1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gazyvaro® 1 000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 40 ml Konzentrat enthält 1 000 mg Obinutuzumab, entsprechend einer Konzentration von 25 mg/ml vor Verdünnung.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis leicht bräunliche Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

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

Follikuläres Lymphom (FL)

Gazyvaro in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL (siehe Abschnitt 5.1).

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

Lupusnephritis (LN)

Gazyvaro in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von Lupusnephritis (LN) der aktiven Klasse III oder IV mit oder ohne begleitende Klasse V angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Prophylaxe und Prämedikation gegen Tumorlysesyndrom (TLS)

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

Prophylaxe und Prämedikation gegen Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs, infusion-related reactions)

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

Hypotonie kann als Anzeichen von IRRs während der intravenösen Anwendung von Gazyvaro auftreten. Daher sollte das vorübergehende Absetzen einer antihypertensiven Medikation 12 Stunden vor, während sowie 1 Stunde nach jeder Infusion von Gazyvaro in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Indikation/Tag der Behandlung/ Zyklustag	Patienten mit Prämedikationsbedarf	Prämedikation	Anwendung
Zyklus 1: Tag 1 für CLL und FL	Alle Patienten	Corticosteroid intravenös[1,4] (obligatorisch für CLL, empfohlen für FL)	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral[2]	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
		Antihistaminikum[3]	
Zyklus 1: Tag 2 nur für CLL	Alle Patienten	Corticosteroid intravenös[1] (obligatorisch)	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral[2]	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
		Antihistaminikum[3]	
Alle nachfolgenden Infusionen für CLL und FL	Patienten ohne IRR während der vorherigen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral[2]	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
	Patienten mit IRR (Grad 1 oder 2) während der vorherigen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral[2] Antihistaminikum[3]	
	Patienten mit IRR Grad 3 während der vorherigen Infusion ODER Patienten mit Lymphozytenzahl > 25 x 10^9/l vor der nächsten Behandlung	Corticosteroid intravenös[1,4]	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral[2] Antihistaminikum[3]	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
LN	Alle Patienten	Corticosteroid intravenös[5]	Beendigung zwischen 30 und 60 Minuten vor der Gazyvaro Infusion *Ab Dosis 6 sollte intravenöses Corticosteroid nur Patienten verabreicht werden, bei denen bei der vorherigen Infusion eine IRR aufgetreten ist.*
		Analgetikum/Antipyretikum oral[6]	
		Antihistaminikum[3]	

[1] 100 mg Prednison/Prednisolon oder 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon. Hydrocortison sollte nicht angewendet werden, da es bei der Reduzierung der IRR-Raten nicht wirksam war.
[2] z. B. 1 000 mg Acetaminophen/Paracetamol
[3] z. B. 50 mg Diphenhydramin
[4] Wenn eine Corticosteroid-haltige Chemotherapie am gleichen Tag wie Gazyvaro angewendet wird, kann das Corticosteroid oral verabreicht werden, sofern dies mindestens 60 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro erfolgt; in diesem Fall ist die zusätzliche Gabe eines intravenösen Corticosteroids als Prämedikation nicht erforderlich.
[5] 80 mg Methylprednisolon *i.v.*
[6] 650 – 1 000 mg Acetaminophen/Paracetamol

Dosis

Chronische lymphatische Leukämie (CLL, in Kombination mit Chlorambucil[1])

Für Patienten mit CLL ist die empfohlene Dosis von Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil in Tabelle 2 dargestellt.

Zyklus 1

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil beträgt 1 000 mg und wird über Tag 1 und 2 (oder Tag 1 fortgeführt) und an Tag 8 und Tag 15 des ersten Behandlungszyklus, der 28 Tage dauert, verabreicht.

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

Zyklen 2 – 6

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil beträgt 1 000 mg und wird an Tag 1 jedes Zyklus verabreicht.

Tabelle 2: Dosierung von Gazyvaro während 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer bei Patienten mit CLL

Zyklus	Tag der Behandlung	Dosierung von Gazyvaro
Zyklus 1	Tag 1	100 mg
	Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt)	900 mg
	Tag 8	1 000 mg
	Tag 15	1 000 mg
Zyklen 2 – 6	Tag 1	1 000 mg

[1] Siehe Abschnitt 5.1 für Informationen zur Dosis von Chlorambucil.

Behandlungsdauer

Sechs Behandlungszyklen jeweils über 28 Tage.

Verspätete oder versäumte Dosen

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

Follikuläres Lymphom

Für Patienten mit FL ist die empfohlene Dosis von Gazyvaro in Kombination mit Chemotherapie in Tabelle 3 dargestellt.

Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom

Induktion (in Kombination mit Chemotherapie[2])
Gazyvaro ist zusammen mit Chemotherapie wie folgt anzuwenden:

- sechs Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer in Kombination mit Bendamustin[2] oder
- sechs Behandlungszyklen von jeweils 21 Tagen Dauer in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin oder Prednisolon (CHOP), gefolgt von 2 weiteren Zyklen mit Gazyvaro allein, oder
- acht Behandlungszyklen von jeweils 21 Tagen Dauer in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon (CVP).

Erhaltung

Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit Gazyvaro in Kombination mit Chemotherapie (CHOP oder CVP oder Bendamustin) vollständig oder partiell ansprechen, erhalten weiterhin Gazyvaro 1 000 mg als Einzelsubstanz in Form einer Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt).

Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden

Induktion (in Kombination mit Bendamustin[2])

Gazyvaro ist in Kombination mit Bendamustin[2] in sechs Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer anzuwenden.

Erhaltung

Patienten, die auf eine Induktionstherapie (d. h. die ersten 6 Behandlungszyklen) mit Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin vollständig oder partiell ansprechen oder deren Erkrankung nicht weiter fortgeschritten ist, erhalten weiterhin Gazyvaro 1 000 mg als Einzelsubstanz in Form einer Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt).

Tabelle 3: Follikuläres Lymphom: Dosierung von Gazyvaro während der Induktionstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie

Zyklus	Tag der Behandlung	Dosierung von Gazyvaro
Zyklus 1	Tag 1	1 000 mg
	Tag 8	1 000 mg
	Tag 15	1 000 mg
Zyklen 2 – 6 oder 2 – 8	Tag 1	1 000 mg
Erhaltung	Alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)	1 000 mg

[2] Siehe Abschnitt 5.1 für Informationen zur Dosis von Bendamustin.

Dauer der Behandlung

Induktionstherapie mit einer Dauer von etwa 6 Monaten (sechs Behandlungszyklen mit Gazyvaro von jeweils 28 Tagen Dauer bei Kombination mit Bendamustin bzw. acht Behandlungszyklen mit Gazyvaro von jeweils 21 Tagen Dauer bei Kombination mit CHOP oder CVP), gefolgt von einer Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt).

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis von Gazyvaro versäumt wurde, sollte sie schnellstmöglich verabreicht werden. Lassen Sie diese nicht aus und warten Sie nicht bis zur nächsten geplanten Dosis.
Bei Auftreten einer Toxizität vor Tag 8 bzw. Tag 15 in Behandlungszyklus 1, die ein Aufschieben der Behandlung erfordert, sollten diese Dosen nach Abklingen der Toxizität verabreicht werden. In solchen Fällen werden alle nachfolgenden Arztbesuche und der Beginn von Behandlungszyklus 2 entsprechend der Verspätung in Zyklus 1 verschoben.

Während der Erhaltungstherapie sollte das ursprüngliche Dosierungsschema für nachfolgende Dosen beibehalten werden.

Lupusnephritis

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro beträgt 1 000 mg und wird intravenös verabreicht (siehe Tabelle 4).
Gazyvaro sollte in Kombination mit Mycophenolatmofetil angewendet werden.

Tabelle 4: Dosierung von Gazyvaro bei Patienten mit Lupusnephritis

Dosis-Nr.	Zeitpunkt der Behandlung	Dosis
1	Erste Infusion	1 000 mg
2	Woche 2 *(zwei Wochen nach Dosis 1)*	1 000 mg
3	Woche 24	1 000 mg
4	Woche 26 *(zwei Wochen nach Dosis 3)*	1 000 mg
5* und folgende	Alle 6 Monate	1 000 mg

* Dosis 5 sollte sechs Monate nach Dosis 4 verabreicht werden.

Der Zustand und das Ansprechen des Patienten sollten in Woche 76 und darüber hinaus beurteilt werden, und für die Fortsetzung der Therapie sollte eine geeignete Risiko-Nutzen-Analyse durchgeführt werden.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis von Gazyvaro versäumt wurde, sollte sie schnellstmöglich verabreicht werden. Warten Sie nicht bis zur nächsten geplanten Dosis. Das Dosierungsschema sollte so angepasst werden, dass der erforderliche Abstand zwischen den Dosen eingehalten wird.

Dosisanpassungen während der Behandlung (alle Indikationen)

Eine Dosisreduktion von Gazyvaro wird nicht empfohlen.

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

Besondere Personengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gazyvaro wurden bei Patienten mit LN im Alter von über 65 Jahren nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (bei einer Kreatinin-Clearance [CrCl] 30 – 89 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gazyvaro wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Gazyvaro ist für die intravenöse Anwendung bestimmt. Es sollte mittels eines separaten Zugangs als intravenöse Infusion nach Verdünnung verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6). Die Infusionen von Gazyvaro dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion angewendet werden.

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

Anleitungen zur Infusionsgeschwindigkeit sind in den Tabellen 5 – 8 zusammengefasst.

