

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GAZYVA 1000 mg IV konsantre infüzyon çözeltisi içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 40 mL konsantre flakon, seyreltilmeden önce 25 mg/mL olan konsantrasyona karşılık gelen 1000 mg obinutuzumab içerir.

Obinutuzumab, parenteral B-Ly1 fare antikorunun hümanizasyonu yoluyla elde edilen ve Çin Hamsteri Over hücre hattında rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen, IgG1 alt sınıfının Tip II hümanize anti-CD20 monoklonal antikorudur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Konsantre infüzyon çözeltisi içeren flakon.

Berrak, renksiz ile hafif kahverengimsi sıvı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonları

GAZYVA, Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) endikasyonunun;

- 70 yaş ve üzerinde olup CIRS > 6 olan ve/veya kreatinin klerensi 30-69 ml/dk olan hastalarda klorambusil ile kombine olarak ilk seri tedavisinde endikedir.
- 70 yaş altında olup CIRS > 6 ve/veya kreatinin klerensi 30-69 ml/dk olan ve fludarabinli veya bendamustinli kombinasyon tedavisine uygun olmayan ve önceden rituksimab kullanmış olan hastalarda ikinci sıra tedavide endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

GAZYVA, uzman bir hekimin yakın gözetimi altında ve tüm resüsitasyon araçlarının hazır bulunduğu bir ortamda uygulanmalıdır.

Pozoloji

Tümör Lizis Sendromu (TLS) için profilaksi ve premedikasyon

Tümör yükü yüksek ve/veya dolaşımda lenfosit sayısı yüksek ($>25 \times 10^9/L$) olan ve/veya renal yetmezliği (CrCl <70 mL/dk) bulunan hastalar, TLS riski altında kabul edilir ve profilaksi almalıdır. Profilaksi, standart uygulama doğrultusunda GAZYVA infüzyonuna başlamadan (bkz. Bölüm 4.4) 12-24 saat önce, yeterli hidrasyon ve ürikostatikler (örn. *allopurinol*) ya da urat oksidaz (örn. *rasburikaz*) gibi alternatif uygun bir tedaviyi içermelidir.

Hastalar, gerekli görüldüğünde bir sonraki her infüzyondan önce yeniden profilaksi almaya devam etmelidirler.

İnfüzyonla İlişkili Reaksiyonlar (IRR'ler) için profilaksi ve premedikasyon

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonları azaltmaya yönelik premedikasyon, Tablo 1'de açıklanmıştır (ayrıca bkz. bölüm 4.4). Kortikosteroid premedikasyonu, KLL hastaları için birinci siklus sırasında zorunludur (bkz. Tablo 1). Sonraki infüzyonlar için premedikasyon ve diğer premedikasyon, aşağıda açıklandığı şekilde verilmelidir.

İntravenöz GAZYVA infüzyonları sırasında bir IRR belirtisi olan hipotansiyon meydana gelebilir. Bu nedenle, her GAZYVA infüzyonundan 12 saat önce, infüzyon süresince ve uygulamayı takiben bir saat süreyle antihipertansif tedavilere ara verilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 1. KLL hastalarında infüzyonla ilişkili reaksiyonların riskini azaltmak için GAZYVA infüzyonundan önce uygulanması gereken premedikasyon (bkz. Bölüm 4.4)

Tedavi Siklusu Günü	Premedikasyon gereken hastalar	Premedikasyon	Uygulama
Siklus 1: 1. Gün	Tüm hastalar	İntravenöz kortikosteroid ¹ (zorunludur)	GAZYVA infüzyonundan en az 1 saat önce tamamlanmalı
		Oral analjezik/antipiretik ² Antihistaminik ³	GAZYVA infüzyonundan en az 30 dakika önce
Siklus 1: 2. Gün	Tüm hastalar	İntravenöz kortikosteroid ¹ (zorunludur)	GAZYVA infüzyonundan en az 1 saat önce tamamlanmalı
		Oral analjezik/antipiretik ² Antihistaminik ³	GAZYVA infüzyonundan en az 30 dakika önce

Tablo 1. KLL hastalarında infüzyonla ilişkili reaksiyonların riskini azaltmak için GAZYVA infüzyonundan önce uygulanması gereken premedikasyon (bkz. Bölüm 4.4) – devamı

Takip eden tüm infüzyonlar	Önceki infüzyon sırasında infüzyon reaksiyonu olmayan hastalar	Oral analjezik/antipiretik ²	GAZYVA infüzyonundan en az 30 dakika önce
	Önceki infüzyonla (Grade 1 veya 2) infüzyon reaksiyonu olan hastalar	Oral analjezik/antipiretik ² Antihistaminik ³	
	Önceki infüzyonda uygulanan Grade 3 infüzyon reaksiyonu olan hastalar VEYA Bir sonraki tedaviden önce lenfosit sayısı $>25 \times 10^9 /L$ olan hastalar	İntravenöz kortikosteroid ¹	GAZYVA infüzyonundan en az 1 saat önce tamamlanmalı
		Oral analjezik/antipiretik ² Antihistaminik ³	GAZYVA infüzyonundan en az 30 dakika önce

¹100 mg prednison/prednisolon veya 20 mg deksametazon veya 80 mg metilprednisolon. IRR oranlarını azaltmada etkili olmadığından, hidrokortizon kullanılmamalıdır.

²örn. 1000 mg asetaminofen/parasetamol

³örn. 50 mg difenhidramin

Doz

Kronik lenfositik lösemi (KLL, klorambusil ile kombinasyon şeklinde¹)

KLL hastaları için klorambusil ile kombinasyon şeklinde önerilen GAZYVA dozu Tablo 2'de gösterilmektedir.

Siklus 1

Klorambusil ile kombinasyon şeklinde önerilen GAZYVA dozu, 28 günlük ilk tedavi siklusunun 1. ile 2. günlerinde (veya 1. günün devamında), 8. gününde ve 15. gününde uygulanan 1000 mg'dır. 1 ve 2. günlerdeki infüzyonlar için iki infüzyon torbası (1. gün için 100 mg ve 2. gün için 900 mg) hazırlanacaktır. İlk torba infüzyon hızında değişiklik veya hiçbir kesinti olmaksızın tamamlandığı takdirde, infüzyon süresince uygun zaman, koşullar ve tıbbi gözetim sağlandığı sürece ikinci torba aynı gün uygulanabilir (dozun geciktirilmesine ve tekrar premedikasyona gerek yoktur). İlk 100 mg sırasında infüzyon hızında herhangi bir değişiklik veya kesinti meydana gelmesi halinde ikinci torba ertesi gün verilmelidir.

Siklus 2 - 6

Klorambusil ile kombinasyon şeklinde önerilen GAZYVA dozu, her bir siklusun 1. gününde uygulanan 1000 mg'dır.

Tablo 2. KLL hastalarında her biri 28 gün süren 6 tedavi siklusu boyunca uygulanması gereken GAZYVA dozu

Siklus	Tedavi günü	GAZYVA Dozu
Siklus 1	1. Gün	100 mg
	2. Gün (veya 1. günün devamında)	900 mg
	8. Gün	1000 mg
	15. Gün	1000 mg
Siklus 2-6	1. Gün	1000 mg

¹Klorambusil dozu hakkında bilgi için bkz. bölüm 5.1

Uygulama sıklığı ve süresi

Her biri 28 gün süren altı tedavi siklusu.

Geciktirilen veya atlanan dozlar

GAZYVA'nın planlanmış bir dozu atlanırsa, mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır; planlanmış olan bir sonraki doza kadar beklemeyiniz. GAZYVA için planlanmış tedavi aralığı dozlar arasında korunmalıdır.

Tedavi sırasındaki doz modifikasyonları

GAZYVA dozunun azaltılması önerilmemektedir.

Semptomatik advers olayların (infüzyon reaksiyonları dahil) yönetimi için aşağıdaki paragrafa bakınız (İnfüzyonla İlişkili Reaksiyonların Yönetimi veya Bölüm 4.4).

Uygulama şekli

GAZYVA intravenöz kullanım içindir. Seyreltikten sonra özel bir yolla intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 6.6). GAZYVA infüzyonları, IV puşe veya bolus şeklinde uygulanmamalıdır.

Uygulamadan önce GAZYVA'nın seyreltilmesine ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

İnfüzyon hızına ilişkin talimatlar Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3. KLL hastalarında infüzyon reaksiyonları/aşırı duyarlılık olmadığı durumda standart infüzyon hızı (infüzyonla ilişkili reaksiyonlar meydana gelirse bkz. “İnfüzyonla İlişkili Reaksiyonların Yönetimi”)

Siklus	Tedavi Günü	İnfüzyon hızı
Siklus 1	1. Gün (100 mg)	4 saat boyunca 25 mg/saat hızında uygulayın. İnfüzyon hızını arttırmayınız.
	2. Gün (veya 1. günün devamı) (900 mg)	Önceki infüzyon sırasında infüzyonla ilişkili reaksiyon meydana gelmemişse 50 mg/saat hızında uygulayınız. İnfüzyon hızı, maksimum hız 400 mg/saat olacak şekilde 30 dakikada bir 50 mg/saat artışlarıyla yükseltilebilir.
	8. Gün (1000 mg)	Son infüzyon hızınının 100 mg/saat veya üzerinde olduğu önceki infüzyon sırasında infüzyonla ilişkili reaksiyon meydana gelmemişse, infüzyonlar 100 mg/saat hızında başlatılabilir ve maksimum 400 mg/saat olacak şekilde 30 dakikada bir 100 mg/saat artışlarıyla yükseltilebilir.
	15. Gün (1000 mg)	
Siklus 2-6	1. Gün (1000 mg)	

İnfüzyonla İlişkili Reaksiyonların Yönetimi

İnfüzyon reaksiyonlarının yönetimi; aşağıda belirtildiği gibi GAZYVA tedavisinin geçici olarak kesilmesini, infüzyon hızının azaltılmasını veya tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilir (ayrıca bkz. bölüm 4.4).

