπης |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) | | |
| Συχνές | Δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο | Δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | | |
| Πολύ συχνές | Ουδετεροπενία [§] , θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία | Ουδετεροπενία, θρομβοπενία |
| Συχνές | Άλγος λεμφαδένων | Αναιμία, λευκοπενία |

| Συχνότητα | Όλοι οι Βαθμοί Gazyvaro + χημειοθεραπεία * (ΧΛΛ, iNHL) ακολουθούμενη από συντήρηση με Gazyvaro (iNHL) | 3^{ου}-5^{ου} Βαθμού† Gazyvaro + χημειοθεραπεία* (ΧΛΛ, iNHL) ακολουθούμενη από συντήρηση με Gazyvaro (iNHL) |
|---|--|--|
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | | |
| Συχνές | Σύνδρομο λύσης του όγκου, υπερουριχαιμία, υποκαλιαιμία | Σύνδρομο λύσης του όγκου, υποκαλιαιμία |
| Όχι συχνές | | Υπερουριχαιμία |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | | |
| Πολύ συχνές | Κεφαλαλγία | |
| Όχι συχνές | | Κεφαλαλγία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | | |
| Πολύ συχνές | Αϋπνία | |
| Συχνές | Κατάθλιψη, άγχος | |
| Όχι συχνές | | Αϋπνία, κατάθλιψη, άγχος |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | |
| Συχνές | Υπεραιμία του οφθαλμού | |
| Καρδιακές διαταραχές | | |
| Συχνές | Κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια | Κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια |
| Αγγειακές διαταραχές | | |
| Συχνές | Υπέρταση | Υπέρταση |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | |
| Πολύ συχνές | Βήχας [§] | |
| Συχνές | Ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, άλγος στοματοφάρυγγα | |
| Όχι συχνές | | Βήχας, άλγος στοματοφάρυγγα |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | | |
| Πολύ συχνές | Διάρροια, δυσκοιλιότητα [§] | |
| Συχνές | Δυσπεψία, κολίτιδα, αιμορροΐδες | Διάρροια, κολίτιδα |
| Όχι συχνές | | Δυσκοιλιότητα, αιμορροΐδες |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | | |
| Πολύ συχνές | Αλωπεκία, κνησμός | |
| Συχνές | νυχτερινές επιδρώσεις, έκζεμα | |
| Μη συχνές | | Κνησμός, νυχτερινές επιδρώσεις |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | |
| Πολύ συχνές | Αρθραλγία [§] , οσφυαλγία | Πόνος στα άκρα |
| Συχνές | Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, πόνος στα άκρα, οστικός πόνος | |
| Όχι συχνές | | Αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, οστικός πόνος |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | | |
| Συχνές | Δυσουρία, ακράτεια ούρων | |
| Όχι συχνές | | Δυσουρία, ακράτεια ούρων |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | | |
| Πολύ συχνές | Πυρεξία, Εξασθένιση | |
| Συχνές | Θωρακικό άλγος | Πυρεξία, εξασθένιση |
| Όχι συχνές | | Πόνος στο στήθος |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | |
| Συχνές | Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, αυξημένο σωματικό βάρος | Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων |

| Συχνότητα | Όλοι οι Βαθμοί Gazyvaro + χημειοθεραπεία* (ΧΛΛ, iNHL) ακολουθούμενη από συντήρηση με Gazyvaro (iNHL) | 3 ^{ου} -5 ^{ου} Βαθμού [†] Gazyvaro + χημειοθεραπεία* (ΧΛΛ, iNHL) ακολουθούμενη από συντήρηση με Gazyvaro (iNHL) |
|---|--|--|
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών | | |
| Πολύ συχνές | IRRs | IRRs |

[#] με υψηλότερη επίπτωση (διαφορά $\geq 2\%$ ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας). Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις μελέτες (βάσει των μελετών BO21004/ μη προθεραπευμένη ΧΛΛ, BO21223/μη προθεραπευμένο προχωρημένο iNHL και GAO4753g/ανθεκτικό στη ριτουξιμάμπη iNHL)

[†] Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις 5ου Βαθμού με διαφορά $\geq 2\%$ ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας

* Χημειοθεραπεία: Χλωραμβουκίλη στη ΧΛΛ, βενδαμουστίνη, CHOP, CVP στο iNHL συμπεριλαμβανομένου του ΟζΛ

[§] παρατηρήθηκε, επίσης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με τουλάχιστον 2% υψηλότερη επίπτωση στο σκέλος του Gazyvaro (BO21223)

Στη μελέτη GAO4753g/GADOLIN, οι ασθενείς στο σκέλος της βενδαμουστίνης έλαβαν μόνο 6 μήνες θεραπείας εφόδου, ενώ μετά από την περίοδο εφόδου, οι ασθενείς στο σκέλος του Gazyvaro συν βενδαμουστίνη συνέχισαν με θεραπεία συντήρησης με Gazyvaro.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης στη μελέτη GAO4753g/GADOLIN, οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου ήταν ο βήχας (15%), οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (12%), η ουδετεροπενία (11%), η παραρρινοκολπίτιδα (10%), η διάρροια (8%), οι IRRs (8%), η ναυτία (8%), η κόπωση (8%), η βρογχίτιδα (7%), η αρθραλγία (7%), η πυρεξία (6%), η ρινοφαρυγγίτιδα (6%) και οι ουρολοιμώξεις (6%). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις 3^{ου}-5^{ου} Βαθμού ήταν η ουδετεροπενία (10%) και η αναιμία, η εμπύρετη ουδετεροπενία, η θρομβοπενία, η σηψαιμία, η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και η ουρολοίμωξη (όλες σε ποσοστό 1%).

Το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους ασθενείς με ΟζΛ ήταν συνεπές με τον συνολικό πληθυσμό με iNHL και στις δύο μελέτες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι επιπτώσεις που παρουσιάζονται στις επόμενες παραγράφους, εφόσον υπάρχει αναφορά στο iNHL, είναι η μέγιστη επίπτωση της ADR που αναφέρθηκε σε οποιαδήποτε βασική μελέτη (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Τα συχνότερα αναφερθέντα ($\geq 5\%$) συμπτώματα που σχετίζονται με IRR ήταν η ναυτία, ο έμετος, η διάρροια, η κεφαλαλγία, η ζάλη, η κόπωση, τα ρίγη, η πυρεξία, η υπόταση, οι εξάνθειες, η υπέρταση, η ταχυκαρδία, η δύσπνοια και η θωρακική δυσφορία. Έχουν επίσης αναφερθεί αναπνευστικά συμπτώματα όπως είναι ο βρογχόσπασμος, ο ερεθισμός του λάρυγγα και του φάρυγγα, ο συριγμός, το λαρυγγικό οίδημα και καρδιακά συμπτώματα όπως η κολλική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.4.).

Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν υψηλότερη στο σκέλος του Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη συγκριτικά με το σκέλος της ριτουξιμάμπης συν χλωραμβουκίλη. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν 66% με την έγχυση των πρώτων 1.000 mg Gazyvaro (20% των ασθενών εμφάνισε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) Βαθμού 3-4). Συνολικά, το 7% των ασθενών εμφάνισε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR), η οποία οδήγησε σε διακοπή του Gazyvaro. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) με τις επόμενες εγχύσεις ήταν 3% με τη δεύτερη δόση 1.000 mg και 1% στη συνέχεια. Δεν αναφέρθηκαν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) 3^{ου}-5^{ου} Βαθμού μετά από τις πρώτες εγχύσεις 1.000 mg του Κύκλου 1.

Σε ασθενείς που έλαβαν τα συνιστώμενα μέτρα για την πρόληψη των IRRs όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2, παρατηρήθηκε μειωμένη επίπτωση των IRRs όλων των Βαθμών. Τα ποσοστά των IRRs 3^{ου}-4^{ου} Βαθμού (τα οποία εμφανίστηκαν σε σχετικά λίγους ασθενείς) ήταν παρόμοια πριν και μετά από την εφαρμογή των μέτρων άμβλυνσης.

Χαμηλής κακοήθειας Μη-Hodgkin Λέμφωμα συμπεριλαμβανομένου του Οζώδους Λεμφώματος
IRRs Βαθμού 3-4 συνέβησαν στο 12% των ασθενών. Στον Κύκλο 1, η συνολική επίπτωση των IRRs ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν Gazyvaro συν χημειοθεραπεία συγκριτικά με τους ασθενείς στο σκέλος σύγκρισης. Στους ασθενείς που έλαβαν Gazyvaro συν χημειοθεραπεία, η επίπτωση των IRRs ήταν υψηλότερη την Ημέρα 1 και μειωνόταν σταδιακά με τις επόμενες εγχύσεις. Αυτή η πτωτική τάση συνεχίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με μονοθεραπεία με Gazyvaro. Πέρα από τον Κύκλο 1, η επίπτωση των IRRs στις επόμενες εγχύσεις ήταν συγκρίσιμη ανάμεσα στο Gazyvaro και στα σχετικά σκέλη σύγκρισης. Συνολικά, το 3% των ασθενών εμφάνισε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, η οποία οδήγησε σε διακοπή του Gazyvaro.

Ουδετεροπενία και λοιμώξεις

Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Η επίπτωση της ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στο σκέλος του Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη (41%) συγκριτικά με το σκέλος της ριτουξιμάμπης συν χλωραμβουκίλη, με την ουδετεροπενία να αποδράμει αυτόματα ή με τη χρήση παραγόντων διέγερσης των αποικιών των κοκκιοκυττάρων. Η επίπτωση της λοίμωξης ήταν 38% στο σκέλος του Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη και 37% στο σκέλος της ριτουξιμάμπης συν χλωραμβουκίλη (με τα συμβάντα 3^{ου}-5^{ου} Βαθμού να αναφέρονται σε ποσοστό 12% και 14%, αντίστοιχα, και τα θανατηφόρα συμβάντα να αναφέρονται σε <1% σε αμφότερα τα σκέλη θεραπείας). Αναφέρθηκαν, επίσης, περιστατικά παρατεταμένης ουδετεροπενίας (2% στο σκέλος του Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη και 4% στο σκέλος της ριτουξιμάμπης συν χλωραμβουκίλη) και ουδετεροπενίας όψιμης έναρξης (16% στο σκέλος του Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη και 12% στο σκέλος της ριτουξιμάμπης συν χλωραμβουκίλη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Χαμηλής κακοήθειας Μη-Hodgkin Λέμφωμα συμπεριλαμβανομένου του Οζώδους Λεμφώματος
Στο σκέλος του Gazyvaro συν χημειοθεραπεία, η επίπτωση της ουδετεροπενίας Βαθμού 1-4 (50%) ήταν υψηλότερη σε σχέση με το σκέλος σύγκρισης με αυξημένο κίνδυνο κατά την περίοδο της εφόδου. Η επίπτωση της παρατεταμένης ουδετεροπενίας και της ουδετεροπενίας όψιμης έναρξης ήταν 3% και 7%, αντίστοιχα. Η επίπτωση της λοίμωξης ήταν 81% στο σκέλος Gazyvaro συν χημειοθεραπεία (με τα συμβάντα Βαθμού 3-5 να έχουν αναφερθεί στο 22% των ασθενών και τα θανατηφόρα συμβάντα να έχουν αναφερθεί στο 3% των ασθενών. Οι ασθενείς που έλαβαν προφύλαξη με G-CSF είχαν χαμηλότερο ποσοστό λοιμώξεων Βαθμού 3-5 (βλ. παράγραφο 4.4).

Θρομβοπενία και αιμορραγικά συμβάντα

Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Η επίπτωση της θρομβοπενίας ήταν υψηλότερη στο σκέλος του Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη συγκριτικά με το σκέλος της ριτουξιμάμπης συν χλωραμβουκίλη (16% έναντι 7%) ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου. Τέσσερα επί τοις εκατό των ασθενών υπό θεραπεία με Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη εμφάνισε οξεία θρομβοπενία (η οποία παρατηρήθηκε σε διάστημα 24 ωρών μετά από την έγχυση του Gazyvaro) (βλ. παράγραφο 4.4). Η συνολική επίπτωση των αιμορραγικών συμβάντων ήταν παρόμοια στο σκέλος που έλαβε θεραπεία με Gazyvaro και στο σκέλος που έλαβε θεραπεία με ριτουξιμάμπη. Ο αριθμός των θανατηφόρων αιμορραγικών συμβάντων ήταν ισορροπημένος ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας. Ωστόσο, όλα τα συμβάντα που εμφανίστηκαν σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία με Gazyvaro αναφέρθηκαν στον Κύκλο 1. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα θρομβοπενίας Βαθμού 5. Δεν έχει τεκμηριωθεί σαφής σχέση ανάμεσα στη θρομβοπενία και τα αιμορραγικά συμβάντα.

Χαμηλής κακοήθειας Μη-Hodgkin Λέμφωμα συμπεριλαμβανομένου του Οζώδους Λεμφώματος

Η επίπτωση της θρομβοπενίας ήταν 14%. Η θρομβοπενία εμφανιζόταν συχνότερα στον Κύκλο 1 στο σκέλος του Gazyvaro συν χημειοθεραπεία. Η θρομβοπενία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια ή 24 ώρες από το τέλος της έγχυσης (οξεία θρομβοπενία) παρατηρήθηκε συχνότερα στους ασθενείς στο σκέλος του Gazyvaro συν χημειοθεραπεία σε σχέση με το σκέλος σύγκρισης. Η επίπτωση των αιμορραγικών συμβάντων ήταν παρόμοια σε όλα τα σκέλη θεραπείας. Αιμορραγικά συμβάντα και αιμορραγικά συμβάντα Βαθμού 3-5 σημειώθηκαν στο 12% και 5% των ασθενών, αντίστοιχα. Παρόλο που σημειώθηκαν θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα σε λιγότερο από το 1% των ασθενών, κανένα από τα θανατηφόρα ανεπιθύμητα συμβάντα δεν σημειώθηκε στον Κύκλο 1.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Στη βασική μελέτη BO21004/CLL11, το 46% (156 από τους 336) των ασθενών με ΧΛΛ υπό θεραπεία με Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη είχε ηλικία 75 ετών ή άνω (η διάμεση ηλικία ήταν τα 74 έτη). Οι εν λόγω ασθενείς εμφάνισαν σοβαρότερα ανεπιθύμητα συμβάντα και ανεπιθύμητα συμβάντα που οδηγούν σε θάνατο, σε σχέση με τους ασθενείς ηλικίας < 75 ετών.

Χαμηλής κακοήθειας Μη-Hodgkin Λέμφωμα συμπεριλαμβανομένου του Οζώδους Λεμφώματος

Στις βασικές μελέτες (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) στο iNHL, οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω εμφάνισαν σοβαρότερα ανεπιθύμητα συμβάντα και ανεπιθύμητα συμβάντα που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας ή σε θάνατο συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Στη βασική μελέτη BO21004/CLL11, το 27% (90 από τους 336) των ασθενών υπό θεραπεία με Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη είχε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 50 mL/λεπτό). Οι εν λόγω ασθενείς εμφάνισαν σοβαρότερα ανεπιθύμητα συμβάντα και ανεπιθύμητα συμβάντα που οδηγούν σε θάνατο συγκριτικά με τους ασθενείς με CrCl ≥ 50 mL/λεπτό (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4 και 5.2). Οι ασθενείς με CrCl < 30 mL/min αποκλείστηκαν από τη μελέτη (βλ. παράγραφο 5.1).

Χαμηλής κακοήθειας Μη-Hodgkin Λέμφωμα συμπεριλαμβανομένου του Οζώδους Λεμφώματος

Στις βασικές μελέτες (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) στο iNHL, 5% (35 από τους 698) και 8% (15 από τους 194) των ασθενών υπό θεραπεία με Gazyvaro, αντίστοιχα, είχε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 50 mL/min). Οι εν λόγω ασθενείς εμφάνισαν σοβαρότερα ανεπιθύμητα συμβάντα, ανεπιθύμητα συμβάντα που οδηγούν σε θάνατο και ανεπιθύμητα συμβάντα που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας συγκριτικά με τους ασθενείς με CrCl ≥ 50 mL/min (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Οι ασθενείς με CrCl < 40 mL/min αποκλείστηκαν από τις μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1).

Πρόσθετες πληροφορίες ασφάλειας από την εμπειρία από τις κλινικές μελέτες

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Έχει αναφερθεί προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς υπό θεραπεία με Gazyvaro (βλ. παράγραφο 4.4).