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Tabelle 5: Chronische lymphatische Leukämie: Standardinfusionsgeschwindigkeit ohne IRRs/Überempfindlichkeit und Empfehlungen für den Fall einer IRR bei vorheriger Infusion

<table>
<tr><th>Zyklus</th><th>Tag der Behandlung</th><th>Infusionsgeschwindigkeit
Die Infusionsgeschwindigkeit kann erhöht werden, sofern der Patient dies verträgt.
Zum Umgang mit IRRs während der Infusion, siehe Umgang mit IRRs.</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Zyklus 1</td><td>Tag 1
(100 mg)</td><td>25 mg/Std. über 4 Stunden. Infusionsgeschwindigkeit nicht erhöhen.</td></tr>
<tr><td>Tag 2
(oder Tag 1 fortgesetzt)
(900 mg)</td><td>Wenn während der vorherigen Infusion keine IRR aufgetreten ist, mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/Std. verabreichen.
Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten bis auf eine Höchstgeschwindigkeit von 400 mg/Std. erhöht werden.
Wenn während der vorherigen Infusion eine IRR aufgetreten ist, die Infusion mit einer Geschwindigkeit von 25 mg/Std. beginnen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von bis zu 50 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden.</td></tr>
<tr><td>Tag 8
(1 000 mg)</td><td rowspan="3">Wenn während der vorherigen Infusion bei einer finalen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/Std. oder höher keine IRR aufgetreten ist, können Infusionen mit einer Geschwindigkeit von 100 mg/Std. begonnen und in Schritten von 100 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden.
Wenn während der vorherigen Infusion eine IRR aufgetreten ist, die Infusion mit einer Geschwindigkeit von 50 mg/Std. verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden.</td></tr>
<tr><td>Tag 15
(1 000 mg)</td></tr>
<tr><td>Zyklen 2 – 6</td><td>Tag 1
(1 000 mg)</td></tr>
</table>

Follikuläres Lymphom (FL)

Gazyvaro ist in Zyklus 1 mit der Standardinfusionsgeschwindigkeit zu verabreichen (siehe Tabelle 6). Bei Patienten, bei denen während des 1. Zyklus keine IRRs von Grad ≥ 3 aufgetreten ist, kann Gazyvaro ab Zyklus 2 als Kurzinfusion (ca. 90 Minuten) (SDI, *short duration infusion*) angewendet werden (siehe Tabelle 7).

Tabelle 6: Follikuläres Lymphom: Standardinfusionsgeschwindigkeit und Empfehlungen für den Fall einer IRR bei vorheriger Infusion

Zyklus	Tag der Behandlung	Infusionsgeschwindigkeit Die Infusionsgeschwindigkeit kann erhöht werden, sofern der Patient dies verträgt. Zum Umgang mit IRRs während der Infusion, siehe Umgang mit IRRs.
Zyklus 1	Tag 1 (1 000 mg)	Mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/Std. verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 8 (1 000 mg)	Wenn während der vorherigen Infusion bei einer finalen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/Std. oder höher keine IRR oder eine IRR Grad 1 aufgetreten ist, können Infusionen mit einer Geschwindigkeit von 100 mg/Std. begonnen und in Schritten von 100 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden. Wenn während der vorherigen Infusion eine IRR Grad 2 oder höher aufgetreten ist, die Infusion mit einer Geschwindigkeit von 50 mg/Std. verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 15 (1 000 mg)	
Zyklen 2 – 6 oder 2 – 8	Tag 1 (1 000 mg)	
Erhaltung	Alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)	

Tabelle 7: Follikuläres Lymphom: Kurzinfusionsgeschwindigkeit und Empfehlungen, falls unter der vorherigen Infusion eine IRR aufgetreten ist

Zyklus	Tag der Behandlung	Infusionsgeschwindigkeit Zum Umgang mit IRRs während der Infusion, siehe Umgang mit IRRs.
Zyklen 2 – 6 oder 2 – 8	Tag 1 (1 000 mg)	Wenn während des 1. Zyklus keine IRR von Grad ≥ 3 aufgetreten ist: 100 mg/Std. über 30 Minuten, dann 900 mg/Std. über ca. 60 Minuten. Wenn während der vorherigen SDI eine IRR von Grad 1 – 2 mit anhaltenden Symptomen oder von Grad 3 aufgetreten ist, ist die nächste Infusion von Obinutuzumab mit der Standardinfusionsgeschwindigkeit zu verabreichen (siehe Tabelle 6).
Erhaltung	Alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)	

Lupusnephritis

Die initiale Gazyvaro Infusion sollte mit der Standardinfusionsgeschwindigkeit verabreicht werden (siehe Tabelle 8).
Patienten, bei denen während der vorherigen Infusion keine Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad ≥ 3 aufgetreten sind, können Gazyvaro ab Dosis 2 als Kurzinfusion (ca. 90 Minuten) erhalten (siehe Tabelle 9), wobei die Prämedikation fortgesetzt wird.

Tabelle 8: Lupusnephritis: Standardinfusionsgeschwindigkeit

Dosis-Nr.	Zeitpunkt der Behandlung	Infusionsgeschwindigkeit
1	Erste Infusion (1 000 mg)	Mit einer Geschwindigkeit von 50 mg/Std. verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden. Zum Umgang mit IRRs während der Infusion, siehe Umgang mit IRRs.
2	Woche 2 – *zwei Wochen nach Dosis 1* (1 000 mg)	Mit einer Geschwindigkeit von 100 mg/Std. verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 100 mg/Std. alle 30 Minuten bis auf eine Höchstgeschwindigkeit von 400 mg/Std. erhöht werden.
3	Woche 24 (1 000 mg)	
4	Woche 26 – *zwei Wochen nach Dosis 3* (1 000 mg)	
5* und folgende	Alle 6 Monate (1 000 mg)	

* Dosis 5 sollte sechs Monate nach Dosis 4 verabreicht werden.

Tabelle 9: Lupusnephritis: Kurzinfusionsgeschwindigkeit und Empfehlungen, wenn unter der vorherigen Infusion eine IRR aufgetreten ist

Dosis-Nr.	Infusionsgeschwindigkeit
1	Siehe Tabelle 8
2 und folgende	Wenn während des vorherigen Zyklus keine IRR von Grad ≥ 3 aufgetreten ist: 100 mg/Std. über 30 Minuten, dann 900 mg/Std. über ca. 60 Minuten. Wenn während der vorherigen Kurzinfusion eine IRR vom Grad 1-2 mit anhaltenden Symptomen oder eine IRR vom Grad 3 oder höher aufgetreten ist, ist Gazyvaro mit der Standardinfusionsgeschwindigkeit zu verabreichen (siehe Tabelle 8).

Umgang mit IRRs

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

Chronische lymphatische Leukämie (CLL) und follikuläres Lymphom (FL)

- Grad 4 (lebensbedrohlich): Die Infusion muss angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden.
- Grad 3 (schwer): Die Infusion muss vorübergehend angehalten, und die Symptome müssen behandelt werden. Nach Abklingen der Symptome kann die Infusion erneut begonnen werden, mit nicht mehr als der halben vorherigen Geschwindigkeit (damit ist die Geschwindigkeit gemeint, die zum Zeitpunkt des Auftretens der IRR verwendet wurde). Wenn der Patient keine Symptome einer IRR entwickelt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den Schritten und Intervallen wieder erhöht werden, die der Behandlungsdosis entsprechen (siehe Tabellen 5 – 7). Bei Patienten mit CLL, die die Tag-1-(Zyklus-1)-Dosis über zwei Tage verteilt erhalten, kann die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 nach einer Stunde wieder bis auf 25 mg/Std. erhöht werden, aber nicht höher.
  Die Infusion muss angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient erneut Symptome einer IRR von Grad 3 entwickelt.
- Grad 1 – 2 (leicht bis mittelschwer): Die Infusionsgeschwindigkeit muss verringert, und die Symptome müssen behandelt werden. Nach Abklingen der Symptome kann die Infusion fortgesetzt werden, und wenn der Patient keine Symptome einer IRR entwickelt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den Schritten und Intervallen wieder erhöht werden, die der Behandlungsdosis entsprechen (siehe Tabellen 5 – 7). Bei Patienten mit CLL, welche die Tag-1-(Zyklus-1)-Dosis über zwei Tage verteilt erhalten, kann die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 nach einer Stunde wieder bis auf 25 mg/Std. erhöht werden, aber nicht höher.

IRRs während einer SDI:

- Grad 4 (lebensbedrohlich): Die Infusion muss angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden.
- Grad 3 (schwer): Die Infusion muss vorübergehend angehalten, und die Symptome müssen behandelt werden. Nach Abklingen der Symptome kann die Infusion erneut begonnen werden, allerdings nicht mit mehr als der halben vorherigen Geschwindigkeit (damit ist die Geschwindigkeit gemeint, die zum Zeitpunkt des Auftretens der IRR verwendet wurde) und nicht schneller als 400 mg/Std. Wenn der Patient nach Wiederaufnahme der Infusion eine zweite IRR von Grad 3 entwickelt, muss die Infusion angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden. Wenn die Infusion ohne weitere IRRs von Grad 3 abgeschlossen werden kann, ist die nächste Infusion mit einer Geschwindigkeit zu verabreichen, die nicht höher ist als die Standardinfusionsgeschwindigkeit.
- Grad 1 – 2 (leicht bis mittelschwer): Die Infusionsgeschwindigkeit muss verringert, und die Symptome müssen behandelt werden. Nach Abklingen der Symptome kann die Infusion fortgesetzt werden, und wenn der Patient keine Symptome einer IRR entwickelt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den Schritten und Intervallen wieder erhöht werden, die der Behandlungsdosis entsprechen (siehe Tabellen 6 – 7).