- Grade 4 (yaşamsal tehlike): İnfüzyon durdurulmalı ve tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.
- Grade 3 (şiddetli): İnfüzyon geçici olarak durdurulmalı ve semptomlar tedavi edilmelidir. Semptomlar kaybolduktan sonra, önceki hızın (infüzyonla ilişkili reaksiyon olduğu sırada kullanılan hızın) en fazla yarısı hızında infüzyon yeniden başlatılabilir ve hastada IRR semptomları oluşmuyorsa, tedavi dozu için uygun artışlarda ve aralıklardaki infüzyon hızı artışına devam edilebilir (bkz. Tablo 3). Dozu 2 günde uygulanan KLL hastaları için, 1. günde (Siklus 1) infüzyon hızı, 1 saat sonra yeniden 25 mg/sa olarak yükseltilebilir, ancak daha fazla artırılamaz. Hastada ikinci defa Grade 3 IRR meydana geldiği takdirde infüzyon durdurulmalı ve tedavi kalıcı olarak kesilmelidir.
- Grade 1-2 (hafif ile orta): İnfüzyon hızı azaltılmalı ve semptomlar tedavi edilmelidir. Semptomlar kaybolduktan sonra, infüzyona devam edilebilir ve hastada IRR semptomları oluşmuyorsa, infüzyon hızının artışı tedavi dozu için uygun artışlarla ve aralıklarla sürdürülebilir (bkz. Tablo 3). Dozu 2 güne bölünerek uygulanan KLL hastaları için, 1. gün (Siklus 1) infüzyon hızı, 1 saat sonra yeniden 25 mg/sa olarak yükseltilebilir, ancak daha fazla artırılamaz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Hafif ile orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi [CrCl] >30-89 mL/dakika) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği (Kreatinin klerensi < 30 mL/dakika) olan hastalarda GAZYVA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyonu bozulmuş hastalarda GAZYVA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Spesifik doz önerileri yapılamamaktadır.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda GAZYVA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır. Güvenlilik ve etkililiğe ilişkin veri eksikliği nedeniyle çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda GAZYVA'nın kullanılması tavsiye edilmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak için uygulanan ürünün ticari adı ve seri numarası hastanın dosyasına açık şekilde kaydedilmelidir (veya belirtilmelidir).

UYARILAR

İnfüzyon Reaksiyonları

GAZYVA alan hastalarda en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler), ağırlıklı olarak ilk 1000 mg'nin infüzyonu sırasında meydana gelen IRR'ler olmuştur. Hastaların büyük bölümünde IRR'ler, hafif ile orta şiddette olmuş ve ilk infüzyonun yavaşlatılmasıyla veya geçici olarak durdurulmasıyla kontrol altına alınabilmiştir ancak semptomatik tedavi gerektiren şiddetli ve yaşamsal tehlike teşkil eden IRR'ler de bildirilmiştir.

Grade 4 infüzyon reaksiyonu için infüzyon durdurulmalı ve süresiz olarak sonlandırılmalıdır. Grade 3 infüzyon ilişkili reaksiyonlar için infüzyon geçici olarak kesilmeli ve semptomların tedavisi için uygun ilaç uygulanmalıdır.

Aşağıdaki durumlarda, hastalara başka GAZYVA infüzyonu verilmemelidir:

- Akut hayatı tehdit eden solunum semptomları,
- Grade 4 (hayatı tehdit eden) infüzyon reaksiyonları veya
- Grade 3 (uzun süreli/tekrarlayan) infüzyon reaksiyonlarının ikinci kez oluşması (ilk infüzyonun sürdürülmesinin ardından veya takip eden infüzyon sırasında).

Tümör Lizis Sendromu (TLS)

GAZYVA ile Tümör Lizis Sendromu (TLS) bildirilmiştir. Risk altında olduğu düşünülen tüm hastalar, tedavinin ilk günlerinde, özellikle böbrek fonksiyonları, potasyum ve ürik asit düzeyleri açısından dikkatle izlenmelidir. Standart uygulamaya yönelik tüm ek kılavuzlar takip edilmelidir. TLS'nin tedavisi için elektrolit anormallikleri düzeltilmeli, böbrek fonksiyonu ve sıvı dengesi izlenmeli ve gerektiğinde diyaliz dahil, destekleyici bakım uygulanmalıdır.

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)

GAZYVA ile tedavi uygulanan hastalarda progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 & Bölüm 4.8).

Hepatit B Virüs (HBV) Reaktivasyonu

GAZYVA da dahil olmak üzere Anti-CD20 antikorlarıyla tedavi edilen hastalarda bazı durumlarda fulminan hepatit, hepatik yetmezlik ve ölümlerle sonuçlanan Hepatit B virüs (HBV) reaktivasyonu meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8). GAZYVA ile tedaviye başlanmadan önce tüm hastalarda Hepatit B virüs taraması yapılmalıdır. Aktif hepatit B hastalığı olan hastalar GAZYVA ile tedavi edilmemelidir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IRR)

GAZYVA alan hastalarda en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler), ağırlıklı olarak ilk 1000 mg'nin infüzyonu sırasında meydana gelen IRR'ler olmuştur. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar, aynı zamanda GAZYVA ile tedavi edilen hastalarda da bildirilen sitokin salıverilmesi sendromuyla da ilişkili olabilir. IRR'lerin önlenmesi için Bölüm 4.2'de açıklanan önlemlerin (yeterli kortikosteroid, oral analjezik/anti-histaminik, ilk infüzyon sabahında antihipertansif ilacın atlanması ve 2 gün süreyle verilen 1. Siklus 1. gün dozu) birlikte uygulandığı KLL hastalarında tüm Grade'lerdeki IRR'lerde azalma gözlenmiştir. 3.-4. Grade IRR oranları (görece az sayıda hastayı temel alan), hafifletici önlemler alınmadan önce ve alındıktan sonra benzerdir. IRR'lerin azaltılmasına yönelik hafifletici önlemler izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2). İnfüzyona bağlı semptomların insidansı ve şiddeti, ilk 1000 mg'nin infüzyonunu takiben önemli ölçüde azalmış ve hastaların birçoğunda, takip eden GAZYVA infüzyonları sırasında IRR meydana gelmemiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastaların büyük bölümünde IRR'ler, hafif ile orta şiddette olmuş ve ilk infüzyonun yavaşlatılmasıyla veya geçici olarak durdurulmasıyla kontrol altına alınabilmiştir ancak semptomatik tedavi gerektiren şiddetli ve yaşamsal tehlike teşkil eden IRR'ler de bildirilmiştir. IRR'ler immünoglobülin E (IgE) aracılı alerjik reaksiyonlardan (örn. anafilaksi) klinik olarak ayırt edilemeyebilir. Tümör yükü yüksek ve/veya KLL'de dolaşımdaki lenfosit sayısı yüksek ($>25 \times 10^9/L$) olan hastalar şiddetli IRR'ler açısından yüksek risk altında olabilir. Renal yetmezliği bulunan hastalar ($CrCl <50$ mL/dk) ve hem Kümülatif Hastalık Derecelendirme Ölçeği (CIRS) >6 hem de $CrCl <70$ mL/dk olan hastalar, şiddetli IRR'ler de dahil olmak üzere daha yüksek IRR riski altındadır (bkz. Bölüm 4.8).

Hastada IRR oluşması halinde infüzyon, reaksiyonun derecesine göre ayarlanmalıdır. Grade 4 infüzyon reaksiyonu için infüzyon durdurulmalı ve süresiz olarak sonlandırılmalıdır. Grade 3 infüzyon ilişkili reaksiyonlar için infüzyon geçici olarak kesilmeli ve semptomların tedavisi için uygun ilaç uygulanmalıdır. Grade 1-2 infüzyon ilişkili reaksiyonlar için infüzyon yavaşlatılmalı ve semptomlar uygun şekilde tedavi edilmelidir. Semptomlar kaybolduktan sonra, Grade 4 infüzyon reaksiyonları dışında, önceki infüzyon hızının en fazla yarısı hızda infüzyona tekrar başlanabilir ve hastada aynı şiddette aynı advers olay oluşmazsa, tedavi dozu için uygun artışlarda ve aralıklarda infüzyon hızında artış yapılmasına devam edilebilir. KLL hastalarında, önceki infüzyon hızı iyi tolere edilmemişse, takip eden sikluslar için Siklus 1, 1. gün ve 2. gün infüzyon hızına ilişkin talimatlar kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 Tablo 3).

Aşağıdaki durumlarda, hastalara başka GAZYVA infüzyonu verilmemelidir:

- Akut hayatı tehdit eden solunum semptomları,
- Grade 4 (hayatı tehdit eden) infüzyon reaksiyonları veya
- Grade 3 (uzun süreli/tekrarlayan) infüzyon reaksiyonlarının ikinci kez oluşması (ilk infüzyonun sürdürülmesinin ardından veya takip eden infüzyon sırasında).

