

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНите НА ЛЕКОТ**  
**Gazyva (obinutuzumab) концентрат за раствор за инфузија 1000mg/40ml**



## **1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА**

Gazyva/Газајва 1000 mg концентрат за раствор за инфузија.

## **2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**

Една вијала од 40 ml концентрат содржи 1000 mg obinutuzumab, што одговара на 25 mg/ml концентрација пред разредување.

Obinutuzumab е хуманизирано anti-CD20 моноклонално антитело тип II на подкласата IgG1 добиено со хуманизација на родителско B-Ly1 глувчешко антитело, произведено во клеточна линија на овариум на кинески хрчак со рекомбинантна ДНК технологија.

За целосна листа на ексципиенси, видете во делот 6.1.

## **3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА**

Концентрат за раствор за инфузија.

Бистра, безбојна до кафеавкаста течност.

## **4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**

### **4.1 Терапевтски индикации**

#### **Хронична лимфоцитна леукемија (ХЛЛ)**

Gazyva во комбинација со chlorambucil е индициран за третман на возрасни пациенти со претходно нетретирана ХЛЛ со коморбидитети поради кои се несоодветни да примаат целосна доза на fludarabine-базирана терапија (видете во делот 5.1).

#### **Фоликуларен лимфом (ФЛ)**

Gazyva во комбинација со хемотерапија, следено со терапија на одржување со Gazyva кај пациенти кои имаат одговор на терапијата, е индициран за третман на пациенти со претходно нетретиран напреднат ФЛ (видете во делот 5.1).

Gazyva во комбинација со bendamustine, следено со терапија на одржување со Gazyva е индициран за третман на пациенти со ФЛ, кои не реагирале или кај кои болеста напредувала во тек на или до 6 месеци по третман со rituximab или режими базирани на rituximab.

### **4.2 Дозирање и начин на употреба**

Gazyva треба да се администрацира под внимателен надзор на искусен лекар и во услови со веднаш достапна опрема за реанимација.

## Дозирање

*Профилакса и премедикација за синдром на лиза на туморот (анг. TLS, Tumour Lysis Syndrome)*

Пациентите со тумори со голема тежина и/или висок број на циркулирачки лимфоцити ( $> 25 \times 10^9/L$ ) и/или бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс (CrCl)  $< 70 \text{ ml/min}$ ) се смета дека имаат ризик за TLS и треба да примаат профилакса.

Профилаксата треба да се состои од соодветна хидратација и администрација на урикостатици (на пр. *allopurinol*), или соодветен алтернативен третман, како што се урати оксидаза (на пр. *rasburicase*) истата треба да се почне 12 - 24 часа пред почетокот на инфузија со Gazyva според стандардната пракса (видете во делот 4.4). Пациентите треба да продолжат да примаат профилакса пред секоја наредна инфузија доколку се смета дека тоа е соодветно.

*Профилакса и премедикација за реакции поврзани со инфузијата (анг. IRR, Infusion related reaction)*

Премедикацијата со цел да се намали ризикот од реакции поврзани со инфузијата е наведена во Табела 1 (видете во делот 4.4). Премедикација со кортикостероиди се препорачува кај пациенти со ФЛ и е задолжителна за пациентите со ХЛЛ во првиот циклус (видете во Табела 1). Премедикација за наредните инфузии и други премедикации треба да се дадат како што е описано подолу.

Хипотензија, како симптом на реакција поврзана со инфузијата, може да настане за време на примање на лекот Gazyva преку интравенска инфузија. Затоа, треба да се размисли да се прекине користењето на антихипертензивна терапија 12 часа пред и во тек на секоја инфузија со Gazyva и за време на првиот час по интравенска администрација (видете во делот 4.4).

**Табела 1. Премедикација администрирана пред инфузија со Gazyva со цел намалување на ризикот од реакции поврзани со инфузијата кај пациенти со ХЛЛ и ФЛ (видете во делот 4.4)**

Ден од циклус на третманот	Пациенти кои имаат потреба од премедикација	Премедикација	Администрација
Циклус 1 ден 1 за ХЛЛ и ФЛ	сите пациенти	Интравенски кортикостероиди <sup>1</sup> (задолжително за ХЛЛ, препорачано за ФЛ)	Завршена најмалку 1 час пред инфузија со Gazyva
		Орален аналгетик/ антипириетик <sup>2</sup>	Најмалку 30 минути пред инфузија со Gazyva
		Антихистаминик <sup>3</sup>	
Циклус 1 ден 2 само за ХЛЛ	сите пациенти	Интравенски кортикостероиди <sup>1</sup> (задолжително)	Завршена најмалку 1 час пред инфузија со Gazyva
		Орален аналгетик/ антипириетик <sup>2</sup>	Најмалку 30 минути пред инфузија со Gazyva



Ден од циклус на третманот	Пациенти кои имаат потреба од премедикација	Премедикација	Администрација
Сите наредни инфузии за ХЛЛ и ФЛ	Пациенти без IRR во тек на претходната инфузија	Антихистаминик <sup>3</sup> Орален аналгетик/ антипиретик <sup>2</sup>	Најмалку 30 минути пред инфузија со Gazyva
	Пациенти со IRR (степен 1 или 2) во тек на претходната инфузија	Орален аналгетик/ антипиретик <sup>2</sup> Антихистаминик <sup>3</sup>	
	Пациенти со IRR степен 3 во тек на претходната инфузија или пациенти со лимфоцити $> 25 \times 10^9/L$ пред наредниот третман	Интратекенски кортикостероиди <sup>1,4</sup>	Завршена најмалку 1 час пред инфузија со Gazyva
		Орален аналгетик/ антипиретик <sup>2</sup> Антихистаминик <sup>3</sup>	Најмалку 30 минути пред инфузија со Gazyva

<sup>1</sup> 100 mg prednisone/prednisolone или 20 mg dexamethasone или 80 mg methylprednisolone. Hydrocortisone не треба да се користи, бидејќи не е ефикасен во намалување на стапките на IRR.

<sup>2</sup> пример 1000 mg acetaminophen / paracetamol

<sup>3</sup> на пример 50 mg diphenhydramine

<sup>4</sup> ако хемотерапискиот режим содржи кортикостероиди, тие се администрацираат истиот ден со Gazyva, кортикостероидите може да се администрацираат како перорални лекови ако се дадени најмалку 60 минути пред Gazyva, во тој случај не е потребен дополнителен IV кортикостероид како премедикација.

## Дозирање

### Хронична лимфоцитна леукемија (ХЛЛ, во комбинација со chlorambucil<sup>1)</sup>

За пациенти со ХЛЛ препорачаната доза на Gazyva во комбинација со chlorambucil е прикажана во Табела 2.

#### Циклус 1

Препорачана доза на Gazyva во комбинација со chlorambucil е 1000 mg администрирана во тек на ден 1 и ден 2, (или продолжение на ден 1), како и на ден 8 и ден 15 од првите 28 дена од првиот циклус на третман.

Две кеси за инфузија треба да бидат подгответи за инфузија на ден 1 и ден 2 (100 mg на ден 1 и 900 mg на ден 2). Ако првата кеса се администрацира без промени во брзината на давање на инфузијата или без прекини, втората кеса може да се администрацира истиот ден (нема потреба од одложување на дозата, ниту повторување на премедикацијата), под услов да е достапно соодветно време, услови и медицински надзор во тек на администрацијата на инфузијата. Ако има било какви промени во брзината на давање на инфузијата или прекини за време на првите 100 mg втората кеса мора да се администрацира наредниот ден.

#### Циклуси 2-6

Препорачана доза на Gazyva во комбинација со chlorambucil е 1000 mg администрирани на ден 1 од секој циклус.

**Табела 2 Дозата на Gazyva се администрацира во тек на 6 третмански циклуси во времетраење од 28 дена кај пациенти со ХЛЛ**



Циклус	Ден од третманот	Доза на Gazyva
Циклус 1	ден 1	100 mg
	ден 2 (или ден 1 продолжува)	900 mg
	ден 8	1000 mg
	ден 15	1000 mg
Циклуси 2 - 6	ден 1	1000 mg

<sup>1</sup> Видете го делот 5.1 за информации за дозата на chlorambucil

#### Времетраење на третманот

Третманот трае шест циклуси, секој во траење од 28 дена.

#### Одложени или пропуштени дози

Ако се пропушти планираната доза на Gazyva, таа треба да се администрацира што е можно посекоро; да не се чека до следната планирана доза. Планираниот интервал за третман со Gazyva треба да се одржи помеѓу дозите.

#### Фоликуларен лимфом

За пациенти со ФЛ, препорачаната доза на Gazyva во комбинација со хемотерапија е прикажана во Табела 3.

#### Пациенти со претходно нетретиран фоликуларен лимфом

##### *Индукција (во комбинација со хемотерапија<sup>2</sup>)*

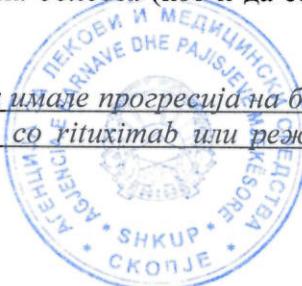
Gazyva треба да се администрацира во комбинација со хемотерапија по следниов редослед:

- 6 циклуси во траење од 28 дена, во комбинација со bendamustine<sup>2</sup> или,
- 6 циклуси во траење од 21 ден, во комбинација со cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP), следено со 2 дополнителни циклуси со Gazyva како монотерапија или
- 8 циклуси во траење од 21 ден, во комбинација со cyclophosphamide, vincristine и prednisone/prednisolone/methylprednisolone (CVP).

#### *Терапија на одржување*

Пациентите кои постигнале комплетен или парцијален одговор на индукциониот третман со Gazyva во комбинација со хемотерапија (CHOP или CVP или bendamustine), треба да продолжат да примаат 1000 mg Gazyva како монотерапија на одржување еднаш на секои 2 месеци во тек на 2 години или до прогресија на болеста (кое и да се случи прво).

Пациенти со фоликуларен лимфом кои немале одговор или имале прогресија на болеста во тек на третманот или до 6 месеци после третман со rituximab или режим кој содржи rituximab



### *Индукција (во комбинација со bendamustine<sup>2</sup>)*

Gazyva треба да се администрацира во 6 циклуси во траење од 28 дена во комбинација со bendamustine<sup>2</sup>.

#### *Терапија на одржување*

Пациентите кои постигнале комплетен или парцијален одговор на индукциониот третман (односно иницијалниот третман од 6 циклуси) со Gazyva во комбинација со bendamustine или имаат стабилна болест треба да продолжат да примаат Gazyva во доза од 1000 mg како монотерапија на одржување еднаш на секои 2 месеци во тек на 2 години или до прогресија на болеста (кое и да се случи прво).

**Табела 3 Фоликуларен лимфом: Доза на Gazyva која треба да се администрацира во тек на индукциониот третман, следено со терапија на одржување**

Циклус	Ден од третманот	Доза на Gazyva
Циклус 1	ден 1	1000 mg
	ден 8	1000 mg
	ден 15	1000 mg
Циклуси 2-6 или 2-8	ден 1	1000 mg
Терапија на одржување	На секои 2 месеци во тек на 2 години или до прогресија на болеста (кое и да настапи прво)	1000 mg

<sup>2</sup> Видете во делот 5.1 за информации за дозата на bendamustine

#### Времетраење на третманот

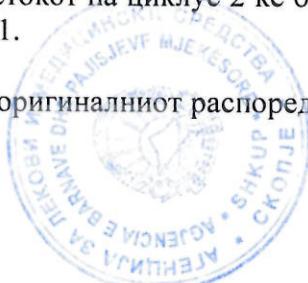
Индукционен третман од околу 6 месеци (шест третмански циклуси на Gazyva, секој во траење од 28 дена кога се комбинира со bendamustine, или осум третмански циклуси на Gazyva, секој во траење од 21 ден кога се комбинира со CHOP или CVP) следено со терапија на одржување на секои 2 месеци во тек на 2 години или до прогресија на болеста (кое и да се случи прво).

#### Одложени или пропуштени дози

Ако се пропушти планирана доза на Gazyva, таа треба да се администрацира што е можно посекоро; не ја пропуштајте или не чекајте ја следната планирана доза.

Доколку се појави токсичност пред циклус 1 Ден 8 или циклус 1 Ден 15, потребно е да се одложи третманот, овие дози треба да се дадат по разрешување на токсичноста. Во такви случаи, сите последователни посети и почетокот на циклус 2 ќе бидат префрлени за да се приспособат за одложувањето во циклус 1.

Во тек на терапија на одржување, одржувајте го оригиналниот распоред на дозирање за наредните дози.



### Измени на дозата во тек на лекување (сите индикации)

Нема препораки за намалување на дозата на Gazyva.

За управување со симптоматски несакани ефекти (вклучувајќи реакции поврзани со инфузијата), видете го делот подолу (Водење на реакции поврзани со инфузијата или дел 4.4).

### Специјални популации

#### *Постари*

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти (видете во делот 5.2).

#### *Бубрежно оштетување*

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено бубрежно оштетување (креатинин клиренс [CrCl] 30–89 mL/min) (видете во делот 5.2). Безбедноста и ефикасноста на Gazyva не се утврдени кај пациенти со тешко бубрежно оштетување ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ) (видете во делот 4.8 и 5.2).

#### *Оштетување на црниот дроб*

Безбедноста и ефикасноста на Gazyva кај пациенти со нарушувања на функција на црниот дроб не се утврдени. Нема конкретни препораки за модификација на дозата.

#### *Деца иadolесценти*

Безбедноста и ефикасноста на Gazyva кај деца иadolесценти на возраст под 18 години не се утврдени. Нема достапни податоци.

### Начин на употреба

Лекот Gazyva се употребува интравенски. Лекот треба да се даде како интравенска инфузија преку посебна венска линија по разредување (видете во делот 6.6). Инфузиите со Gazyva не треба да се администрираат како интравенски болус.

За инструкции за разредување на Gazyva пред администрација на лекот, видете во делот 6.6.

Упатството за брзина на инфузијата е прикажано во табелите 4 -6.

#### Хронична лимфоцитна леукемија (CLL)

**Табела 4 Хронична лимфоцитна леукемија: Стандардна брзина на инфузија во отсуство на реакции поврзани со инфузијата/проеосетливост и препораки во случај да се појават IRR**

Циклус	Ден од третманот	Брзина на инфузијата
--------	------------------	----------------------



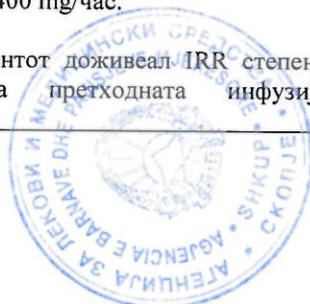
		Брзината на инфузијата може да се зголеми под услов пациентот да го толерира истото. За управување со IRR кои се јавуваат за време на инфузијата, погледнете во „Водење на реакции поврзани со инфузијата“.
Циклус 1	ден 1 (100 mg)	Давање со брзина од 25 mg/час во тек на 4 часа. Не ја зголемувајте брзината на инфузијата.
	ден 2 (или ден 1 продолжување) (900 mg)	Ако не се појават IRR во тек на претходната инфузија, брзината на администрација е 50 mg/час. Брзината на инфузијата може да се зголемува етапно за 50 mg/час на секои 30 минути до максимална брзина од 400 mg/час.
	ден 8 (1000 mg)	Ако пациентот доживеал IRR за време на претходната инфузија, започнете со администрација на 25 mg/час. Стапката на инфузија може да се зголемува етапно за 50 mg/час на секои 30 минути до максимална стапка од 400 mg/час.
	ден 15 (1000 mg)	Ако не се појават IRR во тек на претходната инфузија, каде последната брзина на инфузијата била 100 mg/час или побрзо, инфузијата може да започне со брзина од 100 mg/час и да се зголемува етапно за 100 mg/час на секои 30 минути до максимална брзина од 400 mg/час.
Циклуси 2-6	ден 1 (1000 mg)	Ако пациентот доживеал IRR за време на претходната инфузија, започнете со администрација на 50 mg/час. Стапката на инфузија може да зголемува етапно за 50 mg/час на секои 30 минути до максимална стапка од 400 mg/час.

### Фоликуларен лимфом (FL)

Gazyva треба да се администрацира со стандардна брзина на инфузија во циклус 1 (види табела 5). Кај пациенти кои не искусиле реакции поврзани со инфузијата со степен  $\geq 3$  за време на првиот циклус, Gazyva може да се администрацира со скратено време (приближно 90 минути) почнувајќи од циклус 2 и понатаму (види табела 6).