Lupusnephritis (LN)

- Grad 4 (lebensbedrohlich): Die Infusion muss angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden.
- Grad 3 (schwer): Die Infusion muss vorübergehend angehalten, und die Symptome müssen behandelt werden. Nach Abklingen der Symptome kann die Infusion erneut begonnen werden, mit nicht mehr als der halben vorherigen Geschwindigkeit (der Geschwindigkeit , die zum Zeitpunkt des Auftretens der IRR verwendet wurde). Wenn der Patient keine weiteren Symptome einer IRR entwickelt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den für die Behandlungsdosis geeigneten Schritten und Intervallen wieder erhöht werden (siehe Tabelle 8).

Die Infusion muss angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient erneut Symptome einer IRR von Grad 3 entwickelt.

- Grad 1 – 2 (leicht bis mittelschwer): Die Infusionsgeschwindigkeit muss auf die Hälfte der Geschwindigkeit, die zum Zeitpunkt der Reaktion verwendet wurde, verringert, und die Symptome müssen behandelt werden. Nach Abklingen der Symptome kann die Infusion weitere 30 Minuten mit reduzierter Geschwindigkeit fortgesetzt werden. Wenn bei dem Patienten keine weiteren Symptome einer IRR auftreten, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den für die Behandlungsdosis geeigneten Schritten und Intervallen wieder erhöht werden (siehe Tabellen 8 und 9).

IRRs während einer SDI:

- Grad 4 (lebensbedrohlich): Die Infusion muss angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden.
- Grad 3 (schwer): Die Infusion muss vorübergehend angehalten, und die Symptome müssen behandelt werden. Nach Abklingen der Symptome kann die Infusion erneut begonnen werden, mit nicht mehr als der halben vorherigen Geschwindigkeit (der Geschwindigkeit, die zum Zeitpunkt des Auftretens der IRR verwendet wurde) und nicht schneller als 400 mg/Std.

Wenn der Patient nach Wiederaufnahme der Infusion eine zweite IRR von Grad 3 entwickelt, muss die Infusion angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden. Wenn der Patient die Infusion ohne weitere IRRs von Grad 3 abschließen kann, ist die nächste Infusion mit einer Geschwindigkeit zu verabreichen, die nicht höher ist als die Standardinfusionsgeschwindigkeit. (siehe Tabelle 8).

- Grad 1 – 2 (leicht bis mittelschwer): Die Infusionsgeschwindigkeit muss verringert und die Symptome müssen behandelt werden. Nach Abklingen der Symptome kann die Infusion fortgesetzt werden, und wenn der Patient keine Symptome einer IRR entwickelt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den Schritten und Intervallen wieder erhöht werden, die der Behandlungsdosis entsprechen (siehe Tabellen 8 – 9). Wenn der Patient anhaltende Symptome entwickelt oder während der vorherigen 90-Minuten Infusion eine IRR von Grad 3 oder höher aufgetreten ist, verabreichen Sie alle nachfolgenden Gazyvaro-Infusionen mit der Standardinfusionsrate (siehe Tabelle 8).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen werden separat für die Indikationen Onkologie (chronische lymphatische Leukämie und follikuläres Lymphom) und Lupusnephritis aufgeführt.

Chronische lymphatische Leukämie (CLL) und follikuläres Lymphom (FL)

Basierend auf einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit nicht vorbehandeltem FL ist die Wirksamkeit bei Patienten mit FLIPI 0 - 1 (Niedrigrisikogruppe) derzeit nicht aussagekräftig (siehe Abschnitt 5.1). Für die Therapiewahl dieser Patienten ist das Gesamtsicherheitsprofil von Gazyvaro plus Chemotherapie und die spezifische Patientensituation sorgfältig zu bedenken.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*IRRs, infusion related reactions*)

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Gazyvaro erhielten, waren IRRs, die vorwiegend während der ersten 1 000 mg Infusion auftraten. Die IRRs können mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom in Zusammenhang stehen, das ebenfalls bei mit Gazyvaro behandelten Patienten berichtet wurde. Bei Patienten mit CLL, die, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, kombinierte Maßnahmen zur Prävention von IRRs erhielten (adäquate Gabe von Corticosteroiden, oralen Analgetika/Antihistaminika, Absetzen antihypertensiver Arzneimittel am Morgen der ersten Infusion und die Verabreichung der ersten Dosis des Zyklus 1 verteilt über 2 Tage), wurde eine niedrigere Inzidenz für IRRs aller Grade beobachtet. Die Häufigkeit der IRRs von Grad 3 – 4 (basierend auf einer kleinen Anzahl an Patienten) war vor und nach der Einführung präventiver Maßnahmen ähnlich. Die präventiven Maßnahmen zur Reduzierung von IRRs sollten befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Inzidenz und der Schweregrad der infusionsbedingten Symptome gingen nach der ersten 1 000-mg-Infusion stark zurück, wobei bei den meisten Patienten während der nachfolgenden Zyklen von Gazyvaro keine IRRs auftraten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Mehrzahl der Patienten, unabhängig von der Indikation, waren die IRRs leicht bis mittelschwer und konnten durch Verlangsamung oder vorübergehendes Anhalten der ersten Infusion kontrolliert werden. Es wurden aber auch schwere und lebensbedrohliche IRRs beobachtet, die einer symptomatischen Behandlung bedurften. Das klinische Erscheinungsbild von IRRs kann sich mit dem von Immunglobulin E(IgE)-vermittelten allergischen Reaktionen decken (z. B. Anaphylaxie). Patienten mit hoher Tumorlast und/oder einer hohen zirkulierenden Lymphozytenzahl bei CLL [> 25 x 10^9/l] unterliegen möglicherweise einem höheren Risiko für schwere IRRs. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (CrCl < 50 ml/min) und bei Patienten mit sowohl CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) > 6 als auch CrCl < 70 ml/min besteht ein höheres Risiko für IRRs, einschließlich schwerer IRRs (siehe Abschnitt 4.8). Zur Behandlung von IRRs siehe Abschnitt 4.2, „Dosierung und Art der Anwendung“.

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

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei mit Gazyvaro behandelten Patienten wurde über sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) sowie über verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Serumkrankheit) berichtet. Die klinische Abgrenzung von Überempfindlichkeitsreaktionen und IRRs kann schwierig sein. Die Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen können nach vorheriger Exposition auftreten und sehr selten nach der ersten Infusion. Wenn während oder nach einer Infusion der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion besteht, muss die Infusion angehalten und die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Obinutuzumab dürfen nicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tumorlysesyndrom (TLS)

Unter der Behandlung mit Gazyvaro wurde das Auftreten eines TLS berichtet. Patienten, bei denen ein Risiko für TLS vermutet wird (z. B. Patienten mit einer hohen Tumorlast und/oder einer hohen zirkulierenden Lymphozytenzahl [> 25 x 10^9/l] und/oder einer Nierenfunktionsstörung [CrCl < 70 ml/min]), sollten eine Prophylaxe erhalten. Die Prophylaxe sollte aus einer angemessenen Hydratation und der Gabe von Urikostatika (z. B. Allopurinol) oder einer geeigneten alternativen Behandlung wie mit Uricase (z. B. Rasburicase) bestehen und 12 bis 24 Stunden vor Beginn der Infusion von Gazyvaro gemäß üblicher Praxis erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Alle Patienten, bei denen ein Risiko vermutet wird, sollten während der ersten Behandlungstage sorgfältig beobachtet werden, insbesondere im Hinblick auf die Nierenfunktion, Kalium- und die Harnsäurewerte. Zusätzliche Richtlinien gemäß üblicher Praxis sind zu befolgen. Zur Behandlung des TLS müssen der Elektrolythaushalt korrigiert, die Nierenfunktion und der Flüssigkeitshaushalt überwacht und je nach Bedarf unterstützende Behandlungsmaßnahmen einschließlich Dialyse durchgeführt werden.

Neutropenie

Schwere und lebensbedrohliche Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie, wurde unter Behandlung mit Gazyvaro berichtet. Patienten, bei denen eine Neutropenie auftritt, sollten bis zur Wiederherstellung normaler Werte durch regelmäßige Laboruntersuchungen engmaschig überwacht werden. Wenn eine Behandlung erforderlich ist, sollte sie entsprechend den lokalen Empfehlungen erfolgen und die Verabreichung von G-CSF (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) in Betracht gezogen werden. Etwaige Zeichen für Begleitinfektionen sollten entsprechend behandelt werden. Im Falle einer schweren oder lebensbedrohlichen Neutropenie sollte eine verzögerte Dosierung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schwerer und länger als eine Woche anhaltender Neutropenie wird während der Behandlungsdauer eine antimikrobielle Prophylaxe bis zur Verminderung der Neutropenie auf Grad 1 oder 2 ausdrücklich empfohlen. Eine antivirale und antimykotische Prophylaxe sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Spät einsetzende Neutropenie (Eintritt > 28 Tage nach Behandlungsende) oder anhaltende Neutropenie (Dauer mehr als 28 Tage nach Abschluss/Abbruch der Behandlung) können auftreten. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (CrCl < 50 ml/min) besteht ein höheres Risiko für eine Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8).