Önceden kardiyak veya pulmoner hastalıkları bulunan hastalar, infüzyon boyunca ve infüzyon sonrası dönemde dikkatle izlenmelidir. GAZYVA intravenöz infüzyonları sırasında hipotansiyon oluşabilir. Bu nedenle, her GAZYVA infüzyonundan önce 12 saat boyunca ve infüzyon sırasında ve uygulamanın ardından ilk saat boyunca antihipertansif tedavilerin durdurulması düşünülmelidir. Hipertansif kriz açısından akut risk altındaki hastalar, hipertansif ilaçlarının durdurulmasına ilişkin yararlar ve riskler açısından değerlendirilmelidir.

Anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

GAZYVA ile tedavi uygulanan hastalarda anafilaksi bildirilmiştir. Aşırı duyarlılığın IRR'lerden ayırt edilmesi güç olabilir. İnfüzyon sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonundan şüphelenilmesi durumunda (örn. tipik şekilde önceki maruziyet ardından ve çok nadiren ilk infüzyonla oluşan semptomlar), infüzyon durdurulmalı ve tedavi süresiz olarak sonlandırılmalıdır. Obinutuzumaba karşı bilinen IgE aracılı aşırı duyarlılığı olan hastalara tedavi uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Tümör lizis sendromu (TLS)

GAZYVA ile Tümör Lizis Sendromu (TLS) bildirilmiştir. TLS açısından risk altında olduğu düşünülen hastalara (örn. tümör yükü yüksek olan ve/veya dolaşımdaki lenfosit sayısı yüksek olan [$>25 \times 10^9/L$] ve/veya böbrek yetmezliği [$CrCl <70 \text{ mL/dk}$] olan hastalara), profilaksi uygulanmalıdır. Profilakside, standart uygulama doğrultusunda GAZYVA infüzyonundan 12-24 saat önce başlatılmak üzere yeterli hidrasyon sağlanarak ve ürikostatiklerin (örn. allopurinol) veya ürat oksidat (örn. rasburikaz) gibi uygun bir alternatif tedavi uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Risk altında olduğu düşünülen tüm hastalar, tedavinin ilk günlerinde, özellikle böbrek fonksiyonları, potasyum ve ürik asit düzeyleri açısından dikkatle izlenmelidir. Standart uygulamaya yönelik tüm ek kılavuzlar takip edilmelidir. TLS'nin tedavisi için elektrolit anormallikleri düzeltilmeli, böbrek fonksiyonu ve sıvı dengesi izlenmeli ve gerektiğinde diyaliz dahil, destekleyici bakım uygulanmalıdır.

Nötropeni

GAZYVA tedavisi sırasında febril nötropeni dahil şiddetli ve yaşamı tehdit eden nötropeni bildirilmiştir. Nötropeni oluşan hastalar, bu durum ortadan kalkana kadar düzenli laboratuvar testleriyle yakından izlenmelidir. Tedavi gerektiğinde, yerel kılavuzlara uygun şekilde uygulanmalı ve granülosit koloni uyarıcı faktörlerin (G-CSF) uygulanması düşünülmelidir. Eş zamanlı enfeksiyon belirtileri, uygun şekilde tedavi edilmelidir. Şiddetli veya yaşamı tehdit eden nötropeni vakalarında dozun geciktirilmesi düşünülmelidir. Şiddetli ve 1 haftadan uzun süren nötropenisi olan hastalara Grade 1 veya 2 düzleme sağlanıncaya kadar tedavi süresince antimikrobiyal profilaksi verilmesi şiddetle önerilir. Antiviral ve antifungal profilaksi de düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). Geç başlangıçlı nötropeni (tedavinin sonlanmasından 28 gün sonra oluşan) veya uzun süreli nötropeni de (tedavinin tamamlandıktan/sonlandırıldıktan sonra 28 günden fazla süren) bildirilmiştir. Renal yetmezliği ($CrCl < 50 \text{ mL/dk}$) olan hastalar, daha yüksek nötropeni riski altındadır (bkz. Bölüm 4.8).

Trombositopeni

GAZYVA tedavisi sırasında akut trombositopeni (infüzyondan sonra 24 saat içinde oluşan) dahil, şiddetli ve yaşamı tehdit eden trombositopeni gözlenmiştir.

Renal yetmezliği ($CrCl < 50 \text{ mL/dk}$) olan hastalar daha yüksek trombositopeni riski altındadır (bkz. Bölüm 4.8). GAZYVA ile tedavi edilen hastalarda Siklus 1'de ölümlü sonuçlanan hemoraji vakaları da bildirilmiştir. Trombositopeni ve hemoraji vakaları arasında kesin bir ilişki kurulmamıştır.

Hastalar, özellikle de birinci siklus sırasında trombositopeni için yakından izlenmeli, durum ortadan kalkıncaya kadar laboratuvar testleri yapılmalı ve şiddetli, yaşamı tehdit eden

trombositopeni durumunda dozun geciktirilmesi düşünölmelidir. Kurumsal uygulamaya göre kan ürünlerinin transfüzyonu (yani trombosit transfüzyonu), tedavi uygulayan hekimin kararına bağılıdır.

Özellikle birinci siklus sırasında platelet inhibitörleri ve antikoagölanlar gibi trombositopeni ile ilişkili olayları kötüleştirme olasılığı bulunan herhangi bir eşzamanlı terapinin kullanımı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Önceden var olan kalp hastalıklarının kötüleşmesi

Altta yatan kalp hastalığı olan hastalar, GAZYVA tedavisi uygulandıında atriyal fibrilasyon ve taşiaritmi gibi aritmiler, angina pectoris, akut koroner sendrom, miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği oluşmuştur (bkz. bölüm 4.8). Bu olaylar infüzyonla ilişkili reaksiyonun bir parçası olabilir ve ölüme yol açabilir. Bu nedenle kalp hastalığı öyküsü olan hastalar yakından izlenmelidir. Ayrıca bu hastalar, potansiyel aşırı sıvı yüklenmesini önlemek için dikkatli şekilde hidrate edilmelidir.

Enfeksiyonlar

GAZYVA, aktif enfeksiyon varlığında uygulanmamalıdır ve tekrarlayan veya kronik enfeksiyon öyküsü olan hastalarda GAZYVA kullanılması düşünölmüyorsa dikkatli olunmalıdır. GAZYVA tedavisi sırasında ve tedavinin tamamlanması ardından ciddi bakteriyel, fungal ve yeni veya reaktif viral enfeksiyonlar oluşabilir. Ölümle sonuçlanan enfeksiyonlar bildirilmiştir. CIRS >6 ve CrCl <70 mL/dk olan hastalar, şiddetli enfeksiyonlar da dahil olmak üzere daha yüksek enfeksiyon riski altındadır (bkz. Bölüm 4.8).

Hepatit B reaktivasyonu

GAZYVA da dahil olmak üzere Anti-CD20 antikorlarıyla tedavi edilen hastalarda bazı durumlarda fulminan hepatit, hepatik yetmezlik ve ölümlle sonuçlanan Hepatit B virüs (HBV) reaktivasyonu meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8). GAZYVA ile tedaviye başlanmadan önce tüm hastalarda Hepatit B virüs taraması yapılmalıdır.

Tarama, en azından hepatit B yüzey antijen (HBsAg) durumu ve hepatit B çekirdek antikor (HBcAb) durumunu içermelidir. Bunlar, yerel kılavuzlara uygun olarak diğer uygun belirteçlerle tamamlanabilir. Aktif hepatit B hastalığı olan hastalar GAZYVA ile tedavi edilmemelidir. Pozitif hepatit B serolojisi olan hastalar, tedaviye başlanmadan önce bir karaciğer hastalıkları uzmanıyla görüşmeli ve hepatit reaktivasyonunu önlemek amacıyla yerel tıbbi standartlara uyularak izlenmeli ve kontrol altında tutulmalıdır.

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

GAZYVA ile tedavi uygulanan hastalarda progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Yeni başlamış veya önceden var olan nörolojik belirtiler görölen hastalarda PML tanısı dikkate alınmalıdır. PML semptomları spesifik değildir ve beyin etkilenen bölgesine göre farklılık gösterebilir. Kortikospinal kanal bulguları olan motor semptomlar (örn. kas zayıflığı, paraliz ve duyuusal bozukluklar), duyuusal anormallikler, serebellar semptomlar ve görme alanı defektleri yaygındır. “Kortikal” kabul edilen bazı belirtiler/semptomlar (örn. afazi veya görsel-uzaysal disoryantasyon) oluşabilir. PML'nin değerlendirilmesi bir nörolog ile konsültasyonu, beyin manyetik rezonans görüntülemeyi (MRG) ve lomber ponksiyonu (John Cunningham viral DNA için beyin omurilik sıvısı testi) içerir fakat bunlarla sınırlı değildir. GAZYVA tedavisi, olası PML incelemesi sırasında durdurulmalıdır ve PML'nin doğrulanması halinde süresiz olarak sonlandırılmalıdır. Ayrıca eş zamanlı kemoterapinin veya immünosupresif tedavinin

sonlandırılması veya azaltılması dikkate alınmalıdır. Hasta, PML'nin değerlendirilmesi ve tedavisi için bir nörologa sevk edilmelidir.

İmmünizasyon

GAZYVA tedavisi ardından canlı veya atenüe viral aşılarda immünizasyonun güvenliliği incelenmemiştir ve tedavi sırasında ve B-hücre geri kazanımı sağlanana kadar canlı virüs aşılıyla aşılama önerilmemektedir.

