

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gazyvaro 1.000 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο προς ελαφρά καστανό υγρό.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

#### Δοσολογία

*Προφύλαξη για το Σύνδρομο Λύσης του Όγκου (Tumor Lysis Syndrome, TLS)*

Η προφύλαξη με επαρκή ενυδάτωση και χορήγηση ουρικοστατικών (π.χ. αλλοπουρινόλης) με έναρξη 12–24 ώρες προ της έναρξης της θεραπείας συνιστάται για τους ασθενείς με υψηλό αριθμό κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων ( $> 25 \times 10^9/L$ ) προκειμένου να ελαττωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου λύσης του όγκου (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

**Πίνακας 1 Προληπτική αγωγή προς χορήγηση πριν από την έγχυση του Gazyvaro προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος Σχετιζόμενων με την Έγχυση Αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4)**

Ημέρα Κύκλου Θεραπείας	Ασθενείς, οι οποίοι χρήζουν προληπτικής αγωγής	Προληπτική αγωγή	Χορήγηση
<b>Κύκλος 1: Ημέρα 1</b>	Όλοι οι ασθενείς	Ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές <sup>1</sup>	Ολοκληρώθηκε τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την έγχυση του Gazyvaro
		Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό <sup>2</sup>	Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Gazyvaro
		Αντιισταμινικό φάρμακο <sup>3</sup>	
<b>Κύκλος 1: Ημέρα 2</b>	Όλοι οι ασθενείς	Ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές <sup>1</sup>	Ολοκληρώθηκε τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την έγχυση του Gazyvaro
		Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό <sup>2</sup>	Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Gazyvaro
		Αντιισταμινικό φάρμακο <sup>3</sup>	
<b>Κύκλος 1: Ημέρα 8, Ημέρα 15</b>	Ασθενείς με σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) 3 <sup>ου</sup> βαθμού, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη έγχυση Η Ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων >25 x 10 <sup>9</sup> /L πριν από την επόμενη θεραπεία	Ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές <sup>1</sup>	Ολοκληρώθηκε τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την έγχυση του Gazyvaro
	<b>Κύκλοι 2–6: Ημέρα 1</b>	Όλοι οι ασθενείς	Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό <sup>2</sup>
Ασθενείς, οι οποίοι έχουν εμφανίσει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) (1 <sup>ου</sup> ή μεγαλύτερου βαθμού) και έχουν λάβει προηγούμενη έγχυση		Αντιισταμινικό φάρμακο <sup>3</sup>	

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

<sup>2</sup> π.χ. 1.000 mg ακεταμινοφαίνης/παρακεταμόλης

<sup>3</sup> π.χ. 50 mg διφαινυδραμίνης

### *Δόση*

Η συνιστώμενη δόση του Gazyvaro απεικονίζεται στον Πίνακα 2.

### Κύκλος 1

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

### Κύκλοι 2 έως 6

Η συνιστώμενη δόση του Gazyvaro είναι 1.000 mg χορηγούμενα την Ημέρα 1.

**Πίνακας 2 Δόση του Gazyvaro προς χορήγηση κατά τη διάρκεια 6 κύκλων θεραπείας διάρκειας 28 ημερών έκαστος**

<b>Κύκλος</b>	<b>Ημέρα Θεραπείας</b>	<b>Δόση Gazyvaro</b>
Κύκλος 1	Ημέρα 1	100 mg
	Ημέρα 2 (ή Ημέρα 1 συνέχεια)	900 mg
	Ημέρα 8	1.000 mg
	Ημέρα 15	1.000 mg
Κύκλοι 2 – 6	Ημέρα 1	1.000 mg

### *Διάρκεια θεραπείας*

Έξι κύκλοι θεραπείας, διάρκειας 28 ημερών έκαστος.

### *Καθυστερημένες ή παραλειπόμενες δόσεις*

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

### *Τροποποιήσεις της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας*

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του Gazyvaro.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

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

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

### Ηπατική δυσλειτουργία

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### Τρόπος χορήγησης

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

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

Οι οδηγίες σχετικά με τον ρυθμό έγχυσης εμφανίζονται στον Πίνακα 3.

### Πίνακας 3 Τυπικός ρυθμός έγχυσης επί απουσίας αντιδράσεων στην έγχυση/υπερευαισθησίας

Κύκλος	Ημέρα Θεραπείας	Ρυθμός έγχυσης
Κύκλος 1	Ημέρα 1 (100 mg)	Χορηγήστε με ρυθμό έγχυσης 25 mg/ώρα για 4 ώρες. Μην αυξάνετε τον ρυθμό έγχυσης.
	Ημέρα 2 (ή Ημέρα 1 συνέχεια) (900 mg)	Χορηγήστε με ρυθμό έγχυσης 50 mg/ώρα. Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται σταδιακά αυξανόμενος κατά 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά έως τον μέγιστο ρυθμό έγχυσης των 400 mg/ώρα.
	Ημέρα 8	Οι εγχύσεις μπορούν να αρχίσουν με ρυθμό 100 mg/ώρα και να αυξάνονται κατά 100 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά στον μέγιστο ρυθμό των 400 mg/ώρα.
	Ημέρα 15	
Κύκλοι 2 – 6	Ημέρα 1	

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

- 4<sup>ου</sup> βαθμού (απειλητικές για τη ζωή): Η έγχυση πρέπει να σταματήσει και η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά.
- 3<sup>ου</sup> βαθμού (σοβαρές): Η έγχυση πρέπει να σταματήσει προσωρινά και τα συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπιστούν. Με την αποδρομή των συμπτωμάτων, η έγχυση μπορεί να ξαναξεκινήσει με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από το ήμισυ του προηγούμενου ρυθμού (δηλ. του ρυθμού που χρησιμοποιείται κατά τη χρονική στιγμή της εμφάνισης της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR)) και, εάν ο ασθενής δεν εμφανίζει συμπτώματα σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR), η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης μπορεί να συνεχιστεί αυξανόμενη σταδιακά και στα μεσοδιαστήματα που ενδείκνυνται για τη δόση της θεραπείας (βλ. Πίνακα 3). Ο ρυθμός της έγχυσης την Ημέρα 1 (Κύκλος 1) ενδέχεται να αυξηθεί και να επιστρέψει στα έως και 25 mg/ώρα μετά από 1 ώρα, αλλά χωρίς να αυξηθεί περαιτέρω. Η έγχυση πρέπει να σταματήσει και η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά, εάν ο ασθενής εμφανίσει για δεύτερη φορά σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) 3<sup>ου</sup> βαθμού.

- 1<sup>ου</sup>-2<sup>ου</sup> βαθμού (ήπιες έως μέτριες): Ο ρυθμός της έγχυσης πρέπει να μειωθεί και τα συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπιστούν. Μόλις παρατηρηθεί αποδρομή των συμπτωμάτων, η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί και, εάν ο ασθενής δεν εμφανίσει τυχόν συμπτώματα σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR), η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης μπορεί να συνεχιστεί αυξανόμενη σταδιακά και στα μεσοδιαστήματα που ενδείκνυνται για τη δόση της θεραπείας (βλ. Πίνακα 3). Ο ρυθμός της έγχυσης την Ημέρα 1 (Κύκλος 1) ενδέχεται να αυξηθεί και να επιστρέψει στα έως και 25 mg/ώρα μετά από 1 ώρα, αλλά χωρίς να αυξηθεί περαιτέρω.

### 4.3 Αντενδείξεις

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

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

#### Σχετιζόμενες με την Έγχυση Αντιδράσεις (IRRs)

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

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

Με το Gazvyvaro έχουν αναφερθεί, επίσης, περιστατικά συνδρόμου απελευθέρωσης κυτοκινών. Για πληροφορίες σχετικά με την προφύλαξη, βλ. παράγραφο 4.2.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR), η διαχείριση της έγχυσης θα πρέπει να γίνει ανάλογα με τον βαθμό της αντίδρασης. Στην περίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) 4<sup>ου</sup> βαθμού, η έγχυση πρέπει να σταματά και η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται

οριστικά. Στην περίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) 3<sup>ου</sup> βαθμού, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Στην περίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) 1<sup>ου</sup>-2<sup>ου</sup> βαθμού, ο ρυθμός της έγχυσης πρέπει να επιβραδύνεται και τα συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Κατά την αποδρομή των συμπτωμάτων, με εξαίρεση την περίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRR) 4<sup>ου</sup> βαθμού, η έγχυση μπορεί να ξαναξεκινήσει με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από το ήμισυ του προηγούμενου και, εάν ο/η ασθενής δεν εμφανίσει το ίδιο ανεπιθύμητο συμβάν με την ίδια σοβαρότητα, ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να συνεχίσει να αυξάνεται σταδιακά και στα μεσοδιαστήματα που ενδείκνυνται για τη δόση της θεραπείας. Εάν ο προηγούμενος ρυθμός έγχυσης δεν ήταν καλά ανεκτός, θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες για τον ρυθμό έγχυσης στον Κύκλο 1, Ημέρα 1 και Ημέρα 2 (βλ. Πίνακα 3 στην παράγραφο 4.2).