Thrombozytopenie

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

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

Gerinnungsstörungen, einschließlich disseminierter intravaskulärer Gerinnung (DIC, disseminated intravascular coagulation)

DIC, einschließlich tödlicher Ereignisse, wurden in klinischen Studien und in der Überwachung nach Markteinführung bei Patienten, die Gazyvaro erhielten, berichtet. In den meisten Fällen handelte es sich um verdeckte/ kompensierte DIC mit subklinischen (asymptomatischen) Veränderungen der Thrombozyten und der Laborkoagulationsparameter, die innerhalb von 1-2 Tagen nach der ersten Infusion auftraten und in der Regel innerhalb von ein bis zwei Wochen spontan abklangen und die kein Absetzen des Arzneimittels bzw. keine spezifische Intervention erforderten. In einigen Fällen waren die Ereignisse mit IRRs und/oder TLS assoziiert. Es wurden keine spezifischen Baseline-Risikofaktoren für DIC identifiziert. Patienten mit Verdacht auf eine verdeckte/ kompensierte DIC sollten engmaschig mit Gerinnungsparametern, einschließlich Thrombozyten, und klinischer Beobachtung auf Anzeichen oder Symptome einer manifesten DIC überwacht werden. Gazyvaro sollte beim ersten Auftreten des Verdachts auf manifeste DIC abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Verschlechterung vorbestehender Herzerkrankungen

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

Infektionen

Bei Vorliegen einer aktiven Infektion sollte Gazyvaro nicht verabreicht werden. Die Anwendung von Gazyvaro bei Patienten mit rezidivierenden oder chronischen Infektionen in der Anamnese sollte mit Vorsicht erfolgen. Schwerwiegende Bakterien-, Pilz- und Virusinfektionen (letztere neu oder reaktiviert) können während und nach Abschluss der Behandlung mit Gazyvaro auftreten. Tödlich verlaufende Infektionen wurden berichtet.

Bei Patienten (CLL) mit sowohl CIRS > 6 als auch CrCl < 70 ml/min besteht ein höheres Risiko für Infektionen, einschließlich schwerwiegender Infektionen (siehe Abschnitt 4.8). In den Studien zum follikulären Lymphom wurde in allen Studienphasen, einschließlich der Nachbeobachtungszeit, ein gehäuftes Auftreten von Infektionen beobachtet, welches in der Erhaltungsphase am höchsten war. In der Nachbeobachtungszeit wurden Infektionen von Grad 3 – 5 häufiger bei jenen Patienten beobachtet, die in der Induktionsphase Gazyvaro plus Bendamustin erhalten hatten.

Hepatitis-B-Reaktivierung

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

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

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

Immunisierung

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

Exposition mit Obinutuzumab in utero und Impfung von Säuglingen mit viralen Lebendimpfstoffen

Säuglinge von Müttern, die während der Schwangerschaft Gazyvaro ausgesetzt waren, sollten hinsichtlich einer potenziellen B-Zell-Depletion überwacht werden. Die Impfung von Säuglingen mit viralen Lebendimpfstoffen sollte verschoben werden, bis sich ihre B-Zell-Werte normalisiert haben. Die Sicherheit und der Zeitpunkt der Impfung sollten mit dem zuständigen Kinderarzt besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Lupusnephritis (LN)

Infektionen

Bei Vorliegen einer aktiven Infektion sollte Gazyvaro nicht verabreicht werden. Die Anwendung von Gazyvaro bei Patienten mit rezidivierenden oder chronischen Infektionen in der Anamnese sollte mit Vorsicht erfolgen. Schwerwiegende Bakterien-, Pilz- und neue oder reaktivierte Virusinfektionen können während und nach Abschluss der Behandlung mit Gazyvaro auftreten. Tödlich verlaufende Infektionen wurden berichtet.

Bei allen Patienten sollte vor Beginn einer Behandlung mit Gazyvaro ein Screening auf Hepatitis-B-Viren (HBV) durchgeführt werden. Dies sollte mindestens den HBsAg-Status und den HBcAb-Status beinhalten und kann, gemäß lokalen Empfehlungen, mit weiteren geeigneten Markern ergänzt werden. Patienten mit aktiver Hepatitis-B-Erkrankung dürfen nicht mit Gazyvaro behandelt

werden. Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie sollten überwacht und gemäß lokalen medizinischen Standards behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Neutropenie

Während der Behandlung mit Gazyvaro wurden schwere und lebensbedrohliche Neutropenie einschließlich febriler Neutropenie berichtet. Patienten, bei denen eine Neutropenie auftritt, sollten bis zur Wiederherstellung normaler Werte durch regelmäßige Laboruntersuchungen engmaschig überwacht werden. Wenn eine Behandlung erforderlich ist, sollte sie entsprechend den lokalen Empfehlungen erfolgen und die Verabreichung von G-CSF (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) in Betracht gezogen werden. Etwaige Anzeichen für eine Begleitinfektion sollten entsprechend behandelt werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Bei Patienten mit LN traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs) vorwiegend während der Infusion der ersten 1 000 mg auf. Die IRRs waren im Allgemeinen leicht (Grad 1) bis mittelschwer (Grad 2) und konnten durch Verlangsamung oder vorübergehendes Anhalten der Infusion behandelt werden (siehe Umgang mit IRRs). Es wurden jedoch auch schwere (Grad 3) und lebensbedrohliche (Grad 4) IRRs berichtet, die eine symptomatische Behandlung erforderten. Informationen zur Prophylaxe, siehe Abschnitt 4.2.

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

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

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

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

PML wurde bei Patienten berichtet, die wegen CLL und/oder FL mit Gazyvaro behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8), und es wurde nicht berichtet bei Patienten, die während placebokontrollierten LN-Studien mit Gazyvaro behandelt wurden. Bei allen Patienten mit neu auftretender oder einer Veränderung einer bereits existierenden neurologischen Symptomatik ist die Diagnose einer PML in Betracht zu ziehen. Die Symptome einer PML sind unspezifisch und können in Abhängigkeit von der betroffenen Region des Gehirns variieren. Motorische Symptome mit Befunden im Kortikospinaltrakt (z. B. Muskelschwäche, Lähmungen und Wahrnehmungsstörungen), sensorische Auffälligkeiten, zerebelläre Symptome und Gesichtsfeldausfälle sind häufig. Es können auch sogenannte kortikale Anzeichen/Symptome auftreten (z. B. Aphasie oder visuell-räumliche Desorientierung). Die Abklärung einer PML beinhaltet unter anderem eine fachärztliche neurologische Untersuchung, eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns und eine Lumbalpunktion (Liquoruntersuchung auf John-Cunningham-Virus-DNA). Während der Überprüfung auf eine mögliche PML sollte die Behandlung mit Gazyvaro unterbrochen und, falls die PML bestätigt wird, dauerhaft abgesetzt werden. Es ist auch zu erwägen, eine begleitende Chemotherapie oder immunsupprimierende Therapie abzusetzen oder zu reduzieren. Zur Abklärung und Behandlung der PML sollte der Patient an einen Neurologen überwiesen werden.

Immunisierung

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

Exposition mit Obinutuzumab in utero und Impfung von Säuglingen mit viralen Lebendimpfstoffen

Säuglinge von Müttern, die während der Schwangerschaft Gazyvaro ausgesetzt waren, sollten hinsichtlich einer potenziellen B-Zell-Depletion überwacht werden. Die Impfung von Säuglingen mit viralen Lebendimpfstoffen sollte verschoben werden, bis sich ihre B-Zell-Werte normalisiert haben. Die Sicherheit und der Zeitpunkt der Impfung sollten mit dem zuständigen Kinderarzt besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gazyvaro sind bei Patienten mit LN im Alter von über 65 Jahren nicht erwiesen.

Nierenfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gazyvaro wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) nicht untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Es wurden jedoch begrenzte Substudien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Gazyvaro und Bendamustin, CHOP, Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) und Chlorambucil durchgeführt.

Ein Risiko für Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Obinutuzumab ist weder ein Substrat noch ein Hemmer oder Induktor des Cytochrom P450 (CYP450), der Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase(UGT)-Enzyme oder von Transportern wie P-Glykoprotein. Deshalb wird keine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Arzneimitteln erwartet, die über diese Enzymsysteme metabolisiert werden.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Die Kombination von Obinutuzumab mit Chlorambucil, Bendamustin, CHOP oder CVP kann das Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln, erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Eine Reproduktionsstudie bei Cynomolgus-Affen ergab keinen Hinweis auf embryo-fetale Toxizität oder auf Teratogenität, führte jedoch bei den Nachkommen zu einer kompletten Depletion der B-Lymphozyten. Innerhalb von 6 Monaten nach der Geburt kehrten die B-Zellzahlen bei den Nachkommen auf normale Werte zurück und die immunologische Funktion war wiederhergestellt. Die Serumkonzentrationen von Obinutuzumab lagen bei den Nachkommen an Tag 28 nach der Geburt im Bereich der Konzentrationen im mütterlichen Serum, während die Konzentrationen in der Milch am selben Tag sehr gering waren. Das deutet darauf hin, dass Obinutuzumab die Plazentaschranke passiert (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt keine Daten zur Anwendung von Obinutuzumab bei schwangeren Frauen. Gazyvaro sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko.

Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft kann bei Säuglingen aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels mit einer B-Zell-Depletion gerechnet werden. Bei Säuglingen, deren Mütter während ihrer Schwangerschaft Gazyvaro ausgesetzt waren, sollte eine Verschiebung von Impfungen mit Lebendimpfstoffen in Betracht gezogen werden, bis sich die B-Zell-Werte des Säuglings wieder normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden separat für die Indikationen Onkologie (chronische lymphatische Leukämie und follikuläres Lymphom) und Lupusnephritis aufgeführt.

Chronische lymphatische Leukämie (CLL) und follikuläres Lymphom (FL)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in klinischen Studien aufgetretenen Nebenwirkungen wurden während der Induktionstherapie, Erhaltungstherapie und während der Nachbeobachtungszeit bei indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL), einschließlich FL, sowie bei der Behandlung und Nachbeobachtungszeit der CLL in den drei zulassungsrelevanten klinischen Studien festgestellt:

- BO21004/CLL11 (n = 781): Patienten mit nicht vorbehandelter CLL
- BO21223/GALLIUM (n = 1 390): Patienten mit nicht vorbehandeltem iNHL (davon 86 % der Patienten mit einem FL)
- GAO4753g/GADOLIN (n = 409): Patienten mit iNHL (davon 81 % der Patienten mit einem FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.