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς υπό θεραπεία με Gazyvaro (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα

Περιστατικά διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Gazyvaro, κυρίως στο iNHL. Στις βασικές μελέτες στο iNHL, έως 1% των ασθενών εκδήλωσε διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Επιδείνωση προϋπαρχουσών καρδιακών καταστάσεων

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gazyvaro (βλ. παράγραφο 4.4) έχουν σημειωθεί περιστατικά αρρυθμίας (όπως είναι η κολπική μαρμαρυγή και η ταχυαρρυθμία), στηθάγχης, οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιακής ανεπάρκειας. Τα εν λόγω συμβάντα δύναται να εμφανιστούν στο πλαίσιο μίας σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR) και μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Παθολογικές εργαστηριακές τιμές

Έχει παρατηρηθεί παροδική αύξηση των τιμών των ηπατικών ενζύμων (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST], αλανινική αμινοτρανσφεράση [ALT], αλκαλική φωσφατάση) λίγο μετά από την πρώτη έγχυση του Gazvargo.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας από κλινικές μελέτες σε ανθρώπους. Στις κλινικές μελέτες με το Gazvargo, έχουν χορηγηθεί δόσεις, οι οποίες κυμαίνονταν από 50 mg έως και συμπεριλαμβανομένων των 2.000 mg ανά έγχυση. Η επίπτωση και η ένταση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν σε αυτές τις μελέτες δεν φάνηκε να είναι δοσοεξαρτώμενη.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει αμέσως να διακόπτεται η έγχυση ή να μειώνεται ο ρυθμός της έγχυσης, και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ανάγκη για τακτική παρακολούθηση του αριθμού των αιμοσφαιρίων και ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων για όσο διάστημα οι ασθενείς βρίσκονται σε κατάσταση εξάλειψης των B-κυττάρων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC15

Μηχανισμός δράσης

Η ομπινουτουζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο, μονοκλωνικό, εξανθρωποποιημένο και βιοτεχνολογικά γλυκοζυλιωμένο τύπου II αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα της υποομάδας IgG1. Στοχεύει ειδικά την εξωκυττάρια αγκύλη του διαμεμβρανικού αντιγόνου CD20 που βρίσκεται στην επιφάνεια των μη κακοήθων και κακοήθων πρόδρομων B και ώριμων B λεμφοκυττάρων, αλλά απουσιάζει από την επιφάνεια των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, των πρόδρομων B κυττάρων, των φυσιολογικών πλασματοκυττάρων ή του λοιπού φυσιολογικού ιστού. Η βιοτεχνολογική γλυκοζυλίωση του τμήματος Fc της ομπινουτουζουμάμπης οδηγεί σε μεγαλύτερη συγγένεια για τους υποδοχείς FcγRIII στα δραστικά κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως είναι τα κύτταρα-φυσικοί φονείς (natural killer - NK), τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα συγκριτικά με τα μη βιοτεχνολογικά γλυκοζυλιωμένα αντισώματα.

Σε μη κλινικές μελέτες, η ομπινουτουζουμάμπη προκαλεί τον άμεσο κυτταρικό θάνατο και διαμεσολαβεί την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξικότητα (ADCC) και την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταρική φαγοκυττάρωση (ADCP) μέσω της επιστράτευσης των FcγRIII-θετικών δραστικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπρόσθετα, in vivo, η ομπινουτουζουμάμπη διαμεσολαβεί τη χαμηλού βαθμού εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα (CDC). Συγκριτικά με τα Τύπου 1 αντισώματα, η ομπινουτουζουμάμπη, ένα αντίσωμα Τύπου II, χαρακτηρίζεται από ενισχυμένη δυνατότητα άμεσης πρόκλησης του κυτταρικού θανάτου με ταυτόχρονη μείωση της εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας (CDC) σε ισοδύναμη δόση. Η ομπινουτουζουμάμπη, ως βιοτεχνολογικά γλυκοζυλιωμένο αντίσωμα, χαρακτηρίζεται από ενισχυμένη ADCC και ADCP συγκριτικά με τα μη βιοτεχνολογικά γλυκοζυλιωμένα αντισώματα σε

ισοδύναμη δόση. Σε ζωικά μοντέλα, η ομπινουτουζουμάμπη διαμεσολαβεί την ισχυρή εξάλειψη των B κυττάρων και την αντικαρκινική αποτελεσματικότητα.

Στη βασική κλινική μελέτη BO21004/CLL11, το 91% (40 από τους 44) των αξιολογήσιμων ασθενών υπό θεραπεία με Gazyvaro παρουσίαζε εξάλειψη B-κυττάρων (η οποία ορίστηκε ως αριθμός CD19+ B-κυττάρων $< 0,07 \times 10^9/L$) στο τέλος της περιόδου θεραπείας και συνέχισε να παρουσιάζει εξάλειψη κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της παρακολούθησης. Αποκατάσταση των τιμών των B-κυττάρων παρατηρήθηκε στο διάστημα των 12-18 μηνών της παρακολούθησης στο 35% (14 από τους 40) των ασθενών χωρίς προϊούσα νόσο και στο 13% (5 από τους 40) των ασθενών με προϊούσα νόσο.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Μία Φάσης III, διεθνής, πολυκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, δύο σταδίων, τριών σκελών κλινική μελέτη (BO21004/CLL11), η οποία διερευνά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη (GClb) συγκριτικά με τη ριτουξιμάμπη συν χλωραμβουκίλη (RCIb) ή τη μονοθεραπεία με χλωραμβουκίλη (CIb) πραγματοποιήθηκε σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία και συννοσηρότητες.

Πριν από την ένταξη, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τεκμηριωμένη CD20+ ΧΛΛ και μία από ή αμφότερες τις ακόλουθες μετρήσεις συνυπαρχουσών ιατρικών καταστάσεων: βαθμολογία συννοσηρότητας (Cumulative Illness Rating Scale, CIRIS) άνω του 6 ή μειωμένη νεφρική λειτουργία, σύμφωνα με τη μέτρηση της CrCl < 70 ml/λεπτό. Οι ασθενείς με ανεπαρκή νεφρική λειτουργία (εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας 3^{ου} Βαθμού σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των Η.Π.Α. / National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (AST, ALT $> 5 \times$ ULN για > 2 εβδομάδες, χολερυθρίνη $> 3 \times$ ULN) και νεφρική λειτουργία (CrCl < 30 mL/λεπτό) αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς με βαθμολογία δυσλειτουργίας 4 σε ένα ή περισσότερα μεμονωμένα όργανα/συστήματα οργάνων, σύμφωνα με την εκτίμηση κατά τον ορισμό του CIRIS, εξαιρουμένων των οργανικών συστημάτων των οφθαλμών, των ώτων, της ρινός, του φάρυγγα και του λάρυγγα, αποκλείστηκαν.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 781 ασθενείς σε αναλογία 2:2:1 ώστε να λάβουν Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη, ριτουξιμάμπη συν χλωραμβουκίλη ή μονοθεραπεία με χλωραμβουκίλη. Το στάδιο 1a συνέκρινε το Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη έναντι της μονοθεραπείας με χλωραμβουκίλη σε 356 ασθενείς και το στάδιο 2 συνέκρινε το Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη έναντι της ριτουξιμάμπης συν χλωραμβουκίλη σε 663 ασθενείς.

Στην πλειονότητα των ασθενών, το Gazyvaro χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ως αρχική δόση των 1.000 mg χορηγούμενη την Ημέρα 1, την Ημέρα 8 και την Ημέρα 15 του πρώτου κύκλου θεραπείας. Προκειμένου να μειωθεί το ποσοστό των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων των ασθενών, εφαρμόστηκε τροποποίηση και σε 140 ασθενείς η πρώτη δόση του Gazyvaro χορηγήθηκε σε 2 διαδοχικές ημέρες (Ημέρα 1 [100 mg] και Ημέρα 2 [900 mg]) (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). Για τον κάθε επόμενο κύκλο θεραπείας (Κύκλοι 2 έως 6), οι ασθενείς έλαβαν 1.000 mg Gazyvaro μόνο την Ημέρα 1. Η χλωραμβουκίλη χορηγήθηκε από του στόματος σε δοσολογία 0,5 mg/kg σωματικού βάρους την Ημέρα 1 και την Ημέρα 15 όλων των κύκλων θεραπείας (1 έως 6).

Τα δημογραφικά δεδομένα και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισοσκελισμένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Οι ασθενείς ήταν στην πλειονοψηφία τους Καυκάσιοι (95%) και άνδρες (61%). Η διάμεση ηλικία ήταν τα 73 έτη, με το 44% να έχει ηλικία 75 ετών ή άνω. Κατά την αρχική εκτίμηση, το 22% των ασθενών είχε νόσο σταδίου A κατά Binet, το 42% είχε νόσο σταδίου B κατά Binet και το 36% είχε νόσο σταδίου C κατά Binet.

Η διάμεση βαθμολογία συννοσηρότητας ήταν 8 και το 76% των ενταγμένων ασθενών είχε βαθμολογία συννοσηρότητας πάνω από 6. Η διάμεση εκτιμηθείσα CrCl ήταν 62 mL/λεπτό και το 66% επί του συνόλου των ασθενών είχε CrCl < 70 mL/λεπτό. Σαράντα δύο επί τοις εκατό των ενταγμένων

ασθενών είχε αμφότερα CrCl <70 mL/λεπτό και βαθμολογία συννοσηρότητας >6. Τριάντα τέσσερα επί τοις εκατό των ενταγμένων ασθενών εντάχθηκε μόνο με βαθμολογία συννοσηρότητας και το 23% των ασθενών εντάχθηκε μόνο με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Οι συχνότερα αναφερθείσες συνυπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις (χρησιμοποιώντας ως καταληκτικό όριο ποσοστό 30% ή υψηλότερο) στα οργανικά συστήματα κατά MedDRA είναι οι εξής: Αγγειακές διαταραχές (73%), Καρδιακές διαταραχές (46%), Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος (38%), Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης (40%), Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών (38%), Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού (33%).

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για ασθενείς με ΧΛΛ που δεν έχουν προηγουμένως λάβει αγωγή συνοψίζονται στον Πίνακα 7. Καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) και τη Συνολική Επιβίωση (OS) φαίνονται στις Εικόνες 1-4.

Πίνακας 7 Σύνοψη αποτελεσματικότητας από τη μελέτη BO21004/CLL11

| | Στάδιο 1α | | Στάδιο 2 | |
|---|--|---|--|---|
| | Χλωραμβουκίλη N=118 | Gazyvaro + χλωραμβου- κίλη N=238 | Ριτουξιμάμπη + χλωραμβου- κίλη N=330 | Gazyvaro + χλωραμβου- κίλη N=333 |
| | Διάμεσος χρόνος παρατήρησης 22,8 μηνών ^ζ | | Διάμεσος χρόνος παρατήρησης 18,7 μηνών ^ζ | |
| Πρωτεύον καταληκτικό σημείο | | | | |
| Εκτιμηθείσα από τον ερευνητή PFS (PFS-INV)^α | | | | |
| Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν | 96 (81,4%) | 93 (39,1%) | 199 (60,3%) | 104 (31,2%) |
| Διάμεσος χρόνος έως το συμβάν (μήνες) | 11,1 | 26,7 | 15,2 | 26,7 |
| Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ) | 0,18 [0,13, 0,24] | | 0,39 [0,31, 0,49] | |
| Τιμή p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος ^β) | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία | | | | |
| Εκτιμηθείσα από την IRC PFS (PFS-IRC)^α | | | | |
| Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν | 90 (76,3%) | 89 (37,4%) | 183 (55,5%) | 103 (30,9%) |
| Διάμεσος χρόνος έως το συμβάν (μήνες) | 11,2 | 27,2 | 14,9 | 26,7 |
| Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ) | 0,19 [0,14, 0,27] | | 0,42 [0,33, 0,54] | |
| Τιμή p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος ^β) | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Ποσοστό ανταπόκρισης στο τέλος της θεραπείας | | | | |
| Αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση | 118 | 238 | 329 | 333 |
| Ανταποκριθέντες (%) | 37 (31,4%) | 184 (77,3%) | 214 (65,0%) | 261 (78,4%) |
| Μη ανταποκριθέντες (%) | 81 (68,6%) | 54 (22,7%) | 115 (35,0%) | 72 (21,6%) |
| Διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης, (95% ΔΕ) | 45,95 [35,6, 56,3] | | 13,33 [6,4, 20,3] | |
| Τιμή p (έλεγχος χ τετράγωνο) | < 0,0001 | | 0,0001 | |
| Αριθμός πλήρως ανταποκριθέντων ^γ (%) | 0 (0,0%) | 53 (22,3%) | 23 (7,0%) | 69 (20,7%) |
| Μοριακή ύφεση στο τέλος της θεραπείας^δ | | | | |
| Αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση | 90 | 168 | 244 | 239 |
| MRD-αρνητικό ^ε (%) | 0 (0%) | 45 (26,8%) | 6 (2,5%) | 61 (25,5%) |
| MRD-θετικό ^{στ} (%) | 90 (100%) | 123 (73,2%) | 238 (97,5%) | 178 (74,5%) |
| Διαφορά στα ποσοστά MRD, (95% ΔΕ) | 26,79 [19,5, 34,1] | | 23,06 [17,0, 29,1] | |

| | Στάδιο 1α | | Στάδιο 2 | |
|---|--|---|--|---|
| | Χλωραμβουκίλη N=118 | Gazyvaro + χλωραμβου- κίλη N=238 | Ριτουξιμάμπη + χλωραμβου- κίλη N=330 | Gazyvaro + χλωραμβου- κίλη N=333 |
| | Διάμεσος χρόνος παρατήρησης 22,8 μηνών ^ζ | | Διάμεσος χρόνος παρατήρησης 18,7 μηνών ^ζ | |
| Επιβίωση χωρίς συμβάντα | | | | |
| Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν | 103 (87,3%) | 104 (43,7%) | 208 (63,0 %) | 118 (35,4 %) |
| Διάμεσος χρόνος έως το συμβάν (μήνες) | 10,8 | 26,1 | 14,3 | 26,1 |
| Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ) | 0,19 [0,14, 0,25] | | 0,43 [0,34, 0,54] | |
| Τιμή p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος ^β) | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Χρόνος έως τη νέα θεραπεία για τη λευχαιμία | | | | |
| Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν | 65 (55,1%) | 51 (21,4%) | 86 (26,1%) | 55 (16,5%) |
| Διάμεσος χρόνος έως το συμβάν (μήνες) | 14,8 | NR | 30,8 | NR |
| Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ) | 0,24 [0,16, 0,35] | | 0,59 [0,42, 0,82] | |
| Τιμή p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος ^β) | < 0,0001 | | < 0,0018 | |
| Συνολική επιβίωση | | | | |
| Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν | 57 (48,3%) | 93 (39,1%) | 147 (44,5%) | 121 (36,3%) |
| Διάμεσος χρόνος έως το συμβάν (μήνες) | 66,7 | NR | 73,1 | NR |
| Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ) | 0,68 [0,49; 0,94] | | 0,76 [0,60; 0,97] | |
| Τιμή p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος ^β) | 0,0196 | | 0,0245 | |

IRC: Ανεξάρτητη Επιτροπή Εξέτασης (Independent Review Committee), PFS: επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, HR: λόγος κινδύνου, ΔΕ: διαστήματα εμπιστοσύνης, MRD: Ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος (Minimal Residual Disease), NR = Δεν επετεύχθη (Not reached)

^α Ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, υποτροπής ή θανάτου από οποιαδήποτε αιτία σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή

^β Στρωματοποίηση ανά στάδιο Binet κατά την αρχική εκτίμηση

^γ Περιλαμβάνει 11 ασθενείς στο σκέλος της GClb με πλήρη ανταπόκριση και ατελή μυελική ανάκαμψη

^δ Συνδυασμός αίματος και μυελού των οστών

^ε Ο χαρακτηρισμός «MRD-αρνητικό» ορίζεται ως αποτέλεσμα κάτω από 0,0001

^{στ} Περιλαμβάνει MRD-θετικούς ασθενείς και ασθενείς που εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου ή κατέληξαν πριν από την ολοκλήρωση της θεραπείας

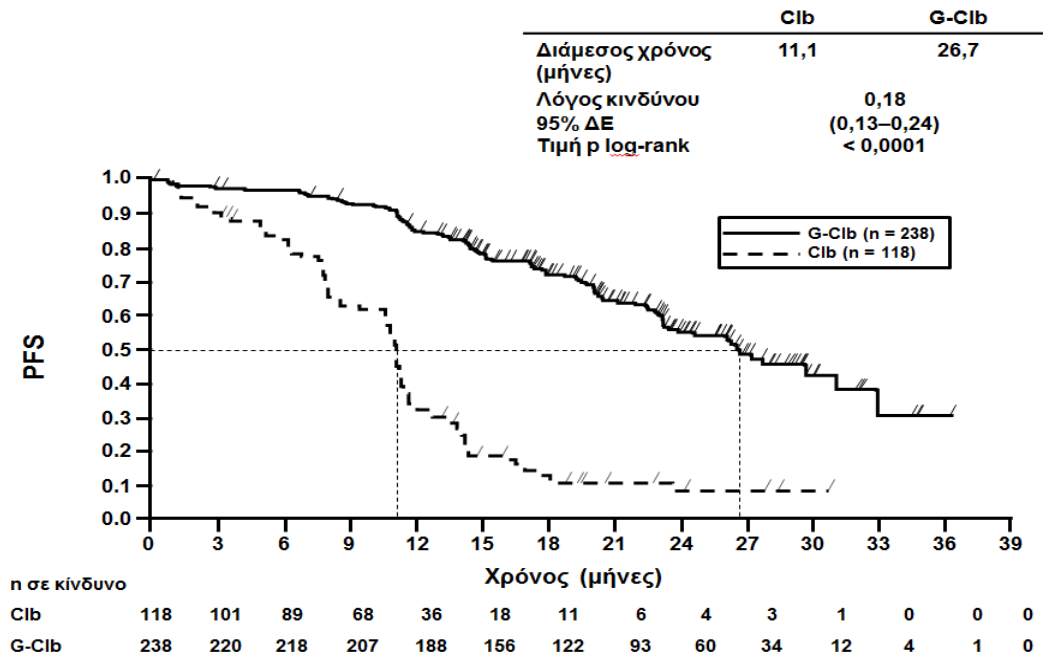
^ζ Ο διάμεσος χρόνος παρατήρησης για δεδομένα συνολικής επιβίωσης (OS) αντιστοιχεί σε 62,5 μήνες διάμεσο χρόνο παρατήρησης για το Στάδιο 1α και σε μέσο χρόνο παρατήρησης 59,4 μηνών για το Στάδιο 2.