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

- οξεία, απειλητικά για τη ζωή, αναπνευστικά συμπτώματα,
- σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) 4<sup>ου</sup> βαθμού (δηλ. απειλητική για τη ζωή) ή,
- δεύτερη εμφάνιση σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR) 3<sup>ου</sup> βαθμού (παρατεταμένη/επανεμφανιζόμενη) (μετά από την ολοκλήρωση της πρώτης έγχυσης ή κατά τη διάρκεια της επόμενης έγχυσης).

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

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας

Έχει αναφερθεί αναφυλαξία σε ασθενείς υπό θεραπεία με Gazyvaro. Η διάκριση ανάμεσα στην υπερευαισθησία και τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) ενδέχεται να είναι δύσκολη. Σε περίπτωση υπονίας αντίδρασης υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της έγχυσης (π.χ. συμπτώματα, τα οποία τυπικά εμφανίζονται μετά από προηγούμενη έκθεση και πολύ σπάνια με την πρώτη έγχυση), η έγχυση πρέπει να σταματήσει και η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά. Οι ασθενείς με γνωστή διαμεσολαβούμενη από την ανοσοσφαιρίνη E (IgE) υπερευαισθησία στην ομπινουτουζουμάμπη δεν πρέπει να λάβουν θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Σύνδρομο Λύσης του Όγκου (TLS)

Έχει αναφερθεί Σύνδρομο Λύσης του Όγκου (TLS) με το Gazyvaro. Οι ασθενείς, οι οποίοι θεωρείται ότι διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης Συνδρόμου Λύσης του Όγκου (δηλ. ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου ή υψηλό αριθμό κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων [ $> 25 \times 10^9/L$ ]) θα πρέπει να ξεκινήσουν να λαμβάνουν 12-24 ώρες πριν από την έγχυση του Gazyvaro επαρκή προφυλακτική αγωγή για την αντιμετώπιση του συνδρόμου λύσης του όγκου με ουρικοστατικά (π.χ. αλλοπουρινόλη) καθώς και ενυδάτωση (βλ. παράγραφο 4.2). Για τη θεραπεία του συνδρόμου λύσης του όγκου (TLS), διορθώστε τις παθολογικές τιμές των ηλεκτρολυτών, παρακολουθήστε τη νεφρική λειτουργία και το ισοζύγιο των υγρών, και χορηγήστε υποστηρικτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της αιμοδιύλισης ανάλογα με τις ενδείξεις.

#### Ουδετεροπενία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gazyvaro, έχει αναφερθεί σοβαρή και απειλητική για τη ζωή ουδετεροπενία, συμπεριλαμβανομένης της εμπύρετης ουδετεροπενίας. Οι ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν ουδετεροπενία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά με τακτικές παρακλινικές εξετάσεις μέχρι την αποδρομή. Εάν είναι απαραίτητο να χορηγηθεί θεραπεία,

η χορήγηση θα πρέπει να γίνει σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες, και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης παραγόντων διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων. Τυχόν σημεία ταυτόχρονης λοίμωξης θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο καθυστέρησης της δόσης σε περίπτωση σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή ουδετεροπενίας. Συνιστάται έντονα οι ασθενείς με σοβαρή και μεγάλης διάρκειας (>1 εβδομάδα) ουδετεροπενία να λαμβάνουν αντιμικροβιακή προφύλαξη καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας μέχρι την αποδρομή σε Βαθμό 1 ή 2. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αντική και αντιμυκητιασική προφύλαξη. Έχουν, επίσης, αναφερθεί περιστατικά ουδετεροπενίας όψιμης έναρξης (η οποία παρατηρείται 28 ημέρες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας) ή παρατεταμένης ουδετεροπενίας (η οποία διαρκεί περισσότερες από 28 ημέρες μετά από την ολοκλήρωση/διακοπή της θεραπείας). Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 50 mL/λεπτό) διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.8).

### Θρομβοπενία

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

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

### Επιδείνωση προϋπαρχουσών καρδιακών καταστάσεων

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

### Λοιμώξεις

Το Gazyvaro δεν θα πρέπει να χορηγείται επί παρουσίας ενεργού λοίμωξης και θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την εξέταση του ενδεχομένου χρήσης του Gazyvaro σε ασθενείς με ιστορικό επανεμφανιζόμενων ή χρόνιων λοιμώξεων. Μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές βακτηριακές, μυκητιασικές λοιμώξεις, καθώς και νέες ιογενείς λοιμώξεις ή επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια και μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας με Gazyvaro. Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες λοιμώξεις. Οι ασθενείς με βαθμολογία > 6 στην κλίμακα CIRRS και CrCl < 70 mL/λεπτό διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8).



## Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

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

## Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ):

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

## Ανοσοποίηση

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

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

Λόγω της πιθανής εξάλειψης των Β κυττάρων στα νεογνά μετά από την έκθεση στην ομπινουτουζουμάμπη κατά τη διάρκεια της κύησης, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται για εξάλειψη Β κυττάρων και οι εμβολιασμοί με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς θα πρέπει να αναβάλλονται μέχρι την ανάκαμψη του αριθμού των Β κυττάρων στο βρέφος (βλ. παράγραφο 4.6).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

##### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

##### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

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

Ο συνδυασμός ομπινουτουζουμάμπης με χλωραμβουκίλη ενδέχεται να αυξήσει την ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

##### Εγκυμοσύνη

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

Σε περίπτωση έκθεσης κατά τη διάρκεια της κύησης, μπορεί να αναμένεται εξάλειψη των Β κυττάρων στα νεογνά λόγω των φαρμακολογικών ιδιοτήτων του προϊόντος. Κατά συνέπεια, τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται για εξάλειψη των Β κυττάρων και οι εμβολιασμοί με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς θα πρέπει να αναβάλλονται μέχρι την ανάκαμψη του αριθμού των Β κυττάρων στο βρέφος (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Θηλασμός

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

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

## Γονιμότητα

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

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

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

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs), οι οποίες περιγράφονται σε αυτή την παράγραφο εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της παρακολούθησης στη βασική κλινική μελέτη BO21004/CLL11, στην οποία το Gazyvaro χορηγήθηκε σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη έναντι μονοθεραπείας με χλωραμβουκίλη (Στάδιο 1) ή ριτουξιμάμπης συν χλωραμβουκίλη (Στάδιο 2). Στους ασθενείς υπό θεραπεία με Gazyvaro σε συνδυασμό με χλωραμβουκίλη, το 81% των ασθενών έλαβε και τους 6 κύκλους θεραπείας συγκριτικά με το 89% των ασθενών στο σκέλος της ριτουξιμάμπης συν χλωραμβουκίλη και το 67% των ασθενών στο σκέλος της μονοθεραπείας με χλωραμβουκίλη.

Οι συχνότερα παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) σε ασθενείς υπό θεραπεία με Gazyvaro ήταν οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs), οι οποίες εκδηλώθηκαν στην πλειοψηφία των ασθενών κυρίως κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4). Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση συμπτωμάτων μειώθηκε σημαντικά από 65% με την έγχυση των πρώτων 1.000 mg Gazyvaro σε λιγότερο από 3% με τις επόμενες εγχύσεις.

Ουδετεροπενία και θρομβοπενία σημειώθηκαν στο 41% και 15% των ασθενών, αντίστοιχα, στη βασική μελέτη, με την επίπτωση της λοίμωξης 3<sup>ου</sup>-5<sup>ου</sup> βαθμού να είναι 16% στο σκέλος του Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης περιλαμβάνουν το σύνδρομο λύσης του όγκου, τα καρδιακά συμβάντα και, πολύ σπάνια, την προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΑ) (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο πίνακας 4 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) που σημειώθηκαν με υψηλότερη επίπτωση (διαφορά  $\geq 2\%$ ) σε ασθενείς που έλαβαν Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με χλωραμβουκίλη ή τη ριτουξιμάμπη συν χλωραμβουκίλη.