In diesen Studien wurde Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil bei CLL und mit Bendamustin, CHOP oder CVP, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Gazyvaro bei iNHL untersucht. In die Studien BO21223/GALLIUM und GAO4753g/GADOLIN wurden Patienten mit iNHL einschließlich FL aufgenommen. Um die Sicherheitsinformationen so umfassend wie möglich darzustellen, wurde die nachfolgende Analyse der Nebenwirkungen mit der gesamten Studienpopulation durchgeführt (d. h. mit iNHL).

Tabelle 10 listet alle Nebenwirkungen auf, einschließlich der aus den zulassungsrelevanten Studien (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN), die in mindestens einer dieser Studien mit einer höheren Inzidenz (Unterschied von ≥ 2 %) im Gazyvaro Arm als im Arm mit der betreffenden Vergleichstherapie aufgetreten sind:

- Patienten mit CLL, die Gazyvaro plus Chlorambucil erhielten, verglichen mit Chlorambucil-Monotherapie oder Rituximab plus Chlorambucil (Studie BO21004/CLL11)
- Patienten mit nicht vorbehandeltem iNHL, die Gazyvaro plus Chemotherapie (Bendamustin, CHOP, CVP) erhielten, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Gazyvaro bei Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, verglichen mit Rituximab plus Chemotherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten, die auf die Behandlung ansprachen (Studie BO21223/GALLIUM)
- Patienten mit iNHL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden, und die Gazyvaro plus Bendamustin erhielten, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Gazyvaro bei einer kleinen Anzahl von Patienten, verglichen mit einer Bendamustin-Monotherapie (Studie GAO4753g/GADOLIN)

Die in Tabelle 10 angegebenen Inzidenzen (alle Grade und Grad 3 – 5) sind die für die jeweilige Nebenwirkung höchsten Werte, die in einer der drei Studien festgestellt wurden.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 10: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die bei Patienten[#] berichtet wurden, die Gazyvaro plus Chemotherapie erhielten[*]

Systemorganklasse Häufigkeit	Alle Grade Gazyvaro + Chemotherapie[*] (CLL, iNHL) gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie (iNHL)	Grad 3 – 5[†] Gazyvaro + Chemotherapie[*] (CLL, iNHL) gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie (iNHL)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis[§], Harnwegsinfektion, Pneumonie[§], Herpes Zoster[§], Nasopharyngitis	

Systemorganklasse Häufigkeit	Alle Grade Gazyvaro + Chemotherapie* (CLL, iNHL) gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie (iNHL)	Grad 3 – 5† Gazyvaro + Chemotherapie* (CLL, iNHL) gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie (iNHL)
Häufig	Oraler Herpes Rhinitis, Pharyngitis, Infektion der Lunge, Influenza	Harnwegsinfektion, Pneumonie, Infektion der Lunge, Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, Herpes Zoster
Gelegentlich	Hepatitis-B-Reaktivierung	Nasopharyngitis, Rhinitis, Influenza, oraler Herpes
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Häufig	Plattenepithelkarzinom der Haut, Basalzellkarzinom	Plattenepithelkarzinom der Haut, Basalzellkarzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Neutropenie§, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie	Neutropenie, Thrombozytopenie
Häufig	Febrile Neutropenie	Anämie, Leukopenie, febrile Neutropenie
Gelegentlich	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung##	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Häufig	Tumorlysesyndrom, Hyperurikämie, Hypokaliämie	Tumorlysesyndrom, Hypokaliämie
Gelegentlich		Hyperurikämie
Psychiatrische Erkrankungen		
Sehr häufig	Schlaflosigkeit	
Häufig	Depression, Angstgefühl	
Gelegentlich		Schlaflosigkeit, Depression, Angstgefühl
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Kopfschmerzen	
Häufig		Kopfschmerzen
Nicht bekannt	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	
Herzerkrankungen		
Häufig	Vorhofflimmern	Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen		
Häufig	Hypertonie	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr häufig	Husten§	
Häufig	Nasenverstopfung, Rhinorrhoe, Schmerzen im Oropharynx	
Gelegentlich		Husten, Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Diarrhö, Obstipation§	
Häufig	Dyspepsie, Hämorrhoiden, gastrointestinale Perforation	Diarrhö
Gelegentlich		Obstipation, Hämorrhoiden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Sehr häufig	Alopezie, Pruritus	
Häufig	Ekzeme	
Gelegentlich		Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie§, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten	
Häufig	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Knochenschmerzen	Schmerzen in den Extremitäten
Gelegentlich		Arthralgie, Rückenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Knochenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Häufig	Dysurie, Harninkontinenz	
Gelegentlich		Dysurie, Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		

Systemorganklasse Häufigkeit	Alle Grade Gazyvaro + Chemotherapie* (CLL, iNHL) gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie (iNHL)	Grad 3 – 5† Gazyvaro + Chemotherapie* (CLL, iNHL) gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie (iNHL)
Sehr häufig	Fieber, Asthenie, Ermüdung/Fatigue	
Häufig	Brustkorbschmerzen	Fieber, Asthenie, Ermüdung/Fatigue
Gelegentlich		Brustkorbschmerzen
Erkrankungen des Immunsystems		
Selten	Zytokin-Freisetzungssyndrom**	
Untersuchungen		
Häufig	Leukozytenzahl reduziert, Neutrophilenzahl reduziert, Gewichtszunahme	Leukozytenzahl reduziert, Neutrophilenzahl reduziert
Gelegentlich	Hypogammaglobulinämie	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Sehr häufig	IRRs	IRRs

Nur die größte in den Studien beobachtete Häufigkeit ist berichtet (basierend auf den Studien BO21004 [nicht vorbehandelte CLL], BO21223 [nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes iNHL] und GAO4753g [Rituximab refraktäres iNHL]).
Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), einschließlich tödlicher Ereignisse, wurde in klinischen Studien und in der Überwachung nach der Markteinführung bei Patienten, die Gazyvaro erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
† Es wurden keine Nebenwirkungen von Grad 5 mit einem Unterschied von ≥ 2 % zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.
* Chemotherapie: Chlorambucil bei CLL; Bendamustin, CHOP, CVP bei iNHL, einschließlich FL.
§ auch während der Erhaltungstherapie mit mindestens 2 % höherer Inzidenz im Gazyvaro Arm beobachtet (BO21223).
** Basierend auf Exposition in klinischen Studien in FL und CLL

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die in den folgenden Abschnitten bei iNHL angegebenen Inzidenzen sind die höchsten Werte, die für die jeweilige Nebenwirkung in einer der zulassungsrelevanten Studien festgestellt wurden (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Die Studie MO40597 wurde konzipiert, um das Sicherheitsprofil von Kurzinfusionen (ca. 90 Minuten) ab Zyklus 2 bei Patienten mit zuvor unbehandeltem FL zu charakterisieren (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Die am häufigsten in Verbindung mit IRR berichteten Symptome (≥ 5 %) waren Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ermüdung/Fatigue, Schüttelfrost, Fieber, Hypotonie, Hautrötungen, Hypertonie, Tachykardie, Dyspnoe und Thoraxbeschwerden. Respiratorische Symptome, wie Bronchospasmus, Kehlkopf- oder Rachenreizung, Pfeifatmung, Kehlkopfödem, und kardiale Symptome, wie Vorhofflimmern, wurden ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Chronische lymphatische Leukämie

Die Inzidenz der IRRs war im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Chlorambucil höher als im Behandlungsarm mit Rituximab plus Chlorambucil. Die Inzidenz der IRRs betrug 66 % bei der ersten 1 000-mg-Infusion mit Gazyvaro (20 % der Patienten hatten eine IRR Grad 3 – 4). Insgesamt hatten7 % der Patienten eine IRR, die zum Abbruch der Therapie mit Gazyvaro führte. Die Inzidenz der IRRs bei nachfolgenden Infusionen betrug bei der zweiten 1 000-mg-Dosis 3 % und danach 1 %. Nach der ersten 1 000-mg-Infusion von Zyklus 1 wurden keine IRRs von Grad 3 – 5 mehr berichtet.

Bei Patienten, die, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, die empfohlenen Maßnahmen zur Prävention von IRRs erhielten, wurde eine verringerte Inzidenz für IRRs aller Grade beobachtet. Die Häufigkeit der IRRs von Grad 3 – 4 (die bei einer relativ kleinen Anzahl an Patienten auftraten) war vor und nach der Umsetzung präventiver Maßnahmen vergleichbar.

Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom einschließlich follikuläres Lymphom

IRRs Grad 3 – 4 traten bei 12 % der Patienten auf. In Zyklus 1 war die Gesamtinzidenz von IRRs bei Patienten, die Gazyvaro plus Chemotherapie erhielten, höher als bei Patienten im Vergleichsarm. Bei Patienten, die Gazyvaro plus Chemotherapie erhielten, war die Inzidenz von IRRs an Tag 1 am höchsten und nahm bei den nachfolgenden Infusionen kontinuierlich ab. Dieser abnehmende Trend setzte sich während der Erhaltungstherapie mit Gazyvaro als Einzelsubstanz fort.
Außer in Zyklus 1 war die Inzidenz von IRRs bei nachfolgenden Infusionen im Gazyvaro Arm und im Arm mit der Vergleichstherapie vergleichbar. Insgesamt kam es bei 4 % der Patienten zu einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, die zu einem Abbruch der Behandlung mit Gazyvaro führte.