Anne karnında obinutuzumab maruziyeti ve bebeklerin canlı virüs aşılıyla aşılması

Gebelik sırasında GAZYVA'ya maruz kalan annelerin bebeklerinde B hücre deplesyonu meydana gelme potansiyelinden dolayı bebekler B hücre deplesyonu açısından izlenmeli ve canlı virüs aşılıyla aşılama, bebeğin B hücre sayısının geri kazanımı sağlanana kadar ertelenmelidir (bkz. Bölüm 4.6). Aşının güvenliliği ve zamanlaması için bebeğin hekimiyle görüşülmelidir (bkz. bölüm 4.6).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bendamustin, CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizolon), FC (fludarabin, siklofosfamid) ve klorambusil ile birlikte GAZYVA kullanımı için sınırlı sayıda ilaç etkileşim alt çalışması yapılmasına karşın, resmi ilaç etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Diğer eşzamanlı kullanılan ilaçlarla etkileşim riski göz ardı edilemez.

Farmakokinetik etkileşimler

Obinutuzumab, sitokrom P450 (CYP450), üridin difosfat glukuroniltransferaz (UGT) enzimleri ve P-glikoprotein gibi taşıyıcıların substratı, inhibitörü veya indükleyicisi değildir. Bu nedenle, bu enzim sistemleri tarafından metabolize edildiği bilinen ilaçlarla farmakokinetik etkileşim beklenmemektedir.

GAZYVA'nın bendamustin, FC, klorambusil veya CHOP'nin tekli bileşenleriyle eşzamanlı kullanımı, bu ilaçların farmakokinetiği üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. Ayrıca bendamustin, FC, klorambusil veya CHOP'un, GAZYVA'nın farmakokinetiği üzerine belirgin bir etkisi olmamıştır.

Farmakodinamik etkileşimler:

Obinutuzumabın immünoşpresif etkisinden dolayı, tedavi sırasında ve B hücresi geri kazanımına kadar canlı virüs aşılı ile aşılama tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Obinutuzumabın klorambusil veya bendamustin ile kombinasyonu, nötropeniyi arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, GAZYVA tedavisi sırasında ve tedavi bitiminden sonra 18 ay süreyle etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi:

Sinomoligus maymunlarda yapılan bir üreme çalışması, embriyofetal toksisite veya teratojenik etkilere ilişkin kanıt göstermemiş, ancak yavrularda B lenfositlerin tam depleksiyonuyla sonuçlanmıştır.

B-hücre sayıları yavrularda normal düzeylere dönmüş ve immünolojik fonksiyon doğumdan sonra 6 ay içinde geri kazanılmıştır. Yavrulardaki serum obinutuzumab konsantrasyonları, annelerde doğumdan sonra 28. gündeki konsantrasyonlarla aynıdır. Aynı gün içerisinde sütte bulunan konsantrasyonlar çok düşük olup, obinutuzumabın plasentaya geçtiğine işaret etmektedir (bkz. bölüm 5.3). Gebe kadınlarda obinutuzumab kullanımına ilişkin veri yoktur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve – veya embriyonal / fetal gelişim ve – veya doğum ve – veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. GAZYVA gerekli olmadıkça; olası yararı, potansiyel riski aşmadığı sürece, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik sırasında maruz kalma durumunda bebeklerde ürünün farmakolojik özelliklerinden ötürü B hücre depleksiyonu beklenebilir. Gebelik sırasında GAZYVA'ya maruz kalan annelerin bebeklerinde canlı aşılarda aşılamanın, bebeğin B hücre düzeyleri normal aralığa ulaşınca kadar ertelenmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi:

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, obinutuzumabın anne sütüne geçtiğini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

İnsan immüoglobülin G'nin (IgG) anne sütüne geçmesi ve emilim potansiyelinin ve bebeğe zararının bilinmemesi nedeniyle, kadınlara GAZYVA tedavisi sırasında ve son GAZYVA dozundan sonra 18 ay boyunca emzirmemeleri önerilmelidir.

Fertilite

Hayvanlarda GAZYVA'nın fertilite üzerindeki etkisini değerlendirmek için spesifik çalışmalar yapılmamıştır. Sinomoligus maymunlarında yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarında erkek ve dişi üreme organları üzerinde advers etki gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GAZYVA'nın, araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir. İlk GAZYVA infüzyonunda IRR'ler çok yaygındır ve infüzyona bağlı semptomlarla karşılaşan hastalara, semptomlar ortadan kalkana kadar araç veya makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik Profilinin Özeti

Bu bölümde açıklanan advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler); tek başına klorambusil karşı klorambusil (Evre 1) veya rituksimab + klorambusil (Evre 2) ile kombinasyon halinde GAZYVA'nın uygulandığı pivotal klinik çalışma BO21004/CLL11'in tedavi ve takip dönemi sırasında belirlenmiştir. Klorambusil ile kombinasyon halinde GAZYVA uygulanan hastalardan %81'i, rituksimab + klorambusil kolundaki hastaların %89'u ve tek başına klorambusil kolundaki hastaların %67'sine kıyasla 6 tedavi siklusunun tamamını almıştır.

GAZYVA alan hastalarda en sık gözlemlenen AİR'ler, birinci siklus sırasında hastaların çoğunluğunda meydana gelen IRR'ler olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). İnfüzyona bağlı semptomların insidansı, ilk 1000 mg GAZYVA infüzyonuyla birlikte %65'ten, takip eden infüzyonlarda %3'e olmak üzere önemli miktarda azalmıştır.

Nötropeni ve trombositopeni, pivotal çalışma sırasında hastaların sırasıyla %41 ve %15'inde meydana gelmiş, GAZYVA + klorambusil kolundaki Grade 3-5 enfeksiyon insidansı %16 olmuştur (bkz. Bölüm 4.4)

Klinik geliştirme sırasında bildirilen diğer ciddi AR'ler, tümör lizis sendromunu, kardiyak olayları ve çok seyrek olmak üzere PML'yi içermektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 4, tek başına klorambusile karşı GAZYVA + klorambusil ile tek başına klorambusil veya rituksimab + klorambusil alan hastalarda yüksek insidansla (\geq %2 fark) oluşan AİR'leri özetlemektedir.

Sıklıklar şöyle tanımlanmıştır; çok yaygın (\geq 1/10), yaygın (\geq 1/100 ile <1/10), yaygın olmayan (\geq 1/1000 ile <1/100), seyrek (\geq 1/10000 ile <1/1000) ve çok seyrek (<1/10000). Her sıklık gruplaması arasındaki advers reaksiyonlar, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 4. Tek başına klorambusile veya rituksimab + klorambusile karşı GAZYVA + klorambusil (Çalışma BO21004/CLL11) alan hastalarda yüksek insidansla (\geq %2 fark) bildirilen AİR'lerin özeti *

Sıklık	Tüm Grade'ler % GAZYVA + klorambusil	Grade 3-5† % GAZYVA + klorambusil
Enfeksiyon ve enfestasyonlar		
Yaygın	İdrar yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, oral herpes, rinit ‡, farenjit	İdrar yolu enfeksiyonu
Yaygın olmayan		Nazofarenjit
Neoplazmlar; benign, malignant ve belirtilmemiş (kistler ve polipler dahil)		
Yaygın	Skvamöz hücreli cilt kanseri	Skvamöz hücreli cilt kanseri
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	Nötropeni, trombositopeni, anemi	Nötropeni, trombositopeni
Yaygın	Lökopeni	Anemi, lökopeni
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Yaygın	Tümör lizis sendromu, hiperürisemi	Tümör lizis sendromu, hiperürisemi
Yaygın olmayan		Hiperürisemi
Kardiyak hastalıklar		
Yaygın	Atriyal fibrilasyon	
Yaygın olmayan		Atriyal fibrilasyon
Vasküler hastalıklar		
Yaygın	Hipertansiyon	Hipertansiyon

Tablo 4. Tek başına klorambusile veya rituksimab + klorambusile karşı GAZYVA + klorambusil (Çalışma BO21004/CLL11) alan hastalarda yüksek insidansla ($\geq\%2$ fark) bildirilen AİR'lerin özeti * (devamı)

Sıklık	Tüm Grade'ler % GAZYVA + klorambusil	Grade 3-5† % GAZYVA + klorambusil
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		
Yaygın	Öksürük	
Gastrointestinal hastalıklar		
Çok yaygın	Diyare	
Yaygın	Konstipasyon	Diyare
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Yaygın	Alopesi	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Yaygın	Artralji, sırt ağrısı, Kas-iskelet göğüs ağrısı	
Yaygın olmayan		Artralji, sırt ağrısı, Kas-iskelet göğüs ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Çok yaygın	Pireksi	
Yaygın olmayan		Pireksi
Araştırmalar		
Yaygın	Beyaz kan hücrelerinin sayısında azalma‡, nötrofil sayısında azalma, kilo artışı	Beyaz kan hücrelerinin sayısında azalma‡, nötrofil sayısında azalma
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar		
Çok yaygın	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

* Tüm Grade'lerden veya Grade 3-5

† Tedavi kolları arasında $\geq\%2$ farkla Grade 5 advers reaksiyon gözlenmemiştir.