**Табела 5 Фоликуларен лимфом: Стандардна брзина на инфузија и препораки во случај да се појават IRR во тек на претходните инфузии**

Циклус	Ден од третманот	Брзина на инфузијата Брзината на инфузијата може да се зголеми под услов пациентот да го толерира истото. За управување со IRR кои се јавуваат за време на инфузијата, погледнете во „Водење на реакции поврзани со инфузијата“.
Циклус 1	ден 1 (1000 mg)	Давање со брзина од 50 mg/час. Брзината на инфузијата може да се зголемува етапно по 50 mg/час на секои 30 минути до максимални 400 mg/час.
	ден 8 (1000 mg)	Ако не се појават IRR или IRR степен 2 во тек на претходната инфузија, каде последната брзина на инфузијата била 100 mg/час или побрзо, инфузијата може да започне со брзина од 100 mg/час и да се зголемува етапно за 100 mg/час на секои 30 минути до максимална брзина од 400 mg/час.  Ако пациентот доживеал IRR степен 2 или повисоко за време на претходната инфузија, започнете со



	ден 15 (1000 mg)	администрација на 50 mg/час. Стапката на инфузија може да се зголемува етапно за 50 mg/час на секои 30 минути до максимална стапка од 400 mg/час.
Циклуси 2-6 или 2-8	ден 1 (1000 mg)	
Терапија на одржување	На секои 2 месеци во период од 2 години или до прогресија на болеста ( зависно што настанува прво)	

Табела 6 фоликуларен лимфом: Скратено време на давање на инфузија и препораки во случај на реакции поврзани со инфузијата (IRR) кои се појавиле со претходните инфузии

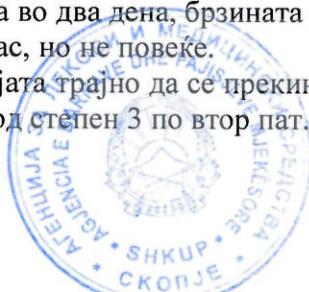
Циклус	Ден од третманот	Брзина на инфузијата
Циклус 2-6 или 2-8	Ден 1 (1,000 mg)	За управување со IRRs кои се јавуваат за време на инфузијата, погледнете во „Водење на реакции поврзани со инфузијата“.  Доколку не настапи IRR со степен $\geq 3$ за време на циклус 1: 100 mg/час за 30 минути, потоа 900 mg/час за приближно 60 минути.
Терапија на одржување	Секои 2 месеца во тек на 2 години или до прогресија на болеста ( зависно што настанува прво)	Доколку се појави IRR со степен 1-2 со присутни симптоми или се појави IRR со степен 3 за време на претходната инфузија со скратено време на давање дадете ја следната доза на обичните дози со стандардно време за инфузија (видете табела 5).

#### Водење на реакции предизвикани од инфузијата (IRR) (сите индикации)

Водењето на реакциите поврзани со инфузијата може да бара привремен прекин, намалување на брzinата на инфузијата или прекин на лекот Gazyva како што е наведено подолу (видете во делот 4.4).

- Степен 4 (живото-загрозувачки): инфузијата треба да се стопира и терапијата мора да биде трајно прекината.
- Степен 3 (тешки): инфузијата треба привремено да се прекине и да се третираат симптомите. По повлекување на симптомите, инфузијата може да продолжи со брзина не повеќе од половина од претходната (се користи брзината во моментот кога се случила реакцијата), и доколку пациентот нема симптоми на IRR, зголемувањето на брзината на инфузијата може да продолжи етапно и во интервали како што е соодветно за дозата на третманот (видете во табела 4 и 5). Кај пациенти со ХЛЛ кај кои дозата од Ден 1 (циклус 1) е поделена во два дена, брзината на инфузијата на Ден 1 може да се зголеми до 25 mg/час по 1 час, но не повеќе.

Инфузијата треба да се стопира и терапијата трајно да се прекине доколку пациентот искуси реакција поврзана со инфузијата од степен 3 по втор пат.



- Степен 1 - 2 (благи до умерени): Брзината на инфузијата треба да се намали и да се третираат симптомите. По повлекување на симптомите, инфузијата може да се продолжи и ако пациентот не искуси било какви симптоми на IRR, порастот на брзината на инфузијата може да продолжи етапно и во интервали како што е соодветно за дозата на третманот (видете во Табела 4 и 5). Кај пациенти со ХЛЛ кај кои дозата од Ден 1 (циклус 1) е поделена во два дена, брзината на инфузијата на Ден 1 може да се зголеми до 25 mg/час по 1 час, но не повеќе.

Управување со IRRs кои се појавуваат со скратено време на давање на инфузијата SDI

- Степен 4 (живото-загрозувачки): Треба да се прекине инфузијата и трајно да се прекине терапијата.

- Степен 3 (серизни): Инфузијата треба времено да се прекине и да се третираат симптомите. По повлекување на симптомите, може повторно да се вклучи инфузијата со брзина не повеќе од половина од претходната (брзината која се користела кога настапиле IRR) и не повеќе од 400 mg/час.

Доколку пациентот искуси втор IRR со степен 3 по повторното вклучување на инфузијата, инфузијата треба да се прекине и трајно да се прекине терапијата. Доколку пациентот ја комплетира инфузијата без понатамошни IRR од степен 3, следната инфузија треба да се даде со брзина не поголема од стандардната.

- Степен 1-2 (лесни до умерени): брзината на инфузија треба да се намали и да се третираат симптомите. Со инфузијата може да се продолжи по повлекување на симптомите и, доколку пациентот не искуси било какви IRR симптоми, брзината на инфузија може да се поврати на брзината и интервалите соодветно за дозата за третман (види табела 5-6).

#### 4.3 Контраиндикации

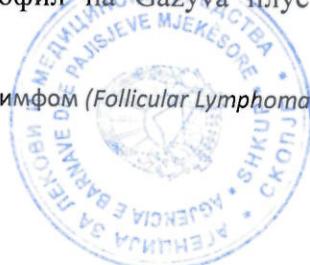
Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.

#### 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Со цел да се подобри следењето на биолошките лекови, во досието на пациентот, треба јасно да се забележат заштитеното име и бројот на серија на администрираниот лек.

Врз основа на анализа на подгрупи кај претходно нетретирани фоликуларни лимфоми, ефикасноста кај пациентите со низок FLIPI<sup>1</sup> (0-1) ризик моментално е недвосмислена (види во делот 5.1). При избор на терапија кај овие пациенти треба внимателно да го земете предвид целокупниот безбедносен профил на Gazyva плус хемотерапија и специфичната ситуација на пациентот.

<sup>1</sup> Интернационален индекс за прогноза на фоликуларен лимфом (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*)



## Реакции поврзани со инфузијата

Најчести несакани реакции на лекот забележани кај пациенти кои примале Gazyva биле реакции поврзани со инфузијата, кои се настануваат претежно за време на инфузија на првите 1000 mg. Реакциите поврзани со инфузијата може да бидат поврзани со синдромот на ослободување на цитокини кој исто така е пријавен кај пациенти кои примале Gazyva. Кај пациенти со ХЛЛ кои примале комбинирани мерки за превенција на реакции поврзани со инфузијата (соодветни кортикостероиди, орални аналгетици/антихистаминаци, прекин на антихипертензивни лекови во утринските часови по првата инфузија и администрирана доза од Ден 1 циклус 1 во 2 дена) како што е описано во делот 4.2, било забележано намалување на инциденцата на реакции поврзани со инфузијата од сите степени. Стапките на степен 3 - 4 реакции поврзани со инфузијата (кои биле базирани на релативно мал број на пациенти) биле слични пред и по спроведените мерки за ублажување. Мерките за намалување на реакциите поврзани со инфузијата треба да се следат (видете во делот 4.2). Инциденцата и сериозноста на симптомите поврзани со инфузијата се намалиле значително по администрирање на првите 1000 mg, каде кај повеќето пациенти немало реакции поврзани со инфузијата во тек на следните администрацијации на Gazyva (видете во делот 4.8).

Кај поголемиот дел од пациентите, без оглед на индикацијата, реакциите поврзани со инфузијата биле благи до умерени и можат да се менаџираат со забавување или привремено стопирање на првата инфузија, но пријавени се и сериозни и живото-загрозувачки реакции поврзани со инфузијата за кои бил потребен симптоматски третман. Реакциите поврзани со инфузијата можат клинички да не се разликуваат од имуноглобулин Е (IgE) посредувани алергиски реакции (на пр. анафилакса). Пациентите со тумори со голема маса и/или висок циркулирачки број на лимфоцити кај ХЛЛ [ $> 25 \times 10^9/L$ ] можат да имаат зголемен ризик од сериозна реакција поврзана со инфузијата. Пациентите со бубрежно оштетување (креатинин клиренс  $<50 \text{ mL/min}$ ) и пациентите со кумулативен скор на коморбидитети (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS)  $> 6$  и креатинин клиренс  $<70 \text{ mL/min}$  се изложени на поголем ризик од реакции поврзани со инфузијата, вклучувајќи и сериозни реакции (видете во делот 4.8). За водење на реакции поврзани со инфузијата видете во делот 4.2 Дозирање и начин на употреба.

Пациентите не треба да примаат понатамошни инфузии со Gazyva ако се соочат со:

- акутни живото-загрозувачки респираторни симптоми,
- степен 4 (т.е. живото-загрозувачки) реакции поврзани со инфузијата или
- втора појава на степен 3 (пролонгирани/повторени) реакции (по продолжување на првата инфузија или во тек на следните инфузии).

Пациентите кои имаат постоечка срцева или белодробна болест треба да бидат внимателно следени во тек на инфузијата и пост-инфузиониот период. За време на интравенските инфузии со Gazyva можна е појава на хипотензија. Затоа, треба да се размисли за прекин на користење на антихипертензивна терапија 12 часа пред и во тек на секоја инфузија со Gazyva и во првиот час по администрацијата. Кај пациентите со

акутен ризик од хипертензивна криза треба да се разгледаат придобивките и ризиците од прекин на антихипертензивната терапија.

### Хиперсензитивни реакции

Кај пациенти лекувани со Gazyva пријавени се хиперсензитивни реакции со непосреден (пр. анафилакса) и одложен почеток (пр. серумска болест). Хиперсензитивноста клинички може тешко да се разликува од IRRs. Хиперсензитивните симптоми може да случат по претходна изложеност и многу ретко во тек на првата инфузија. Ако постои сомнеж за време или по инфузијата, инфузијата мора да се стопира и трајно да се прекине третманот. Пациенти со позната хиперсензитивност на obinutuzumab не смеат да се лекуваат (видете во делот 4.3).

### Синдром на лиза на туморот (TLS)

Пријавени се случаи на TLS кај пациенти лекувани со Gazyva. Пациентите за кои се смета дека се изложени на ризик од TLS (на пр. пациенти со тумори со голема маса и/или висок број на циркулирачки лимфоцити [ $>25 \times 10^9/L$ ] и/или бубрежно оштетување [ $\text{CrCl} < 70 \text{ mL/min}$ ]) треба да примат профилакса. Профилаксата треба да се состои од соодветна хидратација и администрација на урикостатици (на пр. *allopurinol*), или соодветна алтернатива како уратни оксиди (на пр. *rasburicase*) започнувајќи 12 - 24 часа пред инфузијата на Gazyva како стандардна практика (видете во делот 4.2). Сите пациенти за кои се смета дека се со ризик треба внимателно да се следат во тек на првите денови од иницијалниот третман со посебно внимание на бубрежната функција, вредноста на калиум и урична киселина. Сите дополнителни мерки треба да се следат во согласност со стандардната практика. За третман на TLS, потребно е да се корегираат електролитните абнормалности, да се следи бубрежната функција, балансот на течности и да се даде соодветна грижа, вклучувајќи дијализа, ако е неопходно.

### Неутропенија

Пријавени се случаи на сериозна и живото-загрозувачка, вклучувајќи и фебрилна неутропенија за време на третманот со Gazyva. Пациентите кои се соочиле со неутропенија треба внимателно да се следат со редовни лабораториски тестови, се до нивно повлекување. Ако е потребно лекување тоа треба да се управува во согласност со локалните упатства и треба да се размисли за употреба на гранулоцити-колонии стимулирачки фактори (G-CSF). Било кои знаци на конкомитантна инфекција треба соодветно да се третираат. Потребно е да се размисли за одложување на дозата во случај на сериозна или живото-загрозувачка неутропенија. Се препорачува пациентите со тешка неутропенија која трае повеќе од 1 недела да добиваат антимикробна профилакса во тек на третманот, се до подобрување до степен 1 или 2. Исто така, треба да се размисли за примена на антивирусна и антифунгална профилакса (видете во делот 4.2). Може да се појават случаи на неутропенија со доцен почеток (настанати  $>28$  дена по завршувањето на третманот) или пролонгирана неутропенија (која трае повеќе од 28 дена по завршување/стопирање на третманот). Пациентите со бубрежно



оштетување (кеатинин клиренс  $<50 \text{ mL/min}$ ) имаат поголем ризик од неутропенија (видете во делот 4.8).

### Тромбоцитопенија

Сериозна и живото-загрозувачка тромбоцитопенија вклучувајќи акутна тромбоцитопенија (која се јавува во рок од 24 часа по инфузијата) била забележана за време на третманот со Gazyva. Пациентите со бubreжно оштетување (кеатинин клиренс  $<50 \text{ mL/min}$ ) имаат зголемен ризик од тромбоцитопенија (видете во делот 4.8). Пријавени биле и фатални хеморагични настани во циклус 1 кај пациенти третирани со Gazyva. Не е воспоставена јасна поврзаност помеѓу тромбоцитопенијата и хеморагичните настани.

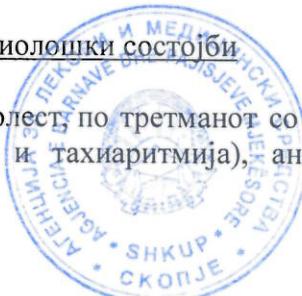
Пациентите треба внимателно да се следат за евентуална појава на тромбоцитопенија, особено за време на првиот циклус; редовни лабораториски тестови треба да се спроведат до разрешување на настанот, и треба да се размисли за одложување на дозата во случај на сериозна или живото-загрозувачка тромбоцитопенија. Трансфузија на крвни продукти (т.е. трансфузија на тромбоцити) се дава според институционалната пракса по одлука на ординирачкиот лекар. Употреба на било која истовремена терапија, кој би можела да ги влоши настаните поврзани со тромбоцитопенијата, како што се инхибитори на тромбоцити и антикоагуланси, исто така, треба да се земат во предвид, особено за време на првиот циклус.

### Коагулациони абнормалности вклучително дисиминирана интраваскуларна коагулација (ДИК)

ДИК вклучително фатални настани, биле забележани во клиничките испитувања и во пост маркетиншките исследувања кај пациенти кои примале Gazyva. Најголемиот дел од случаевите вклучувале рана, прикриена алтернативно неманифестна (анг. non-overt) ДИК, со субклинички (асимптоматски) промени во тромбоцитите и лабораториски коагулациони параметри кои се појавувале во текот на 1-2 дена по првата инфузија, со спонтано повлекување, вообичаено во текот на една до две недели, за кои немало потреба од прекинување на терапијата или друга специфична интервенција. Во некои случаеви несаканите дејства биле придржани со реакции поврзани со инфузијата (IRRs) и/или синдром на лиза на туморот (TLS). Не биле идентифицирани специфични основни фактори на ризик за појава на ДИК. Пациентите за кои постои сомнеж дека имаат рана, прикриена ДИК треба внимателно да се следат со следење на коагулационите параметри вклучително и тромбоцитите и клиничка опсервација за појава на знаци и симтоми за манифестна (анг.overt) ДИК. Gazyva треба да се дисконтинуира при појава на првиот сомнеж за манифестна ДИК и да се иницира соодветен третман.

### Влошување на претходно постоечки кардиолошки состојби

Кај пациенти со веќе постоечка кардиолошка болест, по третманот со Gazyva се имаат јавено аритмии (како атријална фибрилација и тахиаритмија), ангина пекторис, акутен



коронарен синдром, миокарден инфаркт и срцева слабост (видете во делот 4.8). Овие настани може да се случат како дел од реакциите поврзани со инфузијата и може да бидат фатални. Затоа, пациенти со историја на срцеви заболувања треба да бидат внимателно следени. Дополнително при хидрација на овие пациенти треба да се внимава за да се спречи потенцијално преоптоварување со течности.

### Инфекции

Gazyva не треба да се администрира при присуство на активна инфекција и треба да се внимава кога се размислува за употребата на Gazyva кај пациенти со историја на повторувачки или хронични инфекции. Сериозни бактериски, габични и нови или реактивирани вирусни инфекции може да настанат во тек и по завршување на третманот со Gazyva. Пријавени се фатални инфекции. пациентите (ХЛЛ) со CIRS скор  $>6$  и креатинин клиренс  $<70$  mL/min се повеќе изложени на ризик од инфекции, вклучувајќи тешки инфекции (видете во делот 4.8). Во студиите на фоликуларни лимфоми, забележана била висока инциденца на инфекции во сите фази на студиите, вклучително фазата на следење. Највисока инциденца била забележана во фазата на одржување. Во фазата на следење се забележани инфекции од степен 3-5 и тоа повеќе кај пациентите кои примале Gazyva плус bendamustine во индукционата фаза.

### Реактивација на хепатитис Б

Реактивација на вирусот на хепатитис Б (ХБВ), кој во некои случаи резултира со фулминантен хепатитис, хепатална инсуфициенција и смрт, може да се случи кај пациенти третирани со anti-CD20 антитела вклучувајќи ја Gazyva (видете во делот 4.8). Скрининг за ХБВ треба да се спроведе кај сите пациенти пред да се започнува третманот со Gazyva. Како минимум скринингот вклучува процена на статусот на HBsAg и HbcAb. Тие може да бидат надополнети со други соодветни маркери според локалните водичи. Пациентите со активен хепатитис Б не треба да се лекуваат со Gazyva. Пациентите со позитивни хепатитис Б серолошки испитувања треба да се консултираат со експерти за заболувања на црниот дроб пред започнување на третман и треба да се следат и водат според локалните медицински стандарди за да се спречи реактивација на хепатитисот.

### Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ)

Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ) е забележана кај пациенти лекувани со Gazyva (видете во делот 4.8). Дијагнозата на ПМЛ треба да се разгледа кај било кој пациент со новонастани или промени на веќе постоечки невролошки манифестации. Симптомите на ПМЛ се неспецифични и може да варираат во зависност од зафатениот дел од мозокот. Моторни симптоми со наоди на кортикоспиналниот тракт (на пр. мускулна слабост, парализа и сензорни нарушувања), сензорни абнормалности, церебеларни симптоми и дефекти на видното поле се чести. Некои знаци/симптоми кои се сметаат како „кортикални“ (на пр. афазија или визуелно-просторна дезориентација) може да се појават. Евалуацијата на ПМЛ вклучува, но не е ограничена на, консултација со невролог, снимање на мозокот со магнетна резонанца (MRI) и лумбална пункција (тестирање на цереброспинална течност за присуство на



ДНК на John Cunningham вирусот). Лекувањето со Gazyva треба да се прекине за време на испитувањата и трајно да се прекине во случај на потврдена ПМЛ. Исто така треба да се размисли за прекин или намалување на било која хемотерапија или имуносупресивна терапија која истовремено се прима. Пациентот треба да се упати на невролог за евалуација и третман на ПМЛ.

### Имунизација

Безбедноста на имунизација со живи или атенуирани вирусни вакцини по терапија со Gazyva не е истражувана и не се препорачува вакцинација со живи вакцини за време на третманот и до опоравување на Б-клетките.

Изложеност на obinutuzumab во матката и вакцинација на бебиња со живи вакцини.

Поради можна деплеција на Б-клетките кај бебињата на мајките кои биле изложени на Gazyva за време на бременоста, кај бебињата треба да се следи бројот на Б-клетки и вакцинацијата со живи вакцини треба да се одложи додека бројот на Б-клетките кај бебињата не се вратат во нормални граници. Безбедноста и периодот на вакцинација треба да се дискутираат со лекарот кој го води бебето (видете во делот 4.6).

### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

Не се спроведени формални студии за лек со лек интеракции, но лимитиран број на подстудии за интеракции лек со лек се изведени за комбинацијата на Gazyva со bendamustine, CHOP, fludarabine и cyclophosphamide (FC), и chlorambucil.

Не може да се исклучи ризикот од интеракции со други истовремено користени лекови.

### Фармакокинетски интеракции

Obinutuzumab не е супстрат, инхибитор или индуктор на цитохром P450 (CYP450), уридин дифосфат глукuronилтрансфераза ензими и транспортери, како P-glycoprotein. Затоа, не се очекуваат фармакокинетски интеракции со лекови кои се метаболизираат преку овие ензимски системи.

Истовременото давање на Gazyva со bendamustine, FC, chlorambucil или индивидуални компоненти на CHOP нема ефект врз нивната фармакокинетика. Покрај тоа, нема видливи ефекти на bendamustine, FC, chlorambucil или CHOP врз фармакокинетиката на Gazyva.

### Фармакодинамски интеракции

Вакцинација со живи вирусни вакцини не се препорачува за време на третманот и во тек на опоравувањето на Б-клетките поради имуносупресивниот ефект на obinutuzumab (видете во делот 4.4).



Комбинацијата на obinutuzumab со chlorambucil, bendamustine, CHOP или CVP може да го зголемат ризикот за појава на неутропенија (видете во делот 4.4).

#### **4.6 Плодност, бременост и доење**

##### Жени во репродуктивен период

Жени во репродуктивен период мора да користат ефикасна контрацепција за време на третманот и 18 месеци по третманот со Gazyva.

##### Бременост

Во една репродуктивна студија изведена кај супомолгус мајмуни нема докази за ембриофетална токсичност или тератогени ефекти, но резултирала со комплетна деплација на Б-лимфоцити кај потомството. Бројот на Б-клетки се вратил во нормални граници кај потомството, а имунолошката функција се воспоставила во рок од 6 месеци по раѓањето. Серумските концентрации на obinutuzumab кај потомството биле слични на оние видени кај мајките на 28. ден по породувањето, каде концентрациите во млекото на истиот ден биле многу ниски, што укажува дека obinutuzumab поминува преку плацентата (видете во делот 5.3). Не постојат податоци за употреба на obinutuzumab кај бремени жени. Gazyva не треба да се администрацира кај бремени жени, освен ако можната корист е поголема од потенцијалниот ризик.

Во случај на изложеност во тек на бременоста, кај бебињата може да се очекува деплација на Б-клетките поради фармаколошките својства на лекот. Треба да се размисли за одложување на вакцинацијата со живи вакцини кај бебиња родени од мајки кои биле изложени на Gazyva за време на бременоста се додека нивото на Б-клетки кај бебињата не се врати во нормални граници (видете во делот 4.4).

##### Доење

Студии кај животни покажаа дека obinutuzumab се излачува во мајчиното млеко (видете во делот 5.3).

Бидејќи човечкиот имуноглобулин G (IgG) се излачува во мајчиното млеко и потенцијалот за апсорпција и штета на бебето е непознат, жените треба да се советуваат да го прекинат доењето во тек на третманот со Gazyva и 18 месеци по последната доза на Gazyva.

##### Плодност

Не постојат специфични студии кај животни кои би го оцениле ефектот на obinutuzumab врз плодноста. Не се забележани несакани ефекти врз машки и женски репродуктивни органи во студиите за токсичност со повторувачки дози кај супомолгус мајмуни (видете во делот 5.3).

#### **4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини**

Gazyva нема или има незначително влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Реакции поврзани со инфузијата се многу честа појава во тек на првата инфузија на Gazyva, па пациентите кои имаат симптоми поврзани со инфузијата треба

да се советуваат да не возат или да не ракуваат со машини додека симптомите не се намалат.

#### 4.8 Несакани дејства

##### Преглед на безбедносниот профил

Несаканите реакции на лекот описаны во клиничките студии се идентификувани во тек на индукција, терапија на одржување и следење на индолентен не-Хочкинов лимфом (иНХЛ) вклучувајќи ФЛ; третман и следење на ХЛЛ во три регистрациони клинички студии:

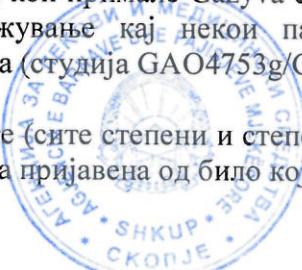
- BO21004/CLL11 (N=781): пациенти со претходно нетретирана ХЛЛ
- BO21223/GALLIUM (N=1390): пациенти со претходно нетретиран иНХЛ (86% од пациентите имале ФЛ)
- GAO4753g/GADOLIN, (N=409) пациенти со иНХЛ (81% од пациентите имале ФЛ), кај кои немало одговор од терапијата или болеста напредувала во тек на третманот или до 6 месеци по третманот со rituximab или режими на третман базирани на rituximab.

Овие студии ја истражувале комбинацијата на Gazyva со chlorambucil за ХЛЛ, и bendamustine, CHOP или CVP следено со Gazyva како терапија на одржување за иНХЛ. Студиите BO21223/GALLIUM и GAO4753g/GADOLIN вклучиле пациенти со иНХЛ вклучувајќи ФЛ. Затоа, со цел да се обезбедат сеопфатни информации за безбедноста, спроведена е анализа на несаканите реакции на лекот кај целата испитувана популација (т.е. иНХЛ), прикажани во продолжение.

Табела 7 дава преглед на несаканите реакции на лекот вклучително и тие од регистрационите студии (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM GAO4753g/GADOLIN) со повисока инциденца (разлика од  $\geq 2\%$ ) во споредба со релевантен компаратор во најмалку една регистрациона студија кај:

- пациенти со ХЛЛ кои примале Gazyva во комбинација со chlorambucil во споредба со chlorambucil како монотерапија или rituximab со chlorambucil (студија BO21004/CLL11)
- пациенти со претходно нетретиран иНХЛ кои примале Gazyva во комбинација со хемотерапија (bendamustine, CHOP, CVP) проследено со Gazyva како терапија на одржување кај пациенти кои имале одговор, во споредба со rituximab плус хемотерапија следено со терапија на одржување со rituximab кај пациенти кои имале одговор на терапијата (студија BO21223/GALLIUM)
- пациенти со иНХЛ кои немале одговор на третманот или имале прогресија на болеста во тек на или по 6 месеци од третманот со rituximab или режими на третман базирани на rituximab, кои примале Gazyva со bendamustine, следена со Gazyva во терапија на одржување кај некои пациенти, во споредба со bendamustine како монотерапија (студија GAO4753g/GADOLIN).

Во табела 7 се прикажани инциденците (сите степени и степен 3-5) со највисока стапка на секоја поединечна несакана реакција пријавена од било која од трите студии.



Фреквенциите се дефинирани како многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), неовообичаени ( $\geq 1/1.000$  до  $< 1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10.000$  до  $< 1/1.000$ ) и многу ретки ( $< 1/10.000$ ), непознати (не може да се процени од расположливите податоци). Во рамките на секоја група, несаканите реакции се презентирани по редослед на намалување на сериозноста.

#### Табеларен список на несакани реакции

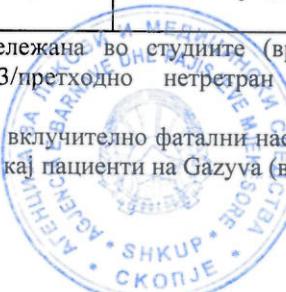
**Табела 7 Преглед на несакани реакции на лекот пријавени кај пациенти<sup>#</sup> по примање на Gazyva + хемотерапија\***

Систем орган класа Фреквенција	Сите степени Gazyva + хемотерапија* (ХЛЛ, иНХЛ) следена со терапија на одржување со Gazyva (иНХЛ)	Степени 3-5 <sup>†</sup> Gazyva + хемотерапија* (ХЛЛ, иНХЛ) следена со терапија на одржување со Gazyva (иНХЛ)
<b>Инфекции и инфестации</b>		
Многу чести	Инфекција на горен респираторен тракт, синузитис <sup>§</sup> , инфекција на уринарен тракт, пневмонија <sup>§</sup> , herpes zoster <sup>§</sup> , назофарингитис	
Чести	Орален херпес, ринитис, фарингитис, инфекција на бели дробови, грип	Инфекција на уринарен тракт, пневмонија, инфекција на бели дробови, инфекција на горен респираторен тракт, синузитис, herpes zoster
Невообичаени	Реактивација на хепатитис Ц	Назофарингитис, ринитис, грип, орален херпес
<b>Неоплазми бенигни, малигни и неодредени (вклучувајќи цисти и полипи)</b>		
Чести	Карцином на сквамозни клетки на кожата, карцином на базални клетки	Карцином на сквамозни клетки на кожата, карцином на базални клетки
<b>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</b>		
Многу чести	Неутропенија <sup>§</sup> , тромбоцитопенија, анемија, леукопенија	Неутропенија, тромбоцитопенија
Чести	Фебрилна неутропенија	Анемија, леукопенија, фебрилна неутропенија
Невообичаени	Дисиминирана интраваскуларна коагулација <sup>##</sup>	
<b>Нарушувања на метаболизмот и исхраната</b>		
Чести	Синдром на лиза на туморот, хиперурикемија, хипокалемија	Синдром на лиза на туморот, хипокалемија
Невообичаени		Хиперурикемија
<b>Психијатрски нарушувања</b>		
Многу чести	Несоница	
Чести	Депресија, анксиозност	
Невообичаени		Несоница, депресија, анксиозност
<b>Нарушувања на нервниот систем</b>		
Многу чести	Главоболка	
Невообичаени		Главоболка
Непознати	Прогресивна мултифокална	

<b>Систем орган класа</b>	<b>Сите степени</b>	<b>Степени 3-5<sup>†</sup></b>
<b>Фреквенција</b>	<b>Gazyva + хемотерапија* (ХЛЛ, иНХЛ) следена со терапија на одржување со Gazyva (иНХЛ)</b>	<b>Gazyva + хемотерапија* (ХЛЛ, иНХЛ) следена со терапија на одржување со Gazyva (иНХЛ)</b>
	леукоенцефалопатија	
<b>Срцеви заболувања</b>		
Чести	Атријална фибрилација	Атријална фибрилација
<b>Васкуларни нарушувања</b>		
Чести	Хипертензија	Хипертензија
<b>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</b>		
Многу чести	Кашлица <sup>§</sup>	
Чести	Назална конгестија, ринореа, орофарингеална болка	
Невообичаени		Кашлица, орофарингеална болка
<b>Гастроинтестинални нарушувања</b>		
Многу чести	Дијареа, запек <sup>§</sup>	
Чести	Диспепсија, хемороиди, гастроинтестинална перфорација	Дијареа
Невообичаени		Запек, хемороиди
<b>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</b>		
Многу чести	Алопеција, пруритус	
Чести	Егзем	
Невообичаени		Пруритус
<b>Нарушувања на сврзнатото ткиво и мускулно-скелетни</b>		
Многу чести	Артralгија <sup>§</sup> , болка во грбот, болка во екстремитетите	
Чести	Мускулно-скелетни болки во градите, болки во коските	Болка во екстремитетите
Невообичаени		Артralгија, болки во грбот, мускулно-скелетни болки во градите, болка во коски
<b>Бубрежни и уринарни пореметувања</b>		
Чести	Дизурија, уринарна инконтинеренција	
Невообичаени		Дизурија, уринарна инконтинеренција
<b>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација</b>		
Многу чести	Пирексија, астенија, замор	
Чести	Болка во градите	Пирексија, астенија, замор
Невообичаени		Болка во градите
<b>Испитувања</b>		
Чести	Намален број на бели крвни клетки, намален број на неутрофили, зголемена телесна тежина	Намален број на бели крвни клетки, намален број на неутрофили
<b>Повреди, труење и процедурални компликации</b>		
Многу чести	Реакции предизвикани од инфузија	Реакции предизвикани од инфузија

\*. Пријавена е само највисоката фреквенција забележана во студиите (врз основа на студиите BO21004/претходно нетретирана ХЛЛ, BO21223/претходно нетретран напреднат иНХЛ и GAO4753g/rituximab рефрактерен иНХЛ)

## Дисиминирана интраваскуларна коагулација (ДИК) вклучително фатални настани, биле пријавени во клиничките студии и постмаркетиншките истражувања кај пациенти на Gazyva (види дел 4.4)



Систем орган класа Фреквенција	Сите степени Gazyva + хемотерапија* (ХЛЛ, иНХЛ) следена со терапија на одржување со Gazyva (иНХЛ)	Степени 3-5† Gazyva + хемотерапија* (ХЛЛ, иНХЛ) следена со терапија на одржување со Gazyva (иНХЛ)
-----------------------------------	---	--

† Не биле забележани степен 5 несакани реакции со разлика од  $\geq 2\%$  меѓу третманските гранки

\* Хемотерапија: chlorambucil во ХЛЛ, bendamustine, CHOP, CVP во иНХЛ вклучувајќи ФЛ

§ Забележано истотака во тек на терапија на одржување со најмалку 2% повисока инциденца во гранката со Gazyva (BO21223)

Профилот на несакани реакции кај пациентите со ФЛ бил во согласност со вкупната популација на пациенти со иНХЛ во двете студии.

#### Опис на селектирани несакани реакции

Стапките на инциденци претставени во следните делови, ако се однесуваат на иНХЛ, се пријавени со највисока стапка на инциденца на одредена несакана реакција во било која регистрационна студија (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Студијата MO40597 била дизајнирана да го опише безбедносниот профил на скратеното време на давање на инфузијата (приближно 90 минути) започнувајќи од циклус 2, кај пациенти со претходно нетретиран FL (види дел 5.1 фармакодинамски карактеристики).

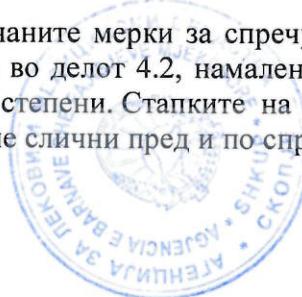
#### Реакции поврзани со инфузијата

Најчесто пријавувани симптоми ( $\geq 5\%$ ) поврзани со инфузијата биле гадење, повраќање, дијареа, главоболка, вртоглавица, замор, треска, пирексија, хипотензија, црвенило, хипертензија, тахикардија, диспнеа и дискомфорт во градите. Пријавени се и респираторни симптоми како што се бронхоспазам, иритација на грло и ларинкс, отежнато дишење (визинг), ларингеален едем и срцеви симптоми како атријална фибрилација (видете во делот 4.4).

#### Хронична лимфоцитна леукемија

Инциденцата на реакциите поврзани со инфузијата била повисока во гранката која примала Gazyva со chlorambucil наспроти гранката rituximab со chlorambucil. Инциденцата на реакциите поврзани со инфузијата била 65%, при инфузија на првите 1000 mg Gazyva (20% од пациентите со степен 3 - 4 IRR). Вкупно 7% од пациентите имале реакции поврзани со инфузијата поради што третманот со Gazyva бил прекинат. Инциденцата на реакции поврзани со инфузијата при наредните инфузии била 3% со втората доза од 1000 mg и 1% потоа. Не биле пријавени реакции поврзани со инфузијата од степен 3 - 5 по првите 1000 mg инфузии на циклус 1.

Кај пациенти кај кои се применети препорачаните мерки за спречување на реакциите поврзани со инфузијата како што е описано во делот 4.2, намалена е инциденцата на реакциите поврзани со инфузијата од сите степени. Стапките на степен 3-4 (кои се случиле кај релативно мал број пациенти) биле слични пред и по спроведените мерки за ублажување на реакцијата.



*Скратено време за давање на инфузија (SDI) кај пациенти со фоликуларен лимфом*

Во студијата MO40597 проценувајќи ја безбедноста на SDI, поголем дел од пациентите искуслие IRR од било кој степен на циклус 2 во споредба со делот од пациентите кои искуслие IRR со стандардна брзина на инфузија на циклус 2 во студијата BO21223 (10/99 [10.1%] vs. 23/529 [4.3%] соодветно; IRR припишано од страна на истражувачот за која било тераписка компонента на студијата). Немало пациенти кои искуслие IRR степен  $\geq 3$  по SDI на циклус 2 во MO40597; 3/529 (0.6%) искуслие IRR степен  $\geq 3$  на циклус 2 во студијата BO21223. IRR симптомите и знаците биле слични во двете студии.

Реакциите поврзани со инфузијата набљудувани во студијата MO40597/GAZELLE се прикажани во табела 8.

**Table 8 Студија MO40597/GAZELLE скратено време на давање на инфузија: Реакции поврзани со инфузијата<sup>a</sup> по циклуси (популација со безбедносна -евалуација)**

CTCAE Степен	C1 Севкупно (стандардна инфузија)	C1 <sup>b</sup> by day				C2 <sup>c</sup>	C3	C4	C5	C6	C7	Севкупни индукциони циклуси
		Ден 1	Ден 2 <sup>d</sup>	Ден 8	Ден 15							
Сите степени	65/113 (57.5%)	57/113 (50.4%)	4/51 (7.8%)	6/112 (5.4%)	5/111 (4.5%)	13/110 (11.8%)	9/108 (8.3%)	7/108 (6.5%)	6/107 (5.6%)	5/105 (4.8%)	2/55 (3.6%)	71/113 (62.8%)
Степен $\geq 3$	6/113 (5.3%)	5/113 (4.4%)	1/51 (2.0%)	0	0	0	0	0	1/107 (0.9%)	0	0	7/113 (6.2%)

C=циклус; CTCAE = Општи терминолошки критериуми за несакани дејства; IRR=Реакции поврзани со инфузијата

<sup>a</sup> Реакциите поврзани со инфузијата дефинирани како несакано дејство кое се појавило за време или во тек на 24 часа од завршувањето со студискиот третман и кои биле проценети според инвестигаторот дека се поврзани со било која компонента од терапијата.

<sup>b</sup> C1 последователни три инфузии со стандардна брзина на инфузија администрирани со неделни интервали

<sup>c</sup> Пациенти кои примиле инфузија со скратено време од C2 и понатаму. Деноминаторот на C2 и последователните циклуси ги претставуваат бројот на пациенти кои примиле SDI во тој циклус.

<sup>d</sup> Пациенти третирани со bendamustine на циклус 1 ден 2.

Неутропенија и инфекции

Хронична лимфоцитна леукемија

Инциденцата на неутропенија била повисока во гранката на Gazyva плус chlorambucil (41%) во споредба со rituximab плус chlorambucil со спонтано разрешување на



неутропенијата или со користење на гранулоцити-колонија стимулирачки фактори. Инциденцата на инфекцијата била 38% во гранката на Gazyva со chlorambucil и 37% во гранката на rituximab со chlorambucil (степен 3 - 5 настани пријавени кај 12% и 14%, соодветно и фатални настани пријавени кај <1% и во двете третмански гранки). Биле пријавени и случаи на пролонгирана неутропенија (2% во гранката на Gazyva со chlorambucil и 4% во гранката на rituximab со chlorambucil) и доцна неутропенија (16% во гранката на Gazyva со chlorambucil и 12% во гранката на rituximab со chlorambucil (видете во делот 4.4).

#### *Индолентен не-Хочкинов лимфом вклучувајќи фоликуларен лимфом*

Во гранката на Gazyva плус хемотерапија, инциденцата на степен 1-4 неутропенија (50%) била релативно повисока во споредба со другата компараторна гранка со зголемен ризик во тек на индукциониот период. Инциденцата на пролонгирана неутропенија и касна неутропенија бил 3% и 8%, соодветно. Инциденцата на инфекции била 81% во гранката Gazyva плус хемотерапија (со степен 3-5 настани пријавени кај 22% и фатални настани пријавени кај 3% од пациентите). Пациентите кои примале профилакса со G-CSF имале помала стапка на степен 3-5 инфекции (видете во делот 4.4).

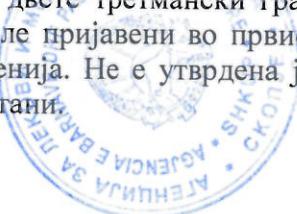
#### *Скратено време на давање на инфузија кај пациенти со фоликуларен лимфом*

Во студијата MO40597, проценувајќи ја безбедноста на SDI, неутропенија била забележана како несакано дејство кај поголем дел од пациентите, споредено со студијата BO21223 во која пациентите имале стандардно време на давање на инфузија 69/113 [61.1%] vs 247/595 [41.5%], соодветно, во текот на индукцијата). Средната вредност на бројот на неутрофили била слична во двете студии во секој временски период. Фебрилна неутропенија била пријавена во сличен број на пациенти во MO40597 и BO21223 (6/113 [5.3%] vs 31/595 [5.2%], соодветно). Инфекции б иле пријавени со помала честота во MO40597 отколку во BO21223 (45/113 [39.8%] vs 284/595 [47.7%], соодветно).

#### Тромбоцитопенија и хеморагични настани

##### *Хронична лимфоцитна леукемија*

Инциденцата на тромбоцитопенија била повисока во гранката на Gazyva со chlorambucil наспроти гранката на rituximab со chlorambucil (16% наспроти 7%) особено за време на првиот циклус. Четири проценти од пациентите третирани со Gazyva плус chlorambucil имале акутна тромбоцитопенија (која се појавила во рок од 24 часа по инфузија со Gazyva) (видете во делот 4.4). Вкупната инциденца на хеморагични настани во гранката на Gazyva била слична со гранката на rituximab. Бројот на фатални хеморагични настани бил избалансиран помеѓу двете третмански гранки; сепак, сите настани кај пациентите третирани со Gazyva биле пријавени во првиот циклус. Нема пријавени настани од степен 5 на тромбоцитопенија. Не е утврдена јасна поврзаност помеѓу тромбоцитопенијата и хеморагичните настани.



### *Индолентен не-Хочкинов лимфом вклучувајќи фоликуларен лимфом*

Инциденцата на тромбоцитопенија била 15%. Тромбоцитопенијата се јавува почесто во циклус 1 во гранката на Gazyva плус хемотерапија. Тромбоцитопенија што се јавила за време на или 24 часа по завршување на инфузијата (акутна тромбоцитопенија) почесто се забележила кај пациентите во гранката на Gazyva плус хемотерапија отколку во компараторната гранка. Инциденцата на хеморагични настани биле слични во сите третмански гранки. Хеморагичните настани и хеморагичните настани од степен 3-5 се јавиле кај 12% и 4% од пациентите, соодветно. Додека фатални хеморагични настани се јавиле кај помалку од 1% од пациентите; ниту еден од фаталните несакани дејства не се случиле во циклус 1.

### *Скратено време на инфузија кај пациенти со фоликуларен лимфом*

Во студијата MO40597, проценувајќи ја безбедноста на SDI, била пријавена тромбоцитопенија како несакано дејство кај поголем дел од пациентите во споредба со студијата BO21223 во која пациентите биле со стандардно време на давање на инфузија (21/113 [28.6%] vs 63/595 [10.6%], соодветно, во текот на индукцијата). Средната вредност на тромбоцити била слична во двете студии во секој временски период. Пријавените случаеви со тромбоцитопенија во MO40597 не биле придужени со крварења.

### Специјални популации

#### Стари лица

##### *Хронична лимфоцитна леукемија*

Во регистрациона студија BO21004/CLL11, 46% (156 од 336) од пациентите со ХЛЛ третирани со Gazyva плус chlorambucil биле на возраст од 75 години или постари (средна возраст 74 години). Овие пациенти имале посеризни несакани ефекти и несакани настани кои довеле до смрт во споредба со пациентите <75 годишна возраст.

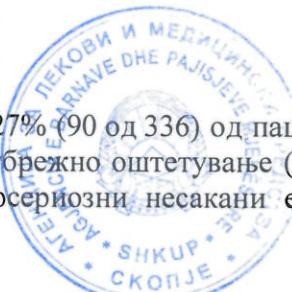
### *Индолентен не-Хочкинов лимфом вклучувајќи фоликуларен лимфом*

Во регистрационите студии (BO21223/GADOLIN, GAO4753g/GADOLIN) за иНХЛ, пациентите со 65 години и постари имале посеризни несакани реакции и несакани реакции кои воделе до повлекување на третманот или смрт наспроти пациентите на возраст <65 години.

#### Бубрежно оштетување

##### *Хронична лимфоцитна леукемија*

Во регистрационата студија BO21223/CLL11, 27% (90 од 336) од пациентите третирани со Gazyva плус chlorambucil имале умерено бубрежно оштетување (креатинин клиренс (CrCl) <50 mL/min). Овие пациенти имале посеризни несакани ефекти и несакани



настани кои воделе до смрт во споредба со пациентите со креатинин клиренс  $\geq 50$  mL/min (видете во делот 4.2, 4.4 и 5.2). Пациентите со креатинин клиренс  $<30$  mL/min биле исклучени од студијата (видете во делот 5.1).

#### *Индолентен не-Хочкинов лимфом вклучувајќи фоликуларен лимфом*

Во регистрационите студии (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) за иНХЛ, 5% (35 од 698) и 7% (14 од 204) од пациентите лекувани со Gazyva имале умерено бубрежно оштетување (креатинин клиренс  $<50$  mL/min). Овие пациенти имале посеризни несакани настани, несакани настани од степен 3 до 5 и несакани настани кои воделе до повлекување на третманот (само пациенти од студијата BO21223) во споредба со пациентите со креатинин клиренс  $\geq 50$  mL/min (видете во делот 4.2 и 5.2). Пациентите со креатинин клиренс  $<40$  mL/min биле исклучени од студиите (видете во делот 5.1).

#### Дополнителни безбедносни информации од искуство со клинички студии

##### *Влошување на претходно постоечки кардиолошки состојби*

Случаи на аритмии (како што е атријална фибрилација и тахиаритмија), ангија пекторис, акутен коронарен синдром, миокарден инфаркт и срцева слабост се појавиле кај пациенти третирани со Gazyva (видете во делот 4.4). Овие настани можат да се појават како дел од реакции поврани со инфузијата и може да бидат фатални.

##### *Лабораториски абнормалности*

Минливи покачувања на хепаталните ензими (аспартат аминотрансфераза [AST], аланин аминотрансфераза [ALT], алкална фосфатаза) биле забележани кратко време по примање на првата инфузија на Gazyva.

##### *Пријавување на сомнеж за несакани реакции*

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат сите сомнези за несакани реакции предизвикани од лекот. Со пријавување на сомнителните реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### **4.9 Предозирање**

Нема искуство со предозирање во клинички студии кај луѓе. Во клинички студии со Gazyva, биле администрирани дози од 50 mg до 2000 mg преку инфузија. Зачестеноста и интензитетот на несаканите реакции пријавени во овие студии не биле поврзани со дозата.

Пациентите кај кои е администрирана поголема доза од препорачаната, треба веднаш да се прекине или намали инфузијата и внимателно да се следат. Треба да се размисли за



потребата од континуирано следење на бројот на крвни клетки и зголемен ризик од инфекции сè додека пациентите имаат деплеција на Б-клетките.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антинеопластични агенси, моноклонални антитела, ATC<sup>2</sup> код: L01XC15

#### Механизам на дејство

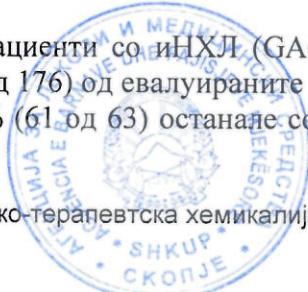
Obinutuzumab е рекомбинантно хуманизирано моноклонално тип II anti-CD20 антитело, добиено по пат на гликоинжинеринг, од изотипот IgG1. Obinutuzumab специфично се врзува за екстрацелуларниот дел од трансмембранскиот антиген CD20 кој се наоѓа на површината на не-малигните и малигните пред-Б и зрелите Б лимфоцити, но не и на хематопоетските матични клетки, про-Б клетки, нормални плазма клетки или друго нормално ткиво. Гликоинжинерингот на Fc фрагментот кај obinutuzumab резултира во поголем афинитет за FcγRIII рецепторите на имуноефекторните клетки, како што се клетките природни убијци, макрофагите и моноцитите во споредба со антитела кои не се добиени по пат на гликоинжинеринг.

Претклиничките студии покажале дека obinutuzumab предизвикува директна клеточна смрт и антитело посредувана зависна клеточна цитотоксичност (ADCC) и антитело зависна клеточна фагоцитоза (ADCP) преку ангажирање на FcγRIII позитивни имуни ефекторни клетки. Покрај тоа, *in vivo*, obinutuzumab посредува со низок степен на комплемент зависна цитотоксичност (CDC). Во споредба со тип I антителата, obinutuzumab, тип II антитело, се карактеризира со зголемена индукција на директна клеточна смрт со истовремено намалување на CDC во еквивалентна доза. Obinutuzumab, како антитело добиено по пат на гликоинжинеринг, се карактеризира со зголемена антитело зависна клеточна цитотоксичност (ADCC) и фагоцитоза (ADCP) во споредба со антителата кои не се добиени по пат на гликоинжинеринг во еквивалентна доза. Во животински модели, obinutuzumab посредува во потентна деплеција на бројот на Б-клетките и антитуморска ефикасност.

Во регистрационата клиничка студија на пациенти со ХЛЛ (BO21004/CLL11), 91% (40 од 44) од евалуираните пациенти третирани со Gazyva имале Б-клеточна деплеција (дефиниран како број на CD19+ Б клетки  $<0,07 \times 10^9/L$ ) на крај на третманот и тој број останал многу низок во тек на првите 6 месеци на следење. Опоравувањето на Б-клетките било забележано во период од 12-18 месеци на следење кај 35% (14 од 40) од пациентите без прогресија на болеста и 13% (5 од 40) со прогресија на болеста.

Во регистрациона клиничка студија на пациенти со инХЛ (GA04753/GADOLIN), на крајот на третманскиот период 97% (171 од 176) од евалуираните пациенти лекувани со Gazyva имале Б-клеточна деплеција и 97% (61 од 63) останале со деплеција во период

<sup>2</sup> The Anatomical Therapeutic Chemical (Анатомско-терапевтска хемикалија)



подолг од 6 месеци од последната доза. Обнова на Б-клетките беше забележана за време од 12-18 месеци од следењето кај 11% (5 од 46) од евалуираните пациенти.

### Клиничка ефикасност и безбедност

#### Хронична лимфоцитна леукемија

BO21004/CLL11 е фаза III, меѓународна, мултицентрична, отворена, рандомизирана, клиничка студија во 2 стадиуми и три гранки. BO21004/CLL11 ја испитува ефикасноста и безбедноста на Gazyva плус chlorambucil (G+Clb) во споредба со rituximab плус chlorambucil (R+Clb) или chlorambucil како монотерапија (Clb). Студијата била спроведувана кај пациенти со претходно нетретирана ХЛЛ со коморбидитети.

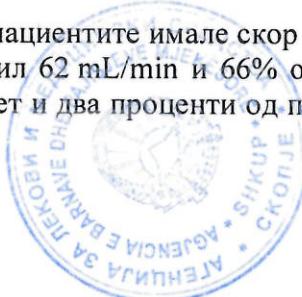
Пред вклучување во студијата, пациентите морале да имаат документирана CD20+ ХЛЛ и една или две од следниве мерки на коегзистирачка медицинска состојба: скор на коморбидитет (CIRS) поголем од 6 или намалена бубрежна функција со креатинин клиренс  $<70$  mL/min. Пациентите со неадекватна функција на црниот дроб (Национален институт за карцином - заедничка терминологија за критериуми за несакани дејства од степен 3 хепатални ензими (AST, ALT  $>5$  x над горна граница за  $>2$  недели; билирубин  $>3$  x над горна граница) и бубрежна функција (креатинин клиренс  $<30$  mL/min) биле исклучени. Биле исклучени и пациенти со еден или повеќе комплетно оштетување на орган/систем одредено според CIRS, со исклучок на оштетување на очи, уши, нос, грло и ларинкс.

Вкупно 781 пациенти биле рандомизирани 2:2:1 да примаат Gazyva со chlorambucil, rituximab со chlorambucil или chlorambucil како монотерапија. Стадиум 1a ја споредувал комбинацијата на Gazyva со chlorambucil наспроти chlorambucil како монотерапија кај 356 пациенти а стадиум 2 ја споредувала Gazyva со chlorambucil наспроти rituximab со chlorambucil кај 663 пациенти.

Кај поголемиот дел од пациенти, Gazyva бил даден интравенски како почетна доза од 1000 mg дадена на ден 1, ден 8 и ден 15 од првиот циклус на третманот. Со цел да се намали стапката на реакции поврзани со инфузијата кај пациентите, било спроведено дополнување и 140 пациенти ја примиле првата доза на Gazyva во тек на 2 дена (ден 1 [100 mg] и ден 2 [900 mg]) (видете во делот 4.2 и 4.4). За секој нареден циклус на третман (цикли 2 до 6), пациентите примале Gazyva 1000 mg само на ден 1. Лекот chlorambucil се земал перорално во доза од 0,5 mg/kg/телесна тежина на ден 1 и ден 15 во тек на сите циклуси на третман (1 до 6).

Демографските податоци и основните карактеристики биле добро избалансирали помеѓу третманските гранки. Поголемиот дел од пациентите биле белци (95%) и мажи (61%). Средната возраст била 73 години, при што 44% од нив биле на возраст од 75 години или постари. На почетокот, 22% од пациентите имале Binet стадиум A, 42% имале Binet стадиум B, а 36% имале Binet стадиум C.

Средниот скор за коморбидитет бил 8 и 76% од пациентите имале скор за коморбидитет над 6. Средниот проценет креатинин клиренс бил 62 mL/min и 66% од сите пациенти имале креатинин клиренс  $<70$  mL/min. Четириесет и два процента од пациентите имале



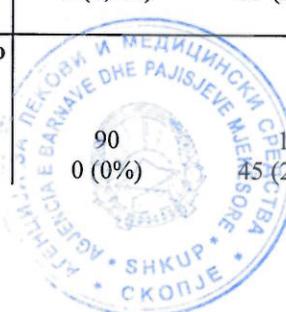
креатинин клиренс <70 mL/min и скор за коморбидитет повеќе од 6. Триесет и четири проценти од пациентите биле вклучени во студијата само според резултатите за коморбидитет, а 23% од пациентите имале само нарушена бубрежна функција.

Најчесто пријавувани коегзистирачки медицински состојби (со користење на пресечна точка од 30% или повеќе), во системите за MedDRA телесни системи биле: васкуларни нарушувања (73%), срцеви заболувања (46%), гастроинтестинални нарушувања (38%), нарушувања на метаболизмот и исхраната (40%), бубрежни и уринарни нарушувања (38%), мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво (33%).

Резултати за ефикасност кај пациенти со претходно нетретиран ХЛЛ се сумирани во табела 9. Kaplan-Meier крива за преживување без прогресија на болеста (ПБП) и вкупното преживување (ВП) се прикажани на сликите 1-4.

**Табела 9 Краток преглед на ефикасноста од студијата BO21004/CLL11**

	Стадиум 1a		Стадиум 2	
	Chlorambucil N=118	Gazyva + chlorambucil N=238	Rituximab + chlorambucil N=330	Gazyva + chlorambucil N=333
<b>22,8 месеци просечно време на набљудување<sup>g</sup></b>		<b>18,7 месеци просечно време на набљудување<sup>g</sup></b>		
<b>Примарна крајна цел</b>				
ПБП проценето од страна на истражувач (PFS-INV) <sup>a</sup>				
Број (%) на пациенти со настан	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Просечно време до настан (месеци)	11,1	26,7	15,2	26,7
Однос на ризик (95% CI)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p-вредност (Log-rank тест, стратификуван <sup>b</sup> )		< 0,0001		< 0,0001
<b>Клучни секундарни крајни цели</b>				
ПБП проценето од страна на IRC (ПБП-IRC)				
Број (%) на пациенти со настан	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Просечно времетраење на ПБП (месеци)	11,2	27,2	14,9	26,7
Однос на ризик (95% CI)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p-вредност (log-rank тест, стратификуван <sup>b</sup> )		< 0,0001		< 0,0001
<b>Стапка на одговор на крај на третман</b>				
Број на пациенти вклучени во анализата со одговор (%)	118 37 (31,4%)	238 184 (77,3%)	329 214 (65,0%)	333 261 (78,4%)
без одговор (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Разлика во стапката на одговор (95% CI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p-вредност (Хи-квадрат тест)		<0,0001		0,0001
Број на пациенти со комплетен одговор (%)	0 (0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
<b>Молекуларна ремисија по завршување на третманот<sup>d</sup></b>				
Број на пациенти вклучени во анализата	90 0 (0%)	168 45 (26,8%)	244 6 (2,5%)	239 61 (25,5%)
MRD негативни <sup>d</sup> (%)				



	Стадиум 1а		Стадиум 2	
	Chlorambucil N=118	Gazyva + chlorambucil N=238	Rituximab + chlorambucil N=330	Gazyva + chlorambucil N=333
	<b>22,8</b> месеци просечно време на набљудување <sup>g</sup>		<b>18,7</b> месеци просечно време на набљудување <sup>g</sup>	
MRD позитивни <sup>f</sup> (%) Разлика во стапките на MRD, (95% CI)	90 (100%) 26,79 [19,5; 34,1]	123 (73,2%) 23,06 [17,0; 29,1]	238 (97,5%) 23,06 [17,0; 29,1]	178 (74,5%) 0,43 [0,34; 0,54]
<b>Преживување без настан</b> Број (%) на пациенти со настан Средно време до настан (месеци) Однос на ризик (95% CI) р-вредност (Log-rank тест, стратификуван <sup>b</sup> )	103 (87,3%) 10,8 0,19 [0,14; 0,25]	104 (43,7%) 26,1  < 0,0001	208 (63,0%) 14,3 0,43 [0,34; 0,54]	118 (35,4%) 26,1  < 0,0001
<b>Време до потреба за нов антилеукемиски третман</b> Број (%) на пациенти со настан Просечно време до настан (месеци) Однос на ризик (95% CI) р-вредност (Log-rank тест, стратификуван <sup>b</sup> )	65 (55,1%) 14,8 0,24 [0,16; 0,35]	51 (21,4%) NR  < 0,0001	86 (26,1%) 30,8 0,59 [0,42; 0,82]	55 (16,5%) NR  < 0,0018
<b>Вкупно преживување</b> Број (%) на пациенти со настан Средно време до настан (месеци) Однос на ризик (95% CI) р-вредност (Log rankтест, стратификуван <sup>b</sup> )	57 (48,3%) 66,7 0,68 [0,49; 0,94]	93 (39,1%) NR  0,0196	147 (44,5%) 73,1 0,76 [0,60; 0,97]	121 (36,3%) NR  0,0245

IRC: Комитет за независна ревизија; ПБП: преживување без прогресија на болеста; HR: однос на ризици; CI: Интервал на доверба, MRD: minimal residual disease, NR= not reached

<sup>a</sup> дефинирано како време од рандомизирањето до првото појавување на прогресија, релапс или смрт од било која причина оценето од страна на истражувачот

<sup>b</sup> групирани според Binet стадиум на почетокот

<sup>c</sup> вклучува 11 пациенти во гранката G+Clb со комплетен одговор со некомплетно опоравување на коскена срцевина

<sup>d</sup> крв и коскената срцевина во комбинација

<sup>e</sup> MRD негативност дефинирана како резултат под 0,0001

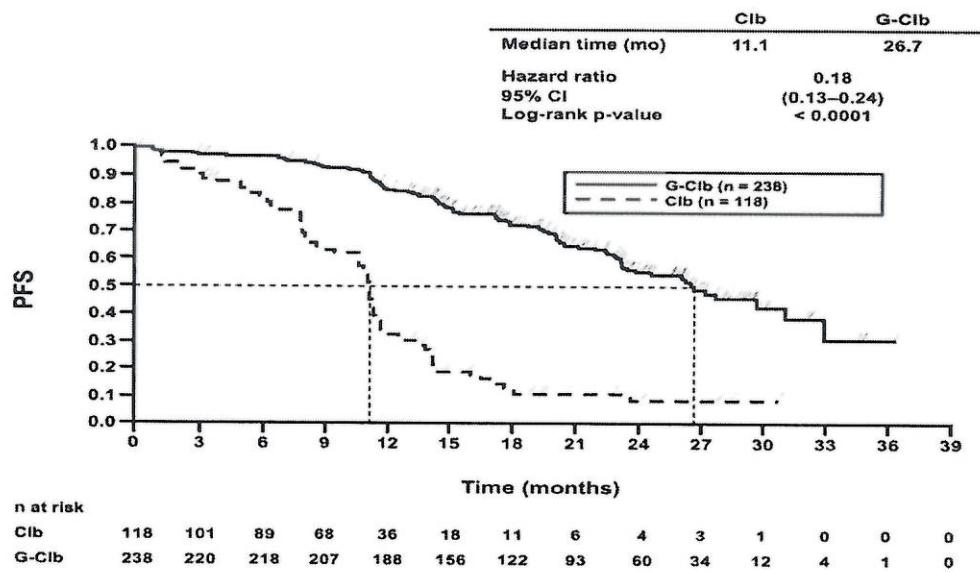
<sup>f</sup> Ги вклучува MRD позитивните пациенти и пациентите кај кои имало влошување или умреле пред завршување на третманот

<sup>g</sup> Средното време на следење за податоците за вкупно преживување (ВП) одговараат на 62,5 месеци средно време на следење во стадиум 1а и до 59,4 месеци средно време на следење во стадиум 2.

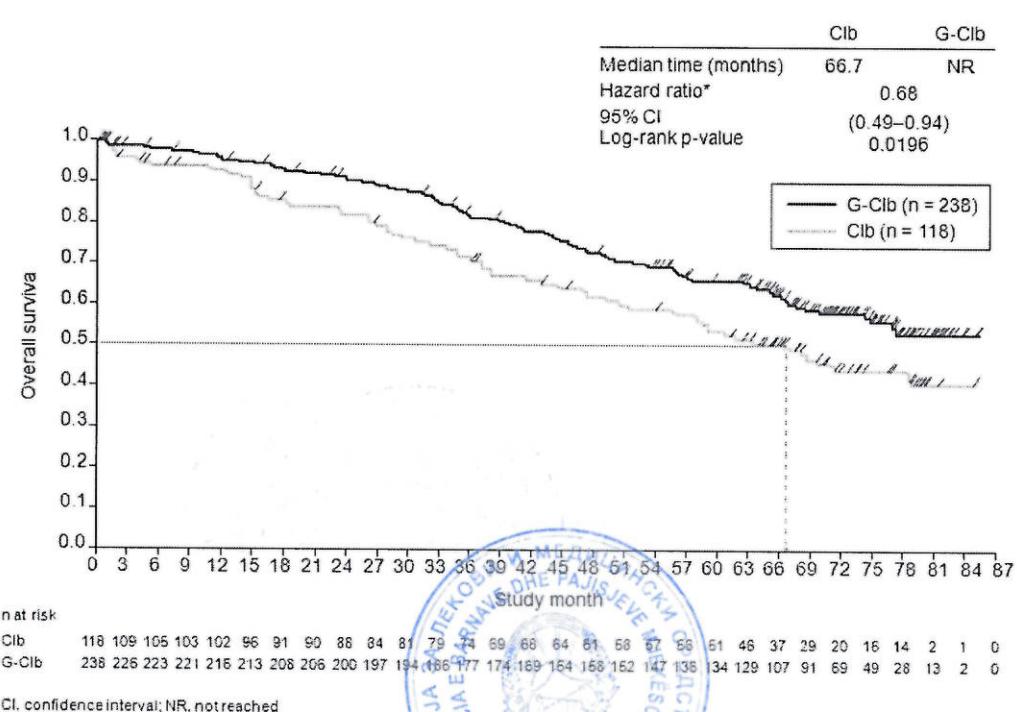
### Резултати од анализа на подгрупа

Резултатите од анализата на подгрупа за преживување без прогресија (ПБП) (т.е. пол, возраст, Binet стадиум, креатинин клиренс, CIRS скор, beta2-microglobulin, IgVH статус, хромозомски абнормалности, број на лимфоцити на почеток) биле во согласност со резултатите кај Intent-to-Treat популацијата. Ризикот од прогресија на болеста или смрт е намален во гранката G+Clb во споредба со R+Clb и Clb во сите подгрупи, освен во подгрупата на пациенти со делеција 17p. Во мала подгрупа на пациенти со делеција 17p, бил забележан позитивен тренд во споредба со Clb (HR=0,42, p=0,0892); не е забележан бенефит во споредба со R+Clb. За подгрупите, намалување на ризикот од прогресија на болеста или смрт бил во опсег од 92% до 58% за G+Clb наспроти Clb и 72% до 29% за G+Clb наспроти R+Clb.

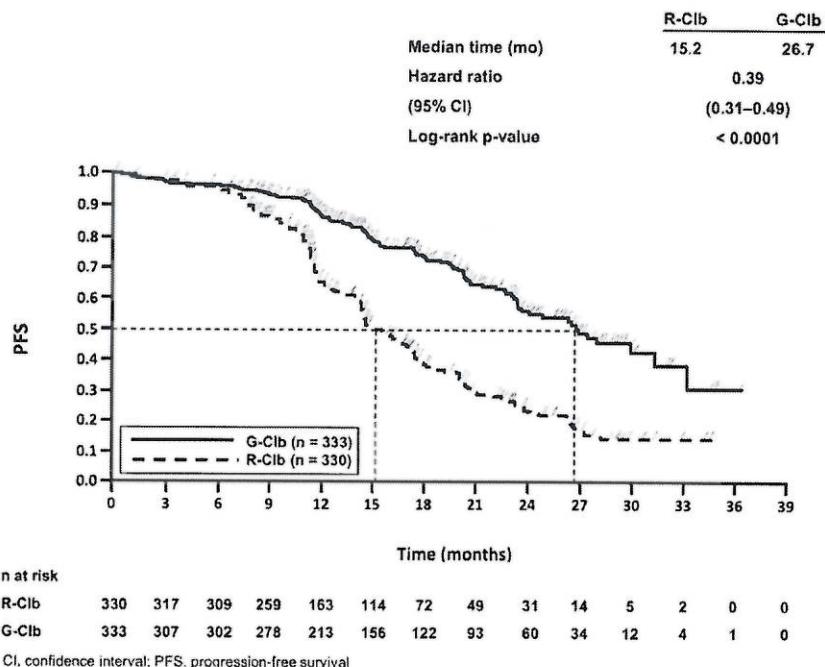
**Слика 1.** Kaplan-Meier крива на ПБП на болеста проценета од страна на истражувачот - стадиум 1а кај пациенти со ХЛЛ (студија BO21004/CLL11)



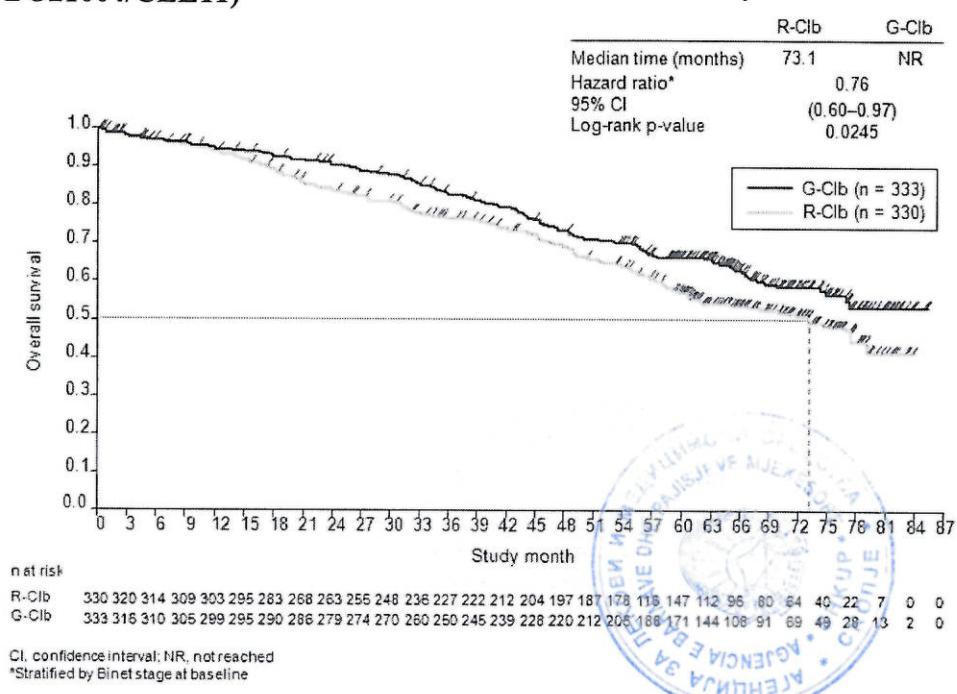
**Слика 2.** Kaplan-Meier крива на ВП - стадиум 1а кај пациенти со ХЛЛ (студија BO21004/CLL11)



**Слика 3. Kaplan-Meier крива на ПБП на болеста проценето од страна на истражувачот - стадиум 2 кај пациенти со ХЛЛ (студија BO21004/CLL11)**



**Слика 4. Kaplan-Meier крива на ВП од стадиум 2 кај пациенти со ХЛЛ (студија BO21004/CLL11)**



### *Квалитет на живот*

Во прашалниците QLQC30 и QLQ-CLL-16 спроведени во тек на периодот на третман, не била забележана значителна разлика во било која од суб-скалите. Податоците за време на следење, особено за гранката само со chlorambucil се ограничени. Сепак до сега, нема идентификувани значајни разлики во квалитетот на живот на пациентите во тек на периодот на следење.

Проценките поврзани со квалитетот на животот, специфични за замор во тек на периодот на третман, не покажале статистички значајна разлика која укажува дека додавањето на Gazyva на режимот со chlorambucil не ја зголемува појавата на замор кај пациентите.

### Фоликуларен лимфом

#### Претходно нетретиран фоликуларен лимфом (студија BO21223/GALLIUM)

Во фаза III, отворена, мултицентрична, рандомизирана клиничка студија (BO21223/GALLIUM), биле испитувани 1202 пациенти со претходно нетретиран стадиум I-За напреднат (стадиум II bulky disease, стадиум III/IV) ФЛ. Пациентите со ФЛ стадиум 3b биле исклучени од студијата. Пациентите биле рандомизирани на 1:1 да примаат или Gazyva (n=601 пациент) или rituximab (n=601 пациенти) во комбинација со хемотерапија (bendamustine, CHOP или CVP), следено со терапија на одржување со Gazyva или rituximab кај пациентите кои постигнале комплетен или парцијален одговор.

Лекот Gazyva била даван преку интравенска инфузија во доза од 1000 mg на Ден 1, 8 и 15 од циклус 1, и на Ден 1 на сите следни циклуси. Вкупно шест циклуси на Gazyva (на секои 28 дена) биле давани во комбинација со шест циклуси на bendamustine, а вкупно осум циклуси на Gazyva (на секои 21 ден) биле давани во комбинација со шест циклуси на CHOP или осум циклуси на CVP. Лекот Gazyva бил администриран пред хемотерапијата. Bendamustine се давал интравенски на Ден 1 и Ден 2 за сите циклуси на третман (циклус 1-6) во доза од  $90 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  кога се дава во комбинација со Gazyva. Дадено било стандардно дозирање на CHOP и CVP. После циклусите 6-8, во комбинација со хемотерапија, пациентите кои имале одговор на терапијата примале само Gazyva како терапија на одржување на секои 2 месеци до прогресија на болеста или до 2 години.

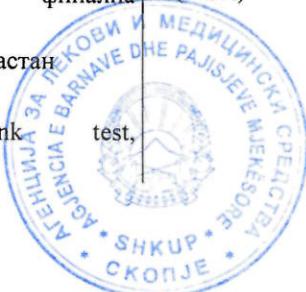
Демографските податоци и почетните карактеристики на пациентите биле добро избалансирали помеѓу третманските грани; средна возраст била 59 години, 81% биле белци, 53% биле жени, 79% имале FLIPI резултат  $\geq 2$  и 7% имале стадиум II (bulky), 35% имале стадиум III, а 57% имале стадиум IV, 44% имале bulky disease ( $> 7 \text{ cm}$ ), 34% имале најмалку еден Б-симптом пред почеток на терапија, а 97% имале ECOG перформанс статус 0-1 на почетокот. Педесет и седум проценти примиле bendamustine, 33% примиле CHOP, а 10% примиле CVP како хемотерапија.

Резултатите од ефикасноста кај пациенти со претходно нетретиран ФЛ се сумирани во табела 10. Кривите на Kaplan-Meier за преживување без прогресија на болеста (ПБП) се прикажани на слика 5.

**Табела 10 Резиме на ефикасноста кај пациенти со претходно нелекуван ФЛ од студијата BO21223/GALLIUM**

	Rituximab + хемотерапија следено со терапија на одржување со rituximab N=601	Gazyva + хемотерапија следено со терапија на одржување со Gazyva N=601
<b>Примарна крајна цел</b>		
Преживување без прогресија на болеста според Истражувачот <sup>§</sup> (PFS-INV)		
Примарна анализа		
Број (%) на пациенти со настан	144 (24,0%)	101 (16,8%)
HR [95% CI]	0,66 [0,51, 0,85]	
p-value (Log-Rank тест, стратифицирано*)	0,0012	
3 годишна проценка на ПБП (%) [95% CI]	73,3 [68,8, 77,2]	80,0 [75,9, 83,6]
<b>PFS-INV финална анализа<sup> §§</sup></b>	244 (40.6%)	206 (34.3%)
Број на пациенти(%) со настан	0.77 [0.64, 0.93]	
HR [95% CI]	0.0055	
p-вредност (Log-Rank test, стратифициран*)	75.5	82.4
3 годишен PFS проценет [%] [95% CI]	[71.8, 78.9]	[79.0, 85.3]
7 годишен PFS проценет [%] [95% CI]	55.7 [51.3, 59.9]	63.4 [59.0, 67.4]
<b>Клучни крајни цели</b>		
Преживување без прогресија на болеста според IRC (PFS-IRC)		
Примарна анализа		
Број (%) на пациенти со настан	125 (20,8%)	93 (15,5%)
HR [95% CI]	0,71 [0,54, 0,93]	
p-value (Log-Rank тест, стратифициран*)	0,0138	
Време до следен анти-лимфома третман <sup>#</sup>		

	Rituximab + хемотерапија следено со терапија на одржување со rituximab N=601	Gazyva + хемотерапија следено со терапија на одржување со Gazyva N=601
Примарна анализа Број (%) на пациенти со настан HR [95% CI]	111 (18,5%)  0,68 [0,51, 0,91]  0,0094	80 (13,3%)
p-value (Log-Rank тест, стратифициран*)		
<b>Вкупно преживување<sup>#</sup></b>  Примарна анализа Број (%) на пациенти со настан HR [95% CI]	46 (7,7%)  0,75 [0,49, 1,17] <sup>†</sup>  0,21 <sup>†</sup>	35 (5,8%)
p-value (Log-Rank тест, стратифициран*)  Севкупно преживување, финална анализа <sup>§§</sup>  No. (%) на пациенти со настан HR [95% CI]  р-вредност (Log-Rank test, стратифициран*)	86 (14.3%)  0.86 [0.63, 1.18]  0.36	76 (12.6%)



	Rituximab + хемотерапија следено со терапија на одржување со rituximab N=601	Gazyva + хемотерапија следено со терапија на одржување со Gazyva N=601
<b>Стапка на вкупен одговор** на крај на индукција <sup>‡</sup> (INV-assessed, CT) <sup>#</sup></b>		
Примарна анализа		
Пациенти кои одговориле на терапија (%) (КО, ПО)	522 (86,9%)	532 (88,5%)
Разлика во стапка на одговор (%) [95% CI]	1,7% [-2,1%, 5,5%]	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel тест)	0,33	
Комплетен одговор (КО)	143 (23,8%)	117 (19,5%)
Парцијален одговор (ПО)	379 (63,1%)	415 (69,1%)

IRC: Independent Review Committee; ПБП: преживување без прогресија на болеста; HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval; КО: комплетен одговор; ПО: парцијален одговор.

\* Фактори за стратификација биле режимот на хемотерапија, FLIPI ризик група за фоликуларен лимфом, географски регион

§ Ниво на значајност при оваа привремена анализа на ефикасноста: /примарна анализа: 0.012, датум на пресек на податоци 31 01 2016, средно време на опсервација 34/35 месеци

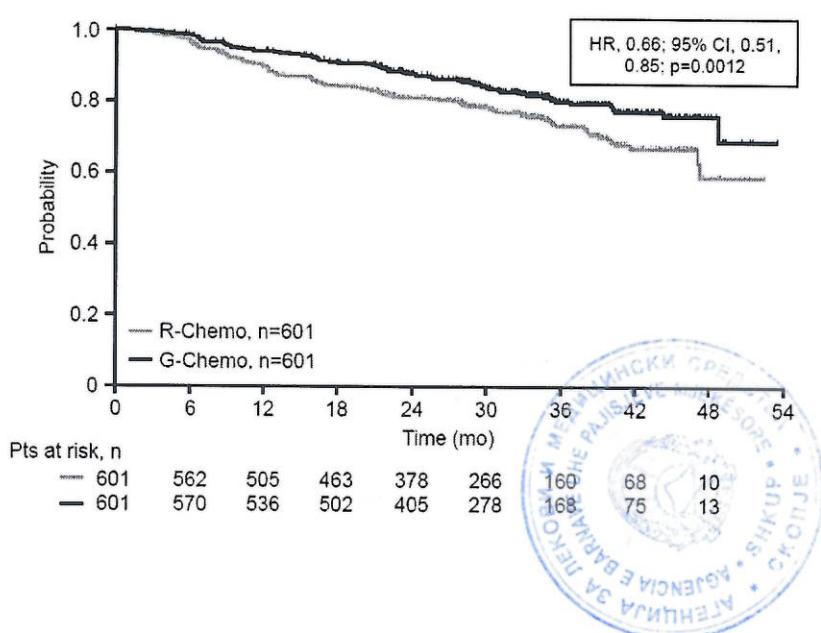
§§ Финалана анализа, датум на пресек на податоци 30. 07. 2021, средно време на опсервација 94 месеци<sup>¶</sup>  
Податоците не се сеуште доволни, медианата не е постигната во времето на правење на анализата

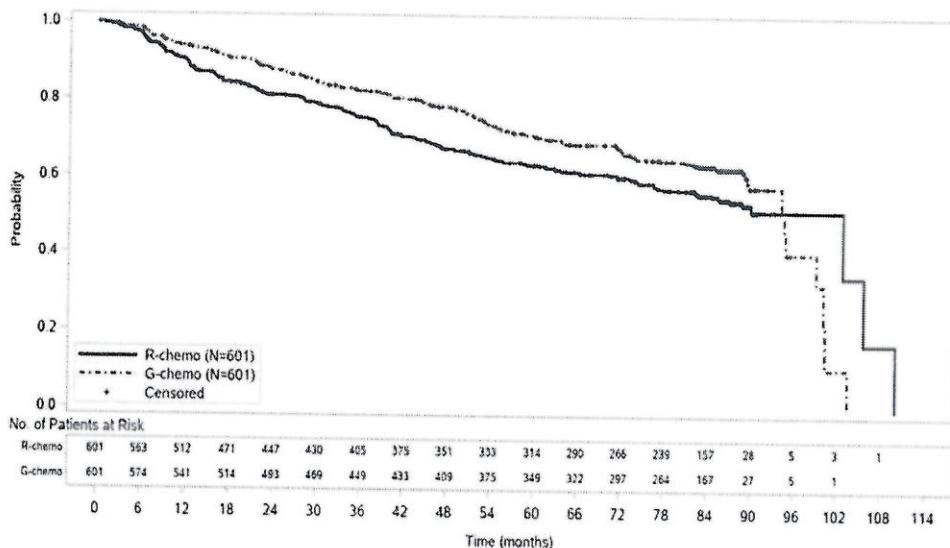
# не е приспособена за разновидност

\*\* Проценето според модифицирани Cheson 2007 критериуми

<sup>‡</sup> Крај на индукција = крај на индукциона фаза, не вклучува одржување со монотерапија

**Слика 5 Кривата на Kaplan-Meier за преживување без прогресија на болеста кај пациенти со претходно нетретиран ФЛ (студија BO21223/GALLIUM), финална анализа\***





R-Chemo: Rituximab plus chemotherapy, G-Chemo: Gazyvaro plus chemotherapy, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

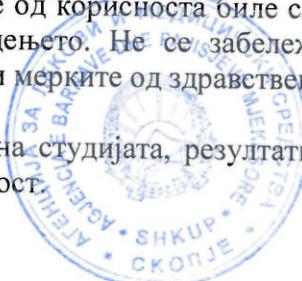
### Резултати од анализа на подгрупа

Резултатите од анализата на подгрупа (неприспособена за разновидност) биле, генерално, во склад со резултатите видени кај пациентите со ФЛ, поддржувајќи ја валидноста на резултатите во целост (примарна анализа, датум на пресек на податоци 31 Јануари 2016). Евалуирани се следните подгрупи IPI, FLIPI, bulky disease, Б-симптоми на почеток, Ann Arbor стадиум и ECOG на почеток. Кај пациенти со FLIPI резултат 0-1 (низок ризик), не е забележана разлика помеѓу Gazyva плус хемотерапија и rituximab плус хемотерапија (ПБП според INV HR 1,17 (95% CI 0,63, 2,19, 40 ПБП настани). Оваа подгрупа ги содржи 21% (253/1202) од ФЛ ITT популацијата (n=1202) кои искусли 16,3% (40/245) од ПБП настаниите. Исто така, анализите на експлоративните подгрупи на ПБП во режимите на хемотерапија (bendamustine, CHOP и CVP) биле во согласност со оние видени кај пациентите кои примале Gazyva плус хемотерапија. Забележаните HR во подгрупите според режимот на хемотерапија биле следни; CHOP (n=398): HR 0,77 (95% CI: 0,50, 1,20), CVP (n=118): HR 0,63 (95% CI: 0,32, 1,21) и bendamustine (n=686): HR 0,61 (95% CI: 0,43, 0,86).

### Исходи пријавени од пациенти

Врз основа на прашалникот FACT-Lymph изведен за време на третманот и фазата на следење, пациентите во двете третмански граници доживеале клинички значајни подобрувања кај симптомите поврзани со лимфомот, како што е дефинирано со зголемување на  $\geq 3$  поени од почетното ниво во Lymphoma subscale, зголемување од  $\geq 6$  од почетното ниво во FACT Lym TOI и  $\geq 7$  поени пораст од почетното ниво во FACT Lym Total score. EQ-5D резултатите од корисноста биле слични на почетокот, за време на третманот и за време на следењето. Не се забележани значајни разлики меѓу третманските граници во HRQOL или мерките од здравствениот статус.

Поради отворениот тип на дизајн на студијата, резултатите пријавени од пациентите треба да се толкуваат со претпазливост.



Пациентите со фоликуларен лимфом кои немале одговор на терапијата или имале прогресија на болеста во текот на или до 6 месеци по третманот со rituximab или режим базиран на rituximab (студија GAO4753g/GADOLIN).

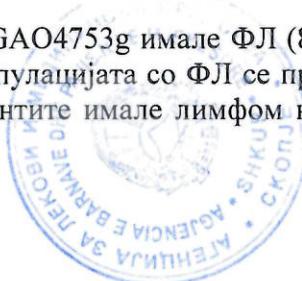
Во фаза III, отворена, мултицентрична, рандомизирана клиничка студија (GAO4753g/GADOLIN), биле испитувани 396 пациенти со иНХЛ кои немале одговор за време на третманот или кај кои болеста напредувала во рок од 6 месеци од денот на последната доза на rituximab или rituximab базирани режими (вклучувајќи rituximab монотерапија, како дел од индукција или терапија на одржување). Пациентите биле рандомизирани 1:1 да примаат или bendamustine (B) како монотерапија ( $n=202$ ) или Gazyva во комбинација со bendamustine (G+B) ( $n=194$ ) во тек на 6 циклуси, секој во траење од 28 дена. Пациентите во G+B гранката кои немале прогресија на болеста (т.е. пациенти со комплетен одговор, парцијален одговор или стабилна болест на крајот на индукција продолжиле да примаат терапија на одржување со Gazyva еднаш на секои два месеци, две години или до прогресија на болеста (кое и да настапи прво). Пациентите биле групирани според регионот, иНХЛ подтипот (фоликуларен наспроти не-фоликуларен), rituximab-рефракторен тип (без разлика дали биле рефракторни на rituximab монотерапија или rituximab во комбинација со хемотерапија) и според бројот на претходно примени терапии ( $\leq 2$  наспроти  $> 2$ ).

Демографските податоци и појдовните карактеристики биле добро избалансирали помеѓу третманските гранки (средна возраст 63 години, поголемиот дел биле белци [88%] и мажи [58%]). Поголемиот дел од пациентите имале фоликуларен лимфом (81%). Средното време од првичната дијагноза било 3 години и среден број на претходно примени терапии е 2 (во опсег од 1 до 10); 44% од пациентите примиле 1 претходна терапија и 34% од пациентите примиле 2 претходни терапии.

Лекот Gazyva бил администраторан во интравенска инфузија, во доза од 1000 mg на Ден 1, Ден 8 и Ден 15 од циклус 1, на Ден 1 на циклуси 2-6, како и кај пациенти кои немале прогресија на болеста, еднаш на секои два месеци во тек на две години или до прогресија на болеста (кое и да настапи прво). Bendamustine бил администраторан интравенски на Ден 1 и Ден 2 за сите циклуси на третман (циклуси 1-6)  $90 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  кога се давал во комбинација со Gazyva или  $120 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  кога се давал како монотерапија. 79,4% од пациентите третирани со G+B, ги примиле сите шест циклуси на третман во споредба со 66,7% од пациентите во гранката со B.

Примарната анализа врз основа на независна процена на комитетот за ревизија (IRC) покажала статистички значајно (45%) намалување на ризикот од прогресија на болеста или смрт, кај пациенти со иНХЛ кои примале G+B следено со терапија на одржување со Gazyva, во споредба со пациенти кои примале само bendamustine. Намалувањето на ризикот од прогресија на болеста или смрт кај пациентите со иНХЛ е следено од групата на пациенти со ФЛ.

Поголемиот дел од пациентите во студијата GAO4753g имале ФЛ (81,1%). Резултатите за ефикасноста од примарната анализа кај популацијата со ФЛ се прикажани во табела 11, како и во сликите 6 и 8. 11,6% од пациентите имале лимфом на маргинална зона



(MZL) и 7,1% имале лимфом со мали лимфоцити (SLL). Во популацијата без ФЛ соодносот на ризик (HR) за IRC-проценето ПБП беше 0,94 [95% CI: 0,49, 1,90]. Дефинитивни заклучоци за ефикасноста не можат да се извлечат и од субпопулациите на пациенти со лимфом на MZL и SLL.

За време на финалната анализа, средното време на следење била 45,9 месеци (опсег: 0-100,9 месеци) за пациенти со ФЛ во групата В и 57,3 месеци (опсег: 0,4-97,6 месеци) за пациенти во G+B групата, што претставува дополнителен 25,6 месец и 35,2 месеци од средното следење во В и G+B групите, соодветно, од примарната анализа. При финалната анализа само мерките за исход проценети од истражувачот биле пријавени поради тоа што проценката на Комитетот за независна проценка (IRC) не продолжила. Секупно, истражувачот ги проценил резултатите за ефикасност кои биле во согласност со она е забележано во примарната анализа. Вкупното преживување (ВП) кај пациенти со ФЛ било стабилно со подолго следење (видете Слика 7); HR за ризикот од смртност беше 0,71 (95%CI: 0,51, 0,98).

**Табела 11. Резиме на примарна анализа за ефикасноста кај пациенти со ФЛ<sup>#</sup> од GAO4753g/GADOLIN студија**

	Bendamustine N=166	Gazyva + bendamustine проследено со терапија на одржување со Gazyva N=155
	Просечно време на набљудување: 20 месеци	Просечно време на набљудување: 22 месеци
<b>Примарна крајна цел кај популацијата со ФЛ</b> <b>ПБП оценуван од страна на IRC</b> Број (%) на пациенти со настан Просечно време до настан (месеци, 95% CI) HR (95% CI) р-вредност (Log-rank тест, стратификуван*)	90 (54,2%) 13,8 (11,4, 16,2) 0,48 (0,34, 0,68) < 0,0001	54 (34,8%) NR (22,5, -) 0,48 (0,35, 0,67) < 0,0001
<b>Секундарни крајни цели</b> <b>ПБП оценето според истражувачот</b> Број (%) на пациенти со настан Просечно време до настан (месеци, 95% CI) HR (95% CI) р-вредност (Log-rank тест, стратификуван*)	102 (61,4%) 13,7 (11,0, 15,5) 0,48 (0,35, 0,67) < 0,0001	62 (40,0%) 29,2 (17,5, -) 0,48 (0,35, 0,67) < 0,0001
<b>Најдобар вкупен одговор според проценка на IRC§</b> Број на пациенти вклучени во анализата Со одговор (%) (CR/PR) Разлика во стапката на одговор (95% CI) р-вредност (Cochran-Mantel-Haenszel тест) Комплетен одговор (%) Парцијален одговор (%) Стабилна болест (%)	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%) 24 (15,7%) 98 (64,1%) 13 (8,5%)
<b>Времетраење на одговорот според проценка на IRC</b> Број на пациенти вклучени во анализата	127	122



	Bendamustine N=166	Gazyva + bendamustine проследено со терапија на одржување со Gazyva N=155
	Просечно време на набљудување: 20 месеци	Просечно време на набљудување: 22 месеци
Број (%) на пациенти со настан Просечно времетраење (месеци) на одговорот (95% CI) HR (95% CI)	74 (58,3%) 11,9 (8,8, 13,6) 0,36 (0,24, 0,54)	36 (29,5%) NR (25,4, -) 0,36 (0,24, 0,54)
Вкупно преживување (сеуште не достигнато) Број (%) на пациенти со настан Средно време до настан (месеци) HR (95% CI) p-вредност (Log-rank тест, стратификуван*)	36 (21,7%) NR 0,71 ( 0,43, 1,19) 0,1976	25 (16,1%) NR 0,71 ( 0,43, 1,19)

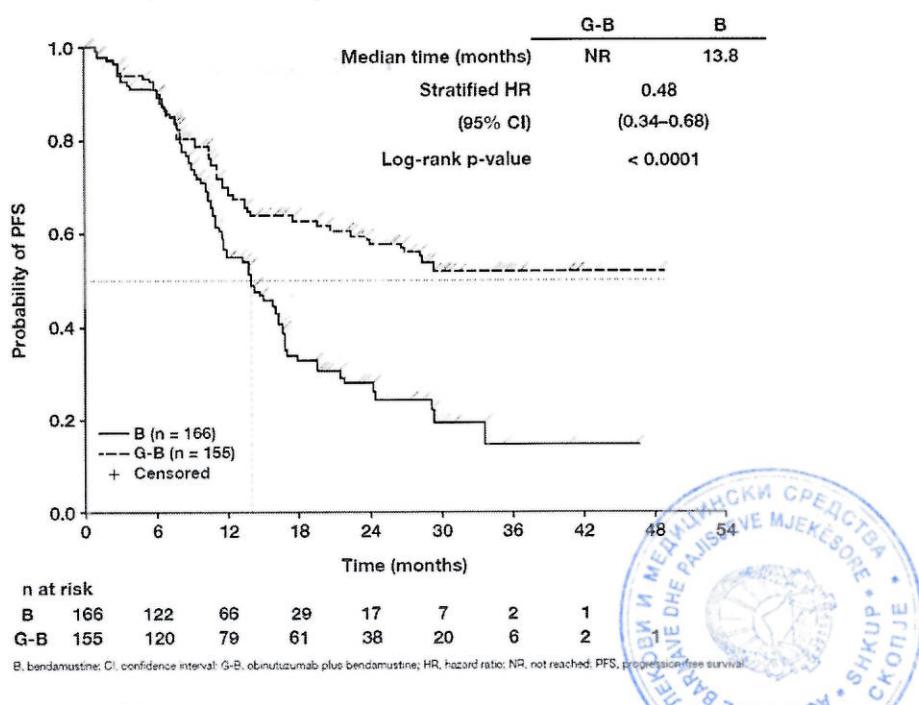
IRC: Комисија за независна ревизија; ПБП: преживување без прогресија на болеста; HR: однос на ризик; CI: Интервали на доверба, NR = не е достигнато

# Пациенти со ФЛ кои немале одговор на третманот или имале прогресија во тек на или до 6 месеци после третман со rituximab или режими базирани на rituximab

\*Фактори на стратификација за анализа – рефракторен тип (rituximab монотерапија наспроти rituximab + хемотерапија) и претходна терапија ( $\leq 2$  наспроти  $\geq 2$ ). Фоликуларен наспроти не-фоликуларен исто така бил фактор за стратификација во студијата, но не може да се примени во анализата на подгрупата на пациенти со ФЛ.

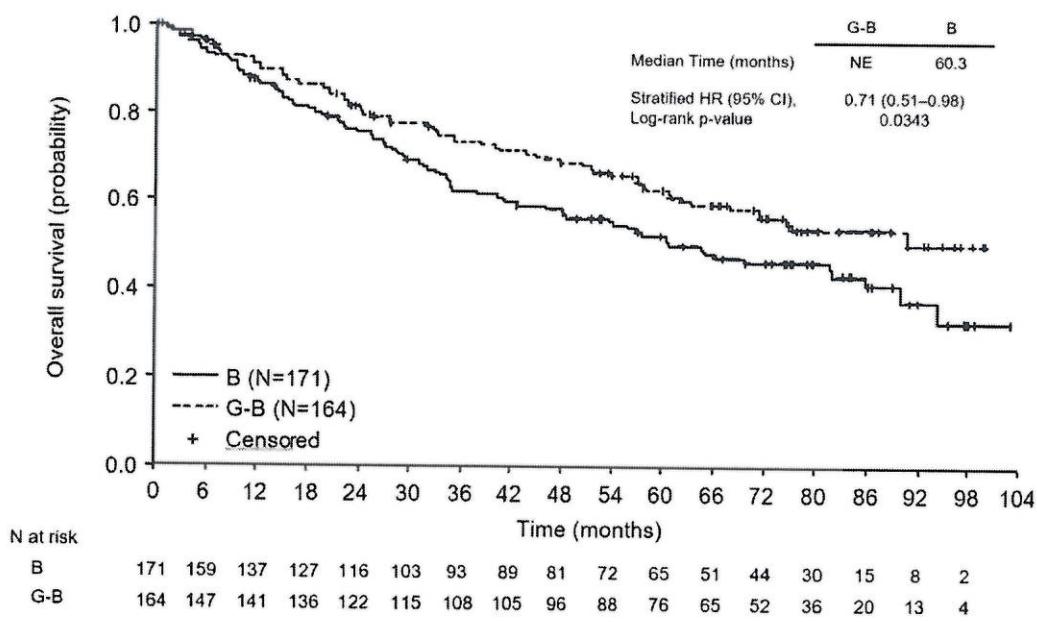
§ Најдобар одговор во рок од 12 месеци од почеток на третманот

**Слика 6. Kaplan-Meier крила на ПБП оценета според IRC кај пациенти со ФЛ<sup>#</sup> (студија GAO4753g/GADOLIN)**



# Пациенти со ФЛ кои немале одговор на третманот или имале прогресија во тек на или до 6 месеци после третман со rituximab или режими базирани на rituximab

**Слика 7. Kaplan-Meier крива на вкупно преживување кај пациенти со ФЛ на финална анализа(студија GAO4753g/GADOLIN)**

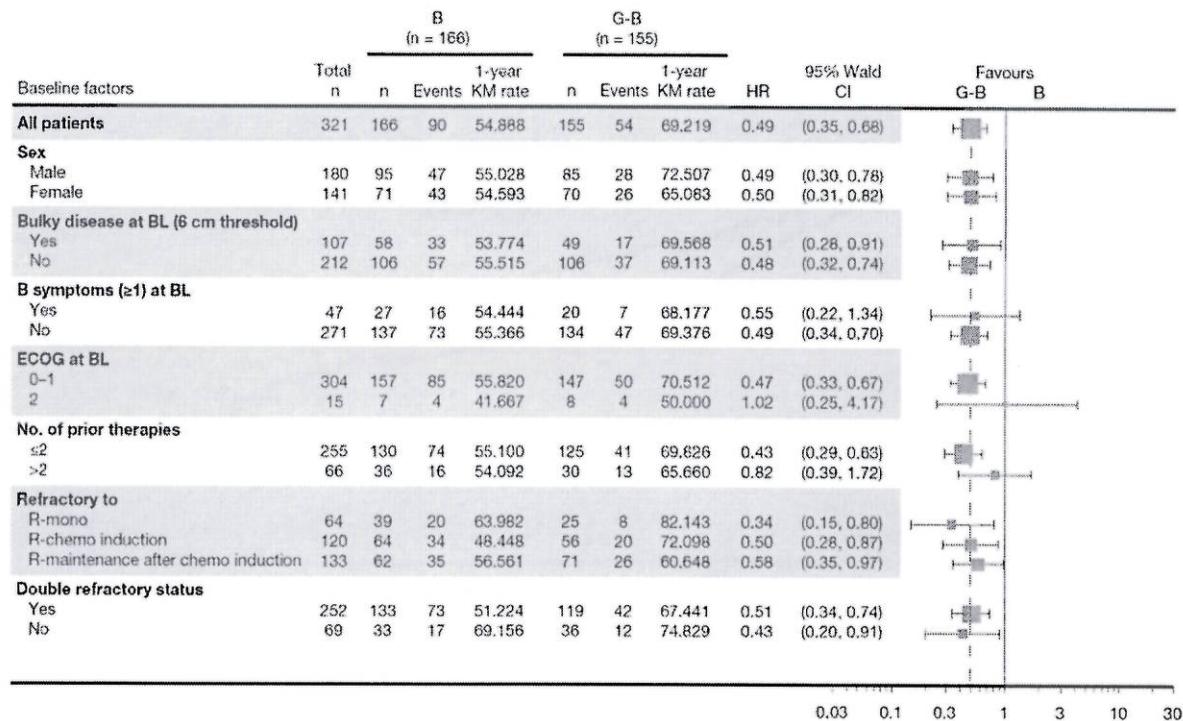


#### *Резултати од анализата на подгрупите*

Резултатите од анализираните подгрупи биле генерално во согласност со резултатите добиени кај популацијата со ФЛ, како поддршка на силината на целокупниот резултат.

**Слика 8. ПБП оценето од страна на IRC во подгрупа на пациенти со ФЛ\*# (студија GAO4753g/GADOLIN)**





Unstratified HR is displayed. X-axis with logarithmic scale.

B, bendamustine; BL, baseline; chemo, chemotherapy; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; G-B, obinutuzumab plus bendamustine; HR, hazard ratio; KM, Kaplan-Meier; R-chemo, rituximab plus chemotherapy; R-maintenance, rituximab maintenance; R-mono, rituximab monotherapy.

\*Пре-определени анализи извршени врз ITT популацијата се повторува кај популацијата на ФЛ; анализа на двојно рефракторен статус бил истражуван (т.е. без одговор или прогресија на болеста во тек на третманот или за време на 6 месеци од последната доза на режим базирани на алкилирачки агент)

# Пациенти со ФЛ кои немале одговор на третманот или имале прогресија во тек на или до 6 месеци после третман со rituximab или режими базирани на rituximab

#### Скратено време на давање на инфузија, студија MO40597 (GAZELLE)

Безбедноста за краткото (приближно 90 минути) време на инфузија (SDI) на obinutuzumab даден во комбинација со CHOP, CVP или bendamustine хемотерапија била евалуирана во мултицентрична, отворена, единечна студија кај 113 пациенти со претходно нетретиран напреден фоликуларен лимфом (студија MO40597/GAZELLE).

Пациентите примиле во првиот циклус obinutuzumab со стандардно време на давање на инфузија на ден 1, 8, и 15. Пациентите кои не искусиле било какви реакции поврзани со инфузијата (IRR) од степен  $\geq 3$  за време на првиот циклус, биле ставени на скратено време на давање на инфузија (SDI) од циклус 2 и понатаму.

Прмарната крајна цел на студијата била пропорцијата на пациенти кои искусиле реакции поврзани со инфузијата (IRR) со степен  $\geq 3$ , асоциран со скратеното време на давање на инфузија (SDI) за време на циклус 2, кај пациентите кои претходно примиле 3 администриации на obinutuzumab со стандардно време на давање на инфузија во циклус 1 без да се појават IRR од степен  $\geq 3$ .

Не биле забележани IRR од степен  $\geq 3$  кај пациентите кои примиле SDI на циклус 2. По завршувањето на циклус 2 само кај еден пациент било забеленана IRR од степен 3 (хипертензија на циклус 5). Види дел 4.8 - несакани дејства.

#### Исходи пријавени од пациенти

Поради отворениот дизајн на студијата резултати пријавени од пациентите треба да се толкуваат со претпазливост. Врз основа на прашалникот FACT-Lym и EQ-5D индексна скала собрани во тек на лекување и во период на следење, квалитетот на живот поврзан со здравјето генерално се одржуval во регистрационата студија, без значајна разлика помеѓу гранките. Сепак, кај пациенти со ФЛ, додавањето на Gazyva на bendamustine го одложило времето до влошување на квалитетот на живот поврзан со здравјето оценето преку FACT-Lym TOi скор за 2,2 месеци (просечно 5,6 наспроти 7,8 месеци за В и G+B соодветно HR =0,83; 95% CI: 0,60, 1,13).

#### *Имуногеност*

Резултатите од есејот за имуногеност се високо зависни од неколку фактори, вклучувајќи сензитивност и специфичност на есејот, методологија на есејот, стабилност на есејот на количините на Gazyva/антитела во циркулацијата, ракување со примероци, времето на земање примероци, други лекови и основната болест. Поради овие причини, споредба на појавата на антитела на Gazyva со појавата на антитела на други лекови може да биде погрешно.

Пациентите со ХЛЛ во регистрационата студија BO21004/CLL11 биле тестирали во повеќе временски точки за анти-терапевтски антитела (ATA) кон Gazyva. Кај пациентите третирани со Gazyva, 8 од 140 пациенти во фазата на рандомизација и 2 од 6 во почетната фаза биле позитивни на ATA по 12 месеци следење. Од овие пациенти, ниеден не доживеал анафилактички или хиперсензитивни реакции кои се сметаат поврзани со ATA, ниту, пак, бил загрозен клиничкиот одговор.

Не се појавиле НАНА (Human Anti-Human Antibody) кај пациенти со иНХЛ третирани во студијата GAO4753g/GADOLIN. Во студијата BO21223/GALLIUM, 1 од 565 пациенти (0,2% од пациентите со пост-основно испитување) развиле НАНА по завршување на индукцијата. Се додека клиничкото значење на НАНА не е познато, потенцијалната корелација помеѓу НАНА и клиничкиот тек не може да се исклучи.

#### Педијатриска популација

Европската агенција за лекови се откажала од обврската да се поднесуваат резултати од студии со Gazyva во сите подгрупи на педијатриски пациенти со ХЛЛ и ФЛ (видете во делот 4.2 за информации за употреба кај деца).

#### **5.2 Фармакокинетски својства**

Бил креиран популацијски модел на фармакокинетика (ФК) со цел анализа на ФК податоците кај 469 иНХЛ, 342 ХЛЛ и 130 пациенти со дифузен Б-големоклеточен лимфом (ДБГЛ) во фаза I, фаза II и фаза III студии кои примале obinutuzumab како монотерапија или во комбинација со хемотерапија.

#### Апсорпција



Obinutuzumab се администрацира интравенски, затоа апсорпцијата не е применлива. Досега, не се изведувани студии каде лекот се администрацира преку други начини. Од популацијскиот ФК модел, по давање на инфузија на Ден 1 во циклус 6 кај пациенти со ХЛЛ, проценетата средната  $C_{max}$  вредност била 465,7 mg/ml и  $AUC(\tau)$  вредност била 8961  $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$  а кај пациенти со иНХЛ проценетата средната  $C_{max}$  вредност била 539,3 mg/ml и  $AUC(\tau)$  вредност била 10956  $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ .

### Дистрибуција

По интравенска администрација, волуменот на дистрибуција во централниот компартман (2,98 L кај пациенти со ХЛЛ и 2,97 кај пациенти со иНХЛ), е приближна на серумскиот волумен, што укажува дека дистрибуцијата во голема мера е ограничена на плазма и интерстицијална течност.

### Метаболизам

Метаболизмот на obinutuzumab не е директно проучуван. Антителата во најголем дел се метаболизираат преку катаболизам.

### Елиминација

Клиренсот на obinutuzumab е приближно 0,11 L/ден кај пациенти со ХЛЛ и 0,08 L/ден кај пациенти иНХЛ со средна  $t_{1/2}$  елиминација од 26,4 дена кај пациенти со ХЛЛ и 36,8 дена кај пациенти со иНХЛ. Елиминацијата на obinutuzumab се состои од две паралелни патеки, кои претставуваат клиренс, патека на линеарен клиренс и патека на не-линеарен клиренс кои се менуваат во функција на време. Во тек на иницијалниот третман, нелинеарниот клиренс е доминантен и е главен пат на клиренс. Со продолжување на третманот, влијанието на оваа патека се намалува и патеката на линеарниот клиренс преовладува. Ова е показател за диспозиција на лекот посредувана од целта, каде почетното изобилство на CD20 клетки предизвикува брзо отстранување на obinutuzumab од циркулацијата. Меѓутоа, откако поголемиот дел од CD20 клетки се врзани за obinutuzumab, влијанието на диспозицијата на лекот посредувана од целта врз ФК е минимизирано.

### Фармакокинетска/фармакодинамска поврзаност(и)

Во популационите фармакокинетски анализи, полот е коваријабла која објаснува дел од варијабилноста меѓу пациентите, со 22% поголем клиренс во стабилна состојба и 19% поголем волумен на дистрибуција кај мажите. Сепак, резултатите од популационата анализа, покажува дека разликите во изложеноста не се значајни (со проценета средната  $AUC$  и  $C_{max}$  кај пациенти со ХЛЛ од 11282  $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$  и 578,9  $\mu\text{g}/\text{mL}$  кај жени и 8451  $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$  и 432,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  кај мажи, соодветно во циклус 6 и  $AUC$  и  $C_{max}$  кај иНХЛ пациенти од 13172  $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$  и 635,7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  кај жени и 9769  $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$  и 481,3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  кај мажи, соодветно), што покажува дека нема потреба дозата да се прилагоди врз основа на полот.

### Стари лица

Популационата фармакокинетска анализа на obinutuzumab покажала дека возрастта нема влијание врз фармакокинетиката на obinutuzumab. Не била забележана значајна разлика во фармакокинетиката на obinutuzumab кај пациенти  $<65$  години ( $n=375$ ), пациенти помеѓу  $65\text{-}75$  години ( $n=265$ ) и пациенти  $>75$  години ( $n=171$ ).

#### Деца иadolесценти

Не се спроведени студии за испитување на фармакокинетиката на obinutuzumab кај педијатриски пациенти.

#### Бубрежно оштетување

Популационата фармакокинетска анализа на obinutuzumab покажала дека креатинин клиренсот не влијае врз фармакокинетиката на obinutuzumab. Фармакокинетиката на obinutuzumab кај пациенти со благо (креатинин клиренс  $50\text{-}89$  mL/min,  $n=464$ ) или умерено (креатинин клиренс  $30\text{-}49$  mL/min,  $n=106$ ) бубрежно оштетување биле слични на оние кај пациенти со нормална бубрежна функција (креатинин клиренс  $\geq 90$  mL/min,  $n=383$ ). Фармакокинетските податоци кај пациенти со тешко бубрежно оштетување (креатинин клиренс  $15\text{-}29$  mL/min) се ограничени ( $n= 8$ ), па затоа не може да се даде препорака за дозата.

#### Оштетување на црниот дроб

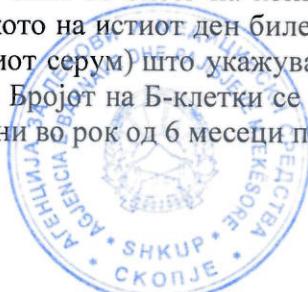
Не е спроведена формална фармакокинетска студија кај пациенти со оштетување на црниот дроб.

#### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста**

Не се спроведени студии за утврдување на канцерогениот потенцијал на obinutuzumab.

Не се спроведени специфични студии кај животни за да се оцени ефектот на obinutuzumab врз плодноста. Во студии на токсичност на повторени дози кај cynomolgus мајмуни, obinutuzumab немал негативни ефекти врз машките и женските репродуктивни органи.

Во тек на студија за токсичност во пре и постнаталниот развој кај бремени cynomolgus мајмуни не се појавиле докази за тератогени ефекти. Сепак, неделното дозирање на obinutuzumab 20 дена пост-коитус до породување резултирало со комплетна деплација на Б-клетките кај бебињата мајмуни при неделни интравенски дози на obinutuzumab од  $25$  и  $50$  mg/kg (2-5 пати од клиничката изложеност врз основа на  $C_{max}$  и AUC). Изложеноста на obinutuzumab кај потомците на 28. ден по породување укажува дека тој може да ја премине плацентарната бариера. Концентрациите во serum кај бебињата на 28. ден по породувањето биле во опсег на концентрациите во мајчиниот serum, додека концентрациите во млекото на истиот ден биле многу ниски (помалку од 0,5% од соодветните нивоа во мајчиниот serum) што укажува на тоа дека изложеноста на бебињата се случила интраутерино. Бројот на Б-клетки се вратил на нормално ниво, а имунолошките функции биле обновени во рок од 6 месеци по породување.



Во студија со супомолгус мајмуни во 26 гестациска недела, биле забележани реакции на хиперсензитивност, кои се припишуваат на тутгото препознавање на хуманизирано антитело кај супомолгус мајмуни (0,7-6 пати над клиничката изложеност врз основа на  $C_{max}$  и AUC во стабилна состојба по неделна администрација на 5, 25 и 50 mg/kg). Наодите вклучувале акутна анафилактична или анафилактоидна реакција и зголемена преваленција на системско воспаление и инфильтрати во согласност со имун комплекс посредувани хиперсензитивни реакции, како што се артеритис/периартеритис, гломерулонефритис и серозни/адвентициски воспаленија. Овие реакции довеле до непланиран прекин кај 6/36 животни третирани со obinutuzumab во фаза на дозирање и опоравување; овие промени биле делумно реверзибилни. Не била забележана бubreжна токсичност со причинска поврзаност на obinutuzumab кај луѓето.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

Хистидин

Хистидин хидрохлорид моногидрат

Трихалоза дихидрат

Полоксамер 188

Вода за инјекции

### 6.2 Инкомпабилности

Овој лек не смее да се меша со други лекови, освен оние наведени во делот 6.6.

### 6.3 Рок на траење

#### Неотворени вијали

3 години.

#### По разредување

По разредување, хемиската и физичката стабилност се докажани во натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) раствор за инјектирање во концентрација од 0,4 mg/ml до 20 mg/ml за 24 часа на температура од 2°C до 8°C, проследено со 48 часа (вклучувајќи време на инфузија) на температура ≤30°C

Од микробиолошки аспект, подготвениот раствор за инфузија треба да се искористи веднаш. Ако не се искористи веднаш, времето и условите за чување, пред да се искористи, се одговорност на корисникот и нормално не треба да биде подолго од 24 часа на температура од 2°C до 8°C, освен ако растворијето е изведено во контролирани и валидирани асептични услови.

### 6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C).

Да не се замрзнува.

Чувајте ја вијалата во надворешното пакување со цел да се заштити од светлина.



За условите за чување по разредување на лекот, видете во делот 6.3.

### 6.5 Природа и содржина на пакувањето

40 ml концентрат во 50 ml вијала (прозирно стакло тип I) со затворач (бутил гума). Пакување со 1 вијала.

### 6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување и ракување

#### Упатство за разредување

Лекот Gazyva треба да биде подготвен од страна на здравствен работник со користење на асептична техника. Да не се пропресува вијалата. За подготовка на Gazyva користете стерилна игла и шприц.

За ХЛЛ циклуси 2-6 и сите циклуси за ФЛ

Повлечете 40 ml концентрат од вијалата и разредете во кеси за инфузија од поливинил хлорид (ПВЦ) или не-ПВЦ полиолефин, кои содржат натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) раствор за инјектирање.

Само за ХЛЛ - Циклус 1

За да се обезбеди диференцијација на двете инфузиони кеси за почетна доза од 1000 mg, се препорачува да се користат кеси со различни големини за да се направи разлика помеѓу доза од 100 mg за циклус 1 Ден 1 и доза од 900 mg за циклус 1 Ден 1 (продолжение) или Ден 2. За подготовкa на две инфузиони кеси, се повлекува 40 ml концентрат од вијалата и се разредува 4 ml во 100 ml ПВЦ или не-ПВЦ полиолефинска кеса за инфузија, а останатите 36 ml во кеса за инфузија од 250 ml ПВЦ или не-ПВЦ полиолефин која содржи натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) раствор за инјектирање. Јасно треба да се означи секоја инфузиска кеса. За условите на складирање на кесите за инфузија видете во делот 6.3.

Доза на Gazyva што треба да се администрацира	Потребна количина на Gazyva концентрат	Големина на кесата за инфузија од ПВЦ или не-ПВЦ полиолефин
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Не користете други растворувачи како што е раствор на гликоза (5%) (видете во делот 6.2).

Кесата треба нежно да се преврти за да се измеша растворот со цел да се избегне прекумерно пенење. Разредениот раствор не треба да се пропресува или замрзнува.

Парентералните лекови треба визуелно да се прегледаат за присуство на честички и дисколорација пред администрацијата.

Не се забележани некомпатибилности меѓу Gazyva, со концентрација во опсег од 0,4 mg/ml до 20,0 mg/ml по разредување на Gazyva со натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) раствор за инјектирање, и тоа:

- кеси од ПВЦ, полиетилен (ПЕ), полипропилен или полиолефин

- инфузиски сетови од ПВЦ, полиуретан (ПУР) или ПЕ
- опционални филтри со контакт површини со polyethersulfone (ПЕС), инфузија со 3 – кратен начин на сопирање, направена од поликарбонат (ПЦ), и катетри направени од полиуретан (ПЕУ).

#### Отстранување

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните регулативи.

#### **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

РОШ МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Скопје, ул. Максим Горки бр. 13, тел 02 3 3103 500

#### **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

11-4189/2 од 11.11.2020

#### **9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

Датум на прво одобрение: 30.10.2015 година

#### **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Октомври, 2022 година.