Kurzinfusion bei Patienten mit follikulärem Lymphom

In der Studie MO40597, in der die Sicherheit von Kurzinfusionen untersucht wurde, kam es bei einem größeren Anteil der Patienten in Zyklus 2 zu IRRs jeglicher Grade, verglichen mit dem Anteil der Patienten in Studie BO21223, bei denen es in Zyklus 2 nach der Standardinfusion zu IRRs kam (10/99 [10,1 %] *vs.* 23/529 [4,3 %]; die IRRs wurden vom Prüfarzt auf irgendeine Komponente der

Studientherapie zurückgeführt). In der Studie MO40597 traten bei keinem Patienten nach der Kurzinfusion in Zyklus 2 IRRs von Grad ≥ 3 auf. In der Studie BO21223 traten bei 3/529 (0,6 %) Patienten in Zyklus 2 IRRs von Grad ≥ 3 auf. Die Symptome und Anzeichen einer IRR waren in beiden Studien ähnlich. Die in der Studie MO40597/GAZELLE beobachteten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Studie MO40597/GAZELLE Kurzinfusion: Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion[a] entsprechend des Zyklus (sicherheitsauswertbare Population)

CTCAE-Grad	Z1 Gesamt (Standard-infusion)	Z1[b] nach Tag				Z2[C]	Z3	Z4	Z5	Z6	Z7	Gesamt-Induktions-zyklen
		Tag 1	Tag 2[d]	Tag 8	Tag 15							
Alle Grade	65/113 (57,5 %)	57/113 (50,4 %)	4/51 (7,8 %)	6/112 (5,4 %)	5/111 (4,5 %)	13/110 (11,8 %)	9/108 (8,3 %)	7/108 (6,5 %)	6/107 (5,6 %)	5/105 (4,8 %)	2/55 (3,6 %)	71/113 (62,8 %)
Grad ≥ 3	6/113 (5,3 %)	5/113 (4,4 %)	1/51 (2,0 %)	0	0	0	0	0	1/107 (0,9 %)	0	0	7/113 (6,2 %)

Z = Zyklus; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; IRR = Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
[a] Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, definiert als jedes Ereignis, das während oder innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Infusion mit der Studienbehandlung auftrat und vom Prüfarzt als mit irgendeiner Komponente der Therapie in Zusammenhang stehend beurteilt wurde.
[b] Z1 umfasste drei Infusionen mit der Standardinfusionsrate, die in wöchentlichen Abständen verabreicht wurden.
[c] Die Patienten erhielten ab Z2 eine Kurzinfusion. Der Nenner bei Z2 und den nachfolgenden Zyklen stellt die Anzahl der Patienten dar, die in diesem Zyklus eine Kurzinfusion erhielten.
[d] Patienten, die an Tag 2 von Zyklus 1 mit Bendamustin behandelt wurden.

Neutropenie und Infektionen

Chronische lymphatische Leukämie

Die Inzidenz einer Neutropenie war im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Chlorambucil höher (41 %) als im Behandlungsarm mit Rituximab plus Chlorambucil. Die Neutropenie bildete sich spontan oder unter Anwendung von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) zurück. Die Inzidenz von Infektionen betrug 38 % im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Chlorambucil und 37 % im Rituximab plus Chlorambucil-Therapiearm (Grad 3 – 5 Ereignisse wurden mit einer Inzidenz von 12 % bzw. 14 % und tödliche Ereignisse mit einer Inzidenz von < 1 % in beiden Behandlungsarmen berichtet). Es wurden auch Fälle von anhaltender Neutropenie (2 % im Therapiearm mit Gazyvaro plus Chlorambucil und 4 % im Rituximab plus Chlorambucil Therapiearm) sowie spät einsetzender Neutropenie (16 % im Therapiearm mit Gazyvaro plus Chlorambucil und 12 % im Rituximab plus Chlorambucil-Therapiearm) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom einschließlich follikuläres Lymphom

Die Inzidenz einer Neutropenie Grad 1 – 4 war im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Chemotherapie höher (50 %) als im Behandlungsarm mit der Vergleichstherapie, wobei das Risiko während der Induktionsphase erhöht war. Die Inzidenz einer anhaltenden sowie spät einsetzenden Neutropenie betrug 3 % bzw. 8 %. Die Inzidenz von Infektionen lag im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Chemotherapie bei 81 % (Ereignisse von Grad 3 – 5 wurden bei 22 % der Patienten und tödliche Ereignisse bei 3 % der Patienten beobachtet). Patienten, die eine Prophylaxe mit G-CSF erhielten, hatten eine niedrigere Rate an Infektionen von Grad 3 – 5 (siehe Abschnitt 4.4).

Kurzinfusion bei Patienten mit follikulärem Lymphom

In der Studie MO40597, in der die Sicherheit von Kurzinfusionen untersucht wurde, wurde bei einem größeren Anteil der Patienten Neutropenie als unerwünschtes Ereignis berichtet, verglichen mit dem Anteil der Patienten in Studie BO21223, in der die Patienten die Infusion über die Standarddauer erhielten (69/113 [61,1 %] *vs.* 247/595 [41,5 %] jeweils während der Induktionsphase). Der Median und der Wertebereich der Neutrophilenzahl waren in beiden Studien zu jedem Zeitpunkt vergleichbar. Febrile Neutropenie wurde bei einem vergleichbaren Anteil der Patienten in MO40597 und in BO21223 berichtet (6/113 [5,3 %] *vs.* 31/595 [5,2 %]). Eine Infektion wurde in MO40597 weniger häufig berichtet als in BO21223 (45/113 [39,8 %] *vs.* 284/595 [47,7 %]).

Thrombozytopenie und Blutungsereignisse

Chronische lymphatische Leukämie

Die Inzidenz einer Thrombozytopenie war im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Chlorambucil höher als im Rituximab plus Chlorambucil-Therapiearm (16 % vs. 7 %), insbesondere während des ersten Behandlungszyklus. Bei 4 % der Patienten, die mit Gazyvaro plus Chlorambucil behandelt wurden, trat eine akute Thrombozytopenie (innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion von Gazyvaro) auf (siehe Abschnitt 4.4). Die Gesamtinzidenz von Blutungsereignissen war im Gazyvaro und im Rituximab Behandlungsarm ähnlich. Die Anzahl an tödlichen Blutungsereignissen war zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen; allerdings traten alle Ereignisse mit Gazyvaro in Zyklus 1 auf. Es wurden keine Thrombozytopenie Grad 5 Ereignisse beobachtet. Ein klarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Thrombozytopenie und Blutungsereignissen konnte nicht festgestellt werden.

Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom einschließlich follikuläres Lymphom

Die Inzidenz einer Thrombozytopenie betrug 15 %. In Zyklus 1 trat eine Thrombozytopenie im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Chemotherapie häufiger auf. Eine Thrombozytopenie während oder innerhalb von 24 Stunden nach Ende der Infusion (akute Thrombozytopenie) wurde bei Patienten im Behandlungsarm mit Gazyvaro plus Chemotherapie häufiger beobachtet als im Arm mit der Vergleichstherapie. Die Inzidenz von Blutungsereignissen war in allen Behandlungsarmen vergleichbar. Blutungsereignisse und Blutungsereignisse von Grad 3 – 5 traten bei 12 % bzw. 4 % der Patienten auf. Blutungsereignisse mit tödlichem Ausgang sind bei weniger als 1 % der Patienten aufgetreten, von denen jedoch keines in Zyklus 1 auftrat.

Kurzinfusion bei Patienten mit follikulärem Lymphom

In der Studie MO40597, in der die Sicherheit von Kurzinfusionen untersucht wurde, wurde bei einem größeren Anteil der Patienten Thrombozytopenie als unerwünschtes Ereignis berichtet, verglichen mit der Studie BO21223, in der die Patienten während der gesamten Induktionsphase Infusionen über die Standarddauer erhielten (21/113 [28,6 %] *vs.* 63/595 [10,6 %] jeweils während der Induktionsphase). Der Median und der Wertebereich der Thrombozytenzahl waren in beiden Studien zu jedem Zeitpunkt vergleichbar. Keines der in MO40597 berichteten Thrombozytopenie-Ereignisse stand mit Blutungen in Zusammenhang.

Lupusnephritis

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In gepoolten Daten aus placebokontrollierten Studien mit 200 Patienten mit Lupusnephritis, die mit Gazyvaro behandelt wurden, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Infektionen der oberen Atemwege (29 %), COVID-19 (22,5 %) und Harnwegsinfektionen (21 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 12 aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf gepoolten Sicherheitsdaten aus zwei klinischen Studien bei Patienten mit Lupusnephritis der Klasse III oder IV nach ISN/RPS 2003 mit oder ohne begleitende Klasse-V-Lupusnephritis bis Woche 76:

- REGENCY (CA41705): eine Phase-III-Studie, an der 136 Patienten teilnahmen, die mit Gazyvaro plus einer Standardtherapie bestehend aus Mycophenolatmofetil (MMF) und Corticosteroiden behandelt wurden.
- NOBILITY (WA29748): eine Phase-II-Studie, an der 64 Patienten teilnahmen, die mit Gazyvaro plus Standardtherapie mit MMF/Mycophenolsäure und Corticosteroiden behandelt wurden.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 12: Nebenwirkungen bei Patienten mit LN, die Gazyvaro + Standardtherapie* erhielten

Systemorganklasse Häufigkeit	Alle Grade	Grade 3 – 5
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege, COVID-19, Harnwegsinfektion, Bronchitis	
Häufig	Pneumonie, Herpes simplex	COVID-19, Harnwegsinfektion, Pneumonie
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Sehr häufig	IRR	
Häufig		IRR
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Neutropenie	
Häufig		Neutropenie
Untersuchungen		
Sehr häufig	Immunglobulin M im Blut erniedrigt**	