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

Κατάλογος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα

**Πίνακας 4 Σύνοψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν με υψηλότερη επίπτωση (διαφορά  $\geq 2\%$ ) σε ασθενείς που έλαβαν Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με χλωραμβουκίλη ή τη ριτουξιμάμπη συν χλωραμβουκίλη (Μελέτη BO21004/CLL11)\***

Συχνότητα	Όλοι οι Βαθμοί, % Gazyvaro + χλωραμβουκίλη	3 <sup>ου</sup> -5 <sup>ου</sup> Βαθμού <sup>†</sup> , % Gazyvaro + χλωραμβουκίλη
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>		
Συχνές	Ουρολοίμωξη, ρινοφαρυγγίτιδα, στοματικός έρπης, ρινίτιδα <sup>‡</sup> , φαρυγγίτιδα	Ουρολοίμωξη
Όχι συχνές		Ρινοφαρυγγίτιδα
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</b>		
Συχνές	Δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο	Δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>		
Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία	Ουδετεροπενία, θρομβοπενία
Συχνές	Λευκοπενία	Αναιμία, λευκοπενία
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		
Συχνές	Σύνδρομο λύσης του όγκου, υπερουριχαιμία	Σύνδρομο λύσης του όγκου
Όχι συχνές		Υπερουριχαιμία
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		
Συχνές	Κολπική μαρμαρυγή	
Όχι συχνές		Κολπική μαρμαρυγή
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>		
Συχνές	Υπέρταση	Υπέρταση
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>		
Συχνές	Βήχας	
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>		
Πολύ συχνές	Διάρροια	
Συχνές	Δυσκοιλιότητα	Διάρροια
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		
Συχνές	Αλωπεκία	
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
Συχνές	Αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα	
Όχι συχνές		Αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>		
Πολύ συχνές	Πυρεξία	
Όχι συχνές		Πυρεξία
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		
Συχνές	Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων <sup>‡</sup> , μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων, αυξημένο σωματικό βάρος	Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων <sup>‡</sup> , μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>		
Πολύ συχνές	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

\* Σε όλους τους Βαθμούς ή 3<sup>ου</sup>-5<sup>ου</sup> Βαθμού.

<sup>†</sup> Δεν έχει παρατηρηθεί καμία ανεπιθύμητη αντίδραση 5<sup>ου</sup> βαθμού με διαφορά  $\geq 2\%$  ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας

<sup>‡</sup> Αν και το συγκεκριμένο συμβάν αναφέρθηκε με διαφορά  $\geq 2\%$  ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας στο Σταδίο 1 της μελέτης, δεν αναφέρθηκε πλέον με διαφορά  $\geq 2\%$  ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας με την ενημέρωση του Σταδίου 1 και τα δεδομένα του Σταδίου 2.

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

### *Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)*

Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν υψηλότερη στο σκέλος του Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη συγκριτικά με το σκέλος της ριτουξιμάμπης συν χλωραμβουκίλη. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) ήταν 65% με την έγχυση των πρώτων 1.000 mg Gazyvaro (20% των ασθενών εμφάνισε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) 3<sup>ου</sup>-5<sup>ου</sup> βαθμού, χωρίς να αναφερθούν θανατηφόρα συμβάντα). Συνολικά, το 7% των ασθενών εμφάνισε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR), η οποία οδήγησε σε διακοπή του Gazyvaro. Η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IRRs) με τις επόμενες εγχύσεις ήταν 3% με τη δεύτερη δόση 1.000 mg και 1% στη συνέχεια. Δεν αναφέρθηκαν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) 3<sup>ου</sup>-5<sup>ου</sup> βαθμού μετά από τις πρώτες εγχύσεις 1.000 mg του Κύκλου 1.

Τα συχνότερα αναφερθέντα συμπτώματα που σχετίζονται με σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) ήταν η ναυτία, τα ρίγη, η υπόταση, η πυρεξία, ο έμετος, η δύσπνοια, η έξαψη, η υπέρταση, η κεφαλαλγία, η ταχυκαρδία και η διάρροια. Έχουν αναφερθεί, επίσης, αναπνευστικά και καρδιακά συμπτώματα, όπως είναι ο βρογχόσπασμος, ο ερεθισμός του λάρυγγα και του φάρυγγα, ο συριγμός, το λαρυγγικό οίδημα και η κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Ουδετεροπενία και λοιμώξεις*

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

### *Θρομβοπενία*

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

## Ειδικόι πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι*

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

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Στη βασική μελέτη, το 27% (90 από τους 336) των ασθενών με ΧΛΛ υπό θεραπεία με Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη είχε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <50 mL/λεπτό). Οι εν λόγω ασθενείς εμφάνισαν σοβαρότερα ανεπιθύμητα συμβάντα και ανεπιθύμητα συμβάντα που οδηγούν σε θάνατο σε σχέση με τους ασθενείς με CrCl ≥50 mL/λεπτό.

## Πρόσθετες πληροφορίες ασφάλειας από την εμπειρία από τις κλινικές μελέτες

### *Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)*

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

### *Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β*

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

### *Επιδείνωση προϋπαρχουσών καρδιακών καταστάσεων*

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

### *Παθολογικές εργαστηριακές τιμές*

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

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

## **4.9 Υπερδοσολογία**

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

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

### Μηχανισμός δράσης

Η ομπινουτουζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο, μονοκλωνικό, εξανθρωποποιημένο και βιοτεχνολογικά γλυκοζυλιωμένο τύπου II αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα της υποομάδας IgG1. Στοχεύει ειδικά την εξωκυττάρια αγκύλη του διαμεμβρανικού αντιγόνου CD20 που βρίσκεται στην επιφάνεια των μη κακοήθων και κακοήθων πρόδρομων Β και ώριμων Β λεμφοκυττάρων, αλλά

απουσιάζει από την επιφάνεια των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, των πρόδρομων Β κυττάρων, των φυσιολογικών πλασματοκυττάρων ή του λοιπού φυσιολογικού ιστού. Η βιοτεχνολογική γλυκοζυλίωση του τμήματος Fc της ομπινουτουζουμάμπης οδηγεί σε μεγαλύτερη συγγένεια για τους υποδοχείς FcγRIII στα δραστικά κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως είναι τα κύτταρα φυσικοί φονείς (natural killer - NK), τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα συγκριτικά με τα μη βιοτεχνολογικά γλυκοζυλιωμένα αντισώματα.

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

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

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

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

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 781 ασθενείς σε αναλογία 2:2:1 ώστε να λάβουν Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη, ριτουξιμάμπη συν χλωραμβουκίλη ή μονοθεραπεία με χλωραμβουκίλη. Το στάδιο 1a συνέκρινε το Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη έναντι της μονοθεραπείας με χλωραμβουκίλη σε 356 ασθενείς και το στάδιο 2 συνέκρινε το Gazyvaro συν χλωραμβουκίλη έναντι της ριτουξιμάμπης συν χλωραμβουκίλη σε 663 ασθενείς. Τα αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον Πίνακα 5 και στις Εικόνες 1-3.

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

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

Η διάμεση βαθμολογία συννοσηρότητας ήταν 8 και το 76% των ενταγμένων ασθενών είχε βαθμολογία συννοσηρότητας πάνω από 6. Η διάμεση εκτιμηθείσα CrCl ήταν 62 mL/λεπτό και το 66% επί του συνόλου των ασθενών είχε CrCl <70 mL/λεπτό. Σαράντα δύο επί τοις εκατό των ενταγμένων ασθενών είχε αμφοτέρω CrCl <70 mL/λεπτό και βαθμολογία συννοσηρότητας >6. Τριάντα τέσσερα επί τοις εκατό των ενταγμένων ασθενών εντάχθηκε μόνο με βαθμολογία συννοσηρότητας, και το 23% των ασθενών εντάχθηκε μόνο με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

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

**Πίνακας 5 Σύνοψη αποτελεσματικότητας από τη μελέτη BO21004/CLL11**

	Στάδιο 1a		Στάδιο 2	
	Χλωραμβουκίλη N=118	Gazyvaro + χλωραμβου- κίλη N=238	Ριτουξιμάμπη + χλωραμβου- κίλη N=330	Gazyvaro + χλωραμβου- κίλη N=333
	Διάμεσος χρόνος παρατήρησης 22,8 μηνών		Διάμεσος χρόνος παρατήρησης 18,7 μηνών	
<b>Πρωτεύον καταληκτικό σημείο</b>				
<b>Εκτιμηθείσα από τον ερευνητή PFS (PFS-INV)<sup>a</sup></b>				
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Διάμεση διάρκεια επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) (μήνες)	11,1	26,7	15,2	26,7
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ)	0,18 [0,13, 0,24]		0,39 [0,31, 0,49]	
Τιμή p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος <sup>b</sup> )	<0,0001		<0,0001	
<b>Κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>				
<b>Εκτιμηθείσα από την IRC PFS (PFS-IRC)<sup>a</sup></b>				
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Διάμεση διάρκεια επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) (μήνες)	11,2	27,2	14,9	26,7



	Στάδιο 1a		Στάδιο 2	
	Χλωραμβουκίλη N=118	Gazyvaro + χλωραμβου- κίλη N=238	Ριτουξιμάμπη + χλωραμβου- κίλη N=330	Gazyvaro + χλωραμβου- κίλη N=333
	Διάμεσος χρόνος παρατήρησης 22,8 μηνών		Διάμεσος χρόνος παρατήρησης 18,7 μηνών	
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ)	0,19 [0,14, 0,27]		0,42 [0,33, 0,54]	
Τιμή p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος <sup>β</sup> )	<0,0001		<0,0001	
<b>Ποσοστό ανταπόκρισης στο τέλος της θεραπείας</b>				
Αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση	118	238	329	333
Ανταποκριθέντες (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Μη ανταποκριθέντες (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης, (95% ΔΕ)	45,95 [35,6, 56,3]		13,33 [6,4, 20,3]	
Τιμή p (έλεγχος χ τετράγωνο)	<0,0001		0,0001	
Αριθμός πλήρως ανταποκριθέντων <sup>γ</sup> (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
<b>Μοριακή ύφεση στο τέλος της θεραπείας<sup>δ</sup></b>				
Αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση	90	168	244	239
MRD-αρνητικό <sup>ε</sup> (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
MRD-θετικό <sup>στ</sup> (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
Διαφορά στα ποσοστά MRD, (95% ΔΕ)	26,79 [19,5, 34,1]		23,06 [17,0, 29,1]	
<b>Επιβίωση χωρίς συμβάντα</b>				
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Διάμεσος χρόνος έως το συμβάν (μήνες)	10,8	26,1	14,3	26,1
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ)	0,19 [0,14, 0,25]		0,43 [0,34, 0,54]	
Τιμή p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος <sup>β</sup> )	<0,0001		<0,0001	
<b>Χρόνος έως τη νέα αντιλευχαιμική θεραπεία</b>				
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Διάμεση διάρκεια συμβάντος (μήνες)	14,8	-	30,8	-
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ)	0,24 [0,16, 0,35]		0,59 [0,42, 0,82]	
Τιμή p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος <sup>β</sup> )	<0,0001		<0,0018	
<b>Συνολική επιβίωση</b>				
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	24 (20,3%)	22 (9,2%)	41 (12,4%)	28 (8,4%)
Διάμεσος χρόνος έως το συμβάν (μήνες)	NR	NR	NR**	NR**
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ)	0,41 [0,23, 0,74]		0,66 [0,41, 1,06] **	

	Στάδιο 1a		Στάδιο 2	
	Χλωραμβουκίλη N=118	Gazyvaro + χλωραμβου- κίλη N=238	Ριτουξιμάμπη + χλωραμβου- κίλη N=330	Gazyvaro + χλωραμβου- κίλη N=333
	Διάμεσος χρόνος παρατήρησης 22,8 μηνών		Διάμεσος χρόνος παρατήρησης 18,7 μηνών	
Τιμή p (έλεγχος Log-Rank, στρωματοποιημένος <sup>β</sup> )	0,0022		0,0849**	

PFS: επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, HR: λόγος κινδύνου, ΔΕ: διαστήματα εμπιστοσύνης, MRD: Ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος (Minimal Residual Disease)

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

<sup>β</sup> Στρωματοποίηση ανά στάδιο Binet κατά την αρχική εκτίμηση

<sup>γ</sup> Περιλαμβάνει 11 ασθενείς στο σκέλος της GClb με πλήρη ανταπόκριση και ατελή μυελική ανάκαμψη

<sup>δ</sup> Συνδυασμός αίματος και μυελού των οστών

<sup>ε</sup> Ο χαρακτηρισμός «MRD-αρνητικό» ορίζεται ως αποτέλεσμα κάτω από 0,0001

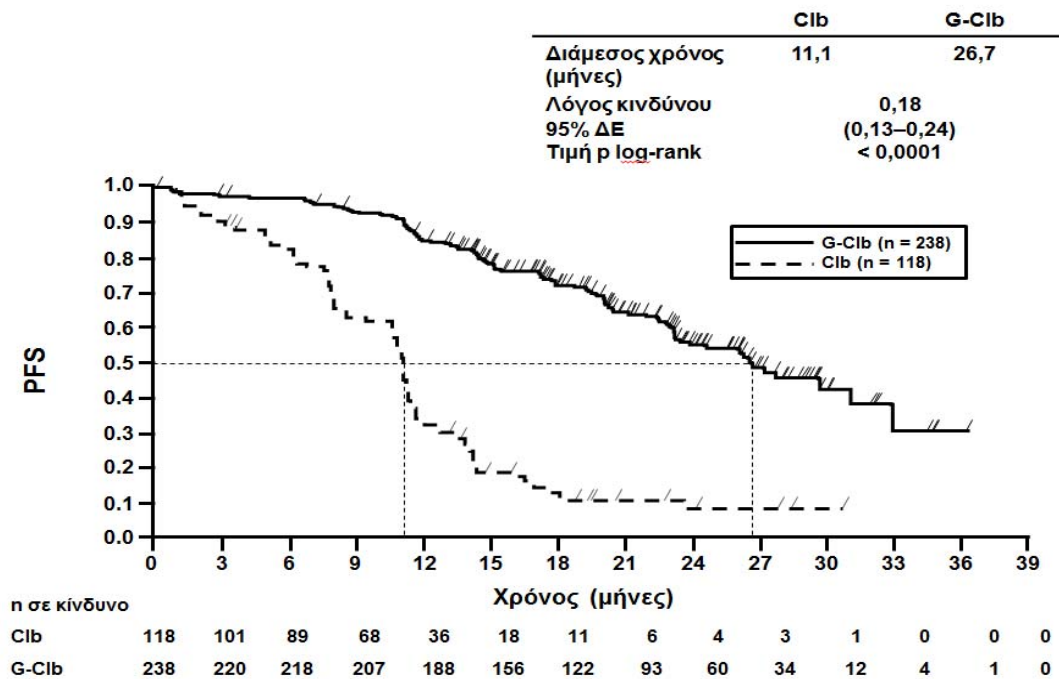
<sup>στ</sup> Περιλαμβάνει MRD-θετικούς ασθενείς και ασθενείς που εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου ή κατέληξαν πριν από την ολοκλήρωση της θεραπείας

NR = Δεν ετετεύχθη (Not reached)

\*\* Τα δεδομένα δεν είναι ακόμη ώριμα

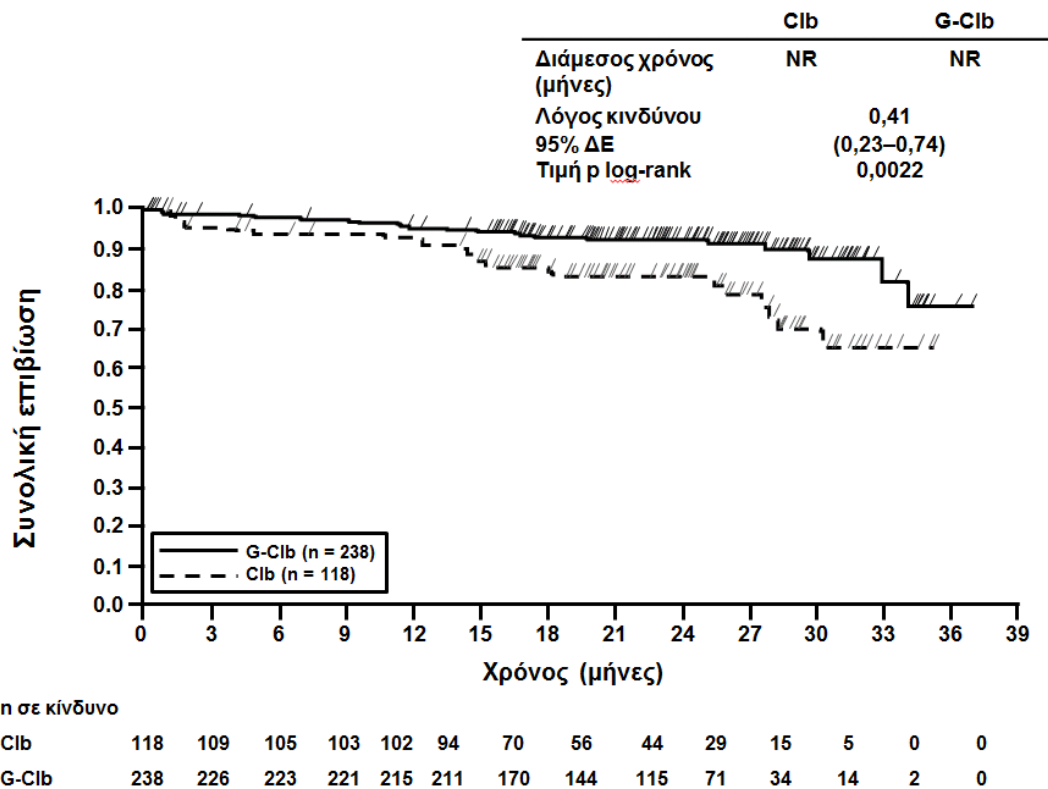
Η συνολική επιβίωση για το Στάδιο 1a παρουσιάζεται στην Εικόνα 2. Η συνολική επιβίωση για το στάδιο 2 θα συνεχίσει να παρακολουθείται και δεν είναι ακόμα ώριμη. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης υποομάδας της PFS (δηλ. φύλο, ηλικία, στάδια κατά Binet, CrCl, βαθμολογία CIRS, β2-μικροσφαιρίνη, κατάσταση IGVH, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, αριθμός λεμφοκυττάρων κατά την αρχική εκτίμηση) ήταν συνεπή με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στον συνολικό πληθυσμό πρόθεσης θεραπείας. Ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου ή θανάτου μειώθηκε στο σκέλος του GClb συγκριτικά με το σκέλος της RClb και το σκέλος της Clb σε όλες τις υποομάδες εκτός από την υποομάδα ασθενών με διαγραφή του 17p. Στη μικρή υποομάδα των ασθενών με διαγραφή του 17p, παρατηρήθηκε μόνο μία θετική τάση συγκριτικά με το σκέλος της Clb (HR=0,42, p=0,089). Δεν παρατηρήθηκε όφελος συγκριτικά με το σκέλος της RClb. Για τις υποομάδες, η μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου ποίκιλε από 92% έως 58% για τη GClb έναντι της Clb και από 72% έναντι 29% για τη GClb έναντι της RClb.

**Εικόνα 1 Καμπύλη Kaplan-Meier για την εκτιμηθείσα από τον ερευνητή επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου από το Στάδιο 1a**



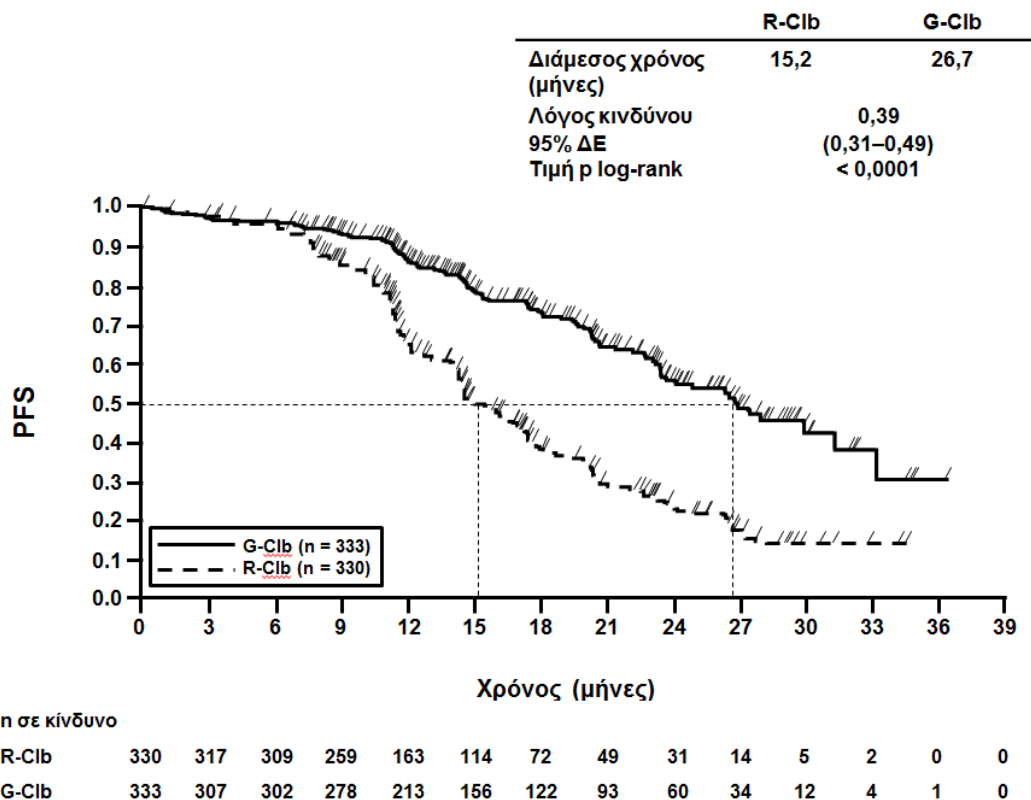
ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, PFS: επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

**Εικόνα 2 Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση από το Στάδιο 1a**



ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, NR: δεν επετεύχθη

**Εικόνα 3 Καμπύλη Kaplan-Meier για την εκτιμηθείσα από τον ερευνητή επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου από το Στάδιο 2**



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

### Ποιότητα ζωής

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

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

### Ανοσογονικότητα

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

Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας ανοσογονικότητας εξαρτώνται σημαντικά από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ευαισθησίας και της εξειδίκευσης της δοκιμασίας, της μεθοδολογίας της δοκιμασίας, της ισχύος της δοκιμασίας έναντι της ποσότητας του Gazyvaro στην κυκλοφορία, του χειρισμού του δείγματος, του χρόνου συλλογής του δείγματος, των συγχωρηγόμενων φαρμάκων και της υποκείμενης νόσου. Γι' αυτούς τους λόγους, η σύγκριση της

επίπτωσης των αντισωμάτων έναντι του Gazyvaro με την επίπτωση των αντισωμάτων έναντι άλλων προϊόντων μπορεί να είναι παραπλανητική.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Αναπτύχθηκε ένα μοντέλο φαρμακοκινητικής (ΦΚ) πληθυσμού για την ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων σε 678 ασθενείς με μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL) και ΧΛΛ που έλαβαν ομπινουτουζουμάμπη στις μελέτες Φάσης I, Φάσης II και Φάσης III. Το συγκεκριμένο μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού χρησιμοποιήθηκε για να περιγραφούν τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της ομπινουτουζουμάμπης σε ασθενείς με ΧΛΛ.

### Απορρόφηση

Η ομπινουτουζουμάμπη χορηγείται ενδοφλεβίως, επομένως, η απορρόφηση δεν έχει εφαρμογή. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με άλλες οδούς χορήγησης. Από το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού, μετά από την έγχυση στον Κύκλο 6 Ημέρα 1 σε ασθενείς με ΧΛΛ, η εκτιμηθείσα διάμεση τιμή της  $C_{max}$  ήταν 473,2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  και η τιμή της  $AUC(\tau)$  ήταν 9.516  $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ .

### Κατανομή

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής κεντρικού διαμερίσματος (2,76 L) προσεγγίζει τον όγκο του ορού, πράγμα που υποδεικνύει ότι η κατανομή γενικά περιορίζεται στο πλάσμα και το μεσοκυττάριο υγρό.

### Βιομετασχηματισμός

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

### Αποβολή

Η κάθαρση της ομπινουτουζουμάμπης στον Κύκλο 6 σε ασθενείς με ΧΛΛ είναι περίπου 0,083 L/ημέρα με διάμεσο χρόνο αποβολής  $t_{1/2}$  30,3 ημερών. Η αποβολή της ομπινουτουζουμάμπης συνίσταται σε ένα μοντέλο κάθαρσης με διακύμανση ως προς το χρόνο με δύο παράλληλα μονοπάτια περιγραφής της κάθαρσης, ένα γραμμικό μονοπάτι κάθαρσης και ένα μη γραμμικό μονοπάτι κάθαρσης, το οποίο μεταβάλλεται συναρτήσει του χρόνου. Κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας, το μη γραμμικό μονοπάτι κάθαρσης με διακύμανση ως προς το χρόνο επικρατεί και αιτιολογεί το μείζον μονοπάτι κάθαρσης. Με την πρόοδο της θεραπείας, ο αντίκτυπος του συγκεκριμένου μονοπατιού μειώνεται και το γραμμικό μονοπάτι της κάθαρσης επανακτά την κυρίαρχη θέση του. Αυτό είναι ενδεικτικό της διαμεσολαβούμενης από τον στόχο διάθεσης του φαρμάκου (Target Mediated Drug Disposition, TMDD), όπου η αρχική αφθονία των CD20 κυττάρων προκαλεί την ταχεία εξάλειψη της ομπινουτουζουμάμπης. Ωστόσο, όταν η πλειονότητα των CD20 κυττάρων προσδεθεί στην ομπινουτουζουμάμπη, ο αντίκτυπος της διαμεσολαβούμενης από τον στόχο διάθεσης του φαρμάκου (TMDD) στη φαρμακοκινητική μειώνεται.