‡ Bu olay çalışmanın 1. evresinde tedavi kolları arasında $\geq\%2$ farkla bildirilmiş olmasına karşın tedavi kolları arasında 1. evre güncellemesi ve 2. evre verileriyle bildirilmemiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IRR'ler)

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonla ilişkilendirilen ve en sık bildirilen ($\geq\%5$) semptomlar, bulantı, halsizlik, titreme, hipotansiyon, pireksi, kusma, dispne, kızarma, hipertansiyon, baş ağrısı, taşikardi, baş dönmesi ve diyaredir. Bronkospazm, larinks ve boğaz iritasyonu, hırıltı, larinks ödemi ve atriyal fibrilasyon gibi solunum ve kardiyak semptomlar da bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

- Kronik Lenfositik Lösemi

IRR'lerin insidansı, rituksimab + klorambusil koluna kıyasla GAZYVA + klorambusil kolunda daha yüksek olmuştur. İlk 1000 mg GAZYVA infüzyonuyla birlikte %65 IRR insidansı meydana gelmiştir (hastaların %21'inde Grade 3-5 IRR meydana gelmiş, ölümcül olay bildirilmemiştir). Genel olarak hastaların %7'si, GAZYVA'nın kesilmesiyle sonuçlanan bir IRR ile karşılaşmıştır. Sonraki infüzyonlarda karşılaşılan IRR insidansı, ikinci 1000 mg dozda %3, ardından ise %1'dir. 1. Siklusun ilk 1000 mg infüzyonlarından sonra Grade 3-5 IRR bildirilmemiştir.

Bölüm 4.2’de açıklanan şekilde infüzyonla ilişkili reaksiyonların engellenmesi için kombine şekilde önlemlerin (yeterli kortikosteroid, oral analjezik/antihistaminik, antihipertansif ilaçların ilk infüzyon sabahında atlanması ve 1. gün 1. Siklus dozunun 2 günlük sürede uygulanması) alındığı hastalarda tüm Gradelerdeki infüzyonla ilişkili reaksiyonlarda azalma gözlenmiştir. Grade 3-4 IRR’lerin (görece daha az sayıda hastada meydana gelen) oranları, azaltıcı önlemler uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra benzer olmuştur.

Nötropeni ve enfeksiyonlar

- Kronik Lenfositik Lösemi

Nötropenin kendiliğinden veya granülosit koloni uyarıcı faktörler kullanılmasıyla ortadan kalkması ile, nötropeni insidansı, GAZYVA + klorambusil kolunda (%41), rituksimab + klorambusil koluna kıyasla daha yüksek olmuştur. GAZYVA + klorambusil kolunda enfeksiyon insidansı %38 ve rituksimab + klorambusil uygulanan kolda %37 olmuştur (bildirilen Grade 3-5 vakalar sırasıyla %12 ve %14’tür; her iki tedavi kolunda bildirilen ölümcül vakalar < %1’dir). Ayrıca uzun süreli nötropeni (GAZYVA + klorambusil uygulanan kolda %2 ve rituksimab + klorambusil kolunda %4) ve geç başlangıçlı nötropeni (GAZYVA + klorambusil uygulanan kolda %16 ve rituksimab + klorambusil kolunda %12) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Trombositopeni

- Kronik Lenfositik Lösemi

Ritüksimab + klorambusil koluyla karşılaştırıldığında GAZYVA + klorambusil kolundaki trombositopeni insidansı (%15), özellikle de birinci siklus sırasında daha yüksek olmuştur. GAZYVA + klorambusil ile tedavi edilen hastaların %4’ünde (GAZYVA infüzyonundan sonraki 24 saat içerisinde ortaya çıkan) akut trombositopeni meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.4). GAZYVA ile tedavi edilen kol ve rituksimab ile tedavi edilen kolda meydana gelen hemorajik olayların genel insidansı benzerdir. Ölümcül hemorajik olayların sayısı tedavi kolları arasında dengeli olmasına karşın, GAZYVA ile tedavi edilen hastalardaki olayların tümü 1. siklusta bildirilmiştir. Trombositopeni ve hemorajik olaylar arasında kesin bir ilişki saptanmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Geriyatrik popülasyon

- Kronik Lenfositik Lösemi

Pivotal çalışmada, GAZYVA + klorambusil uygulanan KLL hastalarının %46’sı (336’da 156) 75 yaş veya üzeridir (medyan yaş 74’tür).

75 yaş altındaki hastalara göre bu hastalarda daha fazla ciddi advers olay ve ölüme yol açan advers olay meydana gelmiştir.

Böbrek yetmezliği

- Kronik Lenfositik Lösemi

KLL11 çalışmasında, GAZYVA + klorambusil uygulanan hastaların %27’sinde (336’da 90) orta şiddette renal yetmezlik (CrCl < 50 mL/dk) meydana gelmiştir. Bu hastalar, CrCl

≥50 mL/dk olan hastalara kıyasla daha ciddi advers olaylar ve ölümlü sonuçlanan advers olaylarla karşılaşmıştır (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 5.2). CrCl < 30 mL/dk olan hastalar çalışmanın dışında bırakılmışlardır (bkz. bölüm 5.1).

Klinik çalışma deneyimlerinden ilave güvenlilik bilgileri

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

GAZYVA ile tedavi uygulanan hastalarda PML bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Hepatit B reaktivasyonu

GAZYVA ile tedavi uygulanan hastalarda hepatit B reaktivasyonu vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Gastrointestinal Perforasyon

GAZYVA alan hastalarda, başta Non-Hodgkin Lenfoma'da (NHL) olmak üzere, gastrointestinal perforasyon vakaları bildirilmiştir. GAO4753g pivotal çalışmasında hastaların % 1'i gastrointestinal perforasyon yaşamıştır.

Önceden var olan kalp hastalıklarının kötüleşmesi

GAZYVA ile uygulanan tedavide aritmi (örn. atriyal fibrilasyon ve taşiaritmi), angina pectoris, akut koroner sendromu, miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği vakaları meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.4). Bu olaylar IRR'nin bir parçası olarak meydana gelebilir ve ölümcül olabilir.

Laboratuvar anormallikleri

İlk GAZYVA infüzyonundan kısa süre sonra karaciğer enzimlerinde geçici artış (aspartat aminotransferaz [AST], alanin aminotransferaz [ALT], alkalın fosfataz) gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsan klinik çalışmalarında doz aşımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. GAZYVA ile yapılan klinik çalışmalarda, infüzyon başına 50 mg'den 2000 mg'ye (dahil) kadar dozlar uygulanmıştır. Bu çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonların insidansı ve yoğunluğu doza bağımlı görünmemektedir.

Doz aşımı oluşan hastalarda infüzyon derhal kesilmeli veya azaltılmalı ve yakın gözetim uygulanmalıdır. Hastalarda B-hücre depleksiyonu sırasında kan hücre sayısının düzenli izlenmesi gerektiğine ve enfeksiyon riskinde artış olduğuna dikkat edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

ATC kodu: L01XC15

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikolarlar

Etki mekanizması

Obinutuzumab, IgG1 izotipinin rekombinant monoklonal hümanize ve gliko işlenmiş Tip II anti-CD20 antikordur. Hematopoyetik kök hücrelerin, pro-B hücrelerin, normal plazma hücrelerinin veya diğer normal dokuların değil fakat spesifik olarak, malign olmayan ve malign pre-B ve olgun B lenfositlerin yüzeyindeki CD20 transmembran antijenin ekstraselüler kulpunu hedef alır. Obinutuzumabın Fc kısmının gliko işlenmesi, gliko işlenmemiş antikora kıyasla doğal katil (NK) hücreler, makrofajlar ve monositler gibi immün efektör hücreler üzerindeki FcγRIII reseptörler için daha yüksek afinite sağlar.

Klinik dışı çalışmalarda obinutuzumab doğrudan hücre ölümüne yol açmakta ve FcγRIII pozitif immün efektör hücrelerin katılması yoluyla antikora bağımlı hücrel sitotoksisteyi (ADCC) ve antikora bağımlı hücrel fagositozu (ADCP) düzenlemektedir. Buna ek olarak, obinutuzumab düşük derecede kompleman bağımlı sitotoksisteyi (CDC) düzenlemektedir. Hayvan modellerinde obinutuzumab, potent B hücre depleksiyonunu ve antitümör etkililiği düzenler. Tip I antikora kıyasla, Tip II antikora olan obinutuzumab, eşdeğer dozda CDC'de eş zamanlı bir azalmayla birlikte doğrudan hücre ölümünün indüklenmesinde artışla karakterize edilir. Gliko işlenmemiş antikora kıyasla, gliko işlenmiş bir antikora olan obinutuzumab, eşdeğer bir dozda yüksek antikora bağımlı hücrel sitotoksisteyi (ADCC) ve fagositozu (ADCP) ile karakterize edilir. Obinutuzumab hayvan modellerinde potent B-hücre depleksiyonunu ve antitümör etkililiğe aracılık eder.

Pivotal klinik çalışma BO21004/CLL11'de, GAZYVA uygulanmasıyla değerlendirilen hastaların %91'inde (40/44) tedavi dönemi sonunda B hücre depleksiyonu (CD19+ B hücre sayısının $<0.07 \times 10^9/L$ olması şeklinde tanımlanmıştır) olmuş ve depleksiyon, ilk 6 aylık takip boyunca devam etmiştir. B hücrelerin geri kazanımı, progresif hastalık olmaksızın hastaların %35'inde (14/40) ve progresif hastalık varlığında hastaların %13'ünde (5/40) takip döneminin 12-18 ayında gözlenmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

- Kronik Lenfositik Lösemi

Komorbiditeleri bulunan daha önce tedavi uygulanmamış kronik lenfositik lösemili hastalarda rituksimab + klorambusil (RC1b) veya tek başına klorambusile (C1b) karşı GAZYVA + klorambusilin (GC1b) etkililiğini ve güvenliliğini inceleyen uluslararası, çok merkezli, açık etiketli, randomize, iki aşamalı, üç kollu bir Faz III klinik çalışma gerçekleştirilmiştir.