Αποτελέσματα αναλύσεων υποομάδας

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης υποομάδας της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) (δηλ. φύλο, ηλικία, στάδια κατά Binet, CrCl, βαθμολογία CIRS, β2-μικροσφαιρίνη, κατάσταση IGVH, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, αριθμός λεμφοκυττάρων κατά την αρχική εκτίμηση) ήταν συνεπή με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στον συνολικό πληθυσμό πρόθεσης θεραπείας. Ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου ή θανάτου μειώθηκε στο σκέλος του GClb συγκριτικά με το σκέλος της RClb και το σκέλος της Clb σε όλες τις υποομάδες εκτός από την υποομάδα ασθενών με διαγραφή του 17p. Στη μικρή υποομάδα των ασθενών με διαγραφή του 17p, παρατηρήθηκε μόνο μία θετική τάση συγκριτικά με το σκέλος της Clb (HR=0,42, p=0,089). Δεν παρατηρήθηκε όφελος συγκριτικά με το σκέλος της

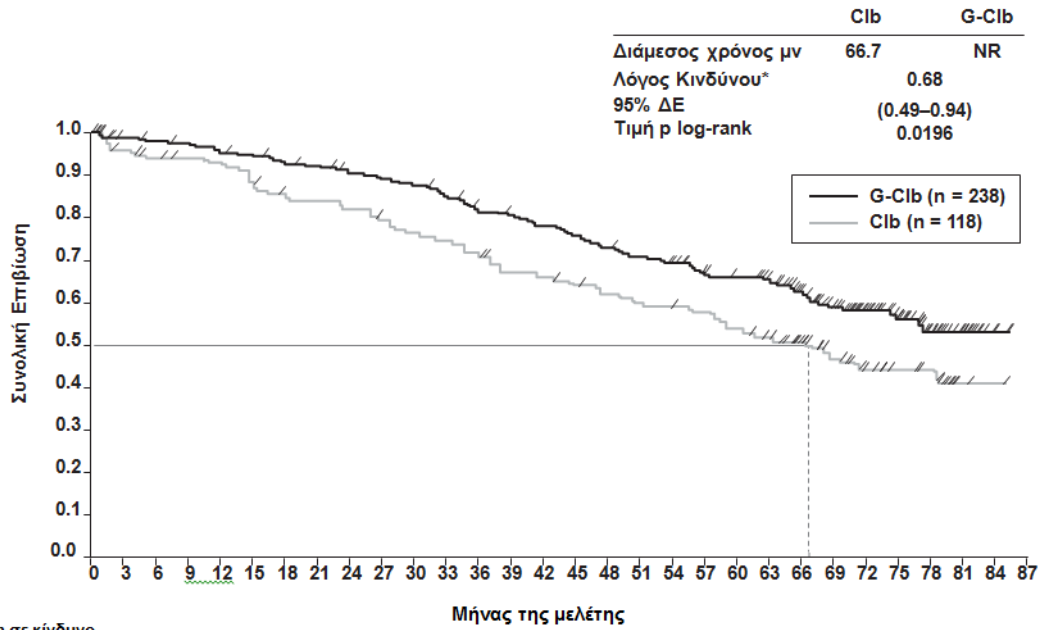
RClb. Για τις υποομάδες, η μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου ποίκιλε από 92% έως 58% για τη GClb έναντι της Clb και από 72% έναντι 29% για τη GClb έναντι της RClb.

Εικόνα 1 Καμπύλη Kaplan-Meier για την εκτιμηθείσα από τον ερευνητή PFS από το Στάδιο 1α σε ασθενείς με ΧΛΛ (Μελέτη ΒΟ21004/CLL11)



ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, PFS: επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

Εικόνα 2 Καμπύλη Kaplan-Meier για την OS από το Στάδιο 1α σε ασθενείς με ΧΛΛ (Μελέτη BO21004/CLL11)

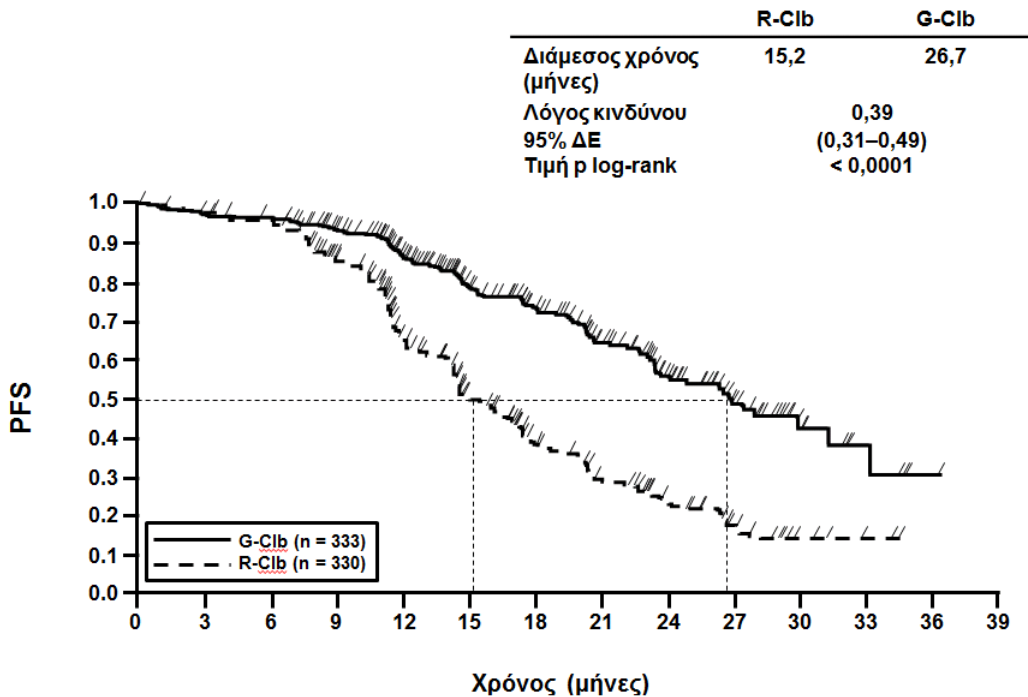


n σε κίνδυνο

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|
| C1b | 118 | 109 | 105 | 103 | 102 | 96 | 91 | 90 | 88 | 84 | 81 | 79 | 74 | 69 | 68 | 64 | 61 | 58 | 57 | 56 | 51 | 46 | 37 | 29 | 20 | 16 | 14 | 2 | 1 | 0 |
| G-C1b | 238 | 226 | 223 | 221 | 216 | 213 | 208 | 206 | 200 | 197 | 194 | 186 | 177 | 174 | 169 | 164 | 158 | 152 | 147 | 136 | 134 | 129 | 107 | 91 | 69 | 49 | 28 | 13 | 2 | 0 |

ΔΕ: διαστήματα εμπιστοσύνης, NR = Δεν επετεύχθη (Not reached)
*Στρωματοποίηση ανά στάδιο Binet κατά την αρχική εκτίμηση

Εικόνα 3 Καμπύλη Kaplan-Meier για την εκτιμηθείσα από τον ερευνητή PFS από το Στάδιο 2 σε ασθενείς με ΧΛΛ (Μελέτη BO21004/CLL11)

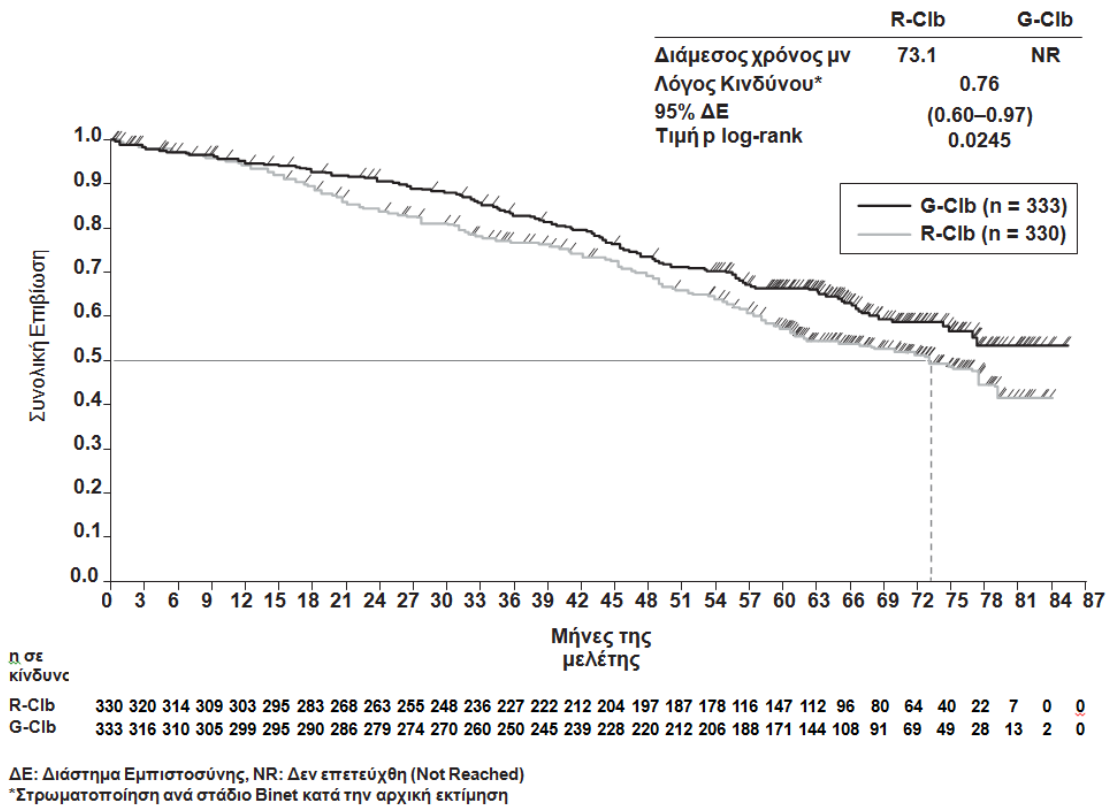


n σε κίνδυνο

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|
| R-C1b | 330 | 317 | 309 | 259 | 163 | 114 | 72 | 49 | 31 | 14 | 5 | 2 | 0 | 0 |
| G-C1b | 333 | 307 | 302 | 278 | 213 | 156 | 122 | 93 | 60 | 34 | 12 | 4 | 1 | 0 |

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, PFS: επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

Εικόνα 4 Καμπύλη Kaplan-Meier για την OS από το Στάδιο 2 σε ασθενείς με ΧΛΛ (Μελέτη BO21004/CLL11)



Ποιότητα ζωής

Στα ερωτηματολόγια QLQC30 και QLQ-CLL-16, τα οποία συμπληρώθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά σε κάποια από τις υποκλίμακες. Τα δεδομένα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, ειδικά για το σκέλος της μονοθεραπείας με χλωραμβουκίλη, είναι περιορισμένα. Ωστόσο, έως σήμερα δεν έχουν εντοπιστεί σημαντικές διαφορές στην ποιότητα ζωής κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Οι σχετιζόμενες με την υγεία εκτιμήσεις της ποιότητας ζωής, ειδικά όσον αφορά την κόπωση κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, δεν δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά, που να υποδεικνύει ότι η προσθήκη του Gazyvaro σε ένα σχήμα χλωραμβουκίλης δεν αυξάνει την εμπειρία της κόπωσης για τους ασθενείς.

Οζώδες λέμφωμα

Μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα (μελέτη BO21223/GALLIUM)

Σε μία φάσης III, ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (BO21223/GALLIUM), αξιολογήθηκαν 1.202 ασθενείς με μη προθεραπευμένο Βαθμού 1-3α προχωρημένο (σταδίου II ογκώδης νόσος, σταδίου III/IV) ΟζΛ. Οι ασθενείς με ΟζΛ Βαθμού 3β αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε Gazyvaro (n=601 ασθενείς) είτε ριτουξιμάμπη (n=601 ασθενείς) σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (βενδαμυστίνη, CHOP ή CVP), ακολουθούμενη από Gazyvaro ή συντήρηση με ριτουξιμάμπη στους ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη ή μερική ανταπόκριση.

Το Gazyvaro χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση ως δόση 1.000 mg στις Ημέρες 1, 8 και 15 του Κύκλου 1, στην Ημέρα 1 των επόμενων κύκλων. Συνολικά, χορηγήθηκαν έξι κύκλοι Gazyvaro (κάθε 28 ημέρες) σε συνδυασμό με έξι κύκλους βενδαμυστίνης και συνολικά χορηγήθηκαν οκτώ κύκλοι Gazyvaro (κάθε 21 ημέρες) σε συνδυασμό με έξι κύκλους CHOP ή οκτώ κύκλους CVP. Το Gazyvaro

χορηγήθηκε πριν από τη χημειοθεραπεία. Η βενδαμουστίνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στις Ημέρες 1 και 2 για όλους τους κύκλους θεραπείας (Κύκλοι 1-6) στα 90 mg/m²/ημέρα όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με Gazyvaro. Χορηγήθηκε η τυπική δόση CHOP και CVP. Μετά από τους Κύκλους 6-8, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν, έλαβαν θεραπεία συντήρησης με Gazyvaro κάθε 2 μήνες έως την εξέλιξη της νόσου ή για έως και 2 έτη.

Τα δημογραφικά δεδομένα και τα αρχικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 59 έτη, το 81% ήταν Καυκάσιοι, το 53% ήταν γυναίκες, το 79% είχε βαθμολογία FLIPI ≥ 2 και το 7% είχε νόσο Σταδίου II (ογκώδη), το 35% είχε νόσο Σταδίου III και το 57% είχε νόσο Σταδίου IV, το 44% είχε ογκώδη νόσο (> 7 cm), το 34% είχε τουλάχιστον ένα Β-σύμπτωμα κατά την έναρξη και το 97% είχε φυσική κατάσταση κατά ECOG 0-1 κατά την έναρξη. Το πενήντα επτά επί τοις εκατό έλαβε βενδαμουστίνη, το 33% έλαβε CHOP και το 10% έλαβε χημειοθεραπεία CVP.

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με μη προθεραπευμένο ΟζΛ συνοψίζονται στον Πίνακα 8. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) εμφανίζονται στην Εικόνα 5.

Πίνακας 8 Σύνοψη αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με μη προθεραπευμένο ΟζΛ από τη μελέτη BO21223/GALLIUM

| | Ριτουξιμάμπη + Χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από συντήρηση με ριτουξιμάμπη N=601 | Gazyvaro + Χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από συντήρηση με Gazyvaro N=601 |
|---|--|--|
| | Διάμεσος χρόνος παρατήρησης 34 μήνες | Διάμεσος χρόνος παρατήρησης 35 μήνες |
| Πρωτεύον καταληκτικό σημείο | | |
| Εκτιμηθείσα από τον ερευνητή PFS[§] (PFS-INV) Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν HR [95% ΔΕ] τιμή p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος*) Εκτίμηση PFS στα 3 έτη [95% ΔΕ] | 144 (24,0%) 0,66 [0,51, 0,85] 73,3 [68,8, 77,2] | 101 (16,8%) 0,0012 80,0 [75,9, 83,6] |
| Κύρια καταληκτικά σημεία | | |
| Εκτιμηθείσα από την IRC PFS (PFS- IRC) Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν HR [95% ΔΕ] τιμή p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος*) | 125 (20,8%) 0,71 [0,54, 0,93] 0,0138 | 93 (15,5%) 0,0138 |
| Χρόνος έως τη νέα θεραπεία για λέμφωμα[#] Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν HR [95% ΔΕ] τιμή p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος*) | 111 (18,5%) 0,68 [0,51, 0,91] 0,0094 | 80 (13,3%) 0,0094 |
| Συνολική Επιβίωση[#] Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν HR [95% ΔΕ] τιμή p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος*) | 46 (7,7%) 0,75 [0,49, 1,17] [¶] 0,21 [¶] | 35 (5,8%) 0,21 [¶] |

| | Ριτουξιμάμπη + Χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από συντήρηση με ριτουξιμάμπη N=601 | Gazyvaro + Χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από συντήρηση με Gazyvaro N=601 |
|--|--|--|
| Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης** στο τέλος της εφόδου[‡] (εκτίμηση INV, CT)[#] | | |
| Ανταποκριθέντες (%) (CR, PR) | 522 (86,9%) | 532 (88,5%) |
| Διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης (%) [95% ΔΕ] | 1,7% [-2,1%, 5,5%] | |
| τιμή p (δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel) | 0,33 | |
| Πλήρης ανταπόκριση (CR) | 143 (23,8%) | 117 (19,5%) |
| Μερική ανταπόκριση (PR) | 379 (63,1%) | 415 (69,1%) |

IRC: Ανεξάρτητη Επιτροπή Εξέτασης (Independent Review Committee), PFS: επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, HR: λόγος κινδύνου, ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης

* Οι παράγοντες στρωματοποίησης ήταν το χημειοθεραπευτικό σχήμα, η ομάδα κινδύνου FLIPI για το οξώδες λέμφωμα, η γεωγραφική περιοχή

§ Επίπεδο σημαντικότητας σε αυτή την ενδιάμεση ανάλυση αποτελεσματικότητας: 0,012

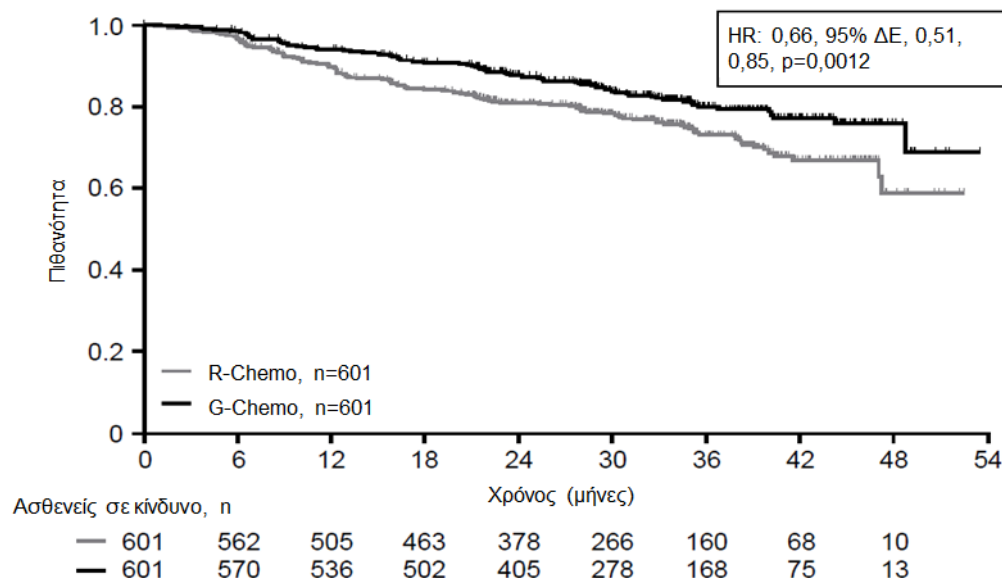
¶ Τα δεδομένα δεν είναι ακόμη ώριμα. Η διάμεση τιμή δεν επετεύχθη στο χρονικό σημείο της ανάλυσης

μη ρυθμισμένα για πολλαπλότητα

**Εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια Cheson 2007

‡ Τέλος εφόδου = τέλος φάσης εφόδου, δεν περιλαμβάνει μονοθεραπεία συντήρησης

Εικόνα 5 Καμπύλη Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο ΟζΛ (Μελέτη BO21223/GALLIUM)



R-Chemo: Ριτουξιμάμπη συν χημειοθεραπεία, G-Chemo: Gazyvaro συν χημειοθεραπεία, HR: λόγος κινδύνου, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

Αποτελέσματα αναλύσεων υποομάδας

Τα αποτελέσματα των αναλύσεων υποομάδας (μη ρυθμισμένα για πολλαπλότητα) ήταν, σε γενικές γραμμές, συνεπή με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό του ΟζΛ, υποστηρίζοντας την ισχύ του συνολικού αποτελέσματος. Οι υποομάδες που αξιολογήθηκαν περιελάμβαναν IPI, FLIPI, την Ογκώδη Νόσο, τα Β συμπτώματα κατά την έναρξη, το Στάδιο κατά Ann Arbor και το ECOG κατά την έναρξη. Σε ασθενείς με βαθμολογία FLIPI 0-1 (χαμηλός κίνδυνος), δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ του Gazyvaro συν χημειοθεραπεία και της ριτουξιμάμπης συν χημειοθεραπεία (Εκτιμηθείσα

από τον ερευνητή PFS HR 1,17 (95% ΔΕ 0,63, 2,19, 40 συμβάντα PFS). Η εν λόγω υποομάδα αποτελούσε το 21% (253/1202) του ITT πληθυσμού με ΟζΛ και εκδήλωσε το 16,3% (40/245) των συμβάντων PFS. Επιπρόσθετα, οι διερευνητικές αναλύσεις της PFS υποομάδων στα χημειοθεραπευτικά σχήματα (βενδαμουστίνη, CHOP και CVP) ήταν συνεπείς με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό με Gazyvaro συν χημειοθεραπεία. Οι παρατηρηθέντες λόγοι κινδύνου (HR) ανά υποομάδα χημειοθεραπείας ήταν ως εξής: CHOP (n = 398): HR 0,77 (95% ΔΕ: 0,50, 1,20), CVP (n = 118): HR 0,63 (95% ΔΕ: 0,32, 1,21), και βενδαμουστίνη (n = 686): HR 0,61 (95% ΔΕ: 0,43, 0,86).

Εκβάσεις αναφερόμενες από τον/την ασθενή

Βάσει του ερωτηματολογίου FACT-Lym που συνελέγη κατά τη διάρκεια των φάσεων της θεραπείας και της παρακολούθησης, οι ασθενείς και στα δύο σκέλη θεραπείας εμφάνισαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στα σχετιζόμενα με το λέμφωμα συμπτώματα όπως ορίζονται από την αύξηση ≥ 3 βαθμών από την αρχική εκτίμηση στην υποκλίμακα του Λεμφώματος, αύξηση ≥ 6 βαθμών από την αρχική εκτίμηση στο FACT Lym TOI και αύξηση ≥ 7 βαθμών από την αρχική εκτίμηση στη συνολική βαθμολογία FACT Lym. Οι βαθμολογίες χρησιμότητας EQ-5D ήταν παρόμοιες κατά την έναρξη, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της παρακολούθησης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα σκέλη στις μετρήσεις της HRQOL ή της κατάστασης της υγείας. Λόγω του σχεδιασμού ανοικτής επισήμανσης, οι αναφερόμενες από τον/την ασθενή εκβάσεις θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Ασθενείς με οζώδες λέμφωμα που δεν ανταποκρίθηκαν ή εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή για έως και 6 μήνες μετά από θεραπεία με ριτουξιμάμπη ή σχήμα που περιέχει ριτουξιμάμπη (μελέτη GAO4753g/GADOLIN).

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού κλινική μελέτη φάσης III (GAO4753g/GADOLIN), αξιολογήθηκαν 396 ασθενείς με iNHL που δεν εμφάνισαν ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή σημείωσαν εξέλιξη της νόσου σε διάστημα 6 μηνών μετά από την τελευταία δόση της ριτουξιμάμπης ή του σχήματος που περιείχε ριτουξιμάμπη (συμπεριλαμβανομένης της μονοθεραπείας με ριτουξιμάμπη στο πλαίσιο της θεραπείας εφόδου ή συντήρησης). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε μονοθεραπεία με βενδαμουστίνη (B) (n = 202) ή Gazyvaro σε συνδυασμό με βενδαμουστίνη (G+B) (n = 194) για 6 κύκλους, διάρκειας 28 ημερών ο καθένας. Οι ασθενείς στο σκέλος G+B που δεν εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου (δηλ. οι ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση (CR), μερική ανταπόκριση (PR) ή σταθερή νόσο (SD)) στο τέλος της θεραπείας εφόδου συνέχισαν να λαμβάνουν συντήρηση με Gazyvaro μία φορά κάθε δύο μήνες για 2 έτη ή έως την εξέλιξη της νόσου (ανάλογα με το ποιο θα συνέβαινε πρώτο). Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν ανάλογα με την περιοχή, τον υποτύπο iNHL (οζώδες έναντι μη οζώδους), τον ανθεκτικό στη ριτουξιμάμπη τύπο (εάν είναι ανθεκτικός στην προηγούμενη μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη ή στη ριτουξιμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία) και τον αριθμό των προηγούμενων θεραπειών (≤ 2 έναντι > 2).

Τα δημογραφικά δεδομένα και τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισοσκελισμένα μεταξύ των σκελών θεραπείας (διάμεση ηλικία 63 έτη, οι ασθενείς ήταν στην πλειοψηφία τους Καυκάσιοι [88%] και άρρενες [58%]). Η πλειοψηφία των ασθενών είχε οζώδες λέμφωμα (81%). Ο διάμεσος χρόνος από την αρχική διάγνωση ήταν 3 έτη και ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος 1 έως 10). Το 44% των ασθενών είχε λάβει 1 προηγούμενη θεραπεία και το 34% των ασθενών είχε λάβει 2 προηγούμενες θεραπείες.

Το Gazyvaro χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση ως δόση 1.000 mg στις Ημέρες 1, 8 και 15 του Κύκλου 1, στην Ημέρα 1 των Κύκλων 2-6, και σε ασθενείς που δεν σημείωσαν εξέλιξη της νόσου, μία φορά κάθε δύο μήνες για 2 έτη ή έως την εξέλιξη της νόσου (ανάλογα με το ποιο θα συμβεί πρώτο). Η βενδαμουστίνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στις Ημέρες 1 και 2 για όλους τους κύκλους θεραπείας (Κύκλοι 1-6) στα 90 mg/m²/ημέρα όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με Gazyvaro ή στα 120 mg/m²/ημέρα όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία. Στους ασθενείς υπό θεραπεία με G+ B, το 79,4% έλαβε και τους έξι κύκλους θεραπείας συγκριτικά με το 66,7% των ασθενών στο σκέλος B.

Η κύρια ανάλυση με βάση την εκτίμηση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Εξέτασης (IRC) επέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση 45% στον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου ή θανάτου, στους ασθενείς με iNHL που λαμβάνουν G+B ακολουθούμενο από συντήρηση με Gazyvaro, συγκριτικά με τους ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με βενδαμουστίνη. Η μείωση στον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου ή θανάτου που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό με iNHL, καθορίζεται από την υποομάδα των ασθενών με ΟζΛ.

Η πλειοψηφία των ασθενών στη μελέτη GAO4753g είχε ΟζΛ (81,1%). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό του ΟζΛ εμφανίζονται στον Πίνακα 9. Το 11,6% των ασθενών είχε λέμφωμα οριακής ζώνης (MZL) και το 7,1% είχε μικρολεμφοκυτταρικό λέμφωμα (SLL).

Πίνακας 9 Σύνοψη αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ΟζΛ[#] από τη μελέτη GAO4753g/GADOLIN

| | Βενδαμουστίνη N=166 | Gazyvaro + Βενδαμουστίνη ακολουθούμενο από συντήρηση με Gazyvaro N = 155 |
|--|---|---|
| | Διάμεσος χρόνος παρατήρησης: 20 μήνες | Διάμεσος χρόνος παρατήρησης: 22 μήνες |
| Κύριο καταληκτικό σημείο στον πληθυσμό ΟζΛ PFS σύμφωνα με την εκτίμηση της IRC (PFS-IRC) Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν Διάμεσος χρόνος έως το συμβάν (μήνες, 95% ΔΕ) HR (95% ΔΕ) τιμή-p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος*) | 90 (54,2%) 13,8 (11,4, 16,2) 0,48 (0,34, 0,68) < 0,0001 | 54 (34,8%) NR (22,5,-) NR < 0,0001 |
| Δευτερεύοντα Καταληκτικά σημεία PFS σύμφωνα με την εκτίμηση του Ερευνητή (PFS-INV) Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν Διάμεσος χρόνος έως το συμβάν (μήνες, 95% ΔΕ) HR (95% ΔΕ) τιμή-p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος*) | 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 < 0,0001 |
| Βέλτιστη Συνολική Ανταπόκριση (BOR) (εκτίμηση IRC)[§] Αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση Ανταποκριθέντες (%) (CR/PR) Διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης (95% ΔΕ) τιμή-p (δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel) Πλήρως Ανταποκριθέντες (%) Μερικώς Ανταποκριθέντες (%) Σταθερή Νόσος (%) | 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 NR 24 (15,7%) 98 (64,1%) 13 (8,5%) |

| | Βενδαμουστίνη N=166 | Gazyvaro + Βενδαμουστίνη ακολουθούμενο από συντήρηση με Gazyvaro N = 155 |
|--|--|---|
| | Διάμεσος χρόνος παρατήρησης: 20 μήνες | Διάμεσος χρόνος παρατήρησης: 22 μήνες |
| Διάρκεια Ανταπόκρισης (DOR) (εκτίμηση IRC) Αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν Διάμεση διάρκεια (σε μήνες) της Διάρκειας Ανταπόκρισης (95% ΔΕ) HR (95% ΔΕ) | 127 74 (58,3%) 11,9 (8,8, 13,6) 0,36 (0,24, 0,54) | 122 36 (29,5%) NR (25,4,-) NR |
| Συνολική Επιβίωση (δεν είναι ακόμα ώριμη) Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν Διάμεσος χρόνος έως το συμβάν (μήνες) HR (95% ΔΕ) τιμή-p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος*) | 36 (21,7%) NR 0,71 (0,43, 1,19) 0,1976 | 25 (16,1%) NR NR NR |

IRC: Ανεξάρτητη Επιτροπή Εξέτασης, PFS: επιβίωση χωρίς εξέλιξη, HR: Λόγος Κινδύνου, ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης, NR = Δεν επιτεύχθηκε

Ασθενείς με ΟζΛ που δεν ανταποκρίθηκαν ή εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή για έως και 6 μήνες μετά από θεραπεία με ριτουξιμάμπη ή σχήμα που περιέχει ριτουξιμάμπη

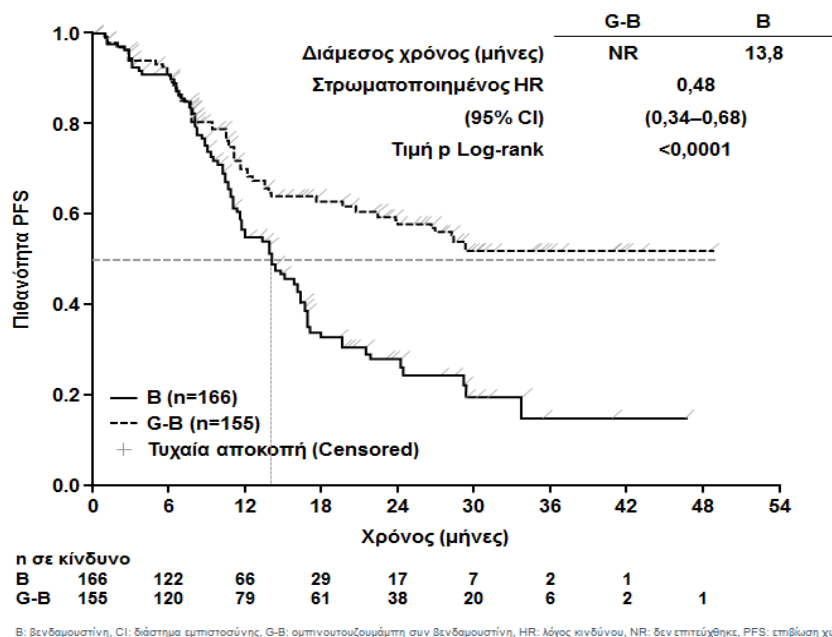
*Οι παράγοντες διαστρωμάτωσης για την ανάλυση ήταν ο ανθεκτικός τύπος (μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη έναντι ριτουξιμάμπης + χημειοθεραπεία) και οι προηγούμενες θεραπείες (≤ 2 έναντι > 2). Ο οζώδης έναντι μη οζώδους ήταν επίσης παράγοντας διαστρωμάτωσης για τη μελέτη, αλλά δεν είχε εφαρμογή στην ανάλυση υποομάδας των ασθενών με ΟζΛ.

§ Βέλτιστη ανταπόκριση σε διάστημα 12 μηνών από την έναρξη της θεραπείας

Στον πληθυσμό με μη ΟζΛ, το HR για την PFS σύμφωνα με την εκτίμηση της IRC ήταν 0,94 [95% CI: 0,49, 1,90].

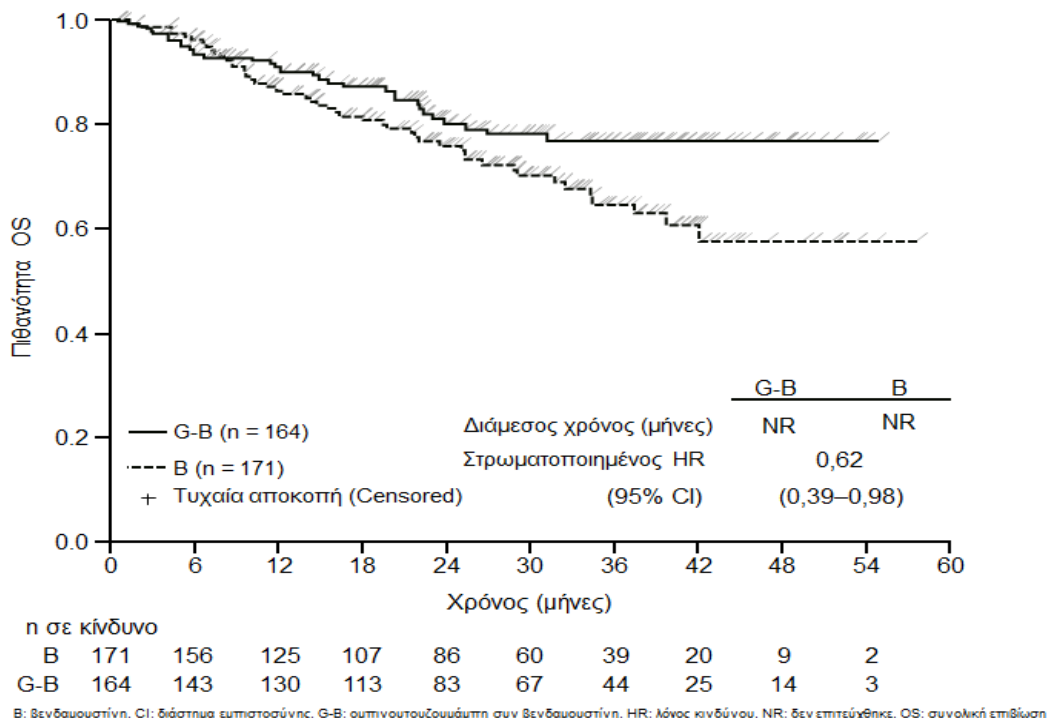
Δεν μπορούσαν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα στους υποπληθυσμούς MZL και SLL.

Εικόνα 6 Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS σύμφωνα με την εκτίμηση IRC σε ασθενείς με ΟζΛ[#] (Μελέτη GAO4753g/GADOLIN)



[#] Ασθενείς με ΟζΛ που δεν ανταποκρίθηκαν ή εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή για έως και 6 μήνες μετά από θεραπεία με ριτουξιμάμπη ή σχήμα που περιέχει ριτουξιμάμπη

Εικόνα 7 Καμπύλη Kaplan-Meier της OS σε ασθενείς με ΟζΛ[#] (Μελέτη GAO4753g/GADOLIN)



[#] Ασθενείς με ΟζΛ που δεν ανταποκρίθηκαν ή εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή για έως και 6 μήνες μετά από θεραπεία με ριτουξιμάμπη ή σχήμα που περιέχει ριτουξιμάμπη

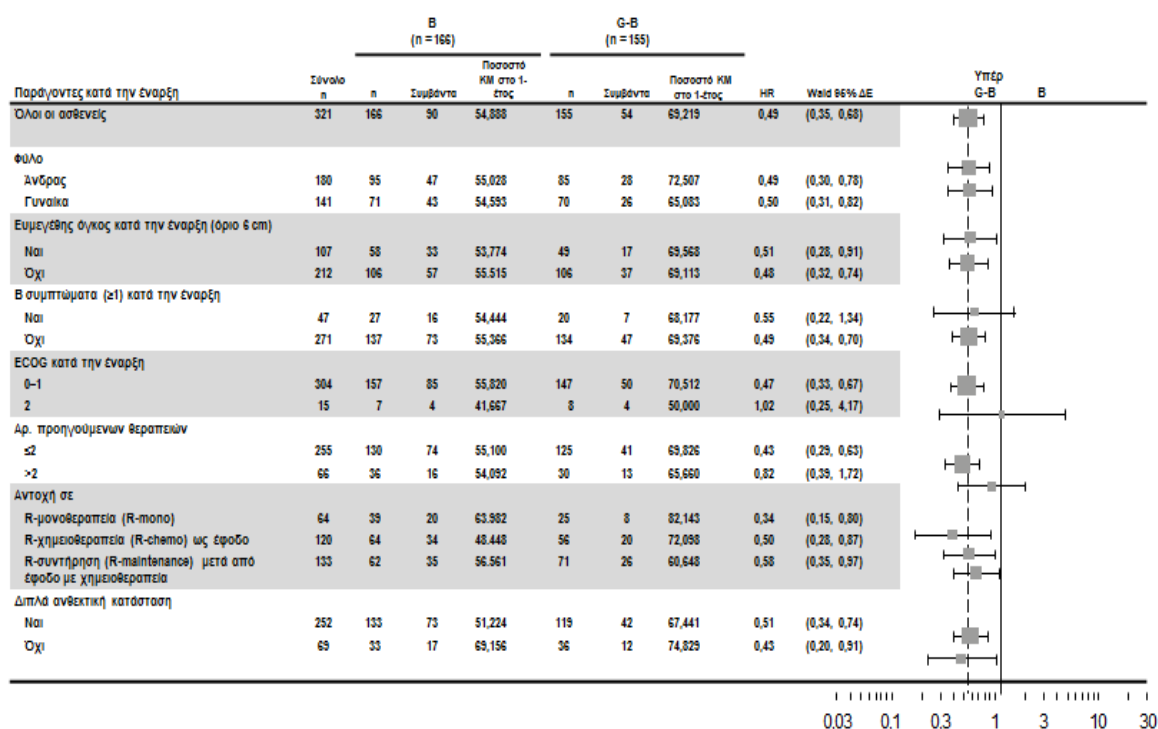
Μία αναδρομική ανάλυση διενεργήθηκε 8 μήνες μετά από την περικοπή των δεδομένων της αρχικής ανάλυσης. Με έναν διάμεσο χρόνο παρατήρησης 24,1 μήνες για τους ασθενείς με ΟζΛ, 48 ασθενείς (28,1%) στο σκέλος B και 30 ασθενείς (18,3%) στο σκέλος G+B είχαν καταλήξει.

Η παρατηρηθείσα βελτίωση στην OS που διαπιστώθηκε με G+B, υποστηρίχθηκε από ένα στρωματοποιημένο HR για την OS με τιμή 0,62 (95% CI: 0,39, 0,98) στη συγκεκριμένη αναδρομική ανάλυση. Η διάμεση OS δεν επιτεύχθηκε για κανένα από τα δύο σκέλη. Τα αποτελέσματα της PFS στην αναδρομική ανάλυση είναι συνεπή με την αρχική ανάλυση και η σημαντικότητά της είναι αμετάβλητη και το προφίλ ασφάλειας είναι συνεπές με την αρχική ανάλυση.

Αποτελέσματα των αναλύσεων υποομάδας

Τα αποτελέσματα των αναλύσεων υποομάδας ήταν σε γενικές γραμμές συνεπή με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό με ΟζΛ, υποστηρίζοντας την ισχύ του συνολικού αποτελέσματος.

Εικόνα 8 PFS σύμφωνα με την εκτίμηση IRC ανά υποομάδα ασθενών με ΟζΛ*[#] (Μελέτη GAO4753g/GADOLIN)



Παρουσιάζεται ο μη στρωματοποιημένος HR. Άξονας X με Λογαριθμική κλίμακα.

B: βενδαμουστίνη, BL: Κατά την έναρξη (Baseline), chemo: χημειοθεραπεία, CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, G-B: ομπινοτουζομύμητη συν βενδαμουστίνη, HR: λόγος κινδύνου, KM: Kaplan-Meier R-chemo: ριτουξιμάμπη συν χημειοθεραπεία, R-maintenance: συντήρηση με ριτουξιμάμπη, R-mono: μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη

*οι προκαθορισμένες αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) επαναλήφθηκαν στον πληθυσμό με ΟζΛ. Η ανάλυση της διπλά ανθεκτικής (δηλ. μη ανταπόκριση ή εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός 6 μηνών από την τελευταία δόση σχήματος που βασίζεται σε αλκυλιωτικό παράγοντα) κατάστασης ήταν διερευνητική.

[#] Ασθενείς με ΟζΛ που δεν ανταποκρίθηκαν ή εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή για έως και 6 μήνες μετά από θεραπεία με ριτουξιμάμπη ή σχήμα που περιέχει ριτουξιμάμπη

Εκβάσεις αναφερόμενες από τον/την ασθενή

Λόγω του σχεδιασμού ανοικτής επισήμανσης, οι αναφερόμενες από τον/την ασθενή εκβάσεις θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Βάσει του ερωτηματολογίου FACT-Lym και της κλίμακας δείκτη EQ-5D που συγκεντρώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κατά τη διάρκεια των περιόδων παρακολούθησης, η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής ήταν γενικά διατηρημένη στη βασική μελέτη χωρίς ουσιαστική διαφορά ανάμεσα στα σκέλη. Ωστόσο, στους ασθενείς με ΟζΛ η προσθήκη του Gazyvaro στη βενδαμουστίνη καθυστέρησε τον χρόνο έως την επιδείνωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής όπως μετρήθηκε από τη βαθμολογία FACT-Lym TOI κατά 2,2 μήνες (διάμεση διάρκεια 5,6 έναντι 7,8 μηνών για B και G+B αντίστοιχα HR = 0,83, 95% ΔΕ: 0,60, 1,13).

Ανοσογονικότητα

Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας ανοσογονικότητας εξαρτώνται σημαντικά από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ευαισθησίας και της εξειδίκευσης της δοκιμασίας, της μεθοδολογίας της δοκιμασίας, της ισχύος της δοκιμασίας έναντι της ποσότητας του Gazyvaro/αντισώματος στην κυκλοφορία, του χειρισμού του δείγματος, του χρόνου συλλογής του δείγματος, των συγχωρηγόμενων φαρμάκων και της υποκείμενης νόσου. Γι' αυτούς τους λόγους, η σύγκριση της επίπτωσης των αντισωμάτων έναντι του Gazyvaro με την επίπτωση των αντισωμάτων έναντι άλλων προϊόντων μπορεί να είναι παραπλανητική.

Οι ασθενείς στη βασική μελέτη της ΧΛΛ BO21004/CLL11 εξετάστηκαν σε πολλά χρονικά σημεία για αντιθεραπευτικά αντισώματα (ΑΤΑ) έναντι του Gazyvaro. Στους ασθενείς υπό θεραπεία με Gazyvaro, 8 από τους 140 ασθενείς στην τυχαιοποιημένη φάση και 2 από τους 6 ασθενείς στη φάση του προκαταρκτικού ελέγχου εξετάστηκαν και βρέθηκαν θετικοί για ΑΤΑ στους 12 μήνες της παρακολούθησης. Από αυτούς τους ασθενείς, κανένας δεν εμφάνισε αναφυλακτικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι οποίες θεωρήθηκαν ως σχετιζόμενες με ΑΤΑ, ούτε επηρεάστηκε η κλινική τους ανταπόκριση.

Δεν παρατηρήθηκαν ΗΑΗΑ (Human Anti-Human Antibody) μετά την έναρξη, σε ασθενείς με iNHL που έλαβαν αγωγή στη μελέτη GAO4753g/GADOLIN. Στη μελέτη BO21223/GALLIUM, 1/565 ασθενής (0,2% των ασθενών με αξιολόγηση μετά την έναρξη) ανέπτυξε ΗΑΗΑ κατά την ολοκλήρωση της εφόδου. Παρότι η κλινική σημαντικότητα των ΗΑΗΑ δεν είναι γνωστή, δεν μπορεί να αποκλειστεί μία ενδεχόμενη συσχέτιση μεταξύ των ΗΑΗΑ και της κλινικής πορείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Gazyvaro σε όλα τα υποσύνολα παιδιατρικού πληθυσμού στη ΧΛΛ και στο ΟζΛ (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες για παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Αναπτύχθηκε ένα μοντέλο φαρμακοκινητικής (ΦΚ) πληθυσμού για την ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων σε 469 ασθενείς με iNHL, 342 ασθενείς με ΧΛΛ και 130 ασθενείς με διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα (DLBCL) από μελέτες Φάσης I, Φάσης II και Φάσης III που έλαβαν ομπινουτουζουμάμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Απορρόφηση

Η ομπινουτουζουμάμπη χορηγείται ενδοφλεβίως, επομένως, η απορρόφηση δεν έχει εφαρμογή. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με άλλες οδούς χορήγησης. Από το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού, μετά από την έγχυση στον Κύκλο 6 Ημέρα 1 σε ασθενείς με ΧΛΛ, η εκτιμηθείσα διάμεση τιμή της C_{max} ήταν 465,7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ και η τιμή της $AUC(\tau)$ ήταν 8.961 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ και σε ασθενείς με iNHL η εκτιμώμενη διάμεση τιμή της C_{max} ήταν 539,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ και της $AUC(\tau)$ ήταν 10.956 $\mu\text{g}\cdot\text{ημέρα}/\text{mL}$.

Κατανομή

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος (2,98 L σε ασθενείς με ΧΛΛ και 2,97 σε ασθενείς με iNHL) προσεγγίζει τον όγκο του ορού, γεγονός που υποδεικνύει ότι η κατανομή γενικά περιορίζεται στο πλάσμα και το μεσοκυττάριο υγρό.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της ομπινουτουζουμάμπης δεν έχει μελετηθεί άμεσα. Τα αντισώματα καθαίρονται κυρίως μέσω του καταβολισμού.

Αποβολή

Η κάθαρση της ομπινουτουζουμάμπης ήταν περίπου 0,11 L/ημέρα στους ασθενείς με ΧΛΛ και 0,08 L/ημέρα στους ασθενείς με iNHL με διάμεσο χρόνο αποβολής $t_{1/2}$ 26,4 ημερών στους ασθενείς με ΧΛΛ και 36,8 ημέρες στους ασθενείς με iNHL. Η αποβολή της ομπινουτουζουμάμπης συνίσταται σε δύο παράλληλα μονοπάτια περιγραφής της κάθαρσης, ένα γραμμικό μονοπάτι κάθαρσης και ένα μη γραμμικό μονοπάτι κάθαρσης, το οποίο μεταβάλλεται συναρτήσει του χρόνου. Κατά τη διάρκεια της αρχικής θεραπείας, το μη γραμμικό μονοπάτι κάθαρσης με διακύμανση ως προς το χρόνο επικρατεί και συνιστά κατά συνέπεια μείζον μονοπάτι κάθαρσης. Με τη συνέχιση της θεραπείας, ο αντίκτυπος του συγκεκριμένου μονοπατιού μειώνεται και το γραμμικό μονοπάτι της κάθαρσης επανακτά την κυρίαρχη θέση του. Αυτό είναι ενδεικτικό της διαμεσολαβούμενης από τον στόχο διάθεσης του φαρμάκου (Target Mediated Drug Disposition, TMDD), όπου η αρχική αφθονία των CD20 κυττάρων προκαλεί την ταχεία απομάκρυνση της ομπινουτουζουμάμπης από την κυκλοφορία. Ωστόσο, όταν η πλειονότητα των CD20 κυττάρων προσδεθεί με την ομπινουτουζουμάμπη, ο αντίκτυπος της διαμεσολαβούμενης από τον στόχο διάθεσης του φαρμάκου (TMDD) στη φαρμακοκινητική ελαχιστοποιείται.

Φαρμακοκινητική/ές/φαρμακοδυναμική/ές σχέση/εις

Στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού διαπιστώθηκε ότι το φύλο συνιστά συμμεταβλητή, η οποία εξηγεί ορισμένη από την ποικιλομορφία που παρατηρείται στον ίδιο τον ασθενή, με κατά 22% μεγαλύτερη κάθαρση σταθερής κατάστασης (CL_{ss}) και κατά 19% μεγαλύτερο όγκο κατανομής (V) στους άνδρες. Ωστόσο, τα αποτελέσματα από την ανάλυση πληθυσμού έχουν δείξει ότι οι διαφορές στην έκθεση δεν είναι σημαντικές (με εκτιμηθείσα διάμεση AUC και C_{max} στους ασθενείς με ΧΛΛ της τάξεως των 11.282 μg•d/mL και 578,9 μg/mL στις γυναίκες και 8.451 μg•d/mL και 432,5 μg/mL στους άνδρες αντίστοιχα στον Κύκλο 6 και με AUC και C_{max} στο iNHL της τάξεως των 13.172 μg•d/mL και 635,7 μg/mL στις γυναίκες και των 9769 μg•d/mL και 481,3 μg/mL στους άνδρες, αντίστοιχα), υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δόσης βάσει του φύλου.

Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της ομπινουτουζουμάμπης έδειξε ότι η ηλικία δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ομπινουτουζουμάμπης. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της ομπινουτουζουμάμπης μεταξύ των ασθενών ηλικίας < 65 ετών (n=375), των ασθενών ηλικίας 65-75 ετών (n=265) και των ασθενών ηλικίας >75 ετών (n=171).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της ομπινουτουζουμάμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της ομπινουτουζουμάμπης έδειξε ότι η κάθαρση κρεατινίνης δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ομπινουτουζουμάμπης. Η φαρμακοκινητική της ομπινουτουζουμάμπης σε ασθενείς με ήπια κάθαρση κρεατινίνης (CrCl 50-89 mL/λεπτό, n=464) ή μέτρια (CrCl 30 έως 49 mL/λεπτό, n=106) νεφρική δυσλειτουργία ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl ≥90 mL/λεπτό, n=383). Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 15-29 mL/λεπτό) είναι περιορισμένα (n=8), επομένως, δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις για τη δόση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί επίσημη φαρμακοκινητική μελέτη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για να τεκμηριωθεί το καρκινογόνο δυναμικό της ομπινουτουζουμάμπης.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες σε ζώα για να αξιολογηθεί η επίδραση της ομπινουτουζουμάμπης στη γονιμότητα. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους της οικογένειας cynomolgus, η ομπινουτουζουμάμπη δεν εμφάνισε ανεπιθύμητες επιδράσεις στα ανδρικά και γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα.

Μία μελέτη τοξικότητας ενισχυμένης ανάπτυξης πριν και μετά από τον τοκετό (ePPND) σε εγκύους πιθήκους της οικογένειας cynomolgus δεν έδειξε στοιχεία τερατογόνων επιδράσεων. Ωστόσο, η εβδομαδιαία δοσολόγηση της ομπινουτουζουμάμπης από την ημέρα 20 μετά τη σύλληψη έως τον τοκετό οδήγησε σε πλήρη εξάλειψη των Β-κυττάρων στα βρέφη πιθήκων στις εβδομαδιαίες ενδοφλέβιες δόσεις της ομπινουτουζουμάμπης των 25 και 50 mg/kg (2-5 φορές επί την κλινική έκθεση βάσει της C_{max} και της AUC). Η έκθεση του απογόνου την ημέρα 28 μετά από τον τοκετό υποδεικνύει ότι η ομπινουτουζουμάμπη διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό. Οι συγκεντρώσεις στον ορό του βρέφους την ημέρα 28 μετά από τον τοκετό κυμαίνονταν στο εύρος συγκεντρώσεων στον ορό της μητέρας, ενώ οι συγκεντρώσεις στο γάλα κατά την ίδια ημέρα ήταν πολύ χαμηλές (λιγότερο από 0,5% των αντίστοιχων μητρικών επιπέδων ορού) υποδεικνύοντας ότι η έκθεση των βρεφών πρέπει να έχει συντελεστεί ενδομητρίως (in utero). Ο αριθμός των Β-κυττάρων επέστρεψε στα φυσιολογικά επίπεδα, και η ανοσολογική λειτουργία αποκαταστάθηκε σε διάστημα 6 μηνών μετά από τον τοκετό.

Σε μία μελέτη 26 εβδομάδων σε πιθήκους της οικογένειας cynomolgus, σημειώθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αποδόθηκαν στον εντοπισμό του εξανθρωποποιημένου αντισώματος ως ξένου στους πιθήκους της οικογένειας cynomolgus (0,7-6 φορές επί την κλινική έκθεση βάσει των C_{max} και AUC σε σταθερή κατάσταση μετά από την εβδομαδιαία χορήγηση 5, 25 και 50 mg/kg. Τα ευρήματα περιελάμβαναν τις οξείες αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και αυξημένο επιπολασμό συστηματικής φλεγμονής και διηθήσεων, τα οποία συνάδουν με διαμεσολαβούμενες από ανοσοσυμπλέγματα αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως είναι η αρτηρίτιδα/περιαρτηρίτιδα, η σπειραματονεφρίτιδα και η ορώδης/επιπολής φλεγμονή. Οι εν λόγω αντιδράσεις οδήγησαν στον μη προγραμματισμένο τερματισμό 6/36 ζώων υπό θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη κατά τη διάρκεια των φάσεων δοσολόγησης και ανάκαμψης. Οι εν λόγω μεταβολές ήταν εν μέρει αναστρέψιμες. Δεν έχει παρατηρηθεί νεφρική τοξικότητα με αιτιακή σχέση προς την ομπινουτουζουμάμπη στους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Τρεαλόζη διυδρική
Πολοξαμερές 188
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
3 χρόνια.

Μετά από την αραιώση

Μετά από την αραιώση, η χημική και φυσική σταθερότητα έχουν καταδειχθεί σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) σε συγκεντρώσεις 0,4 mg/mL έως 20 mg/mL για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, ακολουθούμενες από 48 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) στους ≤30°C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το παρασκευασθέν διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η ευθύνη για το χρόνο και τις συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση ανήκει στο χρήστη και, κανονικά, ο χρόνος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

40 mL πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο (διαυγές, Τύπου I γυάλινο) των 50 mL με πώμα (ελαστικού βουτυλίου). Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες για την αραιώση

Το Gazyvaro θα πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης με χρήση άσηπτης τεχνικής. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.

Για τους κύκλους 2 – 6 στη ΧΑΑ και για όλους τους κύκλους στο ΟζΑ

Αναρροφήστε 40 mL πυκνού διαλύματος Gazyvaro από το φιαλίδιο και αραιώστε σε σάκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) ή πολυολεφίνη χωρίς PVC, οι οποίοι περιέχουν ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

Μόνο ΧΑΑ - Κύκλος 1

Για να διασφαλιστεί η διαφοροποίηση των δύο σάκων έγχυσης για την αρχική δόση των 1.000 mg, συνιστάται η χρήση σάκων διαφορετικού μεγέθους ώστε να διακρίνεται η δόση των 100 mg για τον Κύκλο 1 Ημέρα 1 και η δόση των 900 mg για τον Κύκλο 1 Ημέρα 1 (συνέχεια) ή για την Ημέρα 2. Για να προετοιμάσετε τους 2 σάκους έγχυσης, αναρροφήστε 40 mL πυκνού διαλύματος από το φιαλίδιο και αραιώστε 4 mL σε σάκο έγχυσης από PVC ή πολυολεφίνη χωρίς PVC των 100 mL και τα υπόλοιπα 36 mL σε σάκο έγχυσης των 250 mL από PVC ή πολυολεφίνη χωρίς PVC, ο οποίος περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Επισημάνετε ευκρινώς με κατάλληλη ετικέτα τον κάθε σάκο έγχυσης. Για τις συνθήκες φύλαξης των σάκων έγχυσης, ανατρέξτε στην παράγραφο 6.3.

| Δόση Gazyvaro προς χορήγηση | Απαιτούμενη ποσότητα πυκνού διαλύματος Gazyvaro | Μέγεθος σάκου έγχυσης από PVC ή πολυολεφίνη χωρίς PVC |
|------------------------------------|--|--|
| 100 mg | 4 mL | 100 mL |
| 900 mg | 36 mL | 250 mL |
| 1.000 mg | 40 mL | 250 mL |

Μην χρησιμοποιείτε άλλους διαλύτες, όπως είναι το διάλυμα γλυκόζης (5%) (βλ. παράγραφο 6.2).

Ο σάκος θα πρέπει να αναστραφεί απαλά για να αναμειχθεί το διάλυμα προκειμένου να αποφευχθεί ο υπερβολικός αφρισμός. Το αραιωμένο διάλυμα δεν θα πρέπει να ανακινείται ή να καταλύχεται.

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες ανάμεσα στο Gazyvaro, σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 0,4 mg/mL σε 20,0 mg/mL μετά από την αραιώση του Gazyvaro με ενέσιμο διάλυμα γλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), και:

- σάκους από PVC, πολυαιθυλένιο (PE), πολυπροπυλένιο ή πολυολεφίνη
- σετ έγχυσης από PVC, πολουρεθάνη (PUR) ή πολυαιθυλένιο (PE)
- προαιρετικά φίλτρα γραμμής με επιφάνειες πολυαιθεροσουλφόνης (PES) που έρχονται σε επαφή με το προϊόν, τριμερές βοήθημα έγχυσης με στρόφιγγα από πολυανθρακικό (PC) και καθετήρες από πολυαιθερουρεθάνη (PEU).

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/937/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

23 Ιουλίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
GERMANIA

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gazyvaro 1.000 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ομπινουτουζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 40 mL περιέχει 1.000 mg ομπινουτουζουμάμπης, τα οποία αντιστοιχούν σε συγκέντρωση 25 mg/mL πριν από την αραίωση.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Τρεαλόζη διυδρική
Πολοξαμερές 188
Ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1.000 mg/40 mL
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση
Μην ανακινείτε το φιαλίδιο

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/937/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Gazyvaro 1.000 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ομπινουτουζουμάμπη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1.000 mg/40 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Gazyvaro 1.000 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Ομπινουτουζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Gazyvaro και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Gazyvaro
3. Πώς να πάρετε το Gazyvaro
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Gazyvaro
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Gazyvaro και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Gazyvaro

Το Gazyvaro περιέχει τη δραστική ουσία ομπινουτουζουμάμπη, η οποία ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων, τα οποία ονομάζονται «μονοκλωνικά αντισώματα». Τα αντισώματα δρουν προσδεδεμένα σε συγκεκριμένους στόχους στο σώμα σας.

Ποια είναι η χρήση του Gazyvaro

Το Gazyvaro μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες για τη θεραπεία δύο διαφορετικών τύπων καρκίνου

- **Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία** (ονομάζεται επίσης «ΧΛΛ»)
 - Το Gazyvaro χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως οποιαδήποτε θεραπεία για τη ΧΛΛ και οι οποίοι έχουν άλλες ασθένειες, οι οποίες δεν καθιστούν πιθανή την ανοχή της πλήρους δόσης ενός διαφορετικού φαρμάκου που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ΧΛΛ, το οποίο ονομάζεται φλουνταραμίνη.
 - Το Gazyvaro χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο για τον καρκίνο, το οποίο ονομάζεται χλωραμβουκίλη.
- **Οζώδες λέμφωμα** (ονομάζεται επίσης «ΟζΛ»)
 - Το Gazyvaro χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει καμία θεραπεία για το ΟζΛ
 - Το Gazyvaro χρησιμοποιείται σε ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία με το φάρμακο που ονομάζεται ριτουξιμάμπη και των οποίων το οζώδες λέμφωμα έχει επανέλθει ή επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από αυτή τη θεραπεία.
 - Κατά την έναρξη της θεραπείας για το ΟζΛ, το Gazyvaro χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φάρμακα για τον καρκίνο.
 - Στη συνέχεια, το Gazyvaro μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του για έως και 2 έτη ως «θεραπεία συντήρησης».

Πώς δρα το Gazyvaro

- Η ΧΛΛ και το ΟζΛ είναι τύποι καρκίνου που επηρεάζουν τα λευκοκύτταρα που ονομάζονται «Β-λεμφοκύτταρα». Τα επηρεασμένα «Β-λεμφοκύτταρα» πολλαπλασιάζονται πολύ γρήγορα και ζουν πάρα πολύ. Το Gazyvaro προσδένεται σε στόχους στην επιφάνεια των προσβεβλημένων «Β-λεμφοκυττάρων» και προκαλεί τον θάνατό τους.
- Όταν το Gazyvaro χορηγείται σε ασθενείς με ΧΛΛ ή ΟζΛ μαζί με άλλα φάρμακα για τον καρκίνο - αυτό επιβραδύνει τον χρόνο που απαιτείται για την επιδείνωση της ασθένειάς τους.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Gazyvaro

Μην πάρετε το Gazyvaro:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ομπινουτουζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν δεν είστε βέβαιος/η, συζητήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Gazyvaro.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Gazyvaro εάν:

- έχετε λοίμωξη ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη, η οποία διήρκησε για μεγάλο χρονικό διάστημα ή εξακολουθεί να επανέρχεται
- είχατε πάρει ποτέ φάρμακα, ή σας έχουν δοθεί φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα (όπως είναι η χημειοθεραπεία ή τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα)
- παίρνετε φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματός σας – ο γιατρός σας ενδέχεται να τροποποιήσει τον τρόπο λήψης τους
- είχατε ποτέ καρδιολογικά προβλήματα
- είχατε ποτέ εγκεφαλικά προβλήματα (όπως προβλήματα μνήμης, δυσκολία στην κίνηση ή την αντίληψη των αισθήσεων στο σώμα σας, προβλήματα στην όραση)
- είχατε ποτέ αναπνευστικά προβλήματα ή πνευμονικά προβλήματα
- είχατε ποτέ «ηπατίτιδα Β» - ένα είδος ηπατικής νόσου
- πρόκειται να υποβληθείτε σε εμβολιασμό ή γνωρίζετε ότι ενδέχεται να χρειαστεί να υποβληθείτε σε εμβολιασμό στο άμεσο μέλλον.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/η), ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Gazyvaro.

Δώστε προσοχή στις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Gazyvaro μπορεί να προκαλέσει ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, για τις οποίες πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι εξής:

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σε περίπτωση που εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις που αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις μπορούν να σημειωθούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή έως και 24 ώρες μετά από την έγχυση.
- Εάν εμφανίσετε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, ενδέχεται να χρειαστείτε επιπρόσθετη θεραπεία ή ενδέχεται να χρειαστεί να επιβραδυνθεί ο ρυθμός της έγχυσης ή να σταματήσει η έγχυση. Όταν τα συμπτώματα υποχωρήσουν ή βελτιωθούν, η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί. Οι αντιδράσεις αυτές είναι περισσότερο πιθανό να συμβούν με την πρώτη έγχυση. Εάν εμφανίσετε σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία με Gazyvaro.

- Πριν από κάθε έγχυση του Gazyvaro, θα σας χορηγηθούν φάρμακα, τα οποία βοηθούν στη μείωση των πιθανών σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων ή του «σύνδρομου λύσης του όγκου». Το σύνδρομο λύσης του όγκου είναι μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή, η οποία προκαλείται από χημικές μεταβολές στο αίμα, οι οποίες οφείλονται στη διάσπαση των ημιθανών καρκινικών κυττάρων (βλ. παράγραφο 3).

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ονομάζεται επίσης «ΠΠΛ»)

- Η ΠΠΛ είναι μία πολύ σπάνια και απειλητική για τη ζωή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία έχει αναφερθεί σε πολύ λίγους ασθενείς υπό θεραπεία με Gazyvaro.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν εμφανίσετε απώλεια μνήμης, δυσκολία στην ομιλία, δυσκολία στη βάρδιση ή προβλήματα με την όρασή σας.
- Εάν είχατε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα πριν από τη θεραπεία με Gazyvaro, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε μεταβολές σε αυτά. Μπορεί να χρειαστείτε ιατρική αγωγή.

Λοιμώξεις

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε σημεία λοίμωξης μετά από τη θεραπεία με Gazyvaro (βλ. «Λοιμώξεις» στην παράγραφο 4).

Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε το Gazyvaro σε παιδιά ή άτομα νεαρής ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρήση του σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

Άλλα φάρμακα και Gazyvaro

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να ξεκινήσετε να παίρνετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται φάρμακα, τα οποία λαμβάνονται χωρίς συνταγή και τα φυτικά σκευάσματα.

Κύηση

- Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Θα σας βοηθήσουν να ισοσκελίσετε το όφελος της συνέχισης του Gazyvaro έναντι του κινδύνου για το μωρό σας.
- Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gazyvaro, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας το συντομότερο δυνατό. Αυτό συμβαίνει γιατί η θεραπεία με Gazyvaro ενδέχεται να επηρεάσει την υγεία σας ή την υγεία του μωρού σας.

Θηλασμός

- Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gazyvaro ή για 18 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας με Gazyvaro. Αυτό συμβαίνει γιατί ενδέχεται να περάσει στο γάλα σας μικρή ποσότητα του φαρμάκου.

Αντισύλληψη

- Χρησιμοποιήστε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gazyvaro.
- Συνεχίστε να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη για 18 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας με Gazyvaro.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν είναι πιθανό ότι το Gazyvaro θα επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο ή να χειρίζεστε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα. Ωστόσο, εάν εμφανίσετε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (βλ. παράγραφο 4), μην οδηγήσετε, κάνετε ποδήλατο ή μη χρησιμοποιήσετε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα μέχρι να παρέλθει η αντίδραση.