*Mycophenolatmofetil (MMF) und Corticosteroide
** Frequenzkategorie, abgeleitet aus Laborwerten, die im Rahmen der routinemäßigen Laborüberwachung in klinischen Studien erhoben wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen
Infektionen wurden bei 72,0 % der Patienten im Gazyvaro Behandlungsarm *vs.* 61,7 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Die am häufigsten berichteten Infektionen waren Infektionen der oberen und unteren Atemwege. Infektionen vom Grad 3 – 5 wurden bei 11,5 % der Patienten im Gazyvaro Behandlungsarm *vs.* 9,8 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm beschrieben. Tödlich verlaufende Infektionsereignisse wurden bei 1 % der Patienten im Gazyvaro Behandlungsarm *vs.* 0,5 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenie
Neutropenie und verwandte Ereignisse wurden bei 14,0 % der Patienten im Gazyvaro Behandlungsarm *vs.* 6,2 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm berichtet. Eine Neutropenie vom Grad 3 – 4 wurde bei 7 % der mit Gazyvaro behandelten Patienten *vs.*

0,5 % der Patienten im Placeboarm beschrieben. Die meisten Neutropenie- und verwandten Ereignisse klangen spontan oder unter Anwendung von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren ab/verbesserten sich (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
IRRs wurden bei 13,5 % der Patienten im Gazyvaro Behandlungsarm *vs.* 10,4 % der Patienten im Placeboarm berichtet. Die IRRs waren in beiden Armen überwiegend von Grad 1 – 2 und traten während/nach der ersten Infusion auf. IRRs vom Grad 3 – 4 wurden bei 1,5 % der Patienten im Gazyvaro Behandlungsarm *vs.* 0,5 % der Patienten im Placeboarm beschrieben. Alle Ereignisse vom Grad 3 – 4 traten während/nach entweder der ersten oder zweiten Infusion auf. Die Häufigkeit und der Schweregrad der IRRs nahmen mit weiteren Infusionen ab (siehe Abschnitt 4.4).
In der REGENCY-Studie waren die häufigsten Anzeichen/Symptome einer IRR Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. In der NOBILITY-Studie waren die häufigsten Symptome einer IRR Pyrexie und Tachykardie.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Chronische lymphatische Leukämie

In der zulassungsrelevanten Studie BO21004/CLL11 waren 46 % (156 von 336) der mit Gazyvaro plus Chlorambucil behandelten Patienten mit CLL 75 Jahre oder älter (das mediane Alter betrug 74 Jahre). Bei diesen Patienten traten mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führten, auf, als bei den Patienten unter 75 Jahren.

Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom einschließlich follikuläres Lymphom

In den zulassungsrelevanten Studien (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) für iNHL traten bei Patienten, die 65 Jahre alt oder älter waren, mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch oder Tod führten, auf, als bei Patienten < 65 Jahren.

Nierenfunktionsstörung

Chronische lymphatische Leukämie

In der zulassungsrelevanten Studie BO21004/CLL11 hatten 27 % (90 von 336) der mit Gazyvaro plus Chlorambucil behandelten Patienten eine mittelschwere Nierenfunktionsstörung (CrCl < 50 ml/min). Bei diesen Patienten traten mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, auf, als bei den Patienten mit einer CrCl ≥ 50 ml/min (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2). Patienten mit einer CrCl < 30 ml/min wurden aus der Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).

Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom einschließlich follikuläres Lymphom

In den zulassungsrelevanten Studien (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) für iNHL hatten 5 % (35 von 698) bzw. 7 % (14 von 204) der mit Gazyvaro behandelten Patienten eine mittelschwere Nierenfunktionsstörung (CrCl < 50 ml/min). Bei diesen Patienten traten mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von Grad 3 – 5 und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (nur bei Patienten in Studie BO21223), auf, als bei den Patienten mit einer CrCl ≥ 50 ml/min (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Patienten mit einer CrCl < 40 ml/min wurden aus den Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).

Lupusnephritis

Die populationspharmakokinetische Analyse von Gazyvaro zeigte, dass die Kreatinin-Clearance keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Obinutuzumab bei Patienten mit LN hat. Die Pharmakokinetik von Obinutuzumab bei Patienten mit leichter (CrCl 60 - <90 ml/min, n = 45) oder mittelschwerer (CrCl 30 - <60 ml/min, n = 17) Nierenfunktionsstörung war mit den Werten von Patienten mit normaler Nierenfunktion vergleichbar. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gazyvaro bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurden nicht formal untersucht.

Zusätzliche Sicherheitsinformationen aus klinischen Studienerfahrung

Verschlimmerung vorbestehender Herzerkrankungen

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

Auffällige Laborwerte

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

Die Behandlung mit Obinutuzumab führte zu einer Verringerung der Gesamt-Immunglobuline in gepoolten LN-Daten aus placebokontrollierten Studien, die hauptsächlich auf eine Verringerung der IgM-Werte zurückzuführen war.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Studien am Menschen liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen vor. In klinischen Studien mit Gazyvaro wurden Dosen von 50 mg bis einschließlich 2 000 mg pro Infusion verabreicht. Inzidenz und Schweregrad der in diesen Studien berichteten Nebenwirkungen scheinen nicht dosisabhängig zu sein.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FA03

Wirkmechanismus

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

In präklinischen Studien induziert Obinutuzumab den direkten Zelltod und vermittelt eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (ADCP) über die Rekrutierung Fcγ-RIII-positiver Immuneffektorzellen. Außerdem vermittelt Obinutuzumab *in vivo* eine geringgradige komplementabhängige Zytotoxizität (CDC). Verglichen mit Typ-I-Antikörpern zeichnet sich Obinutuzumab, ein Typ-II-Antikörper, in einer äquivalenten Dosierung durch eine verbesserte Induktion des direkten Zelltods mit gleichzeitiger Reduzierung der CDC aus. Verglichen mit den nicht durch Glycoengineering modifizierten Antikörpern ist Obinutuzumab in einer äquivalenten Dosierung als Folge des Glycoengineerings durch eine verbesserte ADCC und ADCP charakterisiert. In tierexperimentellen Modellen vermittelt Obinutuzumab eine starke B-Zell-Depletion und Antitumorwirksamkeit.

In der zulassungsrelevanten klinischen Studie mit Patienten mit CLL (BO21004/CLL11) wurde bei 91 % (40 von 44) der auswertbaren mit Gazyvaro behandelten Patienten am Ende der Behandlungsphase eine B-Zell-Depletion (definiert als eine CD19+ B-Zellzahl < 0,07 x 10^9/l) beobachtet, die während der ersten 6 Monate Nachbeobachtungszeit stabil blieb. Die Erholung der B-Zellen wurde in der 12- bis 18-monatigen Nachbeobachtungszeit bei 35 % (14 von 40) der Patienten ohne progrediente Erkrankung und bei 13 % (5 von 40) mit progredienter Erkrankung beobachtet.

In der zulassungsrelevanten klinischen Studie mit Patienten mit iNHL (GAO4753/GADOLIN) wurde bei 97 % (171 von 176) der auswertbaren mit Gazyvaro behandelten Patienten am Ende der Behandlungsphase eine B-Zell-Depletion beobachtet, die bei 97 % (61 von 63) länger als 6 Monate nach der letzten Dosis stabil blieb. Die Erholung der B-Zellen wurde in der 12- bis 18-monatigen Nachbeobachtungszeit bei 11 % (5 von 46) der auswertbaren Patienten beobachtet.

In der zulassungsrelevanten klinischen Studie bei Patienten mit LN (CA41705/REGENCY) wurde bei 99,2 % (127 von 128) der auswertbaren mit Gazyvaro behandelten Patienten in Woche 4 eine B-Zell-Depletion (definiert als eine CD19+ B-Zellzahl < 10 Zellen/µl) und bei 95 % (117 von 123) in Woche 76 eine B-Zell-Depletion beobachtet. Verringerungen der zirkulierenden Naïve B-, Memory B- und Plasmablast-/Plasmazellen wurden bis Woche 4 beobachtet, und diese Verringerungen blieben bis Woche 76 nach Behandlungsbeginn bestehen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Chronische lymphatische Leukämie

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

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

Insgesamt wurden 781 Patienten randomisiert im Verhältnis 2:2:1 einer Behandlung mit Gazyvaro plus Chlorambucil, Rituximab plus Chlorambucil oder einer Chlorambucil-Monotherapie zugewiesen. In Stufe 1a wurde Gazyvaro plus Chlorambucil mit Chlorambucil-Monotherapie bei 356 Patienten verglichen und in Stufe 2 wurde Gazyvaro plus Chlorambucil mit Rituximab plus Chlorambucil bei 663 Patienten verglichen.

Die meisten Patienten erhielten Gazyvaro intravenös als 1 000-mg-Initialdosis, die an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 des ersten Behandlungszyklus verabreicht wurde. Um die Rate der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei den Patienten zu verringern, wurde eine Änderung zum Prüfplan umgesetzt und 140 Patienten erhielten die erste Dosis von Gazyvaro über 2 Tage (Tag 1 [100 mg] und Tag 2 [900 mg]) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). In jedem folgenden Behandlungszyklus (Zyklen 2 bis 6) erhielten die Patienten Gazyvaro 1 000 mg nur an Tag 1. Chlorambucil wurde in allen Behandlungszyklen (1 bis 6) an Tag 1 und Tag 15 in einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht oral verabreicht.

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

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

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

Die Wirksamkeitsergebnisse für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL sind in Tabelle 13 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben (PFS, *progression-free survival*) und Gesamtüberleben (OS, *overall survival*) sind in den Abbildungen 1 - 4 dargestellt.