Katılımdan önce hastalarda CD20+ KLL ve eş zamanlı mevcut tıbbi durumlara ilişkin aşağıdaki ölçütlerden birinin veya ikisinin bulunduğu belgelenmesi gerekmiştir; 6'dan yüksek komorbidite skoru (CIRS) veya böbrek fonksiyonunda azalma ($CrCl <70$ mL/dakika). Karaciğer fonksiyonu (Ulusal Kanseri Enstitüsü – Grade 3 karaciğer fonksiyon testleri için Ortak Terminoloji Kriterleri (>2 haftalık AST, ALT $> 5 \times ULN$; bilirubin $> 3 \times ULN$) ve renal fonksiyonu ($CrCl < 30$ mL/dk) yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. CIRS tanımına göre göz, kulak, burun, boğaz ve larenks organ sistemi dışında bir veya daha fazla

bireysel organ/sistem yetmezlik skoru 4 olarak değerlendirilen hastalar, çalışma dışı bırakılmıştır.

Toplam 781 hasta, GAZYVA + klorambusil, rituksimab + klorambusil veya tek başına klorambusil almak üzere 2:2:1 oranında randomize edilmiştir. Evre 1a'da 356 hasta üzerinde GAZYVA + klorambusil ile tek başına klorambusil, Evre 2'de ise 663 hasta üzerinde GAZYVA + klorambusil ile rituksimab + klorambusil karşılaştırılmıştır. Etkililik sonuçları Tablo 5 ve Şekil 1-3'te özetlenmiştir.

Hastaların büyük bölümünde GAZYVA, ilk tedavi siklusunun 1. günü, 8. günü ve 15. günü uygulanan 1000 mg başlangıç dozu şeklinde intravenöz yolla verilmiştir. Hastalarda infüzyonla ilişkili reaksiyonların oranını azaltmak için bir düzenleme yapılmış ve 140 hasta, ilk GAZYVA dozunu 1. gün [100 mg] ve 2. gün [900 mg] bölünmüş olarak almıştır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4). Sonraki her tedavi siklusunda (Siklus 2 ile 6), hastalar GAZYVA 1000 mg dozunu yalnızca 1. günde almıştır. Klorambusil, tüm tedavi sikluslarının (1 ile 6) 1. günü ve 15. günü oral yolla 0,5 mg/kg vücut ağırlığı şeklinde verilmiştir.

Demografik veriler ve başlangıç özellikleri, tedavi grupları arasında iyi dengelenmiştir. Hastaların büyük bölümü beyaz (%95) ve erkektir (%61). Hastaların %44'ü 75 yaş veya üzeri olmak üzere, medyan yaş 73'tür. Başlangıçta hastaların %22'sinde Binet Evre A, %42'sinde Binet Evre B ve %36'sında Binet Evre C mevcuttur.

Medyan komorbidite skoru 8'dir ve katılan hastaların %76'sında komorbidite skoru 6'dan yüksek olmuştur. Medyan tahmini CrCl 62 mL/dakika olmuş ve tüm hastaların %66'sında CrCl <70 mL/dakika bulunmuştur. Katılan hastaların yüzde kırk ikisinde hem <70 mL/dakika CrCl, hem de >6 komorbidite skoru belirlenmiştir. Hastaların yüzde otuz dördü yalnızca komorbidite skoru üzerine çalışmaya katılırken, hastaların %23'ü yalnızca bozulmuş böbrek fonksiyonuyla katılmıştır.

En sık bildirilen eş zamanlı tıbbi hastalıklar (%30 veya daha yüksek kesim değeri kullanılarak), MedDRA vücut sistemlerinde: Vasküler hastalıklar (%73), kardiyak hastalıklar (%46), gastrointestinal hastalıklar (%38), metabolizma ve beslenme hastalıkları (%40), böbrek ve idrar hastalıkları (%38), kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları (%33) olmuştur.

Tablo 5. BO21004/CLL11 çalışmasından etkililik özeti

	Evre 1a		Evre 2	
	Klorambusil N=118	GAZYVA + klorambusil N= 238	Ritüksimab + klorambusil N= 330	GAZYVA + klorambusil N= 333
	22.8 aylık medyan gözlem süresi		18.7 aylık medyan gözlem süresi	
Birincil sonlanım noktası				
Araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS (PFS-INV)^a				
Olay meydana gelen hasta sayısı (%)	96 (%81.4)	93 (%39.1)	199 (%60.3)	104 (%31.2)
Medyan PFS süresi (ay)	11.1	26.7	15.2	26.7
Tehlike oranı (%95 CI)	0.18 [0.13; 0.24]		0.39 [0.31; 0.49]	
p-değeri (Log-sıra testi, tabakalandırılmış ^b)	<0.0001		<0.0001	

Tablo 5. BO21004/CLL11 çalışmasından etkililik özeti (devamı)

	Evre 1a		Evre 2	
	Klorambusil N=118	GAZYVA + klorambusil N= 238	Rituksimab + klorambusil N= 330	GAZYVA + klorambusil N= 333
	22.8 aylık medyan gözlem süresi		18.7 aylık medyan gözlem süresi	
Kilit ikincil sonlanım noktaları				
IRC-tarafından değerlendirilen PFS (PFS-IRC)^a				
Olay meydana gelen hasta sayısı (%)	90 (%76.3)	89 (%37.4)	183 (%55.5)	103 (%30.9)
Medyan PFS süresi (ay)	11.2	27.2	14.9	26.7
Tehlike oranı (%95 CI)	0.19 [0.14; 0.27]		0.42 [0.33; 0.54]	
p-değeri (Log-sıra testi, tabakalandırılmış ^b)	<0.0001		<0.0001	
Tedavi bitimindeki yanıt oranı				
Analize dahil edilen hasta sayısı	118	238	329	333
Yanıt verenler (%)	37 (%31.4)	184 (%77.3)	214 (%65.0)	261 (%78.4)
Yanıt vermeyenler (%)	81 (%68.6)	54 (%22.7)	115 (%35.0)	72 (%21.6)
Yanıt oranındaki fark, (%95 CI)	45.95 [35.6; 56.3]		13.33 [6.4; 20.3]	
p-değeri (Ki-kare Testi)	<0.0001		0.0001	
Tam yanıt verenlerin sayısı ^c (%)	0 (%0.0)	53 (%22.3)	23 (%7.0)	69 (%20.7)
Tedavi bitiminde moleküler remisyon^d				
Analize dahil edilen hasta sayısı	90	168	244	239
MRD negatif (%)	0 (%0)	45 (%26.8)	6 (%2.5)	61 (%25.5)
MRD pozitif (%)	90 (%100)	123 (%73.2)	238 (%97.5)	178 (%74.5)
MRD oranındaki farklar, (%95 CI)	26.79 [19.5; 34.1]		23.06 [17.0; 29.1]	
Olaysız Sağkalım				
Olay meydana gelen hasta sayısı (%)	103 (%87.3)	104 (%43.7)	208 (%63,0)	118 (%35,4)
Olaya kadar geçen medyan süre (ay)	10.8	26.1	14.3	26.1
Tehlike oranı (%95 CI)	0.19 [0.14; 0.25]		0.43 [0.34; 0.54]	
p-değeri (Log-sıra testi, tabakalandırılmış ^b)	<0.0001		<0.0001	
Yeni anti lösemi tedavisine kadar geçen süre				
Olay meydana gelen hasta sayısı (%)	65 (%55.1)	51 (%21.4)	86 (%26.1)	55 (%16.5)
Olaya kadar geçen medyan süre (ay)	14.8	-	30.8	-
Tehlike oranı (%95 CI)	0.24 [0.16; 0.35]		0.59 [0.42; 0.82]	
p-değeri (Log-sıra testi, tabakalandırılmış ^b)	<0.0001		<0.0018	
Genel sağkalım				
Olay meydana gelen hasta sayısı (%)	24 (%20.3)	22 (%9.2)	41 (%12.4)	28 (%8.4)
Olaya kadar geçen medyan süre (ay)	NR	NR	NR**	NR**
Tehlike oranı (%95 CI)	0.41 [0.23; 0.74]		0.66 [0.41; 1.06] **	
p-değeri (Log-sıra testi, tabakalandırılmış ^b)	0.0022		0.0849**	

IRC: Bağımsız İnceleme Komitesi; PFS: Progresyonsuz Sağkalım; HR: Risk Oranı; GA: Güven Aralıkları; MRD: Minimum Rezidüel Hastalık

^a Araştırmacı tarafından değerlendirildiği üzere, randomizasyondan herhangi bir nedenle progresyonun, relapsın veya ölümün olduğu ilk zamana kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır

^b Başlangıçta Binet evresine göre tabakalandırılmıştır

^c GC1b kolunda, tam olmayan kemik iliği geri kazanımıyla birlikte tam yanıt olan 11 hastayı içermektedir

^d Kan ve kemik iliği birlikte

^e MRD negatifliği, 0.0001'den düşük bir bulgu olarak tanımlanmaktadır

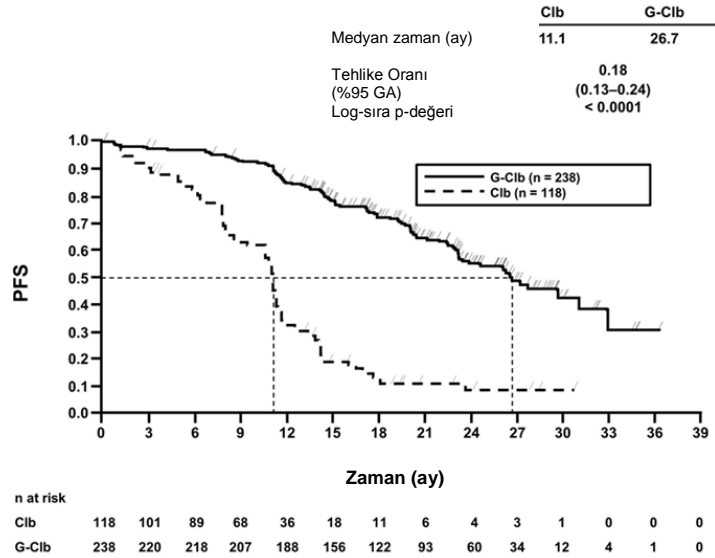
^f MRD pozitif hastaları ve tedavi sonundan önce progresyon olan veya ölen hastaları içermektedir

NR = ulaşılmadı

** Veriler henüz olgunlaşmamıştır

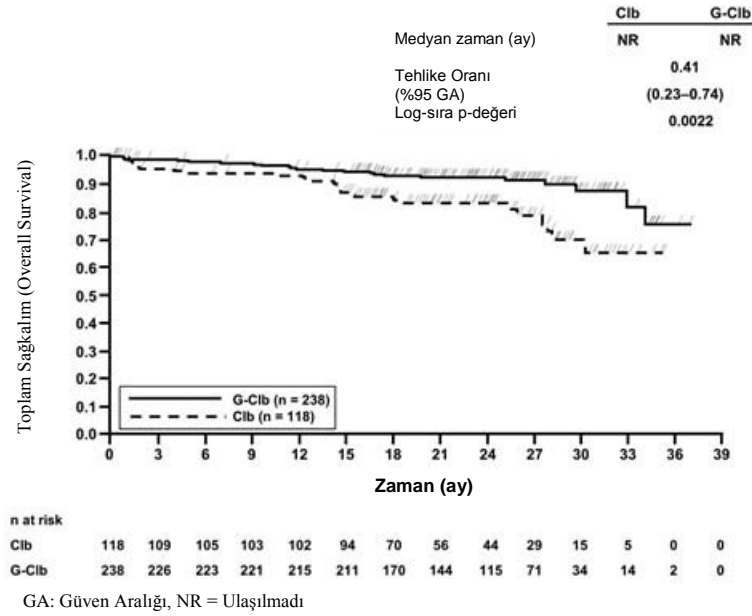
Evre 1a'ya ait genel sağkalım, Şekil 2'de gösterilmiştir. Evre 2'ye ait genel sağkalımın takibine devam edilecektir ve henüz bu veri olgunlaşmamıştır. PFS alt grup analizinin bulguları (yani cinsiyet, yaş, Binet evresi, CrCl, CIRS skoru, beta2- mikroglobülin, IGVH durumu, kromozom anormallikleri, başlangıçtaki lenfosit sayısı), genel tedavi amaçlı popülasyonda görülen bulgularla tutarlı olmuştur. Hastalık progresyonu veya ölüm riski, 17p delesyonlu hasta alt grubu dışındaki tüm hastalarda RC1b kolu ve C1b koluna kıyasla GC1b kolunda azalmıştır. 17p delesyonlu küçük hasta alt grubunda C1b'ye (HR=0,42, p=0,0892) kıyasla yalnızca bir pozitif trend gözlenmiş, RC1b'ye kıyasla yarar gözlenmemiştir. Alt gruplar için hastalık progresyon veya ölüm riskindeki azalma GC1b'ye karşı C1b için %92 ile %58, GC1b'ye karşı RC1b için ise %72 ile %29 arasındadır.

Şekil 1. Araştırmacı tarafından değerlendirilen Evre 1a progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi

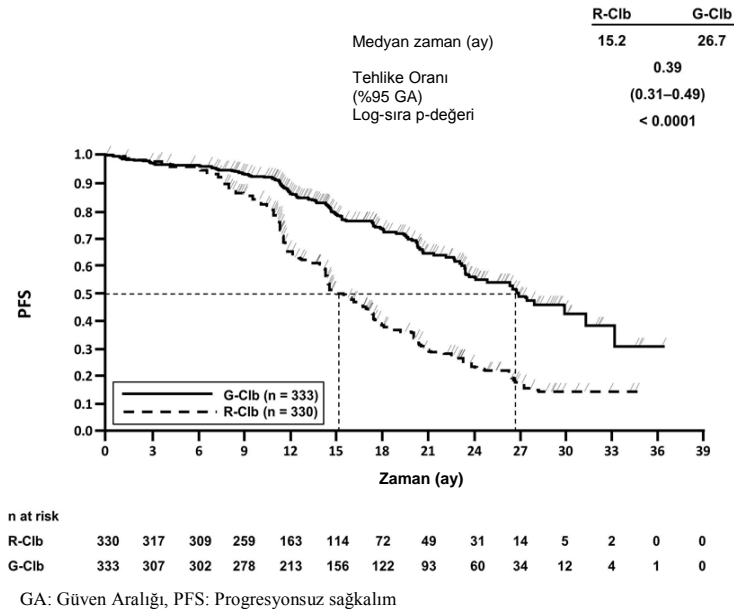


GA: Güven Aralığı, PFS: Progresyonsuz sağkalım

Şekil 2. Evre 1a'ya ait genel sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi



Şekil 3. Araştırmacı tarafından değerlendirilen Evre 2 progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi



Yaşam kalitesi

Tedavi dönemi sırasında yapılan QLQC30 ve QLQ-CLL-16 anketlerinde, alt ölçeklerden herhangi birinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Takip sırasında veriler, özellikle tek başına klorambusil kolu için sınırlıdır. Bununla birlikte, bugüne kadar takip sırasında yaşam kalitesi açısından belirgin bir farklılık saptanmamıştır.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi değerlendirmeleri, tedavi dönemi boyunca özellikle yorgunluk açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir; bu durum klorambusil rejimine GAZYVA eklenmesinin hastalarda yorgunluğu arttırmadığını öne sürmektedir.

İmmünojenisite

İmmünojenisite tayin bulguları; tayin duyarlılığı ve özgüllüğü, tayin metodolojisi, tayinin dolaşımdaki GAZYVA/antikor miktarları açısından gücü, numunelerin kullanımı, numune toplama zamanı, eş zamanlı ilaçlar ve altta yatan hastalıklar dahil birçok faktöre yüksek düzeyde bağımlıdır. Bu nedenlerle, GAZYVA'ya karşı antikorların insidansının diğer ürünlere karşı antikorların insidansıyla karşılaştırılması yanıltıcı olabilir.

BO21004/CLL11 pivot çalışmasında yer alan hastalar, GAZYVA'ya yönelik anti-terapötik antikorlar (ATA) için birden fazla zaman noktasında test edilmiştir. GAZYVA ile tedavi edilen hastalar arasından randomize fazdaki 140 hastadan 8'i ile başlangıç fazındaki 6 hastadan 2'sinin 12 aylık takip sırasındaki ATA testleri pozitif olarak sonuçlanmıştır. Bu hastalardan hiçbiri, ATA ile ilişkili olduğu düşünülen anafilaktik veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla karşılaşmadığı gibi, klinik yanıt da etkilenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Faz I, Faz II ve Faz III çalışmalarda obinutuzumabı tek başına ya da kemoterapiyle kombinasyon halinde alan 469 iNHL, 342 KLL ve 130 DBBHL (Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma) hastasında farmakokinetik verileri analiz etmek için bir popülasyon farmakokinetik (PK) modeli geliştirilmiştir.

Emilim

Obinutuzumab intravenöz uygulanır, bu nedenle Emilim geçerli değildir. Diğer uygulama şekilleriyle çalışma yapılmamıştır. Popülasyon PK modeline göre; siklus 6, 1. gün infüzyonunun ardından KLL hastalarında tahmini medyan C_{maks} değeri 465.7 $\mu\text{g/mL}$ ve $EAA(\tau)$ değeri 8961 $\mu\text{g.gün/mL}$, iNHL hastalarında tahmini medyan C_{maks} değeri 539.3 $\mu\text{g/mL}$ ve $EAA(\tau)$ değeri 10956 $\mu\text{g.gün/mL}$ olmuştur.

Dağılım

İntravenöz uygulama ardından santral kompartımanın dağılım hacmi (KLL hastalarında 2.98 L) serum hacmine yaklaşır ve bu da, dağılımın büyük oranda plazma ve interstisiyel sıvı ile sınırlı olduğunu göstermektedir.

Biyotransformasyon

Obinutuzumabın metabolizması doğrudan incelenmemiştir. Antikorlar büyük oranda katabolizmayla temizlenmektedir.

Eliminasyon

Obinutuzumab klerensi, KLL hastalarında yaklaşık 0.11 L/gün olup, medyan eliminasyon $t_{1/2}$ değeri KLL hastalarında 26.4 gün olmuştur. Obinutuzumab eliminasyonu, biri doğrusal klerens yolağı ve biri zamanın fonksiyonu olarak değişen doğrusal olmayan klerens yolağı şeklinde klerensi tanımlayan iki paralel yolağı içerir. Tedavi başlangıcında doğrusal olmayan zamanla değişen klerens yolağı baskındır ve bu nedenle majör klerens yolağını oluşturur. Tedavi devam ettikçe, bu yolağın etkisi azalır ve doğrusal klerens yolağı belirginleşir. Bu durum hedef aracılı ilaç dağılımını (TMDD) gösterir; CD20 hücrelerinin başlangıçta bol miktarda bulunması obinutuzumabın dolaşımdan hızla çıkarılmasına neden olur. Bununla birlikte, CD20 hücrelerin

büyük bölümü obinutuzumaba bağlandığında hedef aracılı ilaç dağılımının farmakokinetik üzerindeki etkisi en aza indirgenir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler)

Popülasyon farmakokinetik analizinde, cinsiyetin hastalar arasındaki değişkenliğin bir kısmını açıklayan bir kovaryat olduğu belirlenmiş, erkeklerde kararlı durum klerensi (CL_{ss}) %22 daha yüksek ve dağılım hacmi (V) %19 daha fazla bulunmuştur. Bununla birlikte, popülasyon analizinin bulguları maruziyetteki farklılıkların anlamlı olmadığını ortaya koymuş (6. Siklusta KLL hastalarında tahmini medyan EAA ve C_{maks} sırasıyla, kadınlarda 11282 µg.gün/mL ve 578.9 µg/mL ve erkeklerde 8451 µg.gün/mL ve 432.5 µg/mL'dir), bu durum cinsiyet temelinde doz ayarlamasının gerekli olmadığını göstermiştir.

Geriyatrik popülasyon

Obinutuzumabın popülasyon farmakokinetik analizi, yaşın obinutuzumab farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir. <65 yaşındaki (n=375), 65-75 yaşlarındaki (n=265) ve >75 yaşındaki (n=171) hastalar arasında obinutuzumabın farmakokinetik özelliklerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda obinutuzumabın farmakokinetiğini inceleyen çalışmalar yapılmamıştır.

Böbrek bozukluğu

Obinutuzumabın popülasyon farmakokinetik analizi, kreatinin klerensinin obinutuzumab farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir.

Hafif (kreatinin klerensi CrCl 50-89 mL/dakika, n=464) veya orta düzeyde (CrCl 30-49 mL/dakika, n=106) böbrek bozukluğu olan hastalarda obinutuzumabın farmakokinetik özellikleri, böbrek fonksiyonu normal (CrCl ≥90 mL/dakika, n=207) hastalardakine benzer bulunmuştur. Şiddetli böbrek bozukluğu olan (CrCl 15-29 mL/dakika) hastalarda farmakokinetik veriler sınırlıdır (n=5), bu nedenle doz önerisi yapılamamaktadır.

Karaciğer bozukluğu

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda formal farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Obinutuzumabın karsinojenik potansiyelini belirlemek üzere çalışma yapılmamıştır.

Obinutuzumabın fertilité üzerindeki etkisini değerlendirmek için hayvanlarda spesifik çalışmalar yapılmamıştır. Sinomolgus maymunlarda yapılan tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında obinutuzumab erkek ve dişi üreme organları üzerinde advers etki göstermemiştir.

Gebe sinomolgus maymunlarda geliştirilmiş pre ve postnatal gelişim (ePPND) toksisitesi çalışmasında teratojenik etkilere dair kanıt bulunmamıştır. Bununla birlikte, çiftleşme sonrası 20. günden doğuma kadar 25 ve 50 mg/kg dozlarda (C_{max} ve EAA temelinde klinik maruziyetin 2-5 katı) uygulanan haftalık intravenöz obinutuzumab dozları, bebek maymunlarda tam B hücre depleksiyonuna yol açmıştır. Doğumdan sonra 28. günde yavruların ilaca maruziyeti, obinutuzumabın kan plasenta bariyerini geçebildiğini göstermektedir. Doğum sonrası 28. günde yavru serumundaki konsantrasyonlar, maternal serumdaki konsantrasyon aralığında olurken, aynı günde sütteki konsantrasyonlar daha düşük bulunmuştur (karşılık gelen maternal serum düzeylerinin %0.5'inden daha düşük); bu durum yavrularda ilaca maruziyetin

rahim içinde oluştuğunu göstermektedir. Doğumdan sonra 6 ay içinde B hücre sayıları normal düzeylere dönmüş ve immünolojik fonksiyon geri kazanılmıştır.

Sinomolqus maymunlarda yapılan, haftalık 5, 25 ve 50 mg/kg dozlarda obinutuzumabın (kararlı durumda C_{maks} ve EAA'ya dayalı olarak klinik maruziyetin 0.7-6 katı) uygulandığı 26 haftalık bir çalışmada, aşırı duyarlılık reaksiyonları kaydedilmiştir ve bu reaksiyonlar sinomolqus maymunlarda hümanize antikorun yabancı kabul edilmesine bağlanmıştır. Bulgular, akut anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonları ve arterit/periarterit, glomerülonefrit ve serozal/adventisiyal inflamasyon gibi immün kompleks aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonları ile tutarlı şekilde sistemik inflamasyonun ve infiltratların prevalansında bir artışı içermektedir. Bu reaksiyonlar, doz uygulama ve iyileşme fazları sırasında obinutuzumab ile tedavi edilen 36 hayvanın 6'sında tedavinin planlı olmaksızın sonlandırılmasına yol açmıştır; bu değişimler kısmen geri döndürülebilir olmuştur. İnsanlarda obinutuzumab ile nedensel ilişkili renal toksisite gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin
L-histidin hidroklorür monohidrat
Trehaloz dihidrat
Poloksamer 188
Enjeksiyonluk Su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenlerin dışında hiçbir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

36 ay

Seyreltildikten sonra

Seyreltildikten sonra, % 0,9'luk (9 mg/mL) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisinde 0,4 mg/mL ile 20 mg/mL arasındaki konsantrasyonda 2°C - 8°C arasındaki sıcaklıkta 24 saat boyunca ve bunu takiben 30°C'nin altındaki sıcaklıkta (infüzyon süresi de dahil olmak üzere) 48 saat boyunca kimyasal ve fiziksel stabilite kanıtlanmıştır.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, hazırlanan infüzyon çözeltisi derhal kullanılmalıdır. Derhal kullanılmadığı takdirde kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanım öncesindeki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve normalde, seyreltme işlemi kontrollü ve valide edilmiş aseptik şartlarda yapılmadıkça, saklama süresi 2°C-8°C'de 24 saati geçmemelidir.

GAZYVA antimikrobiyal koruyucular içermemektedir. Bu nedenle, infüzyonluk çözeltinin hazırlanması sırasında mikrobiyolojik açıdan tehlikeye girmemesi için dikkatli olunmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Flakonları 2°C-8°C'de buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız.
Flakonu, ışıktan korumak için kutusunda saklayınız.

Tıbbi ürünün seyreltikten sonraki saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tıpalı (bütül kauçuk) 50 mL (berrak Tip I cam) flakon içerisinde 40 mL konsantre. Ambalaj boyutu 1 flakondur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Seyreltme için talimatlar

GAZYVA, bir sağlık mesleği mensubu tarafından aseptik teknik kullanılarak hazırlanmalıdır. Flakonun çalkalanmaması gerekir.

KLL siklus 2 – 6 için:

Flakondan 40 mL konsantreyi çekin ve 9 mg/mL (%0.9) sodyum klorür enjeksiyon çözeltisi içeren polivinil klorür (PVC) veya PVC olmayan poliolefin infüzyon torbalarında seyreltin.

Sadece KLL – Siklus 1

İki infüzyon torbası arasında 1000 mg başlangıç dozu için ayırım yapabilmek açısından, Siklus 1, 1. güne ait 100 mg doz ve Siklus 1, 1. güne ya da 2. güne ait 900 mg doz (devam dozu) ayırt edilmesi için farklı boyda torbaların kullanılması önerilmektedir. 2 infüzyon torbası hazırlamak için flakondan 40 mL konsantreyi çekiniz ve 4 mL'yi 9 mg/mL (%0.9) sodyum klorür enjeksiyon çözeltisi içeren 100 mL'lik PVC veya PVC olmayan poliolefin infüzyon torbasında, kalan 36 mL'yi ise 9 mg/mL (%0.9) sodyum klorür enjeksiyon çözeltisi içeren 250 mL'lik PVC veya PVC olmayan poliolefin torba içerisinde seyreltiniz. Her infüzyon torbasını açıkça etiketleyiniz.

İnfüzyon torbalarının saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

Uygulanacak GAZYVA Dozu	Gerekli GAZYVA Konsantresi Miktarı	PVC veya PVC olmayan poliolefin infüzyon torbasının boyutu
100 mg	4 mL	100 mL
900 mg	36 mL	250 mL
1000 mg	40 mL	250 mL

Glikoz (%5) çözeltisi gibi diğer seyrelticiler kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 6.2).

Torba, çözeltiyi karıştırmak üzere, aşırı köpürmeyi önlemek için hafif şekilde altüst edilmelidir. Seyreltilmiş ürün çalkalanmamalı veya dondurulmamalıdır.

Parenteral tıbbi ürünler, uygulanmadan önce partiküller ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir.

GAZYVA'nın sodyum klorür 9 mg/mL (0.9%) enjeksiyonluk çözeltiyle seyreltilmesini takiben 0.4 ile 20.0 mg/mL konsantrasyon aralıklarında GAZYVA ile;

- PVC, polietilen (PE), polipropilen veya poliolefin torbalar
- PVC, poliüretan (PUR) veya PE infüzyon setleri

- Polietersülfon (PES) ürün temas yüzeyleri olan opsiyonel hat içi filtreler, polikarbonattan (PC) yapılmış 3 yönlü musluk infüzyon aparatı ve polietereütandan (PEU) yapılmış kateterler arasında geçimsizlik gözlenmemiştir.

İmha

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4, D/101 Maslak 34396, Sarıyer- İstanbul
Tel: (0212) 366 9000
Faks: (0212) 285 2200

8. RUHSAT NUMARASI

2017/394

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13/06/2017

Ruhsat yenileme tarihi: ../../....

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