3. Πώς να πάρετε το Gazyvaro

Πώς χορηγείται το Gazyvaro

Το Gazyvaro χορηγείται κάτω από την επίβλεψη έμπειρου ιατρού σε τέτοια θεραπεία. Χορηγείται μέσα στη φλέβα στάγδην (ενδοφλέβια έγχυση) σε διάστημα αρκετών ωρών.

Η θεραπεία με Gazyvaro

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

- Θα σας χορηγηθούν 6 κύκλοι θεραπείας με Gazyvaro σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο για τον καρκίνο, το οποίο ονομάζεται χλωραμβουκίλη. Ο κάθε κύκλος διαρκεί 28 ημέρες.
- Στην Ημέρα 1 του πρώτου σας κύκλου, θα σας χορηγηθεί μέρος της πρώτης σας δόσης του Gazyvaro των 100 milligrams (mg) σε πολύ αργό ρυθμό. Ο γιατρός /νοσοκόμος σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά για σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις.
- Εάν δεν εμφανίσετε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση μετά από τη χορήγηση μικρού τμήματος της πρώτης σας δόσης, ενδέχεται να σας χορηγηθεί το υπόλοιπο της πρώτης σας δόσης (900 mg) κατά την ίδια ημέρα.
- Εάν εμφανίσετε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση μετά από τη χορήγηση μικρού τμήματος της πρώτης σας δόσης, το υπόλοιπο της πρώτης σας δόσης θα σας χορηγηθεί στην Ημέρα 2.

Το τυπικό σχήμα χορήγησης παρουσιάζεται στη συνέχεια.

Κύκλος 1 - θα περιλαμβάνει τρεις δόσεις του Gazyvaro στις 28 ημέρες:

- Ημέρα 1 – μέρος της πρώτης σας δόσης (100 mg)
- Ημέρα 2 ή Ημέρα 1 (συνέχεια) – υπόλοιπο πρώτης δόσης των 900 mg
- Ημέρα 8 – πλήρης δόση (1.000 mg)
- Ημέρα 15 – πλήρης δόση (1.000 mg)

Κύκλοι 2, 3, 4, 5 και 6 – θα αφορούν μόνο μία δόση του Gazyvaro στις 28 ημέρες:

- Ημέρα 1 – πλήρης δόση (1.000 mg).

Οξώδες λέμφωμα

- Θα σας δοθούν 6 ή 8 κύκλοι θεραπείας με Gazyvaro σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τον καρκίνο – κάθε κύκλος διαρκεί 28 ή 21 ημέρες ανάλογα με το ποια άλλα αντικαρκινικά φάρμακα χορηγούνται μαζί με το Gazyvaro.
- Αυτή η φάση εφόδου θα ακολουθηθεί από μία «φάση συντήρησης» - κατά τη διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος θα σας χορηγείται Gazyvaro κάθε 2 μήνες για έως και 2 έτη εφόσον η νόσος σας δεν εξελίσσεται. Βάσει της κατάστασης της νόσου σας μετά από τους αρχικούς κύκλους θεραπείας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα λάβετε θεραπεία στη φάση συντήρησης.
- Το τυπικό σχήμα χορήγησης παρουσιάζεται στη συνέχεια.

Φάση εφόδου

Κύκλος 1 – θα περιλαμβάνει τρεις δόσεις Gazyvaro στις 28 ή στις 21 ημέρες ανάλογα με το ποια άλλα αντικαρκινικά φάρμακα χορηγούνται μαζί με το Gazyvaro:

- Ημέρα 1 – πλήρης δόση (1.000 mg)
- Ημέρα 8 – πλήρης δόση (1.000 mg)
- Ημέρα 15 – πλήρης δόση (1.000 mg).

Κύκλοι 2-6 ή 2-8 – αυτό θα είναι μόλις μία δόση Gazyvaro στις 28 ή στις 21 ημέρες ανάλογα με το ποια άλλα αντικαρκινικά φάρμακα χορηγούνται μαζί με το Gazyvaro:

- Ημέρα 1 – πλήρης δόση (1.000 mg).

Φάση συντήρησης

- Πλήρης δόση (1.000 mg) μία φορά κάθε 2 μήνες για έως και 2 έτη εφόσον η ασθένειά σας δεν εξελίσσεται.

Χορήγηση φαρμάκων πριν από κάθε έγχυση

Πριν από κάθε έγχυση του Gazyvaro, θα σας χορηγούνται φάρμακα για να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων ή του συνδρόμου λύσης του όγκου. Σε αυτά μπορεί να περιλαμβάνονται:

- υγρά
- φάρμακα για τη μείωση του πυρετού
- φάρμακα για τη μείωση του πόνου (αναλγητικά)
- φάρμακα για τη μείωση της φλεγμονής (κορτικοστεροειδή)
- φάρμακα για τη μείωση της αλλεργικής αντίδρασης (αντιισταμινικά)
- φάρμακο για την αποφυγή του συνδρόμου λύσης του όγκου (όπως η αλλοπουρινόλη).

Εάν παραλείψετε τη θεραπεία με το Gazyvaro

Εάν χάσετε το ραντεβού σας, προγραμματίστε ένα άλλο το συντομότερο δυνατό. Αυτό γίνεται γιατί, προκειμένου να είναι το συγκεκριμένο φάρμακο όσο το δυνατό πιο αποτελεσματικό, είναι σημαντικό να ακολουθείτε το δοσολογικό σχήμα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με αυτό το φάρμακο:

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της έγχυσής σας ή έως και 24 ώρες μετά από την έγχυσή σας:

Συχνότερα αναφερθείσες:

- ναυτία
- κόπωση
- ζάλη
- πονοκέφαλος
- διάρροια
- πυρετός, εξάψεις ή ρίγη
- έμετος
- δύσπνοια
- χαμηλή ή υψηλή αρτηριακή πίεση
- πολύ γρήγοροι καρδιακοί παλμοί
- θωρακική δυσφορία

Λιγότερο συχνά αναφερθείσες:

- ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί
- οίδημα του φάρυγγα ή του αεραγωγού
- συριγμός, δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο στήθος ή ερεθισμός του φάρυγγα

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Η ΠΠΛ είναι μία πολύ σπάνια και απειλητική για τη ζωή εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία έχει αναφερθεί με το Gazyvaro.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε

- απώλεια μνήμης
- δυσκολία στην ομιλία
- δυσκολία στη βάρδιση
- προβλήματα με την όρασή σας

Εάν είχατε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα πριν από τη θεραπεία με Gazyvaro, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε τυχόν μεταβολές σε αυτά. Μπορεί να χρειαστείτε ιατρική περίθαλψη.

Λοιμώξεις

Μπορεί να είναι πιθανότερο να προσβληθείτε από λοίμωξη κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία με Gazyvaro. Συχνά αυτές είναι κοινά κρυολογήματα, αλλά έχουν υπάρξει περιστατικά σοβαρότερων λοιμώξεων. Έχει επίσης αναφερθεί ότι επανεμφανίζεται ένας τύπος ηπατικής νόσου η οποία ονομάζεται «ηπατίτιδα Β», σε ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα Β στο παρελθόν.

Ενημερώστε τον γιατρό σας ή το νοσοκόμο σας αμέσως εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε σημεία λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία σας με Gazyvaro. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- πυρετός
- βήχας
- θωρακικός πόνος
- κόπωση
- επώδυνο εξάνθημα
- πονόλαιμος
- πόνος με αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
- αίσθημα αδυναμίας ή γενικά αίσθημα αδιαθεσίας

Εάν είχατε υποτροπιάζουσες ή χρόνιες λοιμώξεις πριν από την έναρξη της θεραπείας με Gazyvaro, ενημερώστε σχετικά τον γιατρό σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πυρετός
- λοίμωξη του πνεύμονα
- κεφαλαλγία
- αρθραλγία, οσφυαλγία
- αίσθημα αδυναμίας
- διάρροια, δυσκοιλιότητα
- αϋπνία
- απώλεια μαλλιών, κνησμός
- ουρολοίμωξη, ρινική και φαρυγγική φλεγμονή, έρπης ζωστήρας
- μεταβολές στις αιματολογικές εξετάσεις:
 - αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθροκυττάρων)
 - χαμηλά επίπεδα όλων των τύπων λευκοκυττάρων (συνδυασμός)
 - χαμηλά επίπεδα ουδετεροφίλων (τύπος λευκοκυττάρων)
 - χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (τύπος κυττάρων του αίματος που βοηθούν στην πήξη του αίματος)

- λοίμωξη των ανώτερων αεραγωγών (λοίμωξη της ρινός, του φάρυγγα, του λάρυγγα και των κόλπων), βήχας

Συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- ερυθρός οφθαλμός
- απλός έρπης
- κατάθλιψη, άγχος
- νυχτερινές εφιδρώσεις
- γρίπη (influenza)
- αύξηση βάρους
- πόνος στους λεμφαδένες
- ρινική καταρροή ή ρινική απόφραξη
- έκζεμα
- ρινική ή φαρυγγική φλεγμονή
- πόνος στο στόμα ή το φάρυγγα
- πόνος στους μυς και τα οστά του θώρακα
- καρκίνος του δέρματος (καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο)
- πόνος στα οστά, πόνος στα χέρια και τα πόδια
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (κολπική μαρμαρυγή), καρδιακή ανεπάρκεια
- προβλήματα στην ούρηση, ακράτεια ούρων
- προβλήματα με την πέψη (π.χ. αίσθημα καύσου), φλεγμονή του εντέρου, αιμορροΐδες
- εμφανίζονται μεταβολές στις αιματολογικές εξετάσεις:
 - χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων (έναν τύπο λευκοκυττάρων)
 - αύξηση στις τιμές του καλίου, φωσφόρου ή ουρικού οξέος - η οποία μπορεί να προκαλέσει νεφρικά προβλήματα (μέρος του συνδρόμου λύσης του όγκου)
 - μείωση στις τιμές του καλίου

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- οπή στο στομάχι ή το έντερο (διάτρηση γαστρεντερικού σωλήνα, ειδικά σε περιστατικά όπου ο καρκίνος επηρεάζει το γαστρεντερικό σωλήνα)

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Gazvargo

Το Gazvargo θα φυλάσσεται από επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική. Οι λεπτομέρειες φύλαξης έχουν ως εξής:

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε τον περιέκτη στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Τα φάρμακα δεν θα πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας θα πετάξει τυχόν φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Gazvargo

- Η δραστική ουσία είναι η ομπινουτουζουμάμπη: 1.000 mg/40 mL ανά φιαλίδιο, τα οποία αντιστοιχούν σε συγκέντρωση 25 mg/mL πριν από την αραίωση.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, τρεαλόζη διυδρική, πολοξαμερές 188 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Gazvargo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Gazvargo είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και είναι ένα διαυγές προς ελαφρώς καστανό υγρό. Το Gazvargo διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

Belgie/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Μάλτα

(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

Γαλλία

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ιρλανδία

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

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

Ηνωμένο Βασίλειο

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Δοσολογία

Το Gazyvaro θα πρέπει να χορηγείται κάτω από τη στενή επίβλεψη έμπειρου ιατρού και σε περιβάλλον όπου είναι άμεσα διαθέσιμη η παροχή υπηρεσιών πλήρους ανάνηψης.

Προφύλαξη και προληπτική αγωγή για το σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS)

Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου και/ή υψηλό αριθμό κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων ($> 25 \times 10^9/L$) και/ή νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl < 70 \text{ mL/min}$) θεωρείται ότι διατρέχουν κίνδυνο για TLS και θα πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη. Η προφύλαξη θα πρέπει να αποτελείται από επαρκή ενυδάτωση και χορήγηση ουρικοστατικών (π.χ. *αλλοπουρινόλης*) ή κατάλληλη εναλλακτική αγωγή όπως η ουρική οξειδάση (π.χ. *ρασβουρικάση*) με έναρξη 12–24 ώρες πριν από την έναρξη της έγχυσης του Gazyvaro σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Όλοι οι ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν κίνδυνο θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της θεραπείας, με ιδιαίτερη έμφαση στη νεφρική λειτουργία, στις τιμές του καλίου και στις τιμές του ουρικού οξέος. Θα πρέπει να ακολουθούνται οποιεσδήποτε επιπρόσθετες κατευθυντήριες γραμμές σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική.

Προφύλαξη και προληπτική αγωγή για τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Η προληπτική φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση του κινδύνου των IRRs περιγράφεται συνοπτικά στον Πίνακα 1. Η προληπτική φαρμακευτική αγωγή με κορτικοστεροειδή συνιστάται για τους ασθενείς με οζώδες λέμφωμα (ΟζΛ) και είναι υποχρεωτική για τους ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) στον πρώτο κύκλο (βλ. Πίνακα 1). Η προληπτική φαρμακευτική αγωγή για τις επόμενες εγχύσεις και η λοιπή προληπτική φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με όσα περιγράφονται στη συνέχεια.

Κατά τη διάρκεια των ενδοφλέβιων εγχύσεων του Gazyvaro ενδέχεται να εμφανιστεί υπόταση, ως σύμπτωμα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs). Επομένως, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναστολής των αντιυπερτασικών θεραπειών για 12 ώρες πριν από και κατά τη διάρκεια της κάθε έγχυσης του Gazyvaro και για την πρώτη ώρα μετά από τη χορήγηση.

Πίνακας 1 Προληπτική αγωγή προς χορήγηση πριν από την έγχυση του Gazyvaro προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος των IRRs σε ασθενείς με ΧΛΛ και ΟζΛ

| Ημέρα κύκλου θεραπείας | Ασθενείς, οι οποίοι χρήζουν προληπτικής αγωγής | Προληπτική αγωγή | Χορήγηση |
|--|---|--|---|
| Κύκλος 1: Ημέρα 1 για ΧΛΛ και ΟζΛ | Όλοι οι ασθενείς | Ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές ^{1,4} (υποχρεωτικό για ΧΛΛ, συνιστάται για ΟζΛ) | Ολοκληρώθηκε τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την έγχυση του Gazyvaro |
| | | Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό ² | Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Gazyvaro |
| | | Αντιισταμινικό φάρμακο ³ | |
| Κύκλος 1: Ημέρα 2 για ΧΛΛ μόνο | Όλοι οι ασθενείς | Ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές ¹ (υποχρεωτικό) | Ολοκληρώθηκε τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την έγχυση του Gazyvaro |
| | | Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό ² | Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Gazyvaro |
| | | Αντιισταμινικό φάρμακο ³ | |
| Όλες οι επόμενες εγχύσεις για ΧΛΛ και ΟζΛ | Ασθενείς χωρίς σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης | Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό ² | Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Gazyvaro |
| | Ασθενείς με σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) (1 ^{ου} ή 2 ^{ου} Βαθμού) με την προηγούμενη έγχυση | Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό ² Αντιισταμινικό φάρμακο ³ | |
| | Ασθενείς με σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) 3 ^{ου} Βαθμού με την προηγούμενη έγχυση Ή Ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων > 25 x 10 ⁹ /L πριν από την επόμενη θεραπεία | Ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές ^{1,4} | Ολοκληρώθηκε τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την έγχυση του Gazyvaro |
| | | Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό ² Αντιισταμινικό φάρμακο ³ | Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Gazyvaro |

¹ 100 mg πρεδνιζόνης/πρεδνιζολόνης ή 20 mg δεξαμεθαζόνης ή 80 mg μεθυλπρεδνιζολόνης. Η υδροκορτιζόνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται καθώς δεν υπήρξε αποτελεσματική στη μείωση των ποσοστών των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs).

² π.χ. 1.000 mg ακεταμινοφαίνης/παρακεταμόλης

³ π.χ. 50 mg διφαινυδραμίνης

⁴ Εάν χορηγείται σχήμα χημειοθεραπείας που περιέχει κορτικοστεροειδές την ίδια ημέρα με το Gazyvaro, το κορτικοστεροειδές μπορεί να χορηγηθεί ως από του στόματος φαρμακευτική αγωγή εάν χορηγείται τουλάχιστον 60 λεπτά πριν από το Gazyvaro, στην οποία περίπτωση δεν απαιτείται επιπλέον ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές ως προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή.

Δόση

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (σε συνδυασμό με γλωραμβουκίλη¹)

Για τους ασθενείς με ΧΛΛ, η συνιστώμενη δόση του Gazyvaro σε συνδυασμό με γλωραμβουκίλη απεικονίζεται στον Πίνακα 2.

Κύκλος 1

Η συνιστώμενη δόση του Gazyvaro σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη είναι 1.000 mg χορηγούμενα στις Ημέρες 1 και 2, (ή στη συνέχεια της Ημέρας 1) και την Ημέρα 8 και την Ημέρα 15 του πρώτου κύκλου θεραπείας διάρκειας 28 ημερών. Οι δύο σάκοι έγχυσης θα πρέπει να προετοιμάζονται για την έγχυση στις Ημέρες 1 και 2 (100 mg για την Ημέρα 1 και 900 mg για την Ημέρα 2). Εάν η έγχυση του πρώτου σάκου ολοκληρωθεί χωρίς τροποποιήσεις στον ρυθμό της έγχυσης ή διακοπή της έγχυσης, ο δεύτερος σάκος ενδέχεται να χορηγηθεί την ίδια ημέρα (δεν είναι απαραίτητη η καθυστέρηση της δόσης, δεν απαιτείται επανάληψη της προληπτικής αγωγής), αρκεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης να υπάρχει διαθέσιμος επαρκής χρόνος, κατάλληλες συνθήκες και ιατρική επίβλεψη. Εάν υπάρξουν τροποποιήσεις στον ρυθμό της έγχυσης ή διακοπή της έγχυσης κατά τη διάρκεια της έγχυσης των πρώτων 100 mg, ο δεύτερος σάκος πρέπει να χορηγηθεί την επόμενη ημέρα.

Κύκλοι 2-6

Η συνιστώμενη δόση του Gazyvaro σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη είναι 1.000 mg χορηγούμενα την Ημέρα 1 του κάθε κύκλου.

Πίνακας 2 Δόση του Gazyvaro προς χορήγηση κατά τη διάρκεια 6 κύκλων θεραπείας διάρκειας 28 ημερών έκαστος για ασθενείς με ΧΛΛ

| Κύκλος | Ημέρα θεραπείας | Δόση Gazyvaro |
|--------------|------------------------------|---------------|
| Κύκλος 1 | Ημέρα 1 | 100 mg |
| | Ημέρα 2 (ή Ημέρα 1 συνέχεια) | 900 mg |
| | Ημέρα 8 | 1.000 mg |
| | Ημέρα 15 | 1.000 mg |
| Κύκλοι 2 – 6 | Ημέρα 1 | 1.000 mg |

¹ Η χλωραμβουκίλη δίνεται από του στόματος στη δόση των 0,5 mg/kg σωματικού βάρους στην Ημέρα 1 και στην Ημέρα 15 όλων των κύκλων θεραπείας

Διάρκεια θεραπείας

Έξι κύκλοι θεραπείας, διάρκειας 28 ημερών έκαστος.

Οζώδες λέμφωμα

Για ασθενείς με ΟζΛ, η συνιστώμενη δόση του Gazyvaro σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

Ασθενείς με μη προθεραπευμένο οζώδες λέμφωμα

Εφόδος (σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία²)

Το Gazyvaro θα πρέπει να χορηγείται μαζί με χημειοθεραπεία ως εξής:

- Έξι κύκλοι 28 ημερών σε συνδυασμό με βενδαμουστίνη² ή
- Έξι κύκλοι 21 ημερών σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζολόνη (CHOP), ακολουθούμενοι από 2 επιπλέον κύκλους μονοθεραπείας με Gazyvaro ή
- Οκτώ κύκλοι 21 ημερών σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη/μεθυλπρεδνιζολόνη (CVP).

Συντήρηση

Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη ή μερική ανταπόκριση στη θεραπεία εφόδου με Gazyvaro σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία θα πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν μονοθεραπεία Gazyvaro 1.000 mg ως θεραπεία συντήρησης μία φορά κάθε 2 μήνες για 2 έτη ή έως την εξέλιξη της νόσου (ανάλογα με το ποιο θα συμβεί πρώτο).

Ασθενείς με οζώδες λέμφωμα που δεν ανταποκρίθηκαν ή εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή για έως και 6 μήνες μετά από θεραπεία με ριτουξιμάμπη ή σχήμα που περιέχει ριτουξιμάμπη

Εφόδος (σε συνδυασμό με βενδαμουστίνη²)

Το Gazyvaro θα πρέπει να χορηγείται σε έξι κύκλους 28-ημερών σε συνδυασμό με βενδαμουστίνη².

Συντήρηση

Οι ασθενείς που πέτυχαν πλήρη ή μερική ανταπόκριση στη θεραπεία εφόδου (δηλ. οι αρχικοί 6 κύκλοι θεραπείας) με Gazyvaro σε συνδυασμό με βενδαμουστίνη ή έχουν σταθερή νόσο θα πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν μονοθεραπεία Gazyvaro 1.000 mg ως θεραπεία συντήρησης μία φορά κάθε 2 μήνες για 2 έτη ή έως την εξέλιξη της νόσου (ανάλογα με το ποιο θα συμβεί πρώτο).

Πίνακας 3 Οζώδες λέμφωμα: Δόση Gazyvaro προς χορήγηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου, ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης

| Κύκλος | Ημέρα θεραπείας | Δόση Gazyvaro |
|------------------|---|---------------|
| Κύκλος 1 | Ημέρα 1 | 1.000 mg |
| | Ημέρα 8 | 1.000 mg |
| | Ημέρα 15 | 1.000 mg |
| Κύκλοι 2–6 ή 2-8 | Ημέρα 1 | 1.000 mg |
| Συντήρηση | Κάθε 2 μήνες για 2 έτη ή έως την εξέλιξη της νόσου (ανάλογα με το ποιο θα συμβεί πρώτο) | 1.000 mg |

² Η βενδαμουστίνη χορηγείται ενδοφλεβίως στις Ημέρες 1 και 2 όλων των κύκλων θεραπείας (Κύκλοι 1-6) στα 90 mg/m²/ημέρα: CHOP και CVP ανάλογα με τα καθιερωμένα σχήματα

Διάρκεια θεραπείας

Θεραπεία εφόδου περίπου έξι μηνών (έξι κύκλοι θεραπείας με Gazyvaro, διάρκειας 28 ημερών έκαστος σε συνδυασμό με βενδαμουστίνη, ή οκτώ κύκλοι θεραπείας με Gazyvaro, διάρκειας 21 ημερών έκαστος σε συνδυασμό με CHOP ή CVP) ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης μία φορά κάθε 2 μήνες για 2 έτη ή έως την εξέλιξη της νόσου (ανάλογα με το ποιο θα συμβεί πρώτο).

Τρόπος χορήγησης

Το Gazyvaro είναι για ενδοφλέβια χρήση. Θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω γραμμής που προορίζεται αποκλειστικά για τον σκοπό αυτό μετά από αραίωση. Οι εγχύσεις του Gazyvaro δεν θα πρέπει να χορηγούνται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του Gazyvaro πριν από τη χορήγηση, βλ. παρακάτω. Οι οδηγίες για τον ρυθμό έγχυσης παρουσιάζονται στους Πίνακες 4 και 5.

Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Πίνακας 4 Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία: Τυπικός ρυθμός έγχυσης επί απουσίας IRRs/υπερευαισθησίας και συστάσεις σε περίπτωση εμφάνισης IRR με την προηγούμενη έγχυση

| Κύκλος | Ημέρα Θεραπείας | <p>Ρυθμός έγχυσης</p> <p>Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται σταδιακά, υπό τον όρο ότι ο/η ασθενής μπορεί να την ανεχθεί. Για την αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης, ανατρέξτε στην παράγραφο «Αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs)».</p> |
|---------------------|---------------------------------------|--|
| Κύκλος 1 | Ημέρα 1 (100 mg) | Χορηγήστε με ρυθμό έγχυσης 25 mg/ώρα για 4 ώρες. Μην αυξάνετε τον ρυθμό έγχυσης. |
| | Ημέρα 2 (ή Ημέρα 1 συνέχεια) (900 mg) | <p>Εάν δεν σημειωθεί σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης, χορηγήστε με ρυθμό έγχυσης 50 mg/ώρα.</p> <p>Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται σταδιακά αυξανόμενος κατά 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά έως τον μέγιστο ρυθμό έγχυσης των 400 mg/ώρα.</p> <p>Εάν ο/η ασθενής εμφάνισε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης, ξεκινήστε με χορήγηση στα 25 mg/ώρα. Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται αυξανόμενος σταδιακά κατά 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά έως τον μέγιστο ρυθμό έγχυσης των 400 mg/ώρα.</p> |
| | Ημέρα 8 (1.000 mg) | Εάν δεν σημειωθεί σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης, όταν ο τελικός ρυθμός έγχυσης ήταν 100 mg/ώρα ή ταχύτερος, οι εγχύσεις μπορούν να αρχίσουν με ρυθμό 100 mg/ώρα και να αυξάνονται κατά 100 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά στον μέγιστο ρυθμό των 400 mg/ώρα. |
| | Ημέρα 15 (1.000 mg) | |
| Κύκλοι 2 - 6 | Ημέρα 1 (1.000 mg) | Εάν ο/η ασθενής εμφάνισε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης, χορηγήστε στα 50 mg/ώρα. Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται σταδιακά κατά 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά έως τον μέγιστο ρυθμό έγχυσης των 400 mg/ώρα. |

Οζώδες λέμφωμα (ΟζΛ)

Πίνακας 5 Οζώδες λέμφωμα: Τυπικό ποσοστό έγχυσης επί απουσίας IRRs/υπερευαισθησίας και συστάσεις σε περίπτωση εμφάνισης σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR) με προηγούμενη έγχυση

| Κύκλος | Ημέρα θεραπείας | Ρυθμός έγχυσης Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται σταδιακά, υπό τον όρο ότι ο/η ασθενής μπορεί να την ανεχθεί. Για την αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης, ανατρέξτε στην παράγραφο «Αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs)». |
|------------------|---|---|
| Κύκλος 1 | Ημέρα 1 (1.000 mg) | Χορηγήστε στα 50 mg/ώρα. Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται σταδιακά κατά 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά στο μέγιστο ρυθμό των 400 mg/ώρα. |
| | Ημέρα 8 (1.000 mg) | Εάν δεν έχει σημειωθεί καμία σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) ή εάν έχει σημειωθεί μία σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) Βαθμού 1 κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης όταν ο τελικός ρυθμός έγχυσης ήταν 100 mg/ώρα ή ταχύτερος, οι εγχύσεις μπορούν να ξεκινήσουν σε ρυθμό 100 mg/ώρα και να αυξάνονται σταδιακά ανά 100 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά στο μέγιστο ρυθμό των 400 mg/ώρα. |
| | Ημέρα 15 (1.000 mg) | |
| Κύκλοι 2-6 ή 2-8 | Ημέρα 1 (1.000 mg) | Εάν ο/η ασθενής εμφάνισε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης, χορηγήστε στα 50 mg/ώρα. Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται αυξανόμενος σταδιακά κατά 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά έως το μέγιστο των 400 mg/ώρα. |
| Συντήρηση | Κάθε 2 μήνες για 2 έτη ή έως την εξέλιξη της νόσου (ανάλογα με το ποιο θα συμβεί πρώτο) | |

Διαχείριση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) (όλες οι ενδείξεις)

Η διαχείριση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ενδέχεται να απαιτεί προσωρινή διακοπή της χορήγησης, μείωση του ρυθμού έγχυσης ή διακοπή της θεραπείας με Gazyvago, όπως αναφέρεται στη συνέχεια.

- 4^{ου} Βαθμού (απειλητικές για τη ζωή): Η έγχυση πρέπει να σταματήσει και η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά.

- 3^{ου} Βαθμού (σοβαρές): Η έγχυση πρέπει να σταματήσει προσωρινά και τα συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπιστούν. Με την αποδρομή των συμπτωμάτων, η έγχυση μπορεί να ξεκινήσει ξανά με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από το ήμισυ του προηγούμενου ρυθμού (δηλ. του ρυθμού που χρησιμοποιείται κατά τη χρονική στιγμή της εμφάνισης της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR)) και, εάν ο/η ασθενής δεν εμφανίζει συμπτώματα σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR), η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης μπορεί να συνεχιστεί αυξανόμενη σταδιακά και στα μεσοδιαστήματα που ενδείκνυνται για τη δόση της θεραπείας (βλ. Πίνακες 4 και 5). Για τους ασθενείς με ΧΛΛ που λαμβάνουν τη δόση της Ημέρας 1 (Κύκλος 1) διαιρεμένη σε δύο ημέρες, ο ρυθμός έγχυσης της Ημέρας 1 ενδέχεται να αυξηθεί και να επιστρέψει στα έως και 25 mg/ώρα μετά από 1 ώρα, αλλά χωρίς να αυξηθεί περαιτέρω. Η έγχυση πρέπει να σταματήσει και η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά, εάν ο/η ασθενής εμφανίσει για δεύτερη φορά σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) 3^{ου} Βαθμού.
- 1^{ου}-2^{ου} Βαθμού (ήπιες έως μέτριες): Ο ρυθμός της έγχυσης πρέπει να μειωθεί και τα συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπιστούν. Μόλις παρατηρηθεί αποδρομή των συμπτωμάτων, η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί και, εάν ο/η ασθενής δεν εμφανίσει τυχόν συμπτώματα σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR), η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης μπορεί να συνεχιστεί αυξανόμενη σταδιακά και στα μεσοδιαστήματα που ενδείκνυνται για τη δόση της θεραπείας (βλ. Πίνακες 4 και 5). Για τους ασθενείς με ΧΛΛ που λαμβάνουν τη δόση της Ημέρας 1 (Κύκλος 1) διαιρεμένη σε δύο ημέρες, ο ρυθμός έγχυσης στην Ημέρα 1 ενδέχεται να αυξηθεί και να επιστρέψει στα έως και 25 mg/ώρα μετά από 1 ώρα, αλλά χωρίς να αυξηθεί περαιτέρω.

Οδηγίες για την αραιώση

Το Gazyvaro θα πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.

Για τους κύκλους 2-6 της ΧΛΛ και όλους τους κύκλους του οζώδους λεμφώματος

Αναρροφήστε 40 mL πυκνού διαλύματος Gazyvaro από το φιαλίδιο και αραιώστε σε σάκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) ή πολυολεφίνη χωρίς PVC, οι οποίοι περιέχουν ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

Μόνο ΧΛΛ – Κύκλος 1

Για να διασφαλιστεί η διαφοροποίηση των δύο σάκων έγχυσης για την αρχική δόση των 1.000 mg, συνιστάται η χρήση σάκων διαφορετικού μεγέθους ώστε να διακρίνεται η δόση των 100 mg για τον Κύκλο 1 Ημέρα 1 και η δόση των 900 mg για τον Κύκλο 1 Ημέρα 1 (συνέχεια) ή για την Ημέρα 2. Για να προετοιμάσετε τους 2 σάκους έγχυσης, αναρροφήστε 40 mL πυκνού διαλύματος από το φιαλίδιο και αραιώστε 4 mL σε σάκο έγχυσης από PVC ή πολυολεφίνη χωρίς PVC των 100 mL και τα υπόλοιπα 36 mL σε σάκο έγχυσης των 250 mL από PVC ή πολυολεφίνη χωρίς PVC, ο οποίος περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Επισημάνετε ευκρινώς με κατάλληλη ετικέτα τον κάθε σάκο έγχυσης.

| Δόση Gazyvaro προς χορήγηση | Απαιτούμενη ποσότητα πυκνού διαλύματος Gazyvaro | Μέγεθος σάκου έγχυσης από PVC ή πολυολεφίνη χωρίς PVC |
|------------------------------------|--|--|
| 100 mg | 4 mL | 100 mL |
| 900 mg | 36 mL | 250 mL |
| 1.000 mg | 40 mL | 250 mL |

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες ανάμεσα στο Gazyvaro, σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 0,4 mg/mL σε 20,0 mg/mL μετά από την αραιώση του Gazyvaro με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), και:

- σάκους από PVC, πολυαιθυλένιο (PE), πολυπροπυλένιο ή πολυολεφίνη
- σετ έγχυσης από PVC, πολυουρεθάνη (PUR) ή πολυαιθυλένιο (PE)

- προαιρετικά φίλτρα γραμμής με επιφάνειες πολυαιθεροσουλφόνης (PES) που έρχονται σε επαφή με το προϊόν, τριμερές βοήθημα έγχυσης με στρόφιγγα από πολυανθρακικό (PC) και καθετήρες από πολυαιθερουρεθάνη (PEU).

Μην χρησιμοποιείτε άλλους διαλύτες, όπως είναι το διάλυμα γλυκόζης (5%).

Ο σάκος θα πρέπει να αναστραφεί απαλά για να αναμειχθεί το διάλυμα προκειμένου να αποφευχθεί ο υπερβολικός αφρισμός. Το αραιωμένο διάλυμα δεν θα πρέπει να ανακινείται ή να καταψύχεται.

Τα παρεντερικά χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για ξένα σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Μετά από την αραιώση, η χημική και φυσική σταθερότητα έχουν αποδειχθεί σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) σε συγκεντρώσεις 0,4 mg/mL έως 20 mg/mL για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, ακολουθούμενες από 48 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) στους $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το παρασκευασθέν διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η ευθύνη για το χρόνο και τις συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση ανήκει στο χρήστη και, κανονικά, ο χρόνος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2°C-8°C, εκτός εάν η αραιώση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.