

ANNEX I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gazyvaro 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 40 ml Konzentrat enthält 1.000 mg Obinutuzumab, entsprechend einer Konzentration von 25 mg/ml vor Verdünnung.

Obinutuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Typ-II-anti-CD20-Antikörper der IgG1-Subklasse, der durch Humanisierung des parentalen B-Ly1-Maus-Antikörpers gewonnen und mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis leicht bräunliche Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Gazyvaro soll unter engmaschiger Überwachung eines erfahrenen Arztes und unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

Dosierung

Prophylaxe gegen Tumorlysesyndrom (TLS)

Um das Risiko eines Tumorlysesyndroms zu vermindern, wird für Patienten mit hoher zirkulierender Lymphozytenzahl ($> 25 \times 10^9/l$) 12 – 24 Stunden vor Behandlungsbeginn eine Prophylaxe mit einer adäquaten Hydratation sowie die Gabe von Urikostatika (z.B. *Allopurinol*) empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Prophylaxe und Prämedikation gegen infusionsbedingte Reaktionen (infusion-related reactions, IRR)
 Hypotonie kann als Anzeichen einer IRR während der intravenösen Anwendung von Gazyvaro auftreten. Daher sollte das vorübergehende Absetzen einer antihypertensiven Medikation 12 Stunden vor, während sowie 1 Stunde nach jeder Infusion von Gazyvaro in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1 Zu verwendende Prämedikation vor der Infusion von Gazyvaro zur Reduzierung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)

Tag des Behandlungszyklus	Patienten mit Prämedikationsbedarf	Prämedikation	Anwendung
Zyklus 1: Tag 1	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös ¹	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral ²	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
		Antihistaminikum ³	
Zyklus 1: Tag 2	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös ¹	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral ²	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
		Antihistaminikum ³	
Zyklus 1: Tag 8, Tag 15	Patienten mit IRR Grad 3 unter der vorherigen Infusion ODER Patienten mit einer Lymphozytenzahl $> 25 \times 10^9/l$ vor der nächsten Behandlung	Kortikosteroid intravenös ¹	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
	Zyklen 2-6: Tag 1	Alle Patienten	Analgetikum/Antipyretikum oral ²
Patienten mit IRR (Grad 1 oder höher) unter der vorherigen Infusion		Antihistaminikum ³	

¹100 mg Prednison/Prednisolon oder 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon. Hydrocortison sollte nicht angewendet werden, da es bei der Reduzierung der IRR-Raten nicht wirksam war.

² z.B. 1.000 mg Acetaminophen/Paracetamol

³ z.B. 50 mg Diphenhydramin

Dosis

Die empfohlene Dosis von Gazyvaro ist in Tabelle 2 dargestellt.

Zyklus 1

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro beträgt 1.000 mg und wird über Tag 1 und 2, an Tag 8 und an Tag 15 des ersten Behandlungszyklus, der 28 Tage dauert, verabreicht. Für die Infusion an Tag 1 und 2 (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) sollten zwei Infusionsbeutel vorbereitet werden. Wenn der erste Beutel ohne Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung verabreicht werden konnte, kann der zweite Beutel noch am selben Tag verabreicht werden (keine verzögerte Dosierung notwendig, keine Wiederholung der Vormedikation), sofern dafür angemessene Zeit,

Bedingungen und ärztliche Aufsicht während der gesamten Infusion gewährleistet werden können. Wenn während der Verabreichung der ersten 100 mg Änderungen der Infusionsgeschwindigkeit oder Unterbrechungen vorgenommen werden mussten, muss der zweite Beutel am folgenden Tag verabreicht werden.

Zyklen 2 – 6

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro beträgt 1.000 mg und wird an Tag 1 verabreicht.

Tabelle 2 Dosierung von Gazyvaro während 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer

Zyklus	Behandlungstag	Dosierung von Gazyvaro
Zyklus 1	Tag 1	100 mg
	Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt)	900 mg
	Tag 8	1.000 mg
	Tag 15	1.000 mg
Zyklen 2 – 6	Tag 1	1.000 mg

Behandlungsdauer

Sechs Behandlungszyklen jeweils über 28 Tage.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis von Gazyvaro versäumt wurde, sollte sie schnellstmöglich verabreicht werden und nicht bis zur nächsten geplanten Dosis gewartet werden. Das geplante Behandlungsintervall für Gazyvaro sollte zwischen den einzelnen Dosierungen beibehalten werden.

Dosisanpassungen während der Behandlung

Eine Dosisreduktion von Gazyvaro wird nicht empfohlen.

Besondere Personengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (bei einer Kreatinin-Clearance [CrCl] 30 - 89 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gazyvaro wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) nicht untersucht.

Leberfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gazyvaro bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurden nicht untersucht. Es können keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gazyvaro bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Gazyvaro ist für die intravenöse Anwendung bestimmt. Es sollte mittels separatem Zugang als intravenöse Infusion nach Verdünnung verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6). Die Infusionen von Gazyvaro sollten nicht als intravenöse Injektion oder Bolus appliziert werden.

Anleitungen zur Verdünnung von Gazyvaro vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Anleitungen zur Infusionsgeschwindigkeit sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3 Standardinfusionsgeschwindigkeit ohne Infusionsreaktionen/Überempfindlichkeit

Zyklus	Tag der Behandlung	Infusionsgeschwindigkeit
Zyklus 1	Tag 1 (100 mg)	25 mg/Std. über 4 Stunden. Infusionsgeschwindigkeit nicht erhöhen.
	Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt) (900 mg)	50 mg/Std. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten bis auf eine Höchstgeschwindigkeit von 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 8	Infusionen können mit einer Geschwindigkeit von 100 mg/Std. begonnen und in Schritten von 100 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 15	
Zyklen 2 – 6	Tag 1	Infusionen können mit einer Geschwindigkeit von 100 mg/Std. begonnen und in Schritten von 100 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden.

Die Behandlung von IRR kann eine vorübergehende Unterbrechung, eine Reduzierung der Infusionsgeschwindigkeit oder einen Abbruch der Behandlung mit Gazyvaro, wie unten beschrieben, erfordern (siehe auch Abschnitt 4.4).

- Grad 4 (lebensbedrohlich): Die Infusion muss angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden.
- Grad 3 (schwerwiegend): Die Infusion muss vorübergehend angehalten und die Symptome behandelt werden. Nach Rückgang der Symptome kann die Infusion erneut begonnen werden, mit nicht mehr als der halben vorherigen Geschwindigkeit (damit ist die Geschwindigkeit gemeint, die zum Zeitpunkt des Auftretens der infusionsbedingten Reaktion verwendet wurde). Wenn der Patient keine Symptome einer IRR entwickelt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den Schritten und Intervallen wieder erhöht werden, die der Behandlungsdosis entsprechen (siehe Tabelle 3). Die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 (Zyklus 1) kann nach einer Stunde wieder bis auf 25 mg/Std. erhöht werden, aber nicht höher. Die Infusion muss angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient erneut Symptome einer IRR von Grad 3 entwickelt.
- Grad 1 - 2 (leicht bis mittelschwer): Die Infusionsgeschwindigkeit muss verringert und die Symptome behandelt werden. Nach Rückgang der Symptome kann die Infusion fortgesetzt werden und wenn der Patient keine Symptome einer IRR entwickelt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den Schritten und Intervallen wieder erhöht werden, die der Behandlungsdosis entsprechen (siehe Tabelle 3). Die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 (Zyklus 1) kann nach einer Stunde wieder bis auf 25 mg/Std. erhöht werden, aber nicht höher.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, muss der Handelsname des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) werden.

Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion Related Reactions, IRR)

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Gazyvaro erhielten, waren IRR, die vorwiegend während der ersten 1.000 mg Infusion auftraten. Bei Patienten, die, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, kombinierte Maßnahmen zur Prävention von IRR erhielten (adäquate Gabe von Glukokortikoiden, oralen Analgetika/Antihistaminika, Absetzen antihypertensiver Arzneimittel am Morgen der ersten Infusion und die Verabreichung der ersten Dosis des Zyklus 1 verteilt über 2 Tage), wurde eine niedrigere Inzidenz für IRR aller Grade beobachtet. Die Häufigkeit der IRR von Grad 3 - 4 (basierend auf einer kleinen Anzahl an Patienten) war vor und nach der Einführung präventiver Maßnahmen ähnlich. Die präventiven Maßnahmen zur Reduzierung von IRR sollten befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Inzidenz und der Schweregrad der infusionsbedingten Symptome gingen nach der ersten 1.000 mg Infusion stark zurück, wobei bei den meisten Patienten während der nachfolgenden Zyklen von Gazyvaro keine IRR auftraten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Mehrheit der Patienten waren die IRR leicht bis mittelschwer und konnten durch Verlangsamung oder vorübergehendes Anhalten der ersten Infusion kontrolliert werden. Es wurden aber auch schwerwiegende und lebensbedrohliche IRR beobachtet, die einer symptomatischen Behandlung bedurften. Das klinische Erscheinungsbild von IRR kann sich mit dem von Immunglobulin E(IgE)-vermittelten allergischen Reaktionen decken (z.B. Anaphylaxie). Patienten mit hoher Tumormast (d.h. einer hohen peripheren Lymphozytenzahl bei CLL [$> 25 \times 10^9/l$]) unterliegen möglicherweise einem höheren Risiko für schwerwiegende IRR.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ($CrCl < 50$ ml/min) und bei Patienten mit sowohl CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) > 6 als auch $CrCl < 70$ ml/min besteht ein höheres Risiko für IRR, einschließlich schwerwiegender IRR (siehe Abschnitt 4.8).

Auch wurden Fälle eines Zytokin-Freisetzungssyndroms in Zusammenhang mit Gazyvaro berichtet. Für Information zur Prophylaxe siehe Abschnitt 4.2.

Wenn der Patient eine IRR entwickelt, sollte die Infusion entsprechend dem Schweregrad der Reaktion angepasst werden. Bei IRR Grad 4 muss die Infusion angehalten und die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden. Bei IRR Grad 3 ist die Infusion vorübergehend anzuhalten und entsprechende Arzneimittel zur Behandlung der Symptome zu verabreichen. Bei IRR Grad 1 - 2 ist die Infusion zu verlangsamen und die Symptome sind entsprechend zu behandeln. Nach Rückgang der Symptome kann, außer nach IRR Grad 4, die Infusion erneut mit nicht mehr als der halben vorherigen Geschwindigkeit aufgenommen werden. Wenn nicht dasselbe unerwünschte Ereignis mit demselben Schweregrad beim Patienten auftritt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den Schritten und Intervallen wieder erhöht werden, die der Behandlungsdosis entsprechen. Wenn die vorherige Infusionsgeschwindigkeit nicht gut vertragen wurde, ist den Anweisungen zur Infusionsgeschwindigkeit für Zyklus 1, Tag 1 und Tag 2 zu folgen (siehe Tabelle 3 in Abschnitt 4.2).

Wenn beim Patienten einer der folgenden Ereignisse auftritt, dürfen keine weiteren Infusionen von Gazyvaro verabreicht werden:

- akute lebensbedrohliche Atemwegssymptome,
- eine IRR Grad 4 (d. h. lebensbedrohlich) oder
- zum zweiten Mal eine IRR Grad 3 (verlängert/rezidivierend) (nach Wiederaufnahme der ersten Infusion oder während einer nachfolgenden Infusion).

Patienten mit bereits vorbestehenden Herz- oder Lungenerkrankungen sollten während der Infusion und in der Zeit danach sorgfältig überwacht werden. Während der intravenösen Infusionen von Gazyvaro kann eine Hypotonie auftreten. Deshalb sollte 12 Stunden vor und während jeder Infusion von Gazyvaro sowie in der ersten Stunde nach der Verabreichung ein Aussetzen von blutdrucksenkenden Behandlungen in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit akutem Risiko für die Entwicklung einer hypertensiven Krise sollten der Nutzen und die Risiken des Aussetzens ihrer antihypertensiven Medikation sorgfältig abgewogen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Bei mit Gazyvaro behandelten Patienten wurde über Anaphylaxie berichtet. Die Abgrenzung zwischen Überempfindlichkeitsreaktionen und IRR kann schwierig sein. Wenn während einer Infusion der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion besteht (z.B. Symptome, die typischerweise nach vorheriger Exposition auftreten und sehr selten bei der ersten Infusion), muss die Infusion angehalten und die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit bekannter IgE-vermittelter Überempfindlichkeit gegenüber Obinutuzumab dürfen nicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tumorlysesyndrom (TLS)

Unter der Behandlung mit Gazyvaro wurde das Auftreten eines Tumorlysesyndroms (TLS) berichtet. Die Patienten, bei denen vermutlich ein Risiko für TLS vorliegt (z.B. Patienten mit einer hohen Tumorlast oder einer hohen zirkulierenden Lymphozytenzahl [$> 25 \times 10^9/l$]), sollten eine entsprechende Tumorlyseprophylaxe mit Urikostatika (z.B. Allopurinol) und eine Hydratation 12 - 24 Stunden vor der Infusion von Gazyvaro erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Zur Behandlung des TLS muss der Elektrolythaushalt korrigiert werden, die Nierenfunktion und der Flüssigkeitshaushalt überwacht werden und je nach Bedarf unterstützende Behandlungsmaßnahmen einschließlich Dialyse durchgeführt werden.

Neutropenie

Schwere und lebensbedrohliche Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie, wurde unter Behandlung mit Gazyvaro berichtet. Patienten, bei denen eine Neutropenie auftritt, sollten bis zur Wiederherstellung normaler Werte durch regelmäßige Laboruntersuchungen engmaschig überwacht werden. Wenn eine Behandlung erforderlich ist, sollte sie entsprechend den lokalen Empfehlungen erfolgen und die Verabreichung von G-CSF („Granulocyte Colony-Stimulating Factor“) in Betracht gezogen werden. Etwaige Zeichen für Begleitinfektionen sollten entsprechend behandelt werden. Im Falle einer schweren oder lebensbedrohlichen Neutropenie sollte eine verzögerte Dosierung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schwerer und lang anhaltender Neutropenie (> 1 Woche) wird während der Behandlungsdauer eine antimikrobielle Prophylaxe bis zur Verminderung der Neutropenie auf Grad 1 oder 2 ausdrücklich empfohlen. Eine antivirale und antimykotische Prophylaxe sollte in Betracht gezogen werden. Fälle von spät einsetzender Neutropenie (Eintritt 28 Tage nach Behandlungsende) oder verlängerter Neutropenie (Dauer mehr als 28 Tage nach Abschluss/Abbruch der Behandlung) wurden berichtet. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ($CrCl < 50$ ml/min) besteht ein höheres Risiko für eine Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8).

Thrombozytopenie

Schwere und lebensbedrohliche Thrombozytopenie, einschließlich akuter Thrombozytopenie (Eintreten innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion), wurde unter Behandlung mit Gazyvaro beobachtet. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ($CrCl < 50$ ml/min) besteht ein höheres Risiko für eine Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.8). Fatale hämorrhagische Ereignisse wurden ebenfalls in Zyklus 1 bei Patienten berichtet, die mit Gazyvaro behandelt wurden. Ein klarer Zusammenhang zwischen Thrombozytopenie und hämorrhagischen Ereignissen konnte nicht festgestellt werden.

Patienten sollten insbesondere während des ersten Zyklus engmaschig auf Thrombozytopenie überwacht werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen Thrombozytopenien sollten bis zur Wiederherstellung normaler Werte regelmäßige Laboruntersuchungen durchgeführt und eine Dosisverzögerung in Erwägung gezogen werden. Eine Transfusion von Blutprodukten (d. h. Thrombozytentransfusion) gemäß lokalen Empfehlungen liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Die Anwendung anderer begleitender Therapien, wie z.B. von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien, welche Thrombozytopenie-assoziierte Ereignisse verschlechtern könnten, sollte ebenso überdacht werden, insbesondere während des ersten Zyklus.

Verschlechterung vorbestehender Herzerkrankungen

Bei Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung sind unter Behandlung mit Gazyvaro Arrhythmien (wie z.B. Vorhofflimmern und Tachyarrhythmien), Angina pectoris, akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt und Herzversagen aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Ereignisse können als Teil einer IRR auftreten und tödlich verlaufen. Patienten mit einer Herzerkrankung in der Anamnese sollten daher engmaschig überwacht werden. Außerdem ist bei diesen Patienten eine Hydrierung mit Vorsicht durchzuführen, um eine potenzielle Flüssigkeitsüberlastung zu vermeiden.

Infektionen

Bei Vorliegen einer aktiven Infektion sollte Gazyvaro nicht verabreicht werden. Die Anwendung von Gazyvaro bei Patienten mit rezidivierenden oder chronischen Infektionen in der Anamnese sollte mit Vorsicht erfolgen. Schwere Bakterien-, Pilz- und Virusinfektionen (letztere neu oder reaktiviert) können während und nach Abschluss der Behandlung mit Gazyvaro auftreten. Tödlich verlaufende Infektionen sind berichtet worden. Bei Patienten mit sowohl CIRS > 6 als auch CrCl < 70 ml/min besteht ein höheres Risiko für Infektionen, einschließlich schwerwiegender Infektionen (siehe Abschnitt 4.8).

Hepatitis B-Reaktivierung

Bei Patienten, die mit anti-CD20-Antikörpern einschließlich Gazyvaro behandelt werden, kann eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) auftreten, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod geführt hat (siehe Abschnitt 4.8). Bei allen Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Gazyvaro eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den Hepatitis-B-Oberflächenantigen-(HBsAg)-Status und den Hepatitis-B-Antikörper-(HBcAb)-Status beinhalten und kann, gemäß lokalen Empfehlungen, mit weiteren geeigneten Markern ergänzt werden. Patienten mit aktiver Hepatitis-B-Erkrankung dürfen nicht mit Gazyvaro behandelt werden. Patienten mit einer positiven Hepatitis-B-Serologie sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Bei mit Gazyvaro behandelten Patienten kann eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei allen Patienten mit neu auftretender oder einer Veränderung einer bereits existierenden neurologischen Symptomatik ist die Diagnose einer PML in Betracht zu ziehen. Die Symptome einer PML sind unspezifisch und können in Abhängigkeit von der betroffenen Region des Gehirns variieren. Motorische Symptome mit Befunden im Kortikospinaltrakt (z.B. Muskelschwäche, Lähmungen und Wahrnehmungsstörungen), sensorische Auffälligkeiten, zerebelläre Symptome und Gesichtsfeldausfälle sind häufig. Es können auch einige Anzeichen/Symptome auftreten, die als „kortikal“ betrachtet werden (z.B. Aphasie oder visuell-räumliche Desorientierung). Die Abklärung einer PML beinhaltet, ist aber nicht begrenzt auf, eine fachärztliche neurologische Untersuchung, eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns und eine Lumbalpunktion (Liquoruntersuchung auf John-Cunningham-virale-DNA). Während der Überprüfung auf eine mögliche PML sollte die Behandlung mit Gazyvaro ausgesetzt und, falls die PML bestätigt wird, dauerhaft abgesetzt werden. Es ist auch zu erwägen, eine begleitende Chemotherapie oder immunsupprimierende Therapie abzusetzen oder zu reduzieren. Zur Abklärung und Behandlung der PML sollte der Patient an einen Neurologen überwiesen werden.

Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebend- oder abgeschwächten Impfstoffen nach einer Behandlung mit Gazyvaro wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen wird während der Behandlung und bis zur B-Zell-Regeneration nicht empfohlen.

Exposition mit Obinutuzumab in utero und Impfung von Neugeborenen mit Lebendimpfstoffen

Neugeborene, die Obinutuzumab *in utero* ausgesetzt waren, sollten hinsichtlich einer potenziellen B-Zell-Depletion überwacht werden. Die Impfung von Säuglingen mit Lebendimpfstoffen sollte verschoben werden, bis sich ihre B-Zell-Werte normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Obinutuzumab ist weder ein Substrat noch ein Hemmer oder Induktor des Cytochrom P 450 (CYP450), der Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase-(UGT)-Enzyme oder von Transportern wie P-Glykoprotein. Deshalb wird keine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Arzneimitteln erwartet, die über diese Enzymsysteme metabolisiert werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Aufgrund der immunsuppressiven Wirkung von Obinutuzumab wird die Impfung mit Lebendimpfstoffen während der Behandlung und bis zur Normalisierung der B-Zell-Werte nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kombination von Obinutuzumab mit Chlorambucil kann die Inzidenz einer Neutropenie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und in den 18 Monaten nach der Behandlung mit Gazyvaro eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Eine Reproduktionsstudie bei Cynomolgus-Affen ergab keinen Hinweis auf embryo-fetale Toxizität oder auf Teratogenität, führte jedoch bei den Nachkommen zu einer kompletten Depletion der B-Lymphozyten-. Innerhalb von 6 Monaten nach der Geburt kehrten die B-Zellzahlen bei den Nachkommen auf normale Werte zurück und die immunologische Funktion war wiederhergestellt. Darüber hinaus lagen die Serumkonzentrationen von Obinutuzumab bei den Nachkommen an Tag 28 nach der Geburt im Bereich der Konzentrationen im mütterlichen Serum. Das deutet darauf hin, dass Obinutuzumab die Plazentaschranke passiert (siehe Abschnitt 5.3).

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Obinutuzumab bei schwangeren Frauen. Gazyvaro sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko.

Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft, kann bei Neugeborenen aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels mit einer B-Zell-Depletion gerechnet werden. Demzufolge sollten Neugeborene hinsichtlich einer B-Zell-Depletion überwacht werden. Die Impfung von Säuglingen mit Lebendimpfstoffen sollte verschoben werden, bis sich ihre B-Zell-Werte normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

In Tierstudien wurde gezeigt, dass Obinutuzumab in die Muttermilch übertritt (siehe Abschnitt 5.3).

Da humanes Immunglobulin G (IgG) beim Menschen in die Muttermilch übertritt und das Potenzial für Resorption und eine Schädigung beim Säugling unbekannt sind, sollte Frauen empfohlen werden, während der Therapie mit Gazyvaro und in den 18 Monaten nach der letzten Dosis von Gazyvaro nicht zu stillen.

Fertilität

Es wurden keine speziellen Tierstudien durchgeführt, um die Wirkung von Obinutuzumab auf die Fertilität zu beurteilen. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung bei Cynomolgus-Affen hatte Obinutuzumab keine negativen Auswirkungen auf die männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Gazyvaro hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. IRR sind während der ersten Infusion mit Gazyvaro sehr häufig und Patienten, bei denen infusionsbedingte Symptome auftreten, wird geraten, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden während der Behandlung und während der Nachbeobachtungszeit der pivotalen klinischen Studie BO21004/CLL11 festgestellt. In dieser Studie wurde Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil im Vergleich zu Chlorambucil alleine (Stufe 1) oder Rituximab plus Chlorambucil (Stufe 2) verabreicht. Von den Patienten, die mit einer Kombinationstherapie aus Gazyvaro und Chlorambucil behandelt wurden, erhielten 81 % alle 6 Behandlungszyklen im Vergleich zu 89 % der Patienten im Rituximab-plus-Chlorambucil-Arm und 67 % der Patienten im Chlorambucil-Monotherapiearm.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Gazyvaro erhielten, waren IRR, die bei der Mehrheit der Patienten während des ersten Zyklus auftraten (siehe Abschnitt 4.4). Die Inzidenz infusionsbedingter Symptome ging danach erheblich zurück und betrug 65 % während der ersten Infusion von 1.000 mg Gazyvaro und sank auf weniger als 3 % bei den nachfolgenden Infusionen.

Neutropenie und Thrombozytopenie traten in der pivotalen Studie bei 41 % bzw. 15 % der Patienten auf. Die Inzidenz von Grad 3 - 5 Infektionen betrug im Gazyvaro plus Chlorambucil-Arm 16 % (siehe Abschnitt 4.4).

Andere schwerwiegende Nebenwirkungen, die während des klinischen Entwicklungsprogramms berichtet wurden, waren Tumorlysesyndrom, kardiale Ereignisse und, sehr selten, PML (siehe Abschnitt 4.4).

In Tabelle 4 sind die Nebenwirkungen aufgelistet, die mit einer höheren Inzidenz (Unterschied von ≥ 2 %) bei Patienten auftreten, die mit Gazyvaro plus Chlorambucil behandelt wurden, verglichen mit Chlorambucil-Monotherapie oder Rituximab plus Chlorambucil.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die mit einer höheren Inzidenz (Unterschied von $\geq 2\%$) bei Patienten berichtet wurden, die Gazyvaro plus Chlorambucil erhielten, verglichen mit Chlorambucil-Monotherapie oder Rituximab plus Chlorambucil (Studie BO21004/CLL11)*

Häufigkeit	Alle Grade % Gazyvaro + Chlorambucil	Grad 3 - 5 [†] % Gazyvaro + Chlorambucil
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Häufig	Harnwegsinfektion, Nasopharyngitis, Lippenherpes, Rhinitis‡, Pharyngitis	Harnwegsinfektion
Gelegentlich		Nasopharyngitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Häufig	Plattenepithelkarzinom der Haut	Plattenepithelkarzinom der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie	Neutropenie, Thrombozytopenie
Häufig	Leukopenie	Anämie, Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Häufig	Tumorlysesyndrom, Hyperurikämie	Tumorlysesyndrom
Gelegentlich		Hyperurikämie
Herzerkrankungen		
Häufig	Vorhofflimmern	
Gelegentlich		Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen		
Häufig	Hypertonie	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Häufig	Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Diarrhö	
Häufig	Verstopfung	Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Häufig	Alopezie	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, muskuloskelettale Thoraxschmerzen	
Gelegentlich		Arthralgie, Rückenschmerzen, muskuloskelettale Thoraxschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Fieber	
Gelegentlich		Fieber

Häufigkeit	Alle Grade % Gazyvaro + Chlorambucil	Grad 3 - 5 [†] % Gazyvaro + Chlorambucil
Untersuchungen		
Häufig	Leukozytenzahl reduziert ‡, Neutrophilenzahl reduziert, Gewichtszunahme	Leukozytenzahl reduziert ‡, Neutrophilenzahl reduziert
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktionen	Infusionsbedingte Reaktionen

* Alle Grade oder Grad 3 - 5.

† Es wurden keine Nebenwirkungen von Grad 5 mit einem Unterschied von $\geq 2\%$ zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

‡ Ereignis wurde in Stufe 1 der Studie mit einem Unterschied von $\geq 2\%$ zwischen den Behandlungsarmen berichtet, jedoch nicht mehr mit einem Unterschied von $\geq 2\%$ zwischen den Behandlungsarmen in der aktualisierten Analyse der Stufe 1 der Studie und Stufe 2 der Studie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)

Die Inzidenz der IRR war im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Chlorambucil höher als im Behandlungsarm mit Rituximab plus Chlorambucil. Die Inzidenz der IRR betrug 65 % bei der ersten 1.000 mg Infusion mit Gazyvaro (20 % der Patienten hatten eine IRR Grad 3 - 5, es wurden aber keine Todesfälle berichtet). Insgesamt hatten 7 % der Patienten eine IRR, die zum Abbruch der Therapie mit Gazyvaro führte. Die Inzidenz der IRR bei nachfolgenden Infusionen betrug bei der zweiten 1.000 mg Dosis 3 % und danach 1 %. Nach der ersten 1.000 mg Infusion von Zyklus 1 wurden keine IRR von Grad 3 - 5 mehr berichtet.

Die am häufigsten berichteten Symptome in Zusammenhang mit einer IRR waren Übelkeit, Schüttelfrost, Hypotonie, Fieber, Erbrechen, Dyspnoe, Hitzegefühl, Hypertonie, Kopfschmerzen, Tachykardie und Diarrhö. Atemwegs- und Herzsymptome, wie beispielsweise Bronchospasmus, Rachen- und Halsreizungen, pfeifende Atmung, Kehlkopfödem und Vorhofflimmern, wurden ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenie und Infektionen

Die Inzidenz von Neutropenie war im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Chlorambucil höher als im Behandlungsarm mit Rituximab plus Chlorambucil. Die Neutropenie bildete sich spontan oder unter Anwendung von Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) zurück. Die Inzidenz von Infektionen betrug 38 % im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Chlorambucil und 37 % im Rituximab plus Chlorambucil-Therapiearm (Grad 3 - 5 Ereignisse wurden mit einer Inzidenz von 12 % bzw. 14 % und tödliche Ereignisse mit einer Inzidenz von $< 1\%$ in beiden Behandlungsarmen berichtet). Es wurden auch Fälle von verlängerter Neutropenie (2 % im Therapiearm mit Gazyvaro plus Chlorambucil und 4 % im Rituximab plus Chlorambucil-Therapiearm) sowie spät einsetzender Neutropenie (16 % im Therapiearm mit Gazyvaro plus Chlorambucil und 12 % im Rituximab plus Chlorambucil-Therapiearm) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytopenie

Die Inzidenz von Thrombozytopenie war im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Chlorambucil höher als im Rituximab plus Chlorambucil-Therapiearm, insbesondere während des ersten Behandlungszyklus. Bei 4 % der Patienten, die mit Gazyvaro plus Chlorambucil behandelt wurden, trat eine akute Thrombozytopenie (innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion von Gazyvaro) auf (siehe Abschnitt 4.4). Die Gesamtinzidenz hämorrhagischer Ereignisse war im Gazyvaro und im Rituximab Behandlungsarm ähnlich. Die Anzahl an tödlichen hämorrhagischen Ereignissen war zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen; allerdings traten alle Ereignisse mit Gazyvaro im ersten Behandlungszyklus auf. Ein klarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Thrombozytopenie und hämorrhagischen Ereignissen konnte nicht festgestellt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In der pivotalen Studie waren 46 % (156 von 336) der mit Gazyvaro plus Chlorambucil behandelten Patienten mit CLL 75 Jahre oder älter (das mediane Alter betrug 74 Jahre). Bei diesen Patienten traten mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führten, auf, als bei den Patienten unter 75 Jahre.

Nierenfunktionsstörung

In der pivotalen Studie hatten 27 % (90 von 336) der mit Gazyvaro plus Chlorambucil behandelten Patienten mit CLL eine mittelschwere Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$). Bei diesen Patienten traten mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, auf, als bei den Patienten mit $\text{CrCl} \geq 50 \text{ ml/min}$.

Zusätzliche Sicherheitsinformationen aus klinischen Studienerfahrungen

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

PML wurde bei Patienten beobachtet, die mit Gazyvaro (siehe Abschnitt 4.4) behandelt wurden.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Es wurden Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung bei Patienten berichtet, die mit Gazyvaro behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Verschlimmerung vorbestehender Herzerkrankungen

Es wurden Fälle von Arrhythmien (wie z.B. Vorhofflimmern und Tachyarrhythmien), Angina pectoris, akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt und Herzversagen bei einer Behandlung mit Gazyvaro berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Diese Ereignisse können im Rahmen einer IRR auftreten und tödlich verlaufen.

Auffällige Laborwerte

Es wurde eine vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme (Aspartataminotransferase [AST], Alaninaminotransferase [ALT] und alkalische Phosphatase) kurz nach der ersten Infusion mit Gazyvaro beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Studien am Menschen liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen vor. In klinischen Studien mit Gazyvaro wurden Dosen von 50 mg bis einschließlich 2.000 mg pro Infusion verabreicht. Inzidenz und Schweregrad der in diesen Studien berichteten Nebenwirkungen scheinen nicht dosisabhängig zu sein.

Bei einer Überdosierung sollte die Infusion sofort unterbrochen oder reduziert werden und der Patient engmaschig überwacht werden. Solange der Patient B-Zell depletiert ist, sollte in Erwägung gezogen werden, das Blutbild sowie das erhöhte Infektionsrisiko regelmäßig zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastika, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC15

Wirkmechanismus

Obinutuzumab ist ein rekombinanter monoklonaler humanisierter und durch Glycoengineering modifizierter Typ-II-anti-CD20-Antikörper vom IgG1-Isotyp. Er richtet sich gezielt auf die extrazelluläre Schleife des CD20-Transmembranantigens auf der Oberfläche nicht-maligner und maligner prä-B- und reifer B-Lymphozyten, nicht aber auf die hämatopoetischen Stammzellen, pro-B-Zellen, normale Plasmazellen oder anderes normales Gewebe. Glycoengineering des Fc-Anteils von Obinutuzumab führt im Vergleich zu nicht durch Glycoengineering modifizierten Antikörpern zu einer höheren Affinität für Fcγ-RIII-Rezeptoren auf den Immuneffektorzellen, wie z.B. den natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), Makrophagen und Monozyten.

In präklinischen Studien induziert Obinutuzumab den direkten Zelltod und vermittelt eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (ADCP) über die Rekrutierung Fcγ-RIII-positiver Immuneffektorzellen. Außerdem vermittelt Obinutuzumab *in vivo* eine geringgradige komplementabhängige Zytotoxizität (CDC). Verglichen mit Typ-I-Antikörpern zeichnet sich Obinutuzumab, ein Typ-II-Antikörper, in einer äquivalenten Dosierung durch eine verbesserte Induktion des direkten Zelltods mit gleichzeitiger Reduzierung der CDC aus. Verglichen mit den nicht durch Glycoengineering modifizierten Antikörpern ist Obinutuzumab in einer äquivalenten Dosierung, als Folge des Glycoengineerings durch eine verbesserte antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) charakterisiert. In tierexperimentellen Modellen vermittelt Obinutuzumab eine starke B-Zell-Depletion und Antitumorwirksamkeit. In der pivotalen klinischen Studie BO21004/CLL11 wurde bei 91 % (40 von 44) der auswertbaren mit Gazyvaro behandelten Patienten am Ende der Behandlungsphase eine B-Zell-Depletion (definiert als eine CD19+ B-Zellzahl $< 0,07 \times 10^9/l$) beobachtet, die während der ersten 6 Monate Nachbeobachtungszeit stabil blieb. Die Erholung der B-Zellen wurde in der 12- bis 18-monatigen Nachbeobachtungszeit bei 35 % (14 von 40) der Patienten ohne progrediente Erkrankung und bei 13 % (5 von 40) mit progredienter Erkrankung beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurde eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte, zweistufige klinische Studie der Phase III mit drei Behandlungsarmen (BO21004/CLL11) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Gazyvaro plus Chlorambucil (GClb) im Vergleich zu Rituximab plus Chlorambucil (RClb) oder Chlorambucil-Monotherapie (Clb) bei Patienten mit Begleiterkrankungen und nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie durchgeführt.

Vor der Aufnahme in die Studie musste bei den Patienten eine CD20+ CLL und eine Begleiterkrankung nachweisbar sein, die durch einen oder beide der folgenden Parameter definiert wurde: ein Komorbiditätsscore (CIRS) > 6 oder eine reduzierte Nierenfunktion, gemessen als CrCl < 70 ml/min. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria [NCI-CTC] für unerwünschte Ereignisse Grad 3 in Leberfunktionstestungen [AST, ALT > 5 x des oberen Normalwertes für > 2 Wochen; Bilirubin > 3 x des oberen Normalwertes]) und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) wurden ausgeschlossen. Patienten mit einem oder mehreren einzelnen Organ/System-Einschränkungen mit einem Wert von 4 gemäß der CIRS Definition, außer Einschränkungen bzgl. Augen, Ohren, Nase, Hals und Kehlkopf, wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 781 Patienten randomisiert im Verhältnis 2:2:1 einer Behandlung mit Gazyvaro plus Chlorambucil, Rituximab plus Chlorambucil oder einer Chlorambucil-Monotherapie zugewiesen. In Stufe 1a wurde Gazyvaro plus Chlorambucil mit Chlorambucil-Monotherapie bei 356 Patienten verglichen und in Stufe 2 wurde Gazyvaro plus Chlorambucil mit Rituximab plus Chlorambucil bei

663 Patienten verglichen. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 und in den Abbildungen 1 - 3 zusammengefasst.

Die meisten Patienten erhielten Gazyvaro intravenös als 1.000 mg Initialdosis, die an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 des ersten Behandlungszyklus verabreicht wurde. Um die Rate der infusionsbedingten Reaktionen bei den Patienten zu verringern, wurde eine Änderung zum Prüfplan umgesetzt und 140 Patienten erhielten die erste Dosis von Gazyvaro über 2 Tage (Tag 1 [100 mg] und Tag 2 [900 mg]) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). In jedem folgenden Behandlungszyklus (Zyklen 2 bis 6) erhielten die Patienten Gazyvaro 1.000 mg nur an Tag 1. Chlorambucil wurde in allen Behandlungszyklen (1 bis 6) an Tag 1 und Tag 15 in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht oral verabreicht.

Die demographischen Daten und Ausgangscharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen gut ausgeglichen. Die meisten Patienten waren Kaukasier (95 %) und männlich (61 %). Das mediane Alter betrug 73 Jahre, wobei 44 % 75 Jahre alt oder älter waren. Zu Beginn der Behandlung lag bei 22 % der Patienten ein Binet-Stadium A, bei 42 % ein Binet-Stadium B und bei 36 % ein Binet-Stadium C vor.

Der mediane Komorbiditätswert betrug 8 und 76 % der in die Studie aufgenommenen Patienten hatten einen Komorbiditätswert > 6. Die mediane geschätzte CrCl lag bei 62 ml/min und bei 66 % aller Patienten lag eine CrCl von < 70 ml/min vor. 42 % der in die Studie aufgenommenen Patienten hatten sowohl eine CrCl < 70 ml/min als auch einen Komorbiditätswert > 6. 34 % der in die Studie aufgenommenen Patienten wurden nur aufgrund ihres Komorbiditätswertes und 23 % nur aufgrund einer beeinträchtigten Nierenfunktion aufgenommen.

Die am häufigsten gemeldeten Begleiterkrankungen (unter Anwendung eines Cut-offs von 30 % oder höher) gemäß MedDRA-Systemorganklasse sind: Gefäßerkrankungen (73 %), Herzerkrankungen (46 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (38 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (40 %), Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (38 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (33 %).

Tabelle 5 Zusammenfassung der Wirksamkeit aus der BO21004/CLL11-Studie

	Stufe 1a		Stufe 2	
	Chlorambucil n = 118	Gazyvaro + Chlorambucil n = 238	Rituximab + Chlorambucil n = 330	Gazyvaro + Chlorambucil n = 333
	22,8 Monate mediane Beobachtungszeit		18,7 Monate mediane Beobachtungszeit	
Primärer Endpunkt				
Vom Prüfarzt beurteiltes PFS (PFS-INV)^a				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	96 (81,4 %)	93 (39,1 %)	199 (60,3 %)	104 (31,2 %)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	11,1	26,7	15,2	26,7
Hazard Ratio (95 % KI)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Wichtige sekundäre Endpunkte				
IRC-bewertetes PFS (PFS-IRC)^a				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	90 (76,3 %)	89 (37,4 %)	183 (55,5 %)	103 (30,9 %)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	11,2	27,2	14,9	26,7
Hazard Ratio (95 % KI)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert ^b)	< 0,0001		< 0,0001	

	Stufe 1a		Stufe 2	
	Chlorambucil n = 118	Gazyvaro + Chlorambucil n = 238	Rituximab + Chlorambucil n = 330	Gazyvaro + Chlorambucil n = 333
	22,8 Monate mediane Beobachtungszeit		18,7 Monate mediane Beobachtungszeit	
<i>Ansprechrates am Ende der Behandlung</i>				
Anzahl der in die Auswertung aufgenommenen Patienten	118	238	329	333
Responder (%)	37 (31,4 %)	184 (77,3 %)	214 (65,0 %)	261 (78,4 %)
Non-Responder (%)	81 (68,6 %)	54 (22,7 %)	115 (35,0 %)	72 (21,6 %)
Differenz der Ansprechrates, (95 % KI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p-Wert (Chi-Quadrat-Test)	< 0,0001		0,0001	
Anzahl vollständiger Responder ^c (%)	0 (0,0%)	53 (22,32%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
<i>Molekulare Remission am Behandlungs- ende^d</i>				
Anzahl der in die Auswertung aufgenommenen Patienten	90	168	244	239
MRD negativ ^e (%)	0 (0 %)	45 (26,8 %)	6 (2,5 %)	61 (25,5 %)
MRD positiv ^f (%)	90 (100 %)	123 (73,2 %)	238 (97,5 %)	178 (74,5 %)
Differenz der MRD-Raten, (95 % KI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
<i>Ereignisfreies Überleben</i>				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	103 (87,3 %)	104 (43,7 %)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	10,8	26,1	14,3	26,1
Hazard Ratio (95% KI)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Zeit bis zur neuen antileukämischen Therapie</i>				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	65 (55,1 %)	51 (21,4 %)	86 (26,1 %)	55 (16,5 %)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	14,8	-	30,8	-
Hazard Ratio (95% KI)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert ^b)	< 0,0001		< 0,0018	
<i>Gesamtüberleben</i>				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	24 (20,3 %)	22 (9,2 %)	41 (12,4 %)	28 (8,4 %)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	NR	NR	NR**	NR**
Hazard Ratio (95% KI)	0,41 [0,23; 0,74]		0,66 [0,41; 1,06] **	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert ^b)	0,0022		0,0849**	

PFS: progressionsfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, MRD: Minimal Residual Disease (minimale Resterkrankung)

^a Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Progression, Rezidiv oder Tod jedweder Ursache, beurteilt durch den Prüfarzt

^b Stratifiziert nach Binet-Stadium zu Beginn der Behandlung

^c Einschließlich 11 Patienten im GC1b-Arm mit vollständigem Ansprechen und unvollständiger Erholung des Knochenmarks

^d Blut und Knochenmark zusammengenommen

^e MRD-Negativität ist definiert als ein Ergebnis unter 0,0001

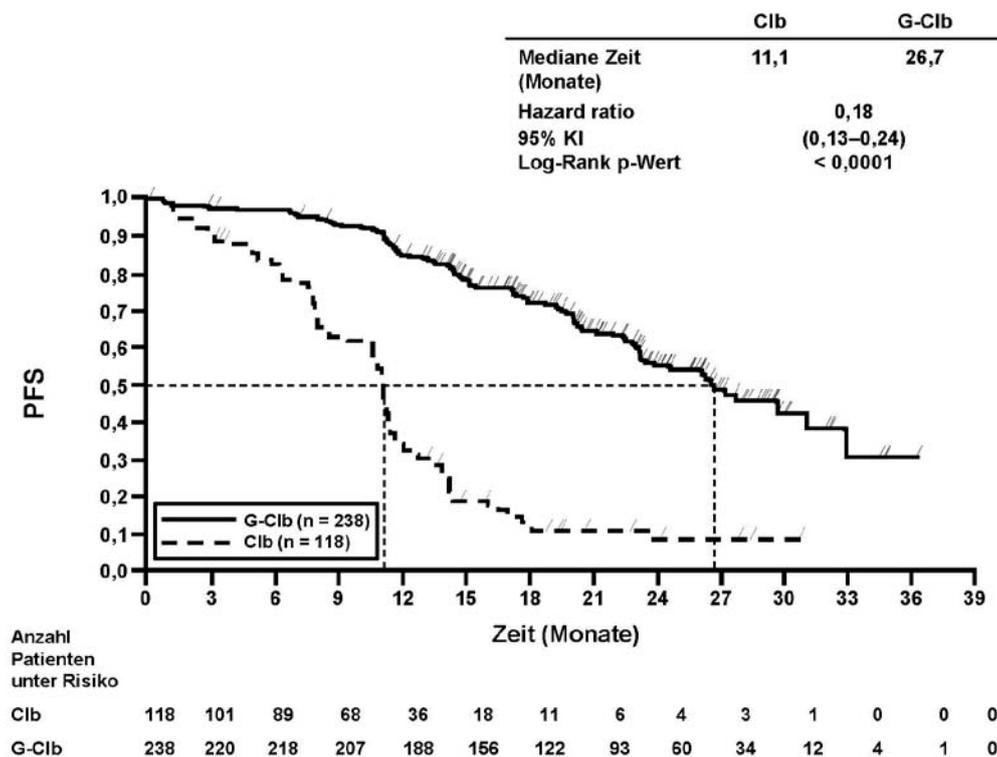
^f Einschließlich MRD-positiver Patienten und Patienten mit Progression oder Tod vor Ende der Behandlung

NR: Nicht erreicht.

**Datenlage noch nicht aussagekräftig

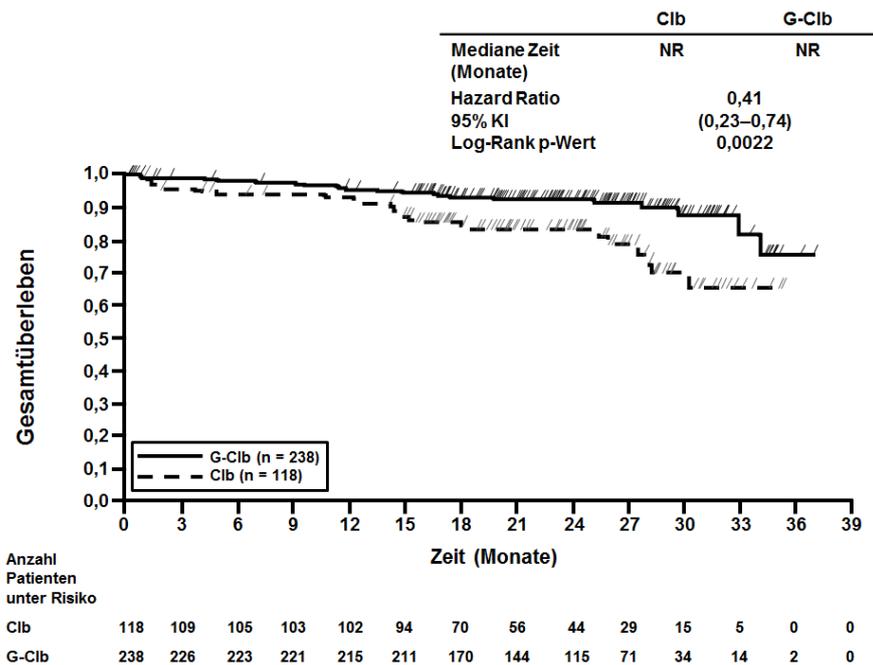
Das Gesamtüberleben von Stufe 1a ist in Abbildung 2 dargestellt. Das Gesamtüberleben von Stufe 2 wird weiter beobachtet, ist aber noch nicht aussagekräftig. Die Ergebnisse der PFS-Subgruppen-Analyse (d. h. Geschlecht, Alter, Binet-Stadien, CrCl, CIRS-Wert, beta2-Mikroglobulin, IGVH-Status, chromosomale Abweichungen, Lymphozytenzahl bei Studienbeginn) entsprachen den Ergebnissen, die in der *Intent-to-treat*-Gruppe insgesamt beobachtet wurden. Das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod war im GClb-Arm im Vergleich zum RClb-Arm und Clb-Arm in allen Subgruppen, außer in der Subgruppe der Patienten mit einer 17p-Deletion, verringert. In der kleinen Subgruppe der Patienten mit einer 17p-Deletion wurde lediglich ein positiver Trend im Vergleich zum Clb-Arm (HR = 0,42; p = 0,0892) beobachtet; im Vergleich zum RClb-Arm wurde kein Nutzen beobachtet. In den Subgruppen lag die Risikoverminderung für Krankheitsprogression oder Tod im Bereich von 92 % bis 58 % für GClb versus Clb und 72 % bis 29 % für GClb versus RClb.

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve des vom Prüfarzt beurteilten progressionsfreien Überlebens, Stufe 1a



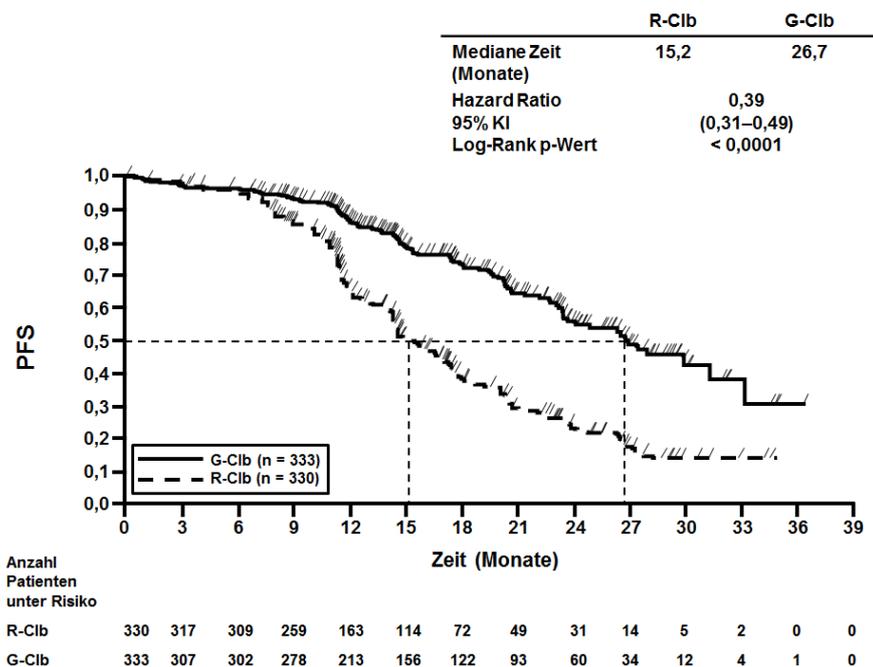
KI, Konfidenzintervall; PFS, Progressionsfreies Überleben

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens, Stufe 1a



KI, Konfidenzintervall; NR, nicht erreicht

Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve des vom Prüfarzt beurteilten progressionsfreien Überlebens, Stufe 2



KI, Konfidenzintervall; PFS, Progressionsfreies Überleben

Lebensqualität

In den QLQC30- und QLQ-CLL-16-Fragebögen, die während der Behandlungsphase ausgefüllt und ausgewertet wurden, wurde bei keiner der Subskalen ein erheblicher Unterschied beobachtet. Die Daten während der Nachbeobachtungszeit sind, vor allem für den Chlorambucil-Monotherapiearm, begrenzt. Es wurden jedoch bis heute keine nennenswerten Unterschiede bzgl. der Lebensqualität während der Nachbeobachtung festgestellt.

Beurteilungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, speziell bezogen auf die Erschöpfung (Fatigue) während der Behandlungsphase, ergeben keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das lässt vermuten, dass die zusätzliche Gabe von Gazyvaro zu einem Chlorambucil-Behandlungsregime die Müdigkeit bei Patienten nicht vergrößert.

Immunogenität

Die Patienten in der pivotalen Studie BO21004/CLL11 wurden zu mehreren Zeitpunkten auf antitherapeutische Antikörper (ATA) gegen Gazyvaro getestet. Unter den mit Gazyvaro behandelten Patienten fiel der Test auf ATA nach 12 Monaten Nachbeobachtung bei 8 von 140 Patienten in der randomisierten Phase und bei 2 von 6 in der Anlaufphase positiv aus. Bei keinem dieser Patienten traten anaphylaktische oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf, die als ATA-bedingt betrachtet wurden. Auch war das klinische Ansprechen unbeeinflusst.

Die Ergebnisse von Immunogenitätstests unterliegen starken Einflüssen verschiedener Faktoren, einschließlich der Empfindlichkeit und Spezifität der Tests, der Untersuchungsmethode, der Robustheit des Tests in Bezug auf Mengen von Gazyvaro im Körperkreislauf, der Probenhandhabung, des Zeitpunkts der Probenahme, der Begleitmedikationen und Grunderkrankungen. Aus diesen Gründen kann der Vergleich der Inzidenz von Antikörpern gegen Gazyvaro mit der Inzidenz von Antikörpern gegen andere Präparate irreführend sein.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Gazyvaro eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit chronischer lymphatischer Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ein populationspharmakokinetisches (PK) Modell wurde für die Auswertung der PK-Daten bei 678 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und CLL aus den Studien der Phasen I, II und III, die Obinutuzumab erhielten, entwickelt. Dieses populationspharmakokinetische Modell wurde verwendet, um die pharmakokinetischen Charakteristika von Obinutuzumab bei Patienten mit CLL zu beschreiben.

Resorption

Obinutuzumab wird intravenös verabreicht, daher kann die Resorption nicht untersucht werden. Es wurden keine Studien mit anderen Arten der Anwendung durchgeführt. Im populationspharmakokinetischen Modell betrug der geschätzte mediane C_{max} -Wert nach intravenöser Verabreichung bei CLL-Patienten nach Tag 1 von Zyklus 6 473,2 µg/ml und der AUC(τ)-Wert betrug 9.516 µg•d/ml.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung entsprach das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment (2,76 l) etwa dem Serumvolumen, was darauf schließen lässt, dass die Verteilung hauptsächlich auf das Plasma und die interstitielle Flüssigkeit begrenzt ist.

Biotransformation

Der Metabolismus von Obinutuzumab wurde nicht direkt untersucht. Antikörper werden vorwiegend über den katabolischen Stoffwechsel ausgeschieden.

Elimination

Die Clearance von Obinutuzumab bei CLL-Patienten beträgt in Zyklus 6 etwa 0,083 l/Tag mit einer medianen Eliminationszeit $t_{1/2}$ von 30,3 Tagen. Die Elimination von Obinutuzumab erfolgt entsprechend einem zeitvariablen Clearance-Modell mit zwei parallelen Wegen, die die Clearance beschreiben: einem linearen Ausscheidungsweg und einem nicht-linearen Ausscheidungsweg, der sich hinsichtlich der Variablen Zeit ändert. Zu Beginn der Behandlung überwiegt der nicht-lineare zeitvariable Weg und stellt den wesentlichen Ausscheidungsweg dar. Mit fortschreitender Behandlung lässt der Einfluss dieses Weges nach und der lineare Ausscheidungsweg überwiegt. Dies ist ein Hinweis auf die Zielstruktur-vermittelte Arzneimittel-Disposition (TMDD), bei der die anfänglich zahlreich vorhandenen CD20-Zellen eine schnelle Abnahme von Obinutuzumab bewirken. Sobald die meisten CD20-Zellen einmal an Obinutuzumab gebunden sind, ist auch der Einfluss der TMDD auf die PK reduziert.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In der populationspharmakokinetischen Analyse wurde das Geschlecht als Kovariate festgestellt, was die Variabilität zwischen Patienten in einem bestimmten Ausmaß erklären kann, mit einer um 22 % höheren Steady-State-Clearance (Cl_{ss}) und ein um 18 % größeres Verteilungsvolumen (V) bei Männern. Die Ergebnisse aus der Populationsanalyse haben jedoch gezeigt, dass die Expositionsunterschiede nicht signifikant sind (geschätzter medianer AUC- und C_{max}-Wert von 11.282 µg•d/ml bzw. 578,9 µg/ml bei Frauen und 8.451 µg•d/ml bzw. 432,5 µg/ml bei Männern in Zyklus 6), was darauf hinweist, dass eine geschlechtsspezifische Anpassung der Dosis nicht erforderlich ist.

Ältere Patienten

In der populationspharmakokinetischen Analyse wurde festgestellt, dass das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Obinutuzumab hat. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Obinutuzumab zwischen Patienten < 65 Jahre (n = 265), Patienten im Alter von 65 - 75 Jahren (n = 197) und Patienten > 75 Jahre (n = 128) beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Obinutuzumab bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Nierenfunktionsstörungen

Die populationspharmakokinetische Analyse von Obinutuzumab hat gezeigt, dass die Kreatinin-Clearance keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Obinutuzumab hat. Die Pharmakokinetik von Obinutuzumab bei Patienten mit leicht eingeschränkter Kreatinin-Clearance (CrCl 50 - 89 ml/min, n = 306) oder mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl 30 bis 49 ml/min, n = 72) war mit den Werten von Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl ≥ 90 ml/min, n = 207) vergleichbar. Die pharmakokinetische Datenbasis bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl 15 - 29 ml/min) ist begrenzt (n = 5), deshalb können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde keine formale Pharmakokinetikstudie durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien zur Feststellung des karzinogenen Potenzials von Obinutuzumab durchgeführt.

Spezifische tierexperimentelle Studien zur Beurteilung der Wirkung von Obinutuzumab auf die Fruchtbarkeit wurden nicht durchgeführt. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung bei

Cynomolgus-Affen hatte Obinutuzumab keine negativen Auswirkungen auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorgane.

Eine ePPND-Toxizitätsstudie (Enhanced Pre and Postnatal Development) bei trächtigen Cynomolgus-Affen ergab keinen Hinweis auf teratogene Wirkungen. Jedoch führte eine wöchentliche intravenöse Verabreichung von 25 und 50 mg/kg Obinutuzumab (2- bis 5-fache klinische Exposition basierend auf C_{max} und AUC) ab dem 20. Post-Coitum-Tag bis zur Geburt bei den Jungtieren zu einer kompletten B-Zell-Depletion. Die Exposition der Nachkommen am Tag 28 nach der Geburt lässt vermuten, dass Obinutuzumab die Plazentaschranke passieren kann. Die Serumkonzentrationen bei den Jungtieren lagen am Tag 28 nach der Geburt im Bereich der Konzentrationen im mütterlichen Serum, während die Konzentrationen in der Milch am selben Tag sehr niedrig waren (weniger als 0,5 % der entsprechenden mütterlichen Serumspiegel). Das bedeutet, dass die Exposition der Jungtiere *in utero* erfolgt sein muss. Innerhalb von 6 Monaten nach der Geburt waren die B-Zellzahlen wieder im Normalbereich und die immunologische Funktion war wiederhergestellt.

In einer 26-wöchigen Studie bei Cynomolgus-Affen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen festgestellt, die auf die Fremderkennung des humanisierten Antikörpers beim Cynomolgus-Affen zurückgeführt wurden (0,7- bis 6-fache klinische Exposition basierend auf C_{max} und AUC im Steady State nach wöchentlicher Verabreichung von 5, 25, und 50 mg/kg). Festgestellt wurden unter anderem akute anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen und eine erhöhte Prävalenz systemischer Entzündungen und Infiltrate, die dem Bild immunkomplex-vermittelter Überempfindlichkeitsreaktionen entsprachen, wie Arteriitis/Periarteriitis, Glomerulonephritis und Serosa-/Adventitia-Entzündungen. Diese Reaktionen führten zum ungeplanten Behandlungsabbruch bei 6 von 36 Tieren, die während der Dosis- und Erholungsphasen mit Obinutuzumab behandelt wurden; die Veränderungen waren teilweise reversibel. Beim Menschen wurde keine Nierentoxizität, die in einem Kausalzusammenhang mit Obinutuzumab steht, beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Trehalose-Dihydrat
Poloxamer 188
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der verdünnten Infusionslösung wurde mit einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke in einer Konzentration von 0,4 mg/ml bis 20 mg/ml über 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C mit nachfolgender 48-stündiger Lagerung (einschließlich der Infusionszeit) bei ≤ 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die infusionsbereite Lösung unmittelbar nach der Zubereitung verwendet werden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach der Zubereitung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

40 ml Konzentrat in einer farblosen 50-ml-Durchstechflasche aus Glas der Klasse I mit Stopfen (Butyl-Gummi). Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Verdünnung

Gazyvaro sollte von Fachpersonal im Gesundheitswesen unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Durchstechflasche nicht schütteln.

40 ml des Konzentrates werden aus der Durchstechflasche entnommen und in Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) oder PVC-freiem Polyolefin, die Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke enthalten, verdünnt. Es wird empfohlen, Beutel in verschiedenen Größen zu verwenden, um zwischen den zwei Infusionsbeuteln für die erste 1.000 mg Dosis unterscheiden zu können: 100 mg Dosis für Zyklus 1 an Tag 1 und 900 mg Dosis für Zyklus 1 an Tag 1 (fortgesetzt) oder Tag 2. Um die zwei Infusionsbeutel vorzubereiten, werden 40 ml des Konzentrates aus der Durchstechflasche entnommen und davon 4 ml in einem 100-ml-Infusionsbeutel aus PVC oder PVC-freiem Polyolefin und die restlichen 36 ml in einem 250-ml-Infusionsbeutel aus PVC oder PVC-freiem Polyolefin, die Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke enthalten, verdünnt. Jeder Infusionsbeutel ist eindeutig zu kennzeichnen. In Bezug auf die Lagerungsbedingungen der Infusionsbeutel, siehe Abschnitt 6.3.

Zu verabreichende Dosis von Gazyvaro	Erforderliche Menge Konzentrat von Gazyvaro	Größe des PVC oder PVC-freien Polyolefin-Infusionsbeutels
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1.000 mg	40 ml	250 ml

Verwenden Sie keine anderen Verdünnungsmittel, wie beispielsweise (5%ige) Glukoselösung (siehe Abschnitt 6.2).

Zur Mischung der Lösung sollte der Beutel vorsichtig umgedreht werden, um Schaumbildung zu vermeiden. Die verdünnte Lösung sollte nicht geschüttelt oder eingefroren werden.

Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sollen vor der Applikation optisch auf Schwebstoffe oder Verfärbung untersucht werden.

Im Konzentrationsbereich von 0,4 mg/ml bis 20,0 mg/ml wurde nach Verdünnung von Gazyvaro mit einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke keine Inkompatibilitäten zwischen Gazyvaro und den folgenden Materialien beobachtet:

- PVC, Polyethylen(PE)-, Polypropylen- oder Polyolefin-Beuteln
- PVC, Polyurethan(PUR)- oder PE-Infusionsbestecken
- optionale In-line-Filter mit Produktkontaktflächen aus Polyethersulfon (PES), einem Dreiwegehahn als Infusionshilfe aus Polycarbonat (PC) und Kathetern aus Polyetherurethan (PEU).

Hinweise zur Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/937/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Deutschland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 8 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Der Antragsteller legt die aussagekräftigen Daten bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) in der Stufe 2 der Studie BO21004/CLL11 vor, um den Nutzen von GClb für diesen Endpunkt zu bestätigen. Die Subgruppenanalyse bezüglich des Gesamtüberlebens in den gebrechlichen und unfitten Patienten-Untergruppen soll ebenfalls vorgelegt werden.	31. Januar 2016
Der Antragsteller legt die aussagekräftigen Daten bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) der Stufe 1a der Studie BO21004/CLL11 für die Intent-to-Treat-Population sowie für die Subgruppen ZAP70-positive Patienten und ZAP70- negative Patienten vor.	31. Januar 2016

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gazyvaro 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Obinutuzumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit 40 ml Konzentrat enthält 1.000 mg Obinutuzumab, entsprechend einer Konzentration von 25 mg/ml vor Verdünnung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

L-Histidin
L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Trehalose-Dihydrat
Poloxamer 188
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1.000 mg/40 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung
Durchstechflasche nicht schütteln

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/937/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, <SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE, ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Gazyvaro 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Obinutuzumab
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG,

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1.000 mg/40 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Gazyvaro 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Obinutuzumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Gazyvaro und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Gazyvaro beachten?
3. Wie ist Gazyvaro anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Gazyvaro aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Gazyvaro und wofür wird es angewendet?

Was ist Gazyvaro?

Gazyvaro enthält den Wirkstoff Obinutuzumab, welcher zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die „monoklonale Antikörper“ genannt werden. Antikörper wirken, indem sie sich an bestimmte Zielstrukturen in Ihrem Körper binden.

Wofür wird Gazyvaro angewendet?

- Gazyvaro wird zusammen mit einem anderen Arzneimittel gegen Krebs namens Chlorambucil zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) angewendet. CLL ist ein Blutkrebs, von dem bestimmte Blutkörperchen – die sogenannten „B-Lymphozyten“ – betroffen sind. Die betroffenen B-Lymphozyten vermehren sich zu schnell und leben zu lange. Das bedeutet, dass in Ihrem Blut zu viele von ihnen vorhanden sind. CLL kann auch dazu führen, dass Ihre Lymphknoten anschwellen. Die Lymphknoten sind Teil eines Gefäßnetzwerks, das in Ihrem Körper vorhanden ist und mit einer klaren, wässrigen Flüssigkeit, der „Lymphe“, gefüllt ist.

Gazyvaro wird bei erwachsenen Patienten angewendet:

- die zuvor noch gar keine Behandlung erhalten haben und
- die andere gesundheitliche Beschwerden haben, aufgrund derer sie eine vollständige Dosis eines anderen Arzneimittels gegen Krebs namens Fludarabin wahrscheinlich nicht vertragen würden.

Was macht Gazyvaro?

Gazyvaro heftet sich an Zielstrukturen auf der Oberfläche der „B-Lymphozyten“ und führt dazu, dass sie absterben. Bei Patienten mit CLL wird es zusammen mit Chlorambucil verabreicht, um die Verschlimmerung ihrer Krankheit aufzuhalten.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Gazyvaro beachten?

Gazyvaro darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie allergisch gegen Obinutuzumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Gazyvaro anwenden, wenn:

- Sie eine Infektion haben oder eine langanhaltende oder wiederkehrende Infektion hatten
- Sie jemals Arzneimittel angewendet haben, die Ihr Immunsystem beeinträchtigen (wie z.B. Chemotherapeutika oder Arzneimittel, die Ihr Immunsystem unterdrücken)
- Sie Arzneimittel gegen Bluthochdruck oder blutverdünnende Arzneimittel einnehmen – Ihr Arzt ändert möglicherweise die Einnahme dieser Arzneimittel
- Sie jemals Herzprobleme hatten
- Sie jemals neurologische Probleme (Gedächtnisverlust, Schwierigkeiten beim Bewegen oder Empfinden, Sehstörungen) hatten
- Sie jemals Atemschwierigkeiten oder Lungenprobleme hatten
- Sie jemals eine Lebererkrankung, eine sogenannte Hepatitis B, hatten
- Sie geimpft werden sollen oder in naher Zukunft eine Impfung bevorsteht.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Gazyvaro anwenden, wenn einer dieser Punkte zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

Infusionsreaktionen

Sagen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sofort, wenn bei Ihnen eine der am Anfang von Abschnitt 4 aufgeführten Infusionsreaktionen auftritt. Infusionsreaktionen können während der Infusion oder zu jedem Zeitpunkt in den 24 Stunden nach der Infusion auftreten.

Wenn bei Ihnen Infusionsreaktionen auftreten, brauchen Sie möglicherweise eine zusätzliche Behandlung oder die Infusion muss eventuell verlangsamt oder beendet werden. Wenn die Symptome verschwinden oder eine Verbesserung eintritt, kann die Infusion fortgesetzt werden. Während der zweiten und den darauffolgenden Infusionen ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese Reaktionen auftreten, geringer. Ihr Arzt kann entscheiden, die Behandlung mit Gazyvaro nicht fortzusetzen, wenn Sie eine starke Infusionsreaktion haben.

Vor jeder Infusion mit Gazyvaro erhalten Sie Arzneimittel, die dabei helfen, mögliche Infusionsreaktionen oder eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation, bekannt als Tumorlysesyndrom, abzuschwächen. Ein Tumorlysesyndrom wird durch chemische Störungen im Blut ausgelöst, die durch den Abbau von sterbenden Krebszellen verursacht werden (siehe Abschnitt 3).

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) ist eine sehr seltene und lebensbedrohliche Gehirnentzündung, die unter Gazyvaro berichtet wurde.

Teilen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sofort mit, wenn Sie einen Gedächtnisverlust, Kommunikationsschwierigkeiten, Schwierigkeiten beim Gehen oder einen Verlust des Sehvermögens bei sich bemerken. Wenn diese Symptome bei Ihnen bereits vor der Behandlung mit Gazyvaro aufgetreten sind, informieren Sie Ihren Arzt sofort über etwaige Veränderungen bei diesen Symptomen. Möglicherweise benötigen Sie eine medizinische Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da es keine Informationen über seine Anwendung in dieser Altersgruppe gibt.

Anwendung von Gazyvaro zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Dazu zählen auch pflanzliche Arzneimittel und andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Verhütung

Wenn Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während Sie mit Gazyvaro behandelt werden und auch noch 18 Monate nach Ihrer letzten Behandlung mit Gazyvaro eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat. Ihr Arzt wird den Nutzen für Sie durch die Anwendung von Gazyvaro während der Schwangerschaft gegen das Risiko, das Ihrem Baby dadurch entsteht, abwägen. Wenn Sie unter der Behandlung mit Gazyvaro schwanger werden, teilen Sie dies sofort Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal mit, da die Behandlung mit Gazyvaro Auswirkungen auf Ihre Gesundheit oder die Ihres Babys haben könnte.

Stillzeit

Während der Behandlung mit Gazyvaro und 18 Monate nach Ihrer letzten Behandlung mit Gazyvaro sollten Sie nicht stillen, da kleine Mengen des Arzneimittels in Ihre Muttermilch übergehen können.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Gazyvaro Ihre Verkehrstüchtigkeit mit Auto oder Fahrrad oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Jedoch sind Infusionsreaktionen während der ersten Infusion sehr häufig. Wenn bei Ihnen eine Infusionsreaktion auftritt (siehe Abschnitt 4), sollten Sie weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen, bis die Reaktion abgeklungen ist.

3. Wie ist Gazyvaro anzuwenden?

Gazyvaro wird unter Aufsicht eines in dieser Behandlung erfahrenen Arztes verabreicht. Es wird in eine Vene (intravenös) als Tropf (Infusion) über mehrere Stunden verabreicht.

Die Dosierung von Gazyvaro

Sie erhalten 6 Behandlungszyklen mit Gazyvaro. Jeder Zyklus erstreckt sich über 28 Tage. An Tag 1 Ihres ersten Zyklus werden Ihnen sehr langsam 100 mg Gazyvaro verabreicht und Ihr Arzt wird Sie sorgfältig überwachen. Wenn Sie keine Infusionsreaktion während der Infusion zeigen, kann Ihnen der Rest Ihrer ersten Dosis (900 mg) am ersten Tag verabreicht werden. Wenn Sie jedoch eine Infusionsreaktion zeigen, wird Ihnen der Rest der ersten Dosis an Tag 2 verabreicht. Ein typisches Behandlungsregime sehen Sie nachfolgend:

Ihr erster Zyklus:

- Tag 1 – 100 mg
- Tag 2 oder Tag 1 (fortgesetzt) – 900 mg
- Tag 8 – 1.000 mg
- Tag 15 – 1.000 mg

Ihre nächsten Zyklen 2, 3, 4, 5 und 6:

- Tag 1 – 1.000 mg

Arzneimittel, die vor jeder Infusion verabreicht werden

Vor jeder Infusion von Gazyvaro erhalten Sie Arzneimittel, die mögliche Infusionsreaktionen oder ein Tumorlysesyndrom reduzieren können. Folgende Arzneimittel können Sie erhalten:

- Flüssigkeiten
- Arzneimittel gegen allergische Reaktionen (Antihistaminika)
- Arzneimittel gegen Entzündungen (Kortikosteroid)
- Schmerzmittel (Analgetika)
- Arzneimittel gegen Fieber
- Arzneimittel zur Vorbeugung eines Tumorlyse-Syndroms (wie z.B. Allopurinol)

Wenn Sie die Anwendung von Gazyvaro vergessen haben

Damit die Krebsbehandlung optimal wirken kann, ist es sehr wichtig, das Dosierungsschema zu befolgen. Lassen Sie sich deshalb schnellstmöglich einen neuen Termin geben, wenn Sie Ihren Termin verpasst haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden für dieses Arzneimittel berichtet:

Infusionsreaktionen (sehr häufig – aufgetreten bei mehr als 1 von 10 Patienten): Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine der folgenden Beschwerden innerhalb von 24 Stunden nach Ihrer Infusion auftritt:

Am häufigsten berichtet:

- Kopfschmerzen
- Fieber, Hitzegefühl oder Schüttelfrost
- Unwohlsein, Erbrechen
- Kurzatmigkeit
- niedriger oder hoher Blutdruck
- Herzrasen
- Durchfall

Weniger häufig berichtet:

- pfeifendes Atmen, Atemschwierigkeiten, Engegefühl in der Brust oder Reizungen im Hals
- Schwellung von Rachen und Atemwegen
- unregelmäßiger Herzschlag

Wenn eines der oben genannten Symptome auftritt, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) ist eine sehr seltene und lebensbedrohliche Gehirnentzündung, die unter Gazyvaro berichtet wurde.

Teilen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sofort mit, wenn Sie

- einen Gedächtnisausfall
- Kommunikationsschwierigkeiten
- Schwierigkeiten beim Gehen

- einen Verlust des Sehvermögens

erleiden. Wenn diese Symptome bei Ihnen bereits vor der Behandlung mit Gazyvaro aufgetreten sind, informieren Sie Ihren Arzt sofort über etwaige Veränderungen bei diesen Symptomen. Möglicherweise benötigen Sie eine medizinische Behandlung.

Infektionen

Es kann sein, dass Sie nach einer Behandlung mit Gazyvaro empfänglicher für Infektionen sind. Häufig handelt es sich um Erkältungen, jedoch traten auch Fälle schwererer Infektionen auf. Das Wiederauftreten einer Hepatitis B, eine Lebererkrankung, wurde bei Patienten berichtet, die in der Vergangenheit bereits eine Hepatitis B hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie nach der Behandlung mit Gazyvaro Symptome einer Infektion bekommen, zum Beispiel

- Fieber
- Husten
- Halsschmerzen
- brennenden Schmerz beim Wasserlassen
- wenn Sie sich schwach oder allgemein unwohl fühlen.

Andere mögliche Nebenwirkungen sind:

Sehr häufig (aufgetreten bei mehr als 1 von 10 Patienten):

- Fieber
- Durchfall
- Ergebnisse in Blutuntersuchungen:
 - niedrige Neutrophilenzahlen (eine bestimmte Art weißer Blutkörperchen)
 - niedrige Thrombozytenzahlen (eine bestimmte Art Blutkörperchen, die an der Blutgerinnung beteiligt ist)
 - Anämie (geringe Anzahl roter Blutkörperchen)

Häufig (aufgetreten bei bis zu 1 von 10 Patienten):

- Harnwegsinfektion
- Fieberbläschen (Herpes)
- laufende Nase
- Entzündungen der Nase und/oder des Rachens
- Husten
- Gelenk- oder Rückenschmerzen
- Muskel- und Knochenschmerzen im Brustkorb
- Gewichtszunahme
- unregelmäßiger Herzrhythmus (Vorhofflimmern)
- Haarausfall
- Hautkrebs (Plattenepithelkarzinom)
- Verstopfung
- Ergebnisse in Blutuntersuchungen:
 - niedrige Lymphozytenzahlen (eine bestimmte Art weißer Blutkörperchen)
 - niedrige Zahlen aller Arten von weißen Blutkörperchen (kombiniert)
 - Zunahme von Kalium, Phosphat oder Harnsäure – die zu Nierenproblemen führen kann (Teil des Tumorlysesyndroms)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Gazyvaro aufzubewahren?

Gazyvaro wird in der Arztpraxis oder im Krankenhaus aufbewahrt. Die Lagerungsbedingungen sind nachfolgend aufgelistet:

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf dem Etikett nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) lagern. Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden nicht verwendete Arzneimittel entsorgen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Gazyvaro enthält

- Der Wirkstoff ist: Obinutuzumab 1.000 mg/40 ml pro Durchstechflasche entsprechend einer Konzentration von 25 mg/ml vor Verdünnung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat, Poloxamer 188 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Gazyvaro aussieht und Inhalt der Packung

Gazyvaro ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und ist eine farblose bis leicht bräunliche Flüssigkeit. Gazyvaro gibt es in einer Packung mit 1 Durchstechflasche aus Glas.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dosierung

Gazyvaro soll unter engmaschiger Überwachung eines erfahrenen Arztes und unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

Prophylaxe gegen Tumorlysesyndrom (TLS)

Um das Risiko eines Tumorlysesyndroms zu vermindern, wird für Patienten mit hoher zirkulierender Lymphozytenzahl ($> 25 \times 10^9/l$) 12 – 24 Stunden vor Behandlungsbeginn eine Prophylaxe mit einer adäquaten Hydratation sowie die Gabe von Urikostatika (z.B. *Allopurinol*) empfohlen.

Prophylaxe und Prämedikation gegen infusionsbedingte Reaktionen (infusion-related reactions, IRR)

Hypotonie kann als Anzeichen einer IRR während der intravenösen Anwendung von Gazyvaro auftreten. Daher sollte das vorübergehende Absetzen einer antihypertensiven Medikation 12 Stunden vor, während sowie 1 Stunde nach jeder Infusion von Gazyvaro in Erwägung gezogen werden.

Tabelle 1 Zu verwendende Prämedikation vor der Infusion von Gazyvaro zur Reduzierung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen

Tag des Behandlungszyklus	Patienten mit Prämedikationsbedarf	Prämedikation	Anwendung
Zyklus 1: Tag 1	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös ¹	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral ²	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
		Antihistaminikum ³	
Zyklus 1: Tag 2	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös ¹	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral ²	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
		Antihistaminikum ³	
Zyklus 1: Tag 8, Tag 15	Patienten mit IRR Grad 3 unter der vorherigen Infusion ODER Patienten mit einer Lymphozytenzahl $> 25 \times 10^9/l$ vor der nächsten Behandlung	Kortikosteroid intravenös ¹	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
	Zyklen 2-6: Tag 1	Alle Patienten	Analgetikum/Antipyretikum oral ²
Patienten mit IRR (Grad 1 oder höher) unter der vorherigen Infusion		Antihistaminikum ³	

¹100 mg Prednison/Prednisolon oder 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon. Hydrocortison sollte nicht angewendet werden, da es bei der Reduzierung der IRR-Raten nicht wirksam war.

² z.B. 1.000 mg Acetaminophen/Paracetamol

³ z.B. 50 mg Diphenhydramin

Dosis

Die empfohlene Dosis von Gazyvaro ist in Tabelle 2 dargestellt.

Zyklus 1

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro beträgt 1.000 mg und wird über Tag 1 und 2, an Tag 8 und an Tag 15 des ersten Behandlungszyklus, der 28 Tage dauert, verabreicht. Für die Infusion an Tag 1 und 2 (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) sollten zwei Infusionsbeutel vorbereitet werden. Wenn der erste Beutel ohne Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung verabreicht werden konnte, kann der zweite Beutel noch am selben Tag verabreicht werden (keine verzögerte Dosierung notwendig, keine Wiederholung der Vormedikation), sofern dafür angemessene Zeit, Bedingungen und ärztliche Aufsicht während der gesamten Infusion gewährleistet werden können. Wenn während der Verabreichung der ersten 100 mg Änderungen der Infusionsgeschwindigkeit oder Unterbrechungen vorgenommen werden mussten, muss der zweite Beutel am folgenden Tag verabreicht werden.

Zyklen 2 – 6

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro beträgt 1.000 mg und wird an Tag 1 verabreicht.

Tabelle 2 Dosierung von Gazyvaro während 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer

Zyklus	Behandlungstag	Dosierung von Gazyvaro
Zyklus 1	Tag 1	100 mg
	Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt)	900 mg
	Tag 8	1.000 mg
	Tag 15	1.000 mg
Zyklen 2 – 6	Tag 1	1.000 mg

Art der Anwendung

Gazyvaro ist für die intravenöse Anwendung bestimmt. Es sollte mittels separatem Zugang als intravenöse Infusion nach Verdünnung verabreicht werden. Die Infusionen von Gazyvaro sollten nicht als intravenöse Injektion oder Bolus appliziert werden.

Tabelle 3 Standardinfusionsgeschwindigkeit ohne Infusionsreaktionen/Überempfindlichkeit

Zyklus	Tag der Behandlung	Infusionsgeschwindigkeit
Zyklus 1	Tag 1 (100 mg)	25 mg/Std. über 4 Stunden. Infusionsgeschwindigkeit nicht erhöhen.
	Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt) (900 mg)	50 mg/Std. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten bis auf eine Höchstgeschwindigkeit von 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 8	Infusionen können mit einer Geschwindigkeit von 100 mg/Std. begonnen und in Schritten von 100 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 15	
Zyklen 2 – 6	Tag 1	

Die Behandlung von IRR kann eine vorübergehende Unterbrechung, eine Reduzierung der Infusionsgeschwindigkeit oder einen Abbruch der Behandlung mit Gazyvaro, wie unten beschrieben, erfordern.

- Grad 4 (lebensbedrohlich): Die Infusion muss angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden.
- Grad 3 (schwerwiegend): Die Infusion muss vorübergehend angehalten und die Symptome behandelt werden. Nach Rückgang der Symptome kann die Infusion erneut begonnen werden, mit nicht mehr als der halben vorherigen Geschwindigkeit (damit ist die Geschwindigkeit gemeint, die zum Zeitpunkt des Auftretens der infusionsbedingten Reaktion verwendet wurde). Wenn der Patient keine Symptome einer IRR entwickelt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den Schritten und Intervallen wieder erhöht werden, die der Behandlungsdosis entsprechen (siehe Tabelle 3). Die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 (Zyklus 1) kann nach einer Stunde wieder bis auf 25 mg/Std. erhöht werden, aber nicht höher. Die Infusion muss angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient erneut Symptome einer IRR von Grad 3 entwickelt.

- Grad 1 - 2 (leicht bis mittelschwer): Die Infusionsgeschwindigkeit muss verringert und die Symptome behandelt werden. Nach Rückgang der Symptome kann die Infusion fortgesetzt werden und wenn der Patient keine Symptome einer IRR entwickelt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den Schritten und Intervallen wieder erhöht werden, die der Behandlungsdosis entsprechen (siehe Tabelle 3). Die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 (Zyklus 1) kann nach einer Stunde wieder bis auf 25 mg/Std. erhöht werden, aber nicht höher.

Hinweise zur Verdünnung

Gazyvaro sollte von Fachpersonal im Gesundheitswesen unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Durchstechflasche nicht schütteln.

40 ml des Konzentrates werden aus der Durchstechflasche entnommen und in Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) oder PVC-freiem Polyolefin, die Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke enthalten, verdünnt. Es wird empfohlen Beutel in verschiedenen Größen zu verwenden, um zwischen den zwei Infusionsbeuteln für die erste 1.000 mg Dosis unterscheiden zu können: 100 mg Dosis für Zyklus 1 an Tag 1 und 900 mg Dosis für Zyklus 1 an Tag 1 (fortgesetzt) oder Tag 2. Um die zwei Infusionsbeutel vorzubereiten, werden 40 ml des Konzentrates aus der Durchstechflasche entnommen und davon 4 ml in einem 100-ml-Infusionsbeutel aus PVC oder PVC-freiem Polyolefin und die restlichen 36 ml in einem 250-ml-Infusionsbeutel aus PVC oder PVC-freiem Polyolefin, die Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke enthalten, verdünnt. Jeder Infusionsbeutel ist eindeutig zu kennzeichnen.

Zu verabreichende Dosis von Gazyvaro	Erforderliche Menge Konzentrat von Gazyvaro	Größe des PVC oder PVC-freien Polyolefin-Infusionsbeutels
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1.000 mg	40 ml	250 ml

Im Konzentrationsbereich von 0,4 mg/ml bis 20,0 mg/ml wurden nach Verdünnung von Gazyvaro mit einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke keine Inkompatibilitäten zwischen Gazyvaro und den folgenden Materialien beobachtet:

- PVC, Polyethylen(PE)-, Polypropylen- oder Polyolefin-Beuteln
- PVC, Polyurethan(PUR)- oder PE-Infusionsbestecken
- optionale In-line-Filter mit Produktkontaktflächen aus Polyethersulfon (PES), einem Dreiwegehahn als Infusionshilfe aus Polycarbonat (PC) und Kathetern aus Polyetherurethan (PEU).

Verwenden Sie keine anderen Verdünnungsmittel, wie beispielsweise (5 %ige) Glukoselösung.

Zur Mischung der Lösung sollte der Beutel vorsichtig umgedreht werden, um Schaumbildung zu vermeiden. Die verdünnte Lösung sollte nicht geschüttelt oder eingefroren werden.

Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sollen vor der Applikation optisch auf Schwebstoffe oder Verfärbung untersucht werden.

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der verdünnten Infusionslösung wurde mit einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke in einer Konzentration von 0,4 mg/ml bis 20 mg/ml über 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C mit nachfolgender 48-stündiger Lagerung (einschließlich der Infusionszeit) bei ≤ 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die infusionsbereite Lösung unmittelbar nach der Zubereitung verwendet werden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach der Zubereitung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Hinweise zur Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.