### Φαρμακοκινητική/έξ/φαρμακοδυναμική/έξ σχέση/εις

Στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού διαπιστώθηκε ότι το φύλο συνιστά συμμεταβλητή, η οποία εξηγεί ορισμένη από την ποικιλομορφία που παρατηρείται στον ίδιο τον ασθενή, με κατά 22% μεγαλύτερη κάθαρση σταθερής κατάστασης (CLss) και κατά 18% μεγαλύτερο όγκο κατανομής (V) στους άνδρες. Ωστόσο, τα αποτελέσματα από την ανάλυση πληθυσμού έχουν δείξει ότι οι διαφορές

στην έκθεση δεν είναι σημαντικές (με εκτιμηθείσα διάμεση AUC και  $C_{max}$  της τάξεως των 11.282  $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$  και 578,9  $\mu\text{g}/\text{mL}$  στις γυναίκες και 8.451  $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$  και 432,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  στους άνδρες, αντίστοιχα στον Κύκλο 6), υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δόσης βάσει του φύλου.

### Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της ομπινουτουζουμάμπης έδειξε ότι η ηλικία δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ομπινουτουζουμάμπης. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της ομπινουτουζουμάμπης μεταξύ των ασθενών ηλικίας < 65 ετών (n=265), των ασθενών ηλικίας 65-75 ετών (n=197) και των ασθενών ηλικίας >75 ετών (n=128).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της ομπινουτουζουμάμπης έδειξε ότι η κάθαρση κρεατινίνης δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ομπινουτουζουμάμπης. Η φαρμακοκινητική της ομπινουτουζουμάμπης σε ασθενείς με ήπια κάθαρση κρεατινίνης (CrCl 150-89 mL/λεπτό, n=306) ή μέτρια (CrCl 30 έως 49 mL/λεπτό, n=72) νεφρική δυσλειτουργία ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl  $\geq$ 90 mL/λεπτό, n=207). Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 15-29 mL/λεπτό) είναι περιορισμένα (n=5), επομένως, δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις για τη δόση.

### Ηπατική δυσλειτουργία

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

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

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

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

Σε μία μελέτη 26 εβδομάδων σε πιθήκους της οικογένειας cynomolgus, σημειώθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αποδόθηκαν στον εντοπισμό του εξανθρωποποιημένου αντισώματος ως ξένου στους πιθήκους της οικογένειας cynomolgus (0,7-6 φορές επί την κλινική έκθεση βάσει των  $C_{max}$  και

AUC σε σταθερή κατάσταση μετά από την εβδομαδιαία χορήγηση 5, 25 και 50 mg/kg. Τα ευρήματα περιλάμβαναν τις οξείες αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και αυξημένο επιπολασμό συστηματικής φλεγμονής και διηθήσεων, τα οποία συνάδουν με διαμεσολαβούμενες από ανοσοσυμπλέγματα αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως είναι η αρτηρίτιδα/περιαρτηρίτιδα, η σπειραματονεφρίτιδα και η ορώδης/επιπολής φλεγμονή. Οι εν λόγω αντιδράσεις οδήγησαν στον μη προγραμματισμένο τερματισμό 6/36 ζώων υπό θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη κατά τη διάρκεια των φάσεων δοσολόγησης και ανάκαμψης. Οι εν λόγω μεταβολές ήταν εν μέρει αναστρέψιμες. Δεν έχει παρατηρηθεί νεφρική τοξικότητα με αιτιακή σχέση προς την ομπινουτουζουμάμπη στους ανθρώπους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

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

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο  
3 χρόνια.

#### Μετά από την αραιώση

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

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

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

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

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

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

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

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

### Οδηγίες για την αραιώση

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

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

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

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

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

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

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

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

### Απόρριψη

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



**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Ηνωμένο Βασίλειο

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/937/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

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

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

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικής δραστικής ουσίας

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
82377 Penzberg  
GERMANIA

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

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

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

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 8 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

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

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,

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

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

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Ο Αιτών θα καταθέσει τα ώριμα δεδομένα για τη συνολική επιβίωση (OS) του σταδίου 2 από τη μελέτη BO21004/CLL11, προκειμένου να επιβεβαιώσει το όφελος της GClb για το συγκεκριμένο καταληκτικό σημείο. Θα παρέχονται επίσης και δεδομένα OS σε υποσύνολα ευπαθών και μη κατάλληλων ασθενών.	31 Ιανουαρίου 2016
Ο Αιτών θα καταθέσει τα ώριμα δεδομένα για τη συνολική επιβίωση (OS) του σταδίου 1a από τη μελέτη BO21004/CLL11 στον ITT πληθυσμό, στις υποομάδες των ZAP70 θετικών ασθενών και ZAP70 αρνητικών ασθενών.	31 Ιανουαρίου 2016

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Gazyvaro 1.000 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Ομπινουτουζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

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

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

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

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/937/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

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

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



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

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

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

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

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

1.000 mg/40 mL

**6. ΑΛΛΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Gazyvaro 1.000 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Ομπινουτουζουμάμπη

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

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

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

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

##### Τι είναι το Gazyvaro

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

##### Ποια είναι η χρήση του Gazyvaro

- Το Gazyvaro χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο για τον καρκίνο, το οποίο ονομάζεται χλωραμβουκίλη, για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΧΛΛ). Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) είναι ένας καρκίνος του αίματος, ο οποίος επηρεάζει έναν τύπο λευκοκυττάρων, τα οποία ονομάζονται «B λεμφοκύτταρα». Τα προσβεβλημένα B λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται υπερβολικά γρήγορα και ζουν υπερβολικά πολύ. Αυτό σημαίνει ότι στο αίμα σας κυκλοφορεί υπερβολικά μεγάλος αριθμός αυτών των κυττάρων. Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) μπορεί να προκαλέσει, επίσης, τη διόγκωση των λεμφαδένων σας. Οι λεμφαδένες ανήκουν στο δίκτυο των αγγείων που διατρέχει το σώμα σας και το οποίο πληρούται από διαυγές, υδατώδες υγρό, το οποίο ονομάζεται «λέμφος».

Το Gazyvaro χρησιμοποιείται σε ενήλικες:

- οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, και
- οι οποίοι έχουν άλλες ιατρικές καταστάσεις οι οποίες καθιστούν αδύνατη την ικανότητα ανοχής της πλήρους δόσης ενός άλλου φαρμάκου για τον καρκίνο, το οποίο ονομάζεται φλουνταραμπίνη.

## **Πώς δρα το Gazyvaro**

Το Gazyvaro προσδένεται σε στόχους στην επιφάνεια των «B λεμφοκυττάρων» και προκαλεί τον θάνατό τους. Χορηγείται μαζί με τη χλωραμβουκίλη σε άτομα με ΧΛΛ ώστε να βοηθηθούν στην επιβράδυνση του χρόνου που μεσολαβεί μέχρι την επιδείνωση της νόσου τους.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Gazyvaro**

### **Μην πάρετε το Gazyvaro:**

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

Εάν δεν είστε σίγουροι γι' αυτό, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

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

- έχετε λοίμωξη, ή είχατε ποτέ μεγάλης διάρκειας ή επαναλαμβανόμενη λοίμωξη
- είχατε πάρει ποτέ φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα (όπως είναι η χημειοθεραπεία ή τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα)
- παίρνετε φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματός σας – ο γιατρός σας ενδέχεται να αλλάξει τον τρόπο λήψης τους
- είχατε ποτέ καρδιολογικά προβλήματα
- είχατε ποτέ νευρολογικά προβλήματα (απώλεια της μνήμης, δυσκολίες στην κίνηση ή την αίσθηση, προβλήματα στην όραση)
- είχατε ποτέ αναπνευστικά προβλήματα ή πνευμονικά προβλήματα
- είχατε ποτέ μία ηπατική νόσο, η οποία ονομάζεται ηπατίτιδα Β
- πρόκειται να υποβληθείτε σε εμβολιασμό ή ενδέχεται να χρειαστεί να υποβληθείτε σε εμβολιασμό στο άμεσο μέλλον.

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

### **Αντιδράσεις κατά την έγχυση**

Ενημερώστε αμέσως στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σε περίπτωση που εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις αντιδράσεις στην έγχυση που αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4. Οι αντιδράσεις στην έγχυση μπορούν να σημειωθούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή οποιαδήποτε στιγμή εντός 24 ωρών μετά από την έγχυση.

Εάν εμφανίσετε αντιδράσεις κατά την έγχυση, ενδέχεται να χρειαστείτε επιπρόσθετη θεραπεία ή ενδέχεται να χρειαστεί να επιβραδυνθεί ο ρυθμός της έγχυσης ή να σταματήσει η έγχυση. Όταν τα συμπτώματα υποχωρήσουν ή βελτιωθούν, η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί. Οι αντιδράσεις αυτές είναι λιγότερο πιθανό να συμβούν κατά τη διάρκεια της δεύτερης και των μετέπειτα εγχύσεων. Εάν εμφανίσετε σοβαρή αντίδραση στην έγχυση, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να μη συνεχιστεί η θεραπεία με Gazyvaro.

Πριν από κάθε έγχυση του Gazyvaro, θα σας χορηγηθούν φάρμακα, τα οποία βοηθούν στη μείωση των πιθανών αντιδράσεων στην έγχυση ή μίας δυνητικά απειλητικής για τη ζωή επιπλοκής, η οποία είναι γνωστή ως σύνδρομο λύσης του όγκου, η οποία προκαλείται από χημικές διαταραχές στο αίμα, οι οποίες προκαλούνται από τη διάσπαση των ημιθανών καρκινικών κυττάρων (βλ. παράγραφο 3).

### **Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)**

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

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν εμφανίσετε απώλεια μνήμης, δυσκολία στην επικοινωνία, δυσκολία στη βάρδιση ή απώλεια της όρασης. Εάν είχατε αυτά τα συμπτώματα πριν

από τη θεραπεία με Gazvvaro, ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας για τυχόν μεταβολές σε αυτά τα συμπτώματα. Μπορεί να χρειαστείτε ιατρική αγωγή.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Αυτό το φάρμακο δεν θα πρέπει να δίνεται σε παιδιά ή άτομα νεαρής ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρήση τους σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

### **Άλλα φάρμακα και Gazvvaro**

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

### **Αντισύλληψη**

Εάν θα μπορούσατε να μείνετε έγκυος πρέπει να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Gazvvaro και για 18 μήνες μετά από την τελευταία σας θεραπεία με Gazvvaro.

### **Κύηση**

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι είστε έγκυος ή εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Ο γιατρός σας θα ισοσκελίσει το όφελος από τη λήψη Gazvvaro για εσάς έναντι του κινδύνου για το μωρό σας ενώ βρίσκεστε σε κατάσταση εγκυμοσύνης. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gazvvaro, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας το συντομότερο δυνατό, καθώς η θεραπεία με Gazvvaro ενδέχεται να έχει επιπλοκές για την υγεία σας και την υγεία του μωρού σας.

### **Θηλασμός**

Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Gazvvaro ή για 18 μήνες μετά από την τελευταία σας θεραπεία με Gazvvaro. Αυτό συμβαίνει γιατί ενδέχεται να περάσει στο γάλα σας μικρή ποσότητα του φαρμάκου.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Δεν αναμένεται ότι το Gazvvaro θα επηρεάσει την ικανότητα σας να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο ή να χειρίζεστε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανές. Ωστόσο, οι αντιδράσεις στην έγχυση είναι πολύ συχνές κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Εάν εμφανίσετε αντίδραση στην έγχυση (βλ. παράγραφο 4), μην οδηγήσετε και μη χρησιμοποιήσετε μηχανές μέχρι να παρέλθει η αντίδραση.

## **3. Πώς να πάρετε το Gazvvaro**

Το Gazvvaro χορηγείται κάτω από την επίβλεψη έμπειρου ιατρού σε τέτοια θεραπεία. Χορηγείται μέσα στη φλέβα (ενδοφλεβίως) στάγδην (έγχυση) για αρκετές ώρες.

### **Η δόση του Gazvvaro**

Θα σας χορηγηθούν 6 κύκλοι θεραπείας με Gazvvaro. Ο κάθε κύκλος διαρκεί 28 ημέρες. Στην Ημέρα 1 του πρώτου σας κύκλου, θα σας χορηγηθούν 100 mg Gazvvaro σε πολύ βραδύ ρυθμό και ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά. Εάν δεν εμφανίσετε αντίδραση στην έγχυση κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, ενδέχεται να σας χορηγηθεί το υπόλοιπο της πρώτης σας δόσης (900 mg) κατά την ίδια ημέρα. Ωστόσο, εάν εμφανίσετε αντίδραση στην έγχυση, το υπόλοιπο της πρώτης δόσης θα σας χορηγηθεί στην Ημέρα 2. Το τυπικό σχήμα χορήγησης εμφανίζεται στη συνέχεια.

Ο πρώτος σας κύκλος:

- Ημέρα 1 – 100 mg
- Ημέρα 2 ή Ημέρα 1 (συνέχεια) – 900 mg
- Ημέρα 8 – 1.000 mg
- Ημέρα 15 – 1.000 mg

Οι επόμενοι κύκλοι σας 2, 3, 4, 5 και 6:

- Ημέρα 1 – 1.000 mg

#### **Χορήγηση φαρμάκων πριν από κάθε έγχυση**

Πριν από κάθε έγχυση του Gazyvaro, θα σας χορηγούνται φάρμακα, τα οποία βοηθούν στη μείωση των πιθανών αντιδράσεων στην έγχυση ή του συνδρόμου λύσης του όγκου. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

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

#### **Εάν ξεχάσατε να πάρετε το Gazyvaro**

Για να είναι πλήρως αποτελεσματική η αντικαρκινική θεραπεία, είναι πολύ σημαντικό να ακολουθείτε το δοσολογικό σχήμα. Επομένως, εάν παραλείψετε το ραντεβού σας, προγραμματίστε ένα άλλο ραντεβού το συντομότερο δυνατό.

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

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

**Αντιδράσεις στην έγχυση (πολύ συχνές – μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα): ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα, μέσα σε 24 ώρες μετά από την έγχυσή σας:**

Συχνότερα αναφερθείσες:

- πονοκέφαλος
- πυρετός, εξάψεις ή ρίγη
- αίσθημα αδιαθεσίας, έμετος
- δύσπνοια
- χαμηλή ή υψηλή αρτηριακή πίεση
- πολύ γρήγοροι καρδιακοί παλμοί
- διάρροια

Λιγότερο συχνά αναφερθείσες:

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

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

#### **Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)**

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

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε

- απώλεια μνήμης

- δυσκολία στην επικοινωνία
- δυσκολία στη βάδιση
- απώλεια της όρασης

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

### **Λοιμώξεις**

Μπορεί να προσβάλλεστε ευκολότερα από λοιμώξεις μετά από τη θεραπεία με Gazyvaro. Συχνά αυτές είναι κοινά κρυολογήματα, αλλά έχουν υπάρξει περιστατικά σοβαρότερων λοιμώξεων. Έχει, επίσης, αναφερθεί επιστροφή της ηπατίτιδας Β, μίας ηπατικής νόσου, σε ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα Β στο παρελθόν.

Ενημερώστε τον γιατρό σας, εάν έχετε εμφανίσει οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης μετά από τη θεραπεία σας με Gazyvaro, για παράδειγμα

- πυρετό
- βήχα
- πονόλαιμο
- πόνο με κάψιμο κατά την ούρηση
- αίσθημα αδυναμίας ή γενικά αίσθημα αδιαθεσίας.

### **Στις λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται:**

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

- πυρετός
- διάρροια
- εμφανίζονται στις αιματολογικές εξετάσεις:
  - χαμηλά επίπεδα ουδετεροφίλων (τύπος λευκοκυττάρων)
  - χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (τύπος κυττάρων του αίματος που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
  - αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθροκυττάρων)

#### **Συχνές (μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)**

- ουρολοίμωξη
- απλός έρπης
- ρινική καταρροή
- ρινική και/ή φαρυγγική φλεγμονή
- βήχας
- αρθραλγία ή οσφυαλγία
- πόνος στους μυς και τα οστά του θώρακα
- αύξηση του σωματικού βάρους
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (κολπική μαρμαρυγή)
- τριχόπτωση
- καρκίνος του δέρματος (δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο)
- δυσκοιλιότητα
- εμφανίζονται στις αιματολογικές εξετάσεις:
  - χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων (τύπος λευκοκυττάρων)
  - χαμηλά επίπεδα όλων των τύπων των λευκοκυττάρων (συνδυασμός)
  - αύξηση στις τιμές του καλίου, φωσφόρου ή ουρικού οξέος - η οποία μπορεί να προκαλέσει νεφρικά προβλήματα (μέρος του συνδρόμου λύσης του όγκου)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του

εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσεται το Gazyvaro

Το Gazyvaro θα φυλάσσεται από επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης στο νοσοκομείο ή την κλινική. Οι λεπτομέρειες φύλαξης έχουν ως εξής:

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

Τα φάρμακα δεν θα πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ο επαγγελματίας του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης θα πετάξει τυχόν φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πλέον. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Gazyvaro

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

### Εμφάνιση του Gazyvaro και περιεχόμενο της συσκευασίας

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

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Ηνωμένο Βασίλειο

### Παραγωγός

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



Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

**Belgie/Belgique/Belgien**

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

**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

**Γαλλία**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ιρλανδία**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Μάλτα**

(See United Kingdom)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Ηνωμένο Βασίλειο**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

---

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:**

#### Δοσολογία

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

#### *Προφύλαξη για το σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS)*

Η προφύλαξη με επαρκή ενυδάτωση και χορήγηση ουρικοστατικών (π.χ. αλλοπουρινόλης) με έναρξη 12–24 ώρες προ της έναρξης της θεραπείας συνιστάται για τους ασθενείς με υψηλό αριθμό κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων ( $> 25 \times 10^9/L$ ) προκειμένου να ελαττωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου λύσης του όγκου.

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

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

**Πίνακας 1 Προληπτική αγωγή προς χορήγηση πριν από την έγχυση του Gazyvaro προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων**

Ημέρα κύκλου θεραπείας	Ασθενείς, οι οποίοι χρήζουν προληπτικής αγωγής	Προληπτική αγωγή	Χορήγηση
<b>Κύκλος 1: Ημέρα 1</b>	Όλοι οι ασθενείς	Ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές <sup>1</sup>	Ολοκληρώθηκε τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την έγχυση του Gazyvaro
		Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό <sup>2</sup>	Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Gazyvaro
		Αντιισταμινικό φάρμακο <sup>3</sup>	
<b>Κύκλος 1: Ημέρα 2</b>	Όλοι οι ασθενείς	Ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές <sup>1</sup>	Ολοκληρώθηκε τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την έγχυση του Gazyvaro
		Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό <sup>2</sup>	Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Gazyvaro
		Αντιισταμινικό φάρμακο <sup>3</sup>	
<b>Κύκλος 1: Ημέρα 8, Ημέρα 15</b>	Ασθενείς με σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) 3 <sup>ου</sup> βαθμού, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη έγχυση Η Ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων >25 x 10 <sup>9</sup> /L πριν από την επόμενη θεραπεία	Ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές <sup>1</sup>	Ολοκληρώθηκε τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την έγχυση του Gazyvaro
<b>Κύκλοι 2–6: Ημέρα 1</b>	Όλοι οι ασθενείς	Από του στόματος αναλγητικό/αντιπυρετικό <sup>2</sup>	Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Gazyvaro
	Ασθενείς, οι οποίοι έχουν εμφανίσει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) (1 <sup>ου</sup> ή μεγαλύτερου βαθμού) και έχουν λάβει προηγούμενη έγχυση	Αντιισταμινικό φάρμακο <sup>3</sup>	

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

<sup>2</sup> π.χ. 1.000 mg ακεταμινοφαίνης/παρακεταμόλης

<sup>3</sup> π.χ. 50 mg διφαινυδραμίνης

#### Δόση

Η συνιστώμενη δόση του Gazyvaro απεικονίζεται στον Πίνακα 2.

#### Κύκλος 1

Η συνιστώμενη δόση του Gazyvaro είναι 1.000 mg χορηγούμενα στις Ημέρες 1 και 2, και την Ημέρα 8 και την Ημέρα 15 του πρώτου κύκλου θεραπείας διάρκειας 28 ημερών. Οι δύο σάκοι έγχυσης θα πρέπει να προετοιμάζονται για την έγχυση στις Ημέρες 1 και 2 (100 mg για την Ημέρα 1 και 900 mg για την Ημέρα 2). Εάν η έγχυση του πρώτου σάκου ολοκληρωθεί χωρίς τροποποιήσεις

στον ρυθμό της έγχυσης ή διακοπή της έγχυσης, ο δεύτερος σάκος ενδέχεται να χορηγηθεί την ίδια ημέρα (δεν είναι απαραίτητη η καθυστέρηση της δόσης, δεν απαιτείται επανάληψη της προληπτικής αγωγής), αρκεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης να υπάρχει διαθέσιμος επαρκής χρόνος, κατάλληλες συνθήκες και ιατρική επίβλεψη. Εάν υπάρξουν τροποποιήσεις στον ρυθμό της έγχυσης ή διακοπή της έγχυσης κατά τη διάρκεια της έγχυσης των πρώτων 100 mg, ο δεύτερος σάκος πρέπει να χορηγηθεί την επόμενη ημέρα.

#### Κύκλοι 2 έως 6

Η συνιστώμενη δόση του Gazyvaro είναι 1.000 mg χορηγούμενα την Ημέρα 1.

**Πίνακας 2 Δόση του Gazyvaro προς χορήγηση κατά τη διάρκεια 6 κύκλων θεραπείας διάρκειας 28 ημερών έκαστος**

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

#### Τρόπος χορήγησης

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

**Πίνακας 3 Τυπικός ρυθμός έγχυσης επί απουσίας αντιδράσεων στην έγχυση/υπερευαισθησίας**

Κύκλος	Ημέρα θεραπείας	Ρυθμός έγχυσης
Κύκλος 1	Ημέρα 1 (100 mg)	Χορηγήστε με ρυθμό έγχυσης 25 mg/ώρα για 4 ώρες. Μην αυξάνετε τον ρυθμό έγχυσης.
	Ημέρα 2 (ή Ημέρα 1 συνέχεια) (900 mg)	Χορηγήστε με ρυθμό έγχυσης 50 mg/ώρα. Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να κλιμακώνεται σταδιακά αυξανόμενος κατά 50 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά έως τον μέγιστο ρυθμό έγχυσης των 400 mg/ώρα.
	Ημέρα 8	Οι εγχύσεις μπορούν να αρχίσουν με ρυθμό 100 mg/ώρα και να αυξάνονται κατά 100 mg/ώρα κάθε 30 λεπτά στον μέγιστο ρυθμό των 400 mg/ώρα.
	Ημέρα 15	
Κύκλοι 2 – 6	Ημέρα 1	

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

- 4<sup>ου</sup> βαθμού (απειλητικές για τη ζωή): Η έγχυση πρέπει να σταματήσει και η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά.

- 3<sup>ου</sup> βαθμού (σοβαρές): Η έγχυση πρέπει να σταματήσει προσωρινά και τα συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπιστούν. Με την αποδρομή των συμπτωμάτων, η έγχυση μπορεί να ξαναξεκινήσει με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από το ήμισυ του προηγούμενου ρυθμού (δηλ. του ρυθμού που χρησιμοποιείται κατά τη χρονική στιγμή της εμφάνισης της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR)) και, εάν ο ασθενής δεν εμφανίζει συμπτώματα σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR), η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης μπορεί να συνεχιστεί αυξανόμενη σταδιακά και στα μεσοδιαστήματα που ενδείκνυνται για τη δόση της θεραπείας (βλ. Πίνακα 3). Ο ρυθμός της έγχυσης την Ημέρα 1 (Κύκλος 1) ενδέχεται να αυξηθεί και να επιστρέψει στα έως και 25 mg/ώρα μετά από 1 ώρα, αλλά χωρίς να αυξηθεί περαιτέρω. Η έγχυση πρέπει να σταματήσει και η θεραπεία πρέπει να διακοπεί οριστικά, εάν ο ασθενής εμφανίσει για δεύτερη φορά σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR) 3<sup>ου</sup> βαθμού.
- 1<sup>ου</sup>-2<sup>ου</sup> βαθμού (ήπιες έως μέτριες): Ο ρυθμός της έγχυσης πρέπει να μειωθεί και τα συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπιστούν. Μόλις παρατηρηθεί αποδρομή των συμπτωμάτων, η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί και, εάν ο ασθενής δεν εμφανίσει τυχόν συμπτώματα σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης (IRR), η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης μπορεί να συνεχιστεί αυξανόμενη σταδιακά και στα μεσοδιαστήματα που ενδείκνυνται για τη δόση της θεραπείας (βλ. Πίνακα 3). Ο ρυθμός της έγχυσης την Ημέρα 1 (Κύκλος 1) ενδέχεται να αυξηθεί και να επιστρέψει στα έως και 25 mg/ώρα μετά από 1 ώρα, αλλά χωρίς να αυξηθεί περαιτέρω.

### Οδηγίες για την αραιώση

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Απόρριψη

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