Tabelle 13: Zusammenfassung der Wirksamkeit aus der BO21004/CLL11-Studie

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

	Stufe 1a		Stufe 2	
	Chlorambucil n = 118	Gazyvaro + Chlorambucil n = 238	Rituximab + Chlorambucil n = 330	Gazyvaro + Chlorambucil n = 333
	22,8 Monate mediane Beobachtungszeit[g]		18,7 Monate mediane Beobachtungszeit[g]	
Anzahl der in die Auswertung aufgenommenen Patienten	118	238	329	333
Responder (%)	37 (31,4 %)	184 (77,3 %)	214 (65,0 %)	261 (78,4 %)
Non-Responder (%)	81 (68,6 %)	54 (22,7 %)	115 (35,0 %)	72 (21,6 %)
Differenz der Ansprechrate (95-%-KI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p-Wert (Chi-Quadrat-Test)	< 0,0001		0,0001	
Anzahl vollständiger Responder[c] (%)	0 (0,0 %)	53 (22,3 %)	23 (7,0 %)	69 (20,7 %)
Molekulare Remission am Ende der Behandlung[d]				
Anzahl der in die Auswertung aufgenommenen Patienten	90	168	244	239
MRD negativ[e] (%)	0 (0 %)	45 (26,8 %)	6 (2,5 %)	61 (25,5 %)
MRD positiv[f] (%)	90 (100 %)	123 (73,2 %)	238 (97,5 %)	178 (74,5 %)
Differenz der MRD-Raten, (95-%-KI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Ereignisfreies Überleben				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	103 (87,3 %)	104 (43,7 %)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	10,8	26,1	14,3	26,1
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert[b])	< 0,0001		< 0,0001	
Zeit bis zur neuen antileukämischen Therapie				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	65 (55,1 %)	51 (21,4 %)	86 (26,1 %)	55 (16,5 %)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	14,8	NE	30,8	NE
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert[b])	< 0,0001		< 0,0018	
Gesamtüberleben				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	57 (48,3 %)	93 (39,1 %)	147 (44,5 %)	121 (36,3 %)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	66,7	NE	73,1	NE
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert[b])	0,0196		0,0245	

IRC: *Independent Review Committee* (unabhängiges Prüfkomitee); PFS: (*progression-free survival*) progressionsfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, MRD: *Minimal Residual Disease* (minimale Resterkrankung), NE = nicht erreicht

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

[b] Stratifiziert nach Binet-Stadium zu Beginn der Behandlung

[c] Einschließlich 11 Patienten im GClb-Arm mit vollständigem Ansprechen und unvollständiger Erholung des Knochenmarks

[d] Blut und Knochenmark zusammengenommen

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

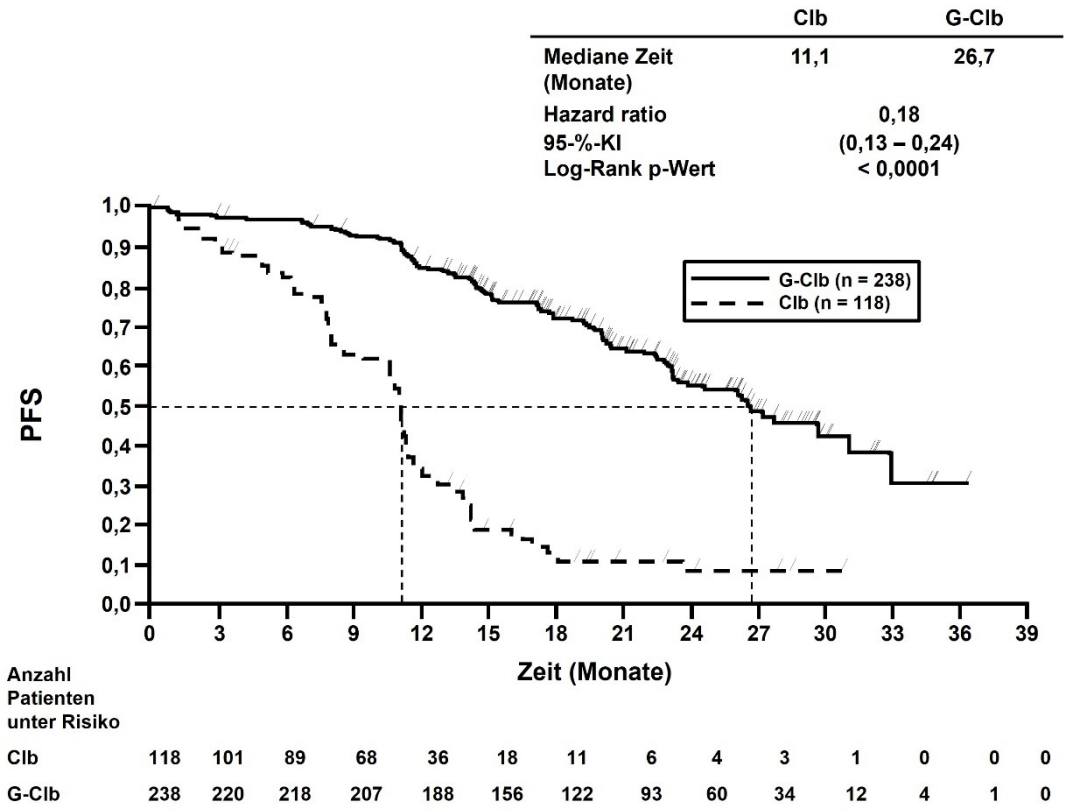
[f] Einschließlich MRD-positiver Patienten und Patienten mit Progression oder Tod vor Ende der Behandlung

[g] Mediane Beobachtungszeit für Daten zum Gesamtüberleben (OS) entspricht 62,5 Monaten Beobachtungszeit in der Stufe 1a und 59,4 Monaten Beobachtungszeit in der Stufe 2

Ergebnisse der Subgruppenanalysen

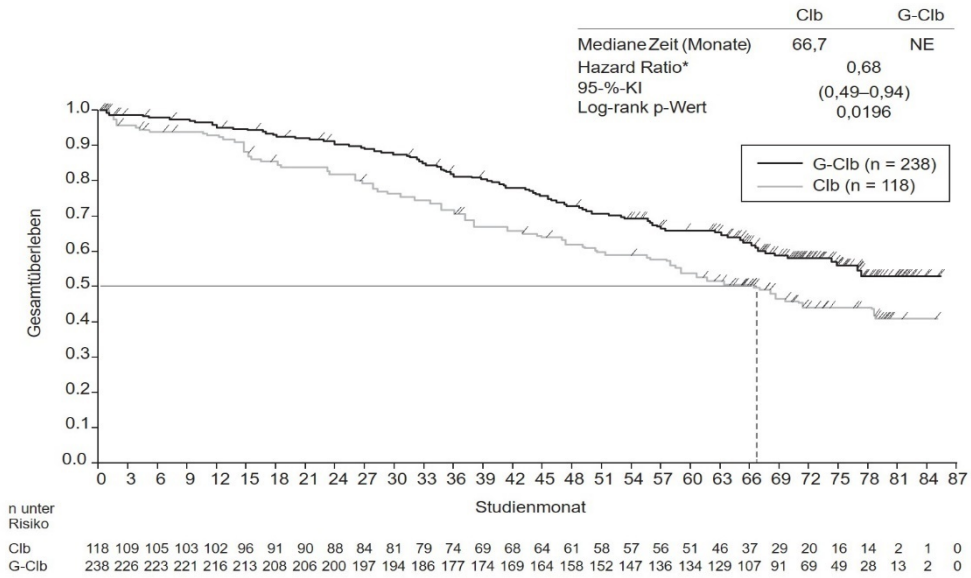
Die Ergebnisse der Subgruppen-Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS), d. h. Geschlecht, Alter, Binet-Stadien, CrCl, CIRS-Wert, Beta-2-Mikroglobulin, IGVH-Status, chromosomale Abweichungen, Lymphozytenzahl bei Studienbeginn entsprachen den Ergebnissen, die in der *Intent-to-treat*-Gruppe insgesamt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

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des vom Prüfarzt beurteilten PFS, Stufe 1a bei Patienten mit CLL (Studie BO21004/CLL11)



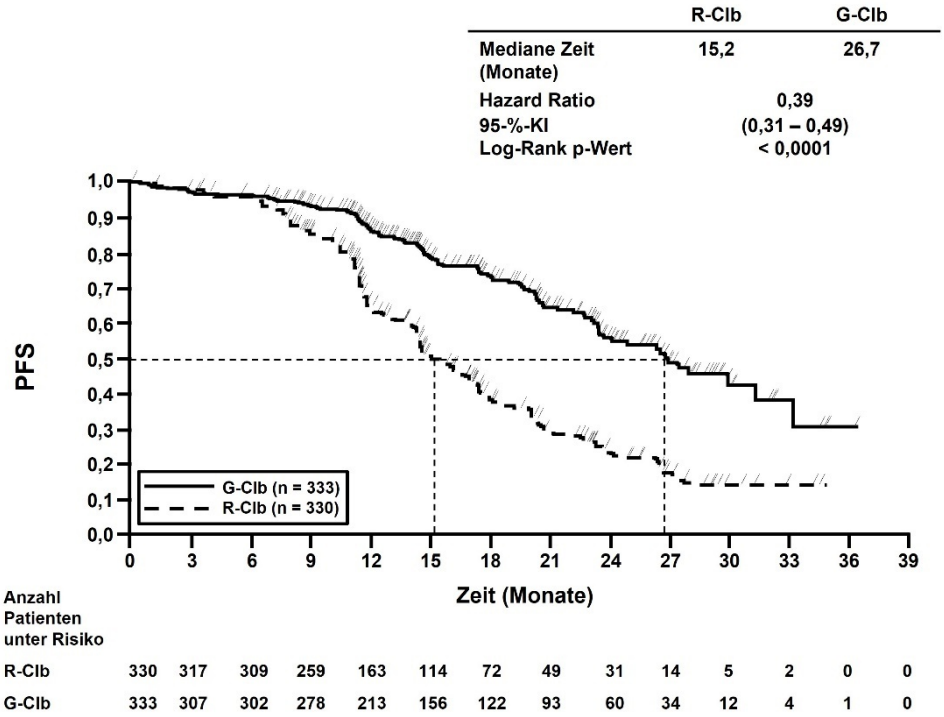
KI, Konfidenