

ANHANG 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

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

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).

Follikuläres Lymphom (FL)

Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.

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 und Prämedikation gegen Tumorlysesyndrom (TLS)

Bei Patienten mit hoher Tumorlast und/oder hoher zirkulierender Lymphozytenzahl ($> 25 \times 10^9/l$) und/oder einer Nierenfunktionsstörung ($CrCl < 70$ ml/min) wird ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Tumorlysesyndroms angenommen. Daher sollten diese Patienten eine Prophylaxe erhalten. Die Prophylaxe sollte aus einer adäquaten Hydratation sowie der Gabe von Urikostatika (z.B. *Allopurinol*) oder einer geeigneten alternativen Behandlung wie mit Uricase (z.B. *Rasburicase*) bestehen und 12 bis 24 Stunden vor Beginn der Infusion von Gazyvaro gemäß üblicher Praxis erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollten, insofern als notwendig erachtet, vor jeder weiteren Infusion wieder eine Prophylaxe erhalten.

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

Die Prämedikation zur Verringerung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen ist in Tabelle 1 und 2 dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.4). Für Patienten mit FL wird eine Prämedikation mit Kortikosteroiden empfohlen, die für Patienten mit CLL im ersten Zyklus obligatorisch ist (siehe Tabelle 1). Die Prämedikation für nachfolgende Infusionen und andere Prämedikationen sollten wie unten beschrieben verabreicht werden.

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 bei Patienten mit CLL (siehe Abschnitt 4.4)

Tag des Behandlungszyklus	Patienten mit Prämedikationsbedarf	Prämedikation	Anwendung
Zyklus 1: Tag 1	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös ¹ (obligatorisch)	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 (obligatorisch)	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral ²	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
		Antihistaminikum ³	
Alle nachfolgenden Infusionen	Patienten ohne IRR während der vorangegangenen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral ²	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
	Patienten mit IRR (Grad 1 oder 2) während der vorangegangenen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral ² Antihistaminikum ³	
	Patienten mit IRR Grad 3 während der vorangegangenen Infusion ODER Patienten mit Lymphozytenzahl > 25 x 10 ⁹ /l vor der nächsten Behandlung	Kortikosteroid intravenös ¹	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
	Patienten mit Lymphozytenzahl > 25 x 10 ⁹ /l vor der nächsten Behandlung	Analgetikum/Antipyretikum oral ² Antihistaminikum ³	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro

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

Tabelle 2 Zu verwendende Prämedikation vor der Infusion von Gazyvaro zur Reduzierung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen bei Patienten mit FL (siehe Abschnitt 4.4)

Tag des Behandlungszyklus	Patienten mit Prämedikationsbedarf	Prämedikation	Anwendung
Zyklus 1: Tag 1	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös ¹ (empfohlen)	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral ²	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
		Antihistaminikum ³	
Alle nachfolgenden Infusionen	Patienten ohne IRR während der vorangegangenen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral ²	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
	Patienten mit IRR (Grad 1 oder 2) während der vorangegangenen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral ² Antihistaminikum ³	
	Patienten mit IRR Grad 3 während der vorangegangenen Infusion ODER Patienten mit Lymphozytenzahl > 25 x 10 ⁹ /l vor der nächsten Behandlung	Kortikosteroid intravenös ¹	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral ² Antihistaminikum ³	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro

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

Chronische lymphatische Leukämie (CLL, in Kombination mit Chlorambucil¹)

Für Patienten mit CLL ist die empfohlene Dosis von Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil in Tabelle 3 dargestellt.

Zyklus 1

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil beträgt 1.000 mg und wird über Tag 1 und 2 (oder Tag 1 fortgeführt) und an Tag 8 und 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 in Kombination mit Chlorambucil beträgt 1.000 mg und wird an Tag 1 jedes Zyklus verabreicht.

Tabelle 3 Dosierung von Gazyvaro während 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer bei Patienten mit CLL

Zyklus	Tag der Behandlung	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

¹ Siehe Abschnitt 5.1 für Informationen zur Dosis von Chlorambucil

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.

Follikuläres Lymphom (FL)

Für Patienten mit FL ist die empfohlene Dosis von Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin in Tabelle 4 dargestellt.

Induktion (in Kombination mit Bendamustin²)

Zyklus 1

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin beträgt 1.000 mg und wird an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 des ersten Behandlungszyklus, der 28 Tage dauert, verabreicht.

Zyklen 2 – 6

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin beträgt 1.000 mg und wird an Tag 1 jedes Behandlungszyklus, der 28 Tage dauert, verabreicht.

Erhaltung

Patienten, die auf eine Induktionstherapie (d.h. die ersten 6 Behandlungszyklen) mit Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin ansprechen oder deren Erkrankung nicht weiter fortgeschritten ist, sollten weiterhin Gazyvaro 1.000 mg als Einzelsubstanz in Form einer Erhaltungstherapie einmal alle zwei Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt).

Tabelle 4 Dosierung von Gazyvaro während 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer, gefolgt von Gazyvaro als Erhaltungstherapie bei Patienten mit FL

Zyklus	Tag der Behandlung	Dosierung von Gazyvaro
Zyklus 1	Tag 1	1.000 mg
	Tag 8	1.000 mg
	Tag 15	1.000 mg
Zyklen 2 – 6	Tag 1	1.000 mg
Erhaltung	Alle 2 Monate über 2 Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)	1.000 mg

² Siehe Abschnitt 5.1 für Informationen zur Dosis von Bendamustin

Dauer der Behandlung

Sechs Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer, gefolgt von einer Erhaltungstherapie einmal alle zwei Monate über 2 Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem was zuerst eintritt).

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis von Gazyvaro versäumt wurde, sollte sie schnellstmöglich verabreicht werden. Warten Sie nicht bis zur nächsten geplanten Dosis. Während der Induktionstherapie sollte das geplante Behandlungsintervall für Gazyvaro zwischen den einzelnen Dosen beibehalten werden. Während der Erhaltungstherapie sollte das ursprüngliche Dosierungsschema für nachfolgende Dosen beibehalten werden.

Dosisanpassungen während der Behandlung (alle Indikationen)

Eine Dosisreduktion von Gazyvaro wird nicht empfohlen.

Zur Behandlung von symptomatischen unerwünschten Ereignissen (einschließlich IRR), siehe Abschnitt unten (Behandlung von IRR oder Abschnitt 4.4)

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 sind nicht erwiesen. Es können keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gazyvaro bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. 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.

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

Anleitungen zur Infusionsgeschwindigkeit sind in Tabellen 5 - 6 zusammengefasst.

Tabelle 5 Standardinfusionsgeschwindigkeit ohne infusionsbedingte Reaktionen/Überempfindlichkeit bei Patienten mit CLL (für den Fall von infusionsbedingten Reaktionen, siehe „Behandlung von IRR“)

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)	Wenn während der vorangegangenen Infusion keine infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind, mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/Std. verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten bis auf eine Höchstgeschwindigkeit von 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 8 (1.000 mg)	Wenn während der vorangegangenen Infusion bei einer finalen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/Std. oder höher keine infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind, können Infusionen 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 (1.000 mg)	
Zyklen 2 – 6	Tag 1 (1.000 mg)	

Tabelle 6 Standardinfusionsgeschwindigkeiten ohne infusionsbedingte Reaktionen/Überempfindlichkeit bei Patienten mit FL (für den Fall von infusionsbedingten Reaktionen, siehe „Behandlung von IRR“)

Zyklus	Tag der Behandlung	Infusionsgeschwindigkeit
Zyklus 1	Tag 1 (1.000 mg)	Mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/Std. verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 8 (1.000 mg)	Wenn während der vorangegangenen Infusion bei einer finalen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/Std. oder höher keine infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind, können Infusionen 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 (1.000 mg)	
Zyklen 2 – 6	Tag 1 (1.000 mg)	
Erhaltung	Alle 2 Monate über 2 Jahre oder bis zu einer Krankheitspro-gression (je nachdem, was zuerst eintritt)	

Behandlung von IRR (alle Indikationen)

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 Tabellen 5 und 6). Bei Patienten mit CLL, die die Tag 1 (Zyklus 1) Dosis über zwei Tage verteilt erhalten, kann die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 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 Tabellen 5 und 6). Bei Patienten mit CLL, die die Tag 1 (Zyklus 1) Dosis über zwei Tage verteilt erhalten, kann die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 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 und die Chargenbezeichnung 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. Die IRR können mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom in Zusammenhang stehen, das ebenfalls bei mit Gazyvaro behandelten Patienten berichtet wurde. Bei Patienten mit CLL, die, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, kombinierte Maßnahmen zur Prävention von IRR erhielten (adäquate Gabe von Kortikosteroiden, 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 Mehrzahl der Patienten, unabhängig von der Indikation, 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 Tumorlast und/oder einer hohen zirkulierenden Lymphozytenzahl bei CLL [$> 25 \times 10^9/l$] unterliegen möglicherweise einem höheren Risiko für schwerwiegende IRR. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) und bei Patienten mit sowohl CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) > 6 als auch $CrCl < 70 \text{ ml/min}$ besteht ein höheres Risiko für IRR, einschließlich schwerwiegender IRR (siehe Abschnitt 4.8).

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. Bei Patienten mit CLL ist, wenn die vorherige Infusionsgeschwindigkeit nicht gut vertragen wurde, für die nachfolgenden Zyklen den Anweisungen zur Infusionsgeschwindigkeit für Zyklus 1, Tag 1 und Tag 2 zu folgen (siehe Tabelle 5 in Abschnitt 4.2).

Wenn beim Patienten eines 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. Patienten, bei denen ein Risiko für TLS vermutet wird (z.B. Patienten mit einer hohen Tumorlast und/oder einer hohen zirkulierenden Lymphozytenzahl [$> 25 \times 10^9/l$]) und/oder einer Nierenfunktionsstörung [$CrCl < 70 \text{ ml/min}$]), sollten eine Prophylaxe erhalten. Die Prophylaxe sollte aus einer angemessenen Hydratation und der Gabe von Urikostatika (z.B. Allopurinol) oder einer geeigneten alternativen Behandlung wie mit Uricase (z.B. Rasburicase) bestehen und 12 bis 24 Stunden vor Beginn der Infusion von Gazyvaro gemäß üblicher Praxis erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Alle Patienten, bei denen ein Risiko vermutet wird, sollten während der ersten Behandlungstage sorgfältig beobachtet werden, insbesondere im Hinblick auf die Nierenfunktion, Kalium und die Harnsäurewerte. Zusätzliche Richtlinien gemäß üblicher Praxis sind zu befolgen. 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 länger als eine Woche anhaltender Neutropenie 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 ebenfalls in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Fälle von spät einsetzender Neutropenie (Eintritt > 28 Tage nach Behandlungsende) oder anhaltender Neutropenie (Dauer mehr als 28 Tage nach Abschluss/Abbruch der Behandlung) wurden berichtet. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) 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 ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) 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 Säuglingen mit Lebendimpfstoffen

Säuglinge von Müttern, die während der Schwangerschaft Gazyvaro 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. Die Sicherheit und der Zeitpunkt der Impfung sollten mit dem zuständigen Kinderarzt besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Es wurden jedoch begrenzte Substudien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Gazyvaro und Bendamustin, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon), FC (Fludarabin, Cyclophosphamid) und Chlorambucil durchgeführt. Ein Risiko für Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden.

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.

Die gleichzeitige Anwendung mit Gazyvaro hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Bendamustin, FC, Chlorambucil oder einzelnen Komponenten der CHOP-Therapie. Ebenso gab es keine ersichtlichen Wirkungen von Bendamustin, FC, Chlorambucil oder CHOP auf die Pharmakokinetik von Gazyvaro.

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 oder Bendamustin 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. Die Serumkonzentrationen von Obinutuzumab lagen bei den Nachkommen an Tag 28 nach der Geburt im Bereich der Konzentrationen im mütterlichen Serum. Die Konzentrationen in der Milch waren am selben Tag sehr gering. 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 Säuglingen aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels mit einer B-Zell-Depletion gerechnet werden. Bei Säuglingen, deren Mütter während ihrer Schwangerschaft Gazyvaro ausgesetzt waren, sollte eine Verschiebung von Impfungen mit Lebendimpfstoffen in Betracht gezogen werden, bis sich die B-Zell-Werte des Säuglings wieder 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 zwei zulassungsrelevanten klinischen Studien (BO21004/CLL11 n = 781 und GAO4753g, n = 396 Patienten) mit nicht vorbehandelten CLL-Patienten und Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL) (81,1 % der Patienten hatten FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden, festgestellt. In diesen Studien wurde Gazyvaro in Kombination mit verschiedenen chemotherapeutischen Arzneimitteln (Chlorambucil bei CLL, Bendamustin bei iNHL) sowie als Monosubstanz in der Erhaltungstherapie (nur bei iNHL) untersucht. Das Studienprotokoll GAO4753g definierte die Studienpopulation als Patienten mit iNHL einschließlich FL. Um die

Sicherheitsinformationen so umfassend wie möglich darzustellen, wurde die nachfolgende Analyse der Nebenwirkungen mit der gesamten Studienpopulation durchgeführt (das heißt mit iNHL).

In Tabelle 7 sind die Nebenwirkungen aufgelistet, die mit einer höheren Inzidenz (Unterschied von $\geq 2\%$) bei Patienten mit CLL auftraten, die Gazyvaro plus Chlorambucil erhielten, verglichen mit Chlorambucil-Monotherapie oder Rituximab plus Chlorambucil (Studie BO21004/CLL11). Die Auflistung schließt auch Patienten mit iNHL ein, die Gazyvaro plus Bendamustin erhielten, gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie bei einer kleinen Anzahl an Patienten, verglichen mit Bendamustin-Monotherapie (Studie GAO4753g).

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 7 Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die mit einer höheren Inzidenz (Unterschied von $\geq 2\%$) bei Patienten[#] berichtet wurden, die Gazyvaro plus Chemotherapie erhielten

Häufigkeit	Alle Grade Gazyvaro + Chlorambucil oder Gazyvaro + Bendamustin (Induktion) gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie	Grad 3 - 5 [†] Gazyvaro + Chlorambucil oder Gazyvaro + Bendamustin (Induktion) gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis	
Häufig	Harnwegsinfektion, Nasopharyngitis, Lippenherpes, Rhinitis, Pharyngitis, Lungenentzündung, Influenza	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, Schmerzen in den Lymphknoten	Anämie, Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Häufig	Tumorlysesyndrom, Hyperurikämie	Tumorlysesyndrom
Gelegentlich		Hyperurikämie
Psychiatrische Erkrankungen		
Häufig	Depression	
Augenerkrankungen		
Häufig	okuläre Hyperämie	
Herzkrankungen		
Häufig	Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz	
Gelegentlich		Vorhofflimmern

Häufigkeit	Alle Grade Gazyvaro + Chlorambucil oder Gazyvaro + Bendamustin (Induktion) gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie	Grad 3 - 5[†] Gazyvaro + Chlorambucil oder Gazyvaro + Bendamustin (Induktion) gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie
Gefäßerkrankungen		
Häufig	Hypertonie	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr häufig	Husten	
Häufig	Verstopfte Nase, Rhinorrhö	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Diarrhö, Verstopfung	
Häufig	Dyspepsie, Colitis, Hämorrhoiden	Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Häufig	Alopezie, Pruritus, Nachtschweiß, Ekzeme	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie	
Häufig	Rückenschmerzen, muskuloskelettale Thoraxschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Knochenschmerzen	
Gelegentlich		Arthralgie, Rückenschmerzen, muskuloskelettale Thoraxschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Häufig	Dysurie, Harninkontinenz	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Fieber, Asthenie	
Häufig	Thoraxschmerzen	
Gelegentlich		Fieber
Untersuchungen		
Häufig	Leukozytenzahl reduziert, Neutrophilenzahl reduziert, Gewichtszunahme	Leukozytenzahl reduziert, Neutrophilenzahl reduziert
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktionen	Infusionsbedingte Reaktionen

[#] mit höherer Inzidenz (Unterschied von $\geq 2\%$ zwischen den Behandlungsarmen). Nur die größte in den Studien beobachtete Häufigkeit ist berichtet (basierend auf den Studien BO21004 [nicht vorbehandelte CLL] und GAO4753g [Rituximab refraktäres iNHL]).

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

In der Studie GAO4753g erhielten Patienten im Bendamustin-Arm (B) 6 Monate nur eine Induktionstherapie, wohingegen Patienten im Arm mit Gazyvaro und Bendamustin (G + B) nach der Induktionstherapie eine Erhaltungstherapie mit Gazyvaro erhielten.

In der Studie GAO4753g waren die während der Erhaltungstherapie am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Husten (15 %), Infektionen der oberen Atemwege (12 %), Neutropenie (11 %),

Sinusitis (10 %), Diarrhö (8 %), infusionsbedingte Reaktionen (8 %), Übelkeit (8 %), Müdigkeit (8 %), Bronchitis (7 %), Arthralgie (7 %), Fieber (6 %), Nasopharyngitis (6 %) und Harnwegsinfektionen (6 %). Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 - 5 waren Neutropenie (10 %) und Anämie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Sepsis, Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfektionen (alle 1 %).

Das Nebenwirkungsprofil in der Subgruppe der Patienten mit FL stimmte mit dem der Gesamtpopulation der Patienten mit iNHL überein.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)

Die am häufigsten in Verbindung mit IRR berichteten Symptome ($\geq 5\%$) waren Übelkeit, Müdigkeit, Schüttelfrost, Hypotonie, Fieber, Erbrechen, Dyspnoe, Erröten, Hypertonie, Kopfschmerzen, Tachykardie, Schwindel und Diarrhö. Respiratorische und kardiale Symptome, wie Bronchospasmus, Kehlkopf- oder Rachenreizung, Pfeifatmung, Kehlkopfüdem und Vorhofflimmern, wurden ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Chronische lymphatische Leukämie

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.

Bei Patienten, die, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, die kombinierten Maßnahmen zur Prävention von IRR erhielten (adäquate Gabe von Kortikosteroiden, orale Analgetika/Antihistaminika, Absetzen antihypertensiver Arzneimittel am Morgen vor der ersten Infusion und das Verabreichen der Tag 1 Dosis von Zyklus 1 über 2 Tage verteilt), wurde eine verringerte Inzidenz für IRR aller Grade beobachtet. Die Häufigkeit der IRR von Grad 3 - 4 (die bei einer relativ kleinen Anzahl an Patienten auftraten) war vor und nach der Umsetzung präventiver Maßnahmen vergleichbar.

Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom einschließlich folliculäres Lymphom

In Zyklus 1 war die Gesamtinzidenz von IRR bei Patienten, die Gazyvaro und Bendamustin (G + B) erhielten, höher (55 %) als bei Patienten, die nur B erhielten (42 %) (wobei IRR von Grad 3 - 5 bei 9 % bzw. 2 % berichtet wurden, sowie keine Ereignisse mit tödlichem Ausgang). Bei Patienten, die G + B erhielten, war die Inzidenz von IRR an Tag 1 am höchsten (38 %) und nahm kontinuierlich an den Tagen 2, 8 und 15 ab (25 %, 7 % bzw. 4 %).

In Zyklus 2 war die Inzidenz von IRR bei Patienten, die G + B erhielten, geringer (24 %) als bei Patienten, die nur B erhielten (32 %). Die Inzidenz von IRR bei nachfolgenden Infusionen war in beiden Armen vergleichbar und nahm mit jedem Zyklus weiter ab. IRR wurden ebenfalls bei 8 % der Patienten während der Erhaltungstherapie mit Gazyvaro beobachtet. Insgesamt kam es bei 3 % der Patienten zu einer infusionsbedingten Reaktion, die zu einem Abbruch der Behandlung mit Gazyvaro führte.

Neutropenie und Infektionen

Chronische lymphatische Leukämie

Die Inzidenz von Neutropenie war im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Chlorambucil höher (41 %) 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 anhaltender 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).

Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom einschließlich folliculäres Lymphom

Die Inzidenz von Neutropenie war im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Bendamustin (G + B) höher als im Behandlungsarm mit Bendamustin (B) allein (38 % bzw. 32 %). Die Inzidenz von Infektionen lag im Behandlungsarm mit G + B bei 65 % und im Behandlungsarm mit B allein bei 56 % (Ereignisse von Grad 3 - 5 wurden mit einer Inzidenz von 18 % bzw. 17 % und tödliche Ereignisse im Behandlungsarm mit G + B mit einer Inzidenz von 5 Patienten [3 %] und im Behandlungsarm mit B allein von 7 Patienten [4 %] berichtet).

Es wurden auch Fälle von anhaltender Neutropenie (3 % im Behandlungsarm mit G + B) und spät einsetzender Neutropenie (7 % im Behandlungsarm mit G + B) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytopenie

Chronische lymphatische Leukämie

Die Inzidenz von Thrombozytopenie war im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Chlorambucil höher (15 %) 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.

Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom einschließlich folliculäres Lymphom

Die Inzidenz von Thrombozytopenie war im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Bendamustin (G + B) geringer (15 %) als im Behandlungsarm mit Bendamustin allein (24 %). Die Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse (11 % G + B, 10 % B) und hämorrhagischer Ereignisse von Grad 3 – 5 (5 % G + B, 3 % B) war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und es wurden keine Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Chronische lymphatische Leukämie

In der zulassungsrelevanten 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.

Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom einschließlich folliculäres Lymphom

In der zulassungsrelevanten Studie mit Patienten mit iNHL waren 44 % (85 von 194) der mit Gazyvaro plus Bendamustin behandelten Patienten 65 Jahre oder älter. Zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bezüglich der Sicherheit beobachtet.

Nierenfunktionsstörung

Chronische lymphatische Leukämie

In der CLL11-Studie hatten 27 % (90 von 336) der mit Gazyvaro plus Chlorambucil behandelten Patienten eine mittelschwere Nierenfunktionsstörung (CrCl < 50 ml/min). Bei diesen Patienten traten

mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, auf, als bei den Patienten mit einer CrCl \geq 50 ml/min (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2). Patienten mit einer CrCl $<$ 30 ml/min wurden aus der Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).

Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom einschließlich follikuläres Lymphom

In der zulassungsrelevanten Studie mit Patienten mit iNHL hatte eine kleine Anzahl von 8 % (15 von 194) der mit Gazyvaro plus Bendamustin behandelten Patienten eine mittelschwere Nierenfunktionsstörung (CrCl $<$ 50 ml/min). Bei diesen Patienten traten mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, auf als bei den Patienten mit einer CrCl \geq 50 ml/min (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2). Patienten mit einer CrCl $<$ 40 ml/min wurden aus der Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).

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).

Gastrointestinale Perforation: Bei Patienten, die Gazyvaro erhielten, wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation berichtet, hauptsächlich bei Patienten mit NHL. In der zulassungsrelevanten Studie GAO4753g kam es bei 1 % der Patienten zu einer gastrointestinalen Perforation.

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) und Phagozytose (ADCP) charakterisiert. In tierexperimentellen Modellen vermittelt Obinutuzumab eine starke B-Zell-Depletion und Antitumorwirksamkeit.

In der zulassungsrelevanten 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

Chronische lymphatische Leukämie

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 (GC1b) im Vergleich zu Rituximab plus Chlorambucil (RC1b) oder Chlorambucil-Monotherapie (C1b) 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 8 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 8 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	
Ansprechrade am Ende der Behandlung				
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 Ansprechrade, (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 (22,3 %)	23 (7,0 %)	69 (20,7 %)
Molekulare Remission am Ende der Behandlung^d				
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]	
Ereignisfreies Überleben				
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	

	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	
Zeit bis zur neuen antileukämischen Therapie				
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	
Gesamtüberleben				
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**	

IRC: Independent Review Committee (unabhängiges Prüfkomitee); 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 GClb-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

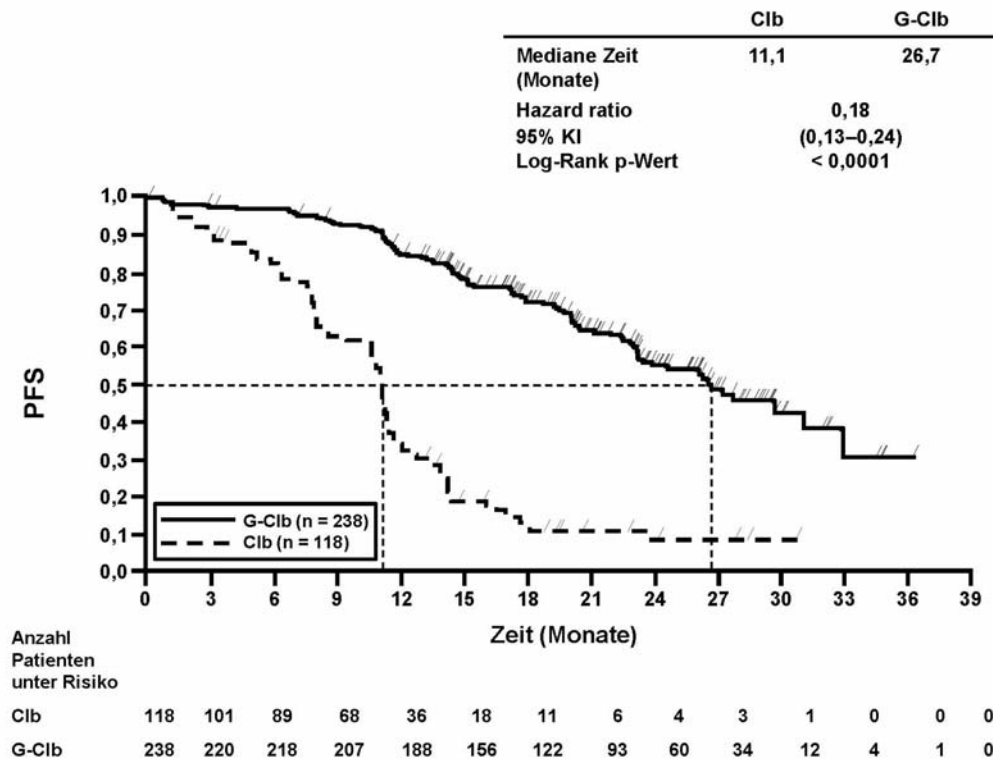
^f Einschließlich MRD-positiver Patienten und Patienten mit Progression oder Tod vor Ende der Behandlung

NR: Nicht erreicht.

** Datenlage noch nicht aussagekräftig

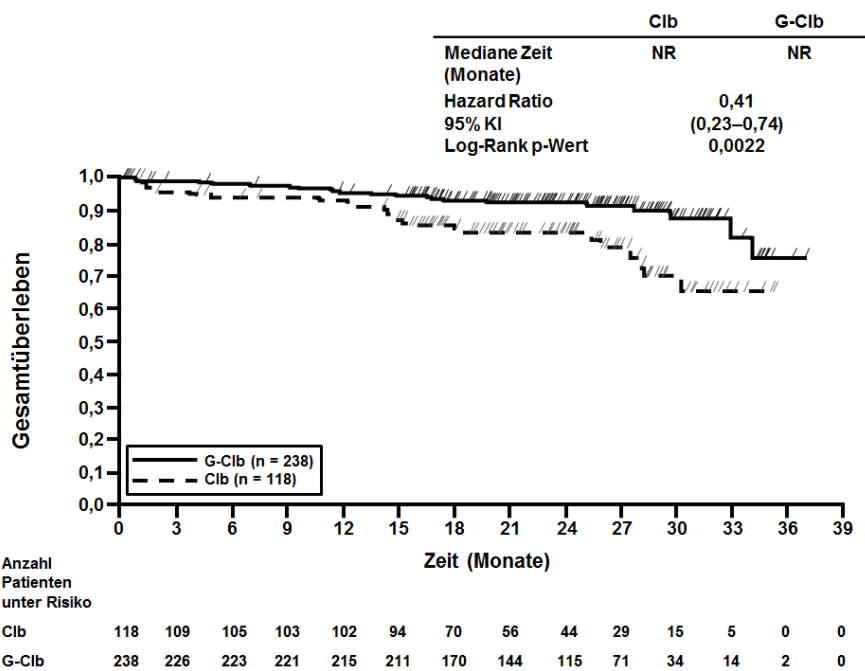
Das Gesamtüberleben von Stufe 1a ist in Abbildung 2 dargestellt. Das Gesamtüberleben von Stufe 2 wird weiter beobachtet, ist aber noch nicht aussagekräftig. Die Ergebnisse der PFS-Subgruppen-Analyse (d.h. Geschlecht, Alter, Binet-Stadien, CrCl, CIRS-Wert, beta2-Mikroglobulin, IGVH-Status, chromosomale 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



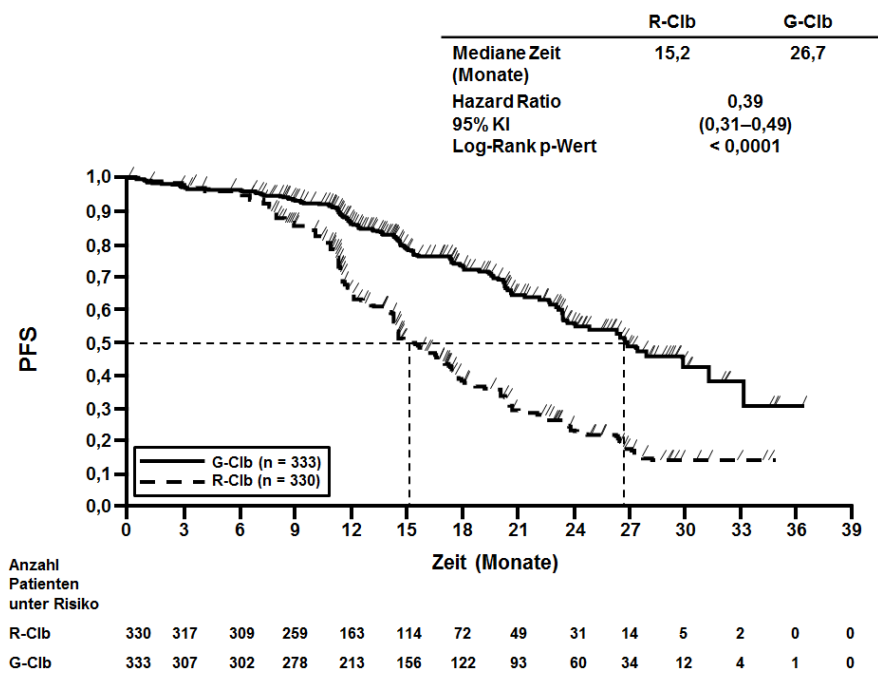
KI, Konfidenzintervall; PFS, Progressionsfreies Überleben

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.

Follikuläres Lymphom

In einer offenen, multizentrischen, randomisierten, klinischen Studie der Phase III (GAO4753g [GADOLIN]), wurden 396 Patienten mit iNHL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis von Rituximab progredient wurden (einschließlich Rituximab Monotherapie als Teil der Induktions- oder Erhaltungstherapie), ausgewertet. Die Patienten wurden randomisiert und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit entweder Bendamustin (B) allein (n = 202) oder Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin (G + B) (n = 194) über 6 Zyklen mit einer Dauer von jeweils 28 Tagen zugeteilt. Patienten im Arm mit G + B, bei denen es am Ende der Induktionstherapie zu keiner Krankheitsprogression gekommen war (d. h. Patienten mit vollständigem Ansprechen [CR], partiellem Ansprechen [PR] oder stabiler Erkrankung [SD]), erhielten weiterhin eine Erhaltungstherapie mit Gazyvaro einmal alle zwei Monate über zwei Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Patienten wurden nach Region, iNHL-Subtyp (follikulär versus nicht-follikulär), Art der Refraktärität gegenüber Rituximab (refraktär nach vorangegangener Monotherapie mit Rituximab oder nach Rituximab in Kombination mit Chemotherapie) und der Anzahl vorangegangener Therapien (≤ 2 versus > 2) stratifiziert.

Die demographischen Daten und Ausgangscharakteristika waren ausgeglichen (medianes Alter 63 Jahre, die Mehrheit waren Kaukasier [88 %] und männlich [58 %]). Die Mehrheit der Patienten hatte ein follikuläres Lymphom (81 %). Die mediane Zeit ab der initialen Diagnose betrug 3 Jahre und die mediane Anzahl vorangegangener Therapien betrug 2 (Bereich 1 bis 10); 44 % der Patienten hatten eine vorherige Therapie und 34 % zwei vorherige Therapien erhalten.

Gazyvaro wurde als intravenöse Infusion mit einer Gesamtdosis von 1.000 mg an Tag 1, 8 und 15 in Zyklus 1 verabreicht, an Tag 1 der Zyklen 2 – 6 sowie bei Patienten, die keine Krankheitsprogression hatten, einmal alle zwei Monate über zwei Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem was zuerst eintrat). Bendamustin wurde in allen Behandlungszyklen (Zyklen 1 – 6) an Tag 1 und 2 intravenös verabreicht in einer Dosierung von 90 mg/m²/Tag, wenn es in Kombination mit Gazyvaro verabreicht wurde und in einer Dosierung von 120 mg/m²/Tag, wenn es allein verabreicht wurde. Patienten die mit G + B behandelt wurden, erhielten 79,4 % alle sechs Behandlungszyklen verglichen mit 66,7 % der Patienten im Bendamustin Arm.

Die Primäranalyse, basierend auf der Bewertung des unabhängigen Prüfkomitees (IRC), zeigte bei Patienten mit iNHL, die G + B gefolgt von Gazyvaro als Erhaltungstherapie erhielten, eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos um 45 % für Krankheitsprogression (DP) oder Tod, verglichen mit Patienten, die Bendamustin allein erhielten. Die Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod, die in der iNHL Population gesehen wurde, basiert auf der Subgruppe der Patienten mit FL.

Die Mehrheit der Patienten in Studie GAO4753g hatte ein follikuläres Lymphom (FL) (81,1 %). Wirksamkeitsergebnisse in der Population mit follikulärem Lymphom sind in Tabelle 9 dargestellt. 11,6 % der Patienten hatten ein Marginalzonen-Lymphom (MZL) und 7,1 % ein kleinzelliges lymphatisches Lymphom (SLL).

Tabelle 9 Zusammenfassung der Wirksamkeit bei Patienten mit FL aus der Studie GAO4753g (GADOLIN)

	Bendamustin n = 166	Gazyvaro + Bendamustin gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie n = 155
	Mediane Beobachtungszeit: 20 Monate	Mediane Beobachtungszeit: 22 Monate
Primärer Endpunkt in der Population mit FL IRC-bewertetes PFS (PFS-IRC)		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	90 (54,2 %)	54 (34,8 %)
Mediane Dauer (Monate) des PFS (95 % KI)	13,8 (11,4; 16,2)	NE (22,5,-)
HR (95 % KI)	0,48 (0,34; 0,68)	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert*)	< 0,0001	
Sekundäre Endpunkte		
Prüfarzt-bewertetes PFS (PFS-INV)		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	102 (61,4 %)	62 (40,0 %)
Mediane Dauer des PFS (Monate) (95 % KI)	13,7 (11,0; 15,5)	29,2 (17,5,-)
HR (95 % KI)	0,48 (0,35; 0,67)	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert*)	< 0,0001	
Bestes Gesamtansprechen (BOR) (IRC- bewertet)[§]		
Anzahl der in die Auswertung aufgenommenen Patienten	161	153
Responder (%) (CR/PR)	124 (77,0 %)	122 (79,7 %)
Differenz in der Ansprechrate (95 % KI)	2,72 (-6,74, 12,18)	
p-Wert (Cochran-Mantel-Haenszel-Test)	0,6142	
Vollständige Responder (%)	31 (19,3 %)	24 (15,7 %)
Partielle Responder (%)	93 (57,8 %)	98 (64,1 %)
Stabile Erkrankung (%)	18 (11,2 %)	13 (8,5 %)
Dauer des Ansprechens (DOR) (IRC- bewertet)		
Anzahl der in die Auswertung aufgenommenen Patienten	127	122
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	74 (58,3 %)	36 (29,5 %)
Mediane Dauer (Monate) der DOR (95 % KI)	11,9 (8,8; 13,6)	NE (25,4,-)
HR (95 % KI)	0,36 (0,24; 0,54)	

	Bendamustin n = 166	Gazyvaro + Bendamustin gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie n = 155
	Mediane Beobachtungszeit: 20 Monate	Mediane Beobachtungszeit: 22 Monate
Gesamtüberleben (noch nicht aussagekräftig)		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	36 (21,7 %)	25 (16,1 %)
Mediane Dauer bis zum Ereignis (Monate)	NE	NE
HR (95 % KI)	0,71 (0,43; 1,19)	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert*)	0,1976	

IRC: Independent Review Committee (Unabhängiges Prüfkomitee); PFS: progressionsfreies Überleben;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, NE = nicht erreicht

*Stratifizierungsfaktoren für die Analyse waren Art der Refraktärität (Rituximab Monotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie) und vorangegangene Therapien (≤ 2 vs. ≥ 2). Follikulär versus nicht-follikulär war ebenfalls ein Stratifizierungsfaktor für die Studie, jedoch nicht anwendbar in der Subgruppen-Analyse von Patienten mit follikulärem Lymphom

§ Bestes Ansprechen innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn

In der nicht-FL-Population betrug die HR bezüglich des IRC-bewerteten PFS 0,94 [95 % KI: 0,49; 1,90].

Es konnten keine endgültigen Schlussfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit in der MZL- und SLL-Subpopulation gezogen werden.

Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve des IRC-bewerteten progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit follikulärem Lymphom

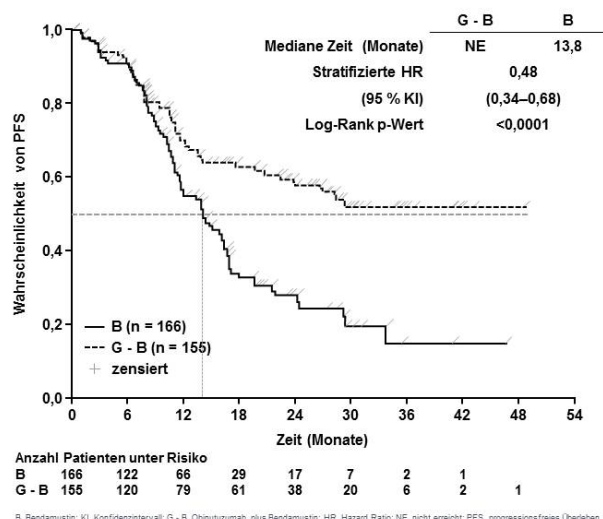
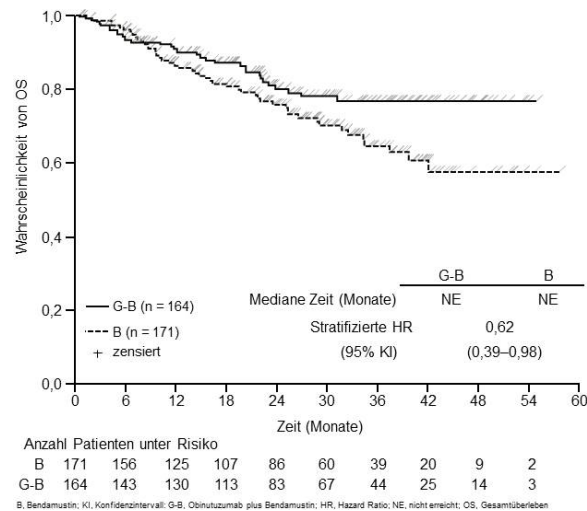


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bei Patienten mit follikulärem Lymphom

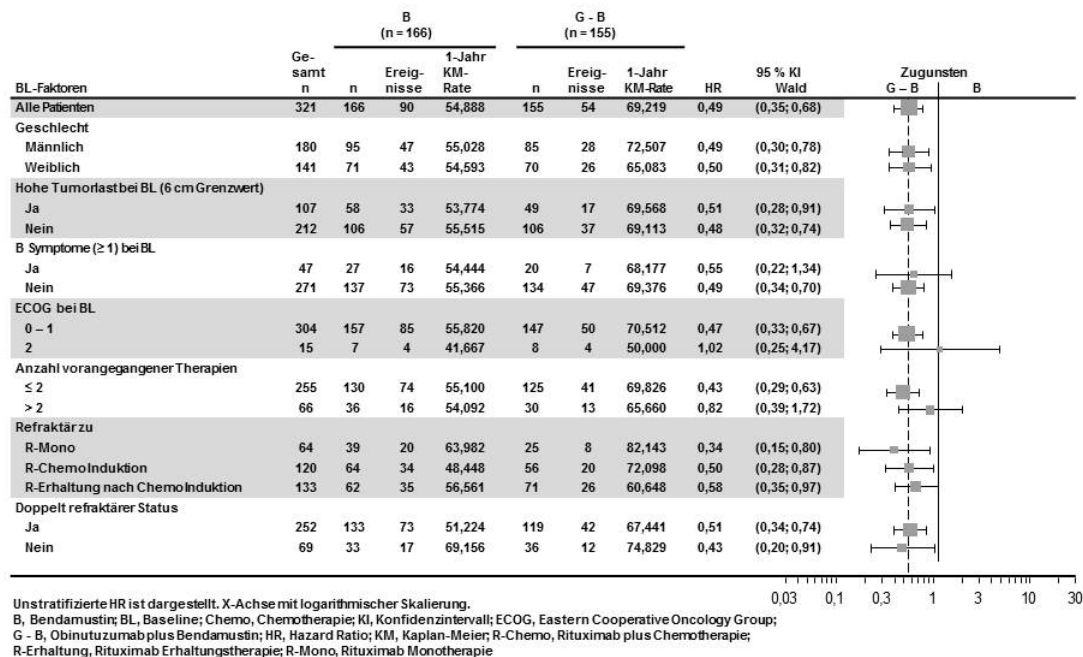


8 Monate nach dem Daten-Cut-off der Primäranalyse wurde eine post-hoc-Analyse durchgeführt. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 24,1 Monaten bei Patienten mit follikulärem Lymphom, waren 48 Patienten (28,1 %) im B-Arm und 30 Patienten (18,3 %) im G + B-Arm verstorben. Die im G + B-Arm beobachtete Verbesserung im Gesamtüberleben wurde in dieser post-hoc-Analyse durch eine stratifizierte HR bezüglich OS von 0,62 (95 % KI; 0,39; 0,98) unterstützt. Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde bisher in keinem der Arme erreicht. Die Ergebnisse aus der post-hoc-Analyse bezüglich des PFS stimmen mit denen der Primäranalyse überein und die Signifikanz bleibt unverändert. Auch das Sicherheitsprofil stimmt mit dem der Primäranalyse überein.

Ergebnisse der Subgruppen-Analysen

Die Ergebnisse der Subgruppen-Analysen waren allgemein in Übereinstimmung mit den Ergebnissen, die in der FL-Population beobachtet wurden und unterstützen die Robustheit des Gesamtergebnisses.

Abbildung 6 IRC-bewertetes PFS nach Patienten-Subgruppe bei follikulärem Lymphom*



*prä-spezifizierte Analysen, die mit der ITT-Population durchgeführt wurden, wurden bei der FL-Population wiederholt; eine Analyse des doppelt refraktären Status (d.h. ohne Ansprechen oder Krankheitsprogression während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis eines Alkylanzien basierenden Regimes) war exploratorisch.

Patienteneinschätzungen

Basierend auf dem FACT-Lym Fragebogen und dem EQ-5D-Index, die während der Behandlung und den Nachbeobachtungsphasen ausgefüllt wurden, ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der zulassungsrelevanten Studie allgemein unverändert geblieben ohne signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei Patienten mit FL wurde durch Zugabe von Gazyvaro zu Bendamustin die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jedoch um 2,2 Monate verzögert, wie anhand des FACT-Lym TOI Scores gemessen wurde (median 5,6 versus 7,8 Monate bei B bzw. G + B; HR = 0,83; 95 % KI: 0,60; 1,13).

Immunogenität

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/Antikörper 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.

Die Patienten in der zulassungsrelevanten 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.

In der zulassungsrelevanten Studie zu iNHL, GAO4753g, hatten zwei Patienten im G + B Arm eine positive HAHA (humane Anti-Human-Antikörper) Bewertung zum Ausgangszeitpunkt und entwickelten infusionsbedingte Reaktionen. Kein Patient entwickelte während oder nach der Behandlung mit Gazyvaro HAHA gegen Gazyvaro.

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 und follikulärem Lymphom 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 469 iNHL, 342 CLL und 130 DLBCL Patienten aus den Studien der Phasen I, II und III, die Obinutuzumab allein oder in Kombination mit Chemotherapie erhielten, entwickelt.

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 nach Tag 1 von Zyklus 6 der geschätzte mediane C_{max} -Wert nach intravenöser Verabreichung bei CLL-Patienten 465,7 µg/ml und der AUC(τ)-Wert betrug 8.961 µg•d/ml. Bei Patienten mit iNHL betrug der geschätzte mediane C_{max} -Wert 539,3 µg/ml und der AUC(τ)-Wert betrug 10.956 µg•Tag/ml.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung entsprach das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment (2,98 l bei Patienten mit CLL und 2,97 bei Patienten mit iNHL) 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 betrug bei Patienten mit CLL etwa 0,11 l/Tag und bei Patienten mit iNHL etwa 0,08 l/Tag mit einer medianen Eliminationszeit $t_{1/2}$ von 26,4 Tagen bei Patienten mit CLL und 36,8 Tagen bei Patienten mit iNHL. Die Elimination von Obinutuzumab erfolgt über zwei parallele Wege, 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 daher 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 Entfernung von Obinutuzumab aus dem Blutkreislauf bewirken. Sobald die meisten CD20-Zellen einmal an Obinutuzumab gebunden sind, ist auch der Einfluss der TMDD auf die PK minimiert.

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 19 % 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 bei Patienten mit CLL 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 und AUC- und C_{max}-Wert bei iNHL von 13.172 µg•d/ml und 635,7 µg/ml bei Frauen und 9.769 µg•d/ml bzw. 481,3 µg/ml bei Männern), 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 = 375), Patienten im Alter von 65 - 75 Jahren (n = 265) und Patienten > 75 Jahre (n = 171) 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 = 464) oder mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl 30 bis 49 ml/min, n = 106) war mit den Werten von Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl ≥ 90 ml/min, n = 383) vergleichbar. Die pharmakokinetische Datenbasis bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl 15 - 29 ml/min) ist begrenzt (n = 8), 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.

Bei CLL Zyklen 2 – 6 und bei FL alle Zyklen

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.

Nur bei CLL – Zyklus 1

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

23. Juli 2014

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 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.

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 UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

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>

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

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 Gazyvaro ist

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 Gazyvaro angewendet wird

Gazyvaro kann bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von zwei verschiedenen Krebsarten angewendet werden.

- **Chronische lymphatische Leukämie** (auch „CLL“ genannt)
 - Gazyvaro wird bei Patienten angewendet, die zuvor noch keine Behandlung gegen CLL erhalten haben und die noch andere gesundheitliche Beschwerden haben, aufgrund derer sie wahrscheinlich eine vollständige Dosis eines anderen Arzneimittels gegen CLL namens Fludarabin nicht vertragen würden.
 - Gazyvaro wird zusammen mit einem anderen Arzneimittel gegen Krebs namens Chlorambucil angewendet.
- **Follikuläres Lymphom** (auch „FL“ genannt)
 - Gazyvaro wird bei Patienten angewendet, die bereits mindestens eine Behandlung mit einem Arzneimittel namens Rituximab erhalten haben und deren FL nach der Behandlung entweder wieder aufgetreten ist oder sich verschlimmert hat.
 - Zu Beginn der Behandlung des FL wird Gazyvaro zusammen mit einem anderen Arzneimittel gegen Krebs namens Bendamustin angewendet.

- Gazyvaro kann danach für bis zu zwei Jahre alleine angewendet werden, als sogenannte „Erhaltungstherapie“.

Wie Gazyvaro wirkt

- CLL und FL sind Krebsarten, bei denen die weißen Blutkörperchen – die sogenannten „B-Lymphozyten“ – betroffen sind. Die betroffenen B-Lymphozyten vermehren sich zu schnell und leben zu lange. Gazyvaro heftet sich an Zielstrukturen auf der Oberfläche der betroffenen „B-Lymphozyten“ und führt dazu, dass sie absterben.
- Wenn Gazyvaro bei Patienten mit CLL oder FL zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs angewendet wird, verzögert dies die Verschlechterung ihrer Krankheit.

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, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Gazyvaro verabreicht wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- Sie eine Infektion haben oder in der Vergangenheit eine Infektion hatten, die lange andauert hat oder immer wieder auftritt
- Sie jemals Arzneimittel angewendet haben bzw. Ihnen verabreicht wurden, 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 Probleme mit Ihrer Hirnleistung hatten (wie z.B. Gedächtnisprobleme, Schwierigkeiten beim Bewegen oder bei Sinnesempfindungen, Sehstörungen)
- Sie jemals Atemschwierigkeiten oder Lungenprobleme hatten
- Sie jemals eine bestimmte Art von Lebererkrankung, eine sogenannte Hepatitis B, hatten
- Sie geimpft werden sollen oder wissen, dass Ihnen 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).

Achten Sie auf die folgenden Nebenwirkungen

Gazyvaro kann einige schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, die Sie umgehend Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal berichten müssen. Diese beinhalten:

Infusionsbedingte Reaktionen

- Sagen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sofort, wenn bei Ihnen eine der am Anfang von Abschnitt 4 aufgeführten infusionsbedingten Reaktionen auftritt. Infusionsbedingte Reaktionen können während der Infusion oder bis zu 24 Stunden nach der Infusion auftreten.

- Wenn bei Ihnen eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, 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 ersten Infusion ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese Reaktionen auftreten, höher. Ihr Arzt kann entscheiden, die Behandlung mit Gazyvaro abzubrechen, wenn Sie eine starke infusionsbedingte Reaktion haben.
- Vor jeder Infusion mit Gazyvaro erhalten Sie Arzneimittel, die dabei helfen, mögliche infusionsbedingte Reaktionen oder das sogenannte „Tumorlysesyndrom“ abzuschwächen. Das Tumorlysesyndrom ist eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation, die durch chemische Veränderungen im Blut ausgelöst wird, die durch den Abbau von sterbenden Krebszellen verursacht werden (siehe Abschnitt 3).

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (auch „PML“ genannt)

- Die 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 Gedächtnisverlust, Sprachschwierigkeiten, Schwierigkeiten beim Gehen oder Sehstörungen bei sich bemerken.
- Wenn bei Ihnen eines dieser Symptome bereits vor der Behandlung mit Gazyvaro aufgetreten ist, informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie Veränderungen bei diesen Symptomen bemerken. Möglicherweise benötigen Sie eine medizinische Behandlung.

Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal umgehend, wenn Sie nach Ihrer Behandlung mit Gazyvaro Anzeichen einer Infektion bemerken (siehe „Infektionen“ in Abschnitt 4).

Kinder und Jugendliche

Wenden Sie Gazyvaro nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren an, 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 einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu zählen auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Arzneimittel.

Schwangerschaft

- Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sein könnten oder beabsichtigen ein Baby zu bekommen, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Diese werden Sie dabei unterstützen, den Nutzen für Sie durch die fortgeführte Anwendung von Gazyvaro gegen das Risiko, das Ihrem Baby dadurch entsteht, abzuwägen.
- Wenn Sie unter der Behandlung mit Gazyvaro schwanger werden, teilen Sie dies sofort Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal mit. Das ist wichtig, 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 Beendigung Ihrer Behandlung mit Gazyvaro sollten Sie nicht stillen, da kleine Mengen des Arzneimittels in Ihre Muttermilch übergehen können.

Verhütung

- Wenden Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode an, solange Sie mit Gazyvaro behandelt werden.
- Wenden Sie auch noch für 18 Monate nach Ihrer letzten Behandlung mit Gazyvaro eine zuverlässige Verhütungsmethode an.

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. Wenn bei Ihnen jedoch eine infusionsbedingte Reaktion auftritt (siehe Abschnitt 4), sollten Sie weder mit dem Auto noch mit dem Fahrrad aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis die Reaktion abgeklungen ist.

3. Wie ist Gazyvaro anzuwenden?

Wie ist Gazyvaro anzuwenden

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

Die Behandlung mit Gazyvaro

Chronische lymphatische Leukämie

- Sie erhalten 6 Behandlungszyklen mit Gazyvaro in Kombination mit einem anderen Arzneimittel namens Chlorambucil gegen Krebs. Jeder Zyklus erstreckt sich über 28 Tage.
- An Tag 1 Ihres ersten Zyklus wird Ihnen ein Teil von Ihrer ersten Dosis Gazyvaro (100 Milligramm [mg]) sehr langsam verabreicht. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Sie sorgfältig auf infusionsbedingte Reaktionen überwachen.
- Wenn Sie während der Infusion des kleinen Teils Ihrer ersten Dosis keine infusionsbedingten Reaktionen zeigen, kann Ihnen der Rest Ihrer ersten Dosis (900 mg) am gleichen Tag verabreicht werden.
- Wenn Sie nach der Verabreichung des kleinen Teils Ihrer ersten Dosis eine infusionsbedingte Reaktion zeigen, wird Ihnen der Rest Ihrer ersten Dosis an Tag 2 verabreicht.

Ein typisches Behandlungsregime sehen Sie nachfolgend:

Zyklus 1 – beinhaltet drei Dosen Gazyvaro in 28 Tagen:• Tag 1 – Teil Ihrer ersten Dosis (100 mg)

- Tag 2 oder Tag 1 (fortgesetzt) – Rest der ersten Dosis (900 mg)
- Tag 8 – komplette Dosis (1.000 mg)
- Tag 15 – komplette Dosis (1.000 mg)

Zyklen 2, 3, 4, 5 und 6– beinhalten jeweils nur eine Dosis Gazyvaro im Zeitraum von 28 Tagen:

- Tag 1 – komplette Dosis (1.000 mg)

Follikuläres Lymphom

- Sie erhalten 6 Behandlungszyklen mit Gazyvaro in Kombination mit einem anderen Arzneimittel namens Bendamustin gegen Krebs. Jeder Zyklus erstreckt sich über 28 Tage.
- Darauf folgt eine „Erhaltungsphase“ – während dieser Zeit erhalten Sie Gazyvaro alle 2 Monate für bis zu 2 Jahre, solange Ihre Erkrankung nicht fortschreitet.
- Ein typisches Behandlungsregime sehen Sie nachfolgend.

Induktionsphase

Zyklus 1 – beinhaltet drei Dosen Gazyvaro in 28 Tagen:

- Tag 1 – komplette Dosis (1.000 mg)
- Tag 8 – komplette Dosis (1.000 mg)
- Tag 15 – komplette Dosis (1.000 mg).

Zyklen 2, 3, 4, 5 und 6 – beinhaltet jeweils nur eine Dosis Gazyvaro im Zeitraum von 28 Tagen:

- Tag 1 – komplette Dosis (1.000 mg).

Erhaltungsphase

- Komplette Dosis (1.000 mg) einmal alle 2 Monate für bis zu 2 Jahre, solange Ihre Erkrankung nicht fortschreitet.

Arzneimittel, die vor jeder Infusion verabreicht werden

Vor jeder Infusion von Gazyvaro erhalten Sie Arzneimittel, die das Risiko für das Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen oder eines Tumorlysesyndroms reduzieren können. Folgende Arzneimittel können Sie erhalten:

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

Wenn Sie eine Behandlung mit Gazyvaro verpasst haben

Wenn Sie Ihren Termin verpasst haben, lassen Sie sich so schnell wie möglich einen neuen Termin geben. Das ist wichtig, da dieses Arzneimittel am besten wirkt, wenn das Dosierungsschema befolgt wird.

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 Nebenwirkungen wurden für dieses Arzneimittel berichtet:

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen: Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn eines der folgenden Symptome während Ihrer Infusion oder bis zu 24 Stunden nach Ihrer Infusion auftritt. Diese Symptome sind sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

Am häufigsten berichtet:

- Übelkeit
- Müdigkeit
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Fieber, Hitzegefühl oder Schüttelfrost
- Erbrechen
- Kurzatmigkeit
- niedriger oder hoher Blutdruck
- Herzrasen

Weniger häufig berichtet:

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

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

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Die 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

- Gedächtnisausfall
- Schwierigkeiten beim Sprechen
- Schwierigkeiten beim Gehen
- Sehstörungen

erleiden. Wenn bei Ihnen eines dieser Symptome bereits vor der Behandlung mit Gazyvaro aufgetreten ist, informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie Veränderungen bei diesen Symptomen bemerken. 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 bestimmten Art von Lebererkrankung, eine sogenannte „Hepatitis B“, wurde bei Patienten berichtet, die in der Vergangenheit bereits eine Hepatitis B hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal sofort, falls Sie nach der Behandlung mit Gazyvaro Symptome einer Infektion bekommen. Dazu gehören

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

Wenn Sie vor Beginn der Behandlung mit Gazyvaro wiederauftretende oder chronische Infektionen hatten, informieren Sie Ihren Arzt.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Fieber
- Gelenkschmerzen
- Schwächegefühl
- Durchfall, Verstopfung
- veränderte Ergebnisse in Blutuntersuchungen:
 - Anämie (geringe Anzahl roter Blutkörperchen)
 - niedrige Neutrophilenzahlen (eine bestimmte Art weißer Blutkörperchen)
 - niedrige Thrombozytenzahlen (eine bestimmte Art Blutkörperchen, die an der Blutgerinnung beteiligt ist)
- Infektionen der oberen Atemwege (Infektion von Nase, Rachen, Kehlkopf und Nebenhöhlen), Husten

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- rote Augen
- Fieberbläschen (Herpes)
- Depression
- nächtliches Schwitzen
- Lungenentzündung
- Grippe (Influenza)

- Gewichtszunahme
- Schmerzen an den Lymphknoten
- laufende oder verstopfte Nase
- Haarausfall, Juckreiz, Ekzem
- Entzündungen der Nase und/oder des Rachens
- Muskel- und Knochenschmerzen im Brustkorb
- Hautkrebs (Plattenepithelkarzinom)
- Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Schmerzen in Armen und Beinen
- unregelmäßiger Herzschlag (Vorhofflimmern), Herzinfarkt
- Harnwegsinfektion, Probleme beim Wasserlassen, Harninkontinenz
- Verdauungsprobleme (z.B. Sodbrennen), Entzündung des Darms, Hämorrhoiden
- Veränderung von Ergebnissen in Blutuntersuchungen:
 - niedrige Anzahl aller Arten von weißen Blutkörperchen (kombiniert)
 - niedrige Anzahl an Lymphozyten (eine bestimmte Art von weißen Blutkörperchen)
 - Zunahme von Kalium, Phosphat oder Harnsäure – dies kann zu Nierenproblemen führen (Teil des Tumorlysesyndroms)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Magen- oder Darmdurchbruch (gastrointestinale Perforation, insbesondere bei Patienten, bei denen der Krebs den Magen-Darm-Trakt betrifft).

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der oben aufgelisteten Nebenwirkungen bei sich bemerken.

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

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

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

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 und Prämedikation gegen Tumorlysesyndrom (TLS)

Bei Patienten mit hoher Tumorlast und/oder hoher zirkulierender Lymphozytenzahl ($> 25 \times 10^9/l$) und/oder einer Nierenfunktionsstörung ($CrCl < 70$ ml/min) wird ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Tumorlysesyndroms angenommen. Daher sollten diese Patienten eine Prophylaxe erhalten. Die Prophylaxe sollte aus einer adäquaten Hydratation sowie der Gabe von Urikostatika (z.B. *Allopurinol*) oder einer geeigneten alternativen Behandlung wie mit Uricase (z.B. *Rasburicase*) bestehen und 12 bis 24 Stunden vor Behandlungsbeginn gemäß üblicher Praxis erfolgen. Alle Patienten, bei denen ein Risiko vermutet wird, sollten während der ersten Behandlungstage sorgfältig beobachtet werden, insbesondere im Hinblick auf die Nierenfunktion, Kalium und die Harnsäurewerte. Zusätzliche Richtlinien gemäß üblicher Praxis sind zu befolgen.

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

Die Prämedikation zur Verringerung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen ist in Tabelle 1 und 2 dargestellt. Für Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) wird eine Prämedikation mit Kortikosteroiden empfohlen, die für Patienten mit CLL im ersten Zyklus obligatorisch ist (siehe Tabelle 1). Die Prämedikation für nachfolgende Infusionen und andere Prämedikationen sollen wie unten beschrieben verabreicht werden.

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 bei Patienten mit CLL

Tag des Behandlungszyklus	Patienten mit Prämedikationsbedarf	Prämedikation	Anwendung
Zyklus 1: Tag 1	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös ¹ (obligatorisch)	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 (obligatorisch)	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral ²	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
		Antihistaminikum ³	
Alle nachfolgenden Infusionen	Patienten ohne IRR während der vorangegangenen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral ²	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
	Patienten mit IRR (Grad 1 oder 2) während der vorangegangenen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral ² Antihistaminikum ³	
	Patienten mit IRR Grad 3 während der vorangegangenen Infusion ODER Patienten mit Lymphozytenzahl > 25 x 10 ⁹ /l vor der nächsten Behandlung	Kortikosteroid intravenös ¹	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral ² Antihistaminikum ³	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro

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

Tabelle 2 Zu verwendende Prämedikation vor der Infusion von Gazyvaro zur Reduzierung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen bei Patienten mit FL

Tag des Behandlungszyklus	Patienten mit Prämedikationsbedarf	Prämedikation	Anwendung
Zyklus 1: Tag 1	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös ¹ (empfohlen)	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral ²	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
		Antihistaminikum ³	
Alle nachfolgenden Infusionen	Patienten ohne IRR während der vorangegangenen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral ²	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
	Patienten mit IRR (Grad 1 oder 2) während der vorangegangenen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral ² Antihistaminikum ³	
	Patienten mit IRR vom Grad 3 während der vorangegangenen Infusion ODER Patienten mit Lymphozytenzahl > 25 x 10 ⁹ /l vor der nächsten Behandlung	Kortikosteroid intravenös ¹	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral ² Antihistaminikum ³	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro

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

Chronische lymphatische Leukämie (in Kombination mit Chlorambucil¹)

Für Patienten mit CLL ist die empfohlene Dosis von Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil in Tabelle 3 dargestellt.

Zyklus 1

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil beträgt 1.000 mg und wird über Tag 1 und 2 (oder Tag 1 fortgeführt) und an Tag 8 und 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 in Kombination mit Chlorambucil beträgt 1.000 mg und wird an Tag 1 jedes Zyklus verabreicht.

Tabelle 3 Dosierung von Gazyvaro während 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer bei Patienten mit CLL

Zyklus	Tag der Behandlung	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

¹ Chlorambucil wird oral verabreicht in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 und Tag 15 aller Behandlungszyklen.

Behandlungsdauer

Sechs Behandlungszyklen jeweils über 28 Tage.

Follikuläres Lymphom (FL)

Die empfohlene Dosis von Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin ist in Tabelle 4 dargestellt.

Induktion (in Kombination mit Bendamustin²)

Zyklus 1

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin beträgt 1.000 mg und wird an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 des ersten Behandlungszyklus, der 28 Tage dauert, verabreicht.

Zyklen 2 – 6

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin beträgt 1.000 mg und wird an Tag 1 jedes Behandlungszyklus, der 28 Tage dauert, verabreicht.

Erhaltung

Patienten, die auf eine Induktionstherapie (d. h. die ersten 6 Behandlungszyklen) mit Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin ansprechen oder deren Erkrankung nicht weiter fortgeschritten ist, sollten weiterhin Gazyvaro 1.000 mg als Monosubstanz in Form einer Erhaltungstherapie einmal alle zwei Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt).

Tabelle 4 Dosierung von Gazyvaro während 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer, gefolgt von Gazyvaro als Erhaltungstherapie bei Patienten mit FL

Zyklus	Tag der Behandlung	Dosierung von Gazyvaro
Zyklus 1	Tag 1	1.000 mg
	Tag 8	1.000 mg
	Tag 15	1.000 mg
Zyklen 2 – 6	Tag 1	1.000 mg
Erhaltung	Alle 2 Monate über 2 Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)	1.000 mg

² Bendamustin wird intravenös an den Tagen 1 und 2 aller Behandlungszyklen verabreicht (Zyklen 1 – 6) in einer Dosis von 90 mg/mm²/Tag)

Dauer der Behandlung

Sechs Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer, gefolgt von einer Erhaltungstherapie einmal alle zwei Monate über 2 Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt).

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.

Hinweise zur Verdünnung von Gazyvaro vor der Anwendung, siehe unten.

Anleitungen zur Infusionsgeschwindigkeit sind in Tabellen 5 und 6 zusammengefasst.

Chronische lymphatische Leukämie

Tabelle 5 Standardinfusionsgeschwindigkeiten ohne infusionsbedingte Reaktionen/Überempfindlichkeit bei Patienten mit CLL (für den Fall von infusionsbedingten Reaktionen, siehe „Behandlung von IRR“)

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)	Wenn während der vorangegangenen Infusion keine infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind, mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/Std. verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten bis auf eine Höchstgeschwindigkeit von 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 8 (1.000 mg)	Wenn während der vorangegangenen Infusion bei einer finalen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/Std. oder höher keine infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind, können Infusionen 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 (1.000 mg)	
Zyklen 2 – 6	Tag 1 (1.000 mg)	

Follikuläres Lymphom (FL)

Tabelle 6 Standardinfusionsgeschwindigkeiten ohne infusionsbedingte Reaktionen/Überempfindlichkeit bei Patienten mit FL (für den Fall von infusionsbedingten Reaktionen, siehe „Behandlung von IRR“)

Zyklus	Tag der Behandlung	Infusionsgeschwindigkeit
Zyklus 1	Tag 1 (1.000 mg)	Mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/Std. verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 8 (1.000 mg)	Wenn während der vorangegangenen Infusion bei einer finalen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/Std. oder höher keine infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind, können Infusionen 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 (1.000 mg)	
Zyklen 2 – 6	Tag 1 (1.000 mg)	
Erhaltung	Alle 2 Monate über 2 Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)	

Behandlung von IRR (alle Indikationen)

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 Tabellen 5 und 6). Bei Patienten mit CLL, die die Tag 1 (Zyklus 1) Dosis über zwei Tage verteilt erhalten, kann die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 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 Tabellen 5 und 6). Bei Patienten mit CLL, die die Tag 1 (Zyklus 1) Dosis über zwei Tage verteilt erhalten, kann die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 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.

Bei CLL Zyklen 2 – 6 und bei FL alle Zyklen

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.

Nur bei CLL – Zyklus 1

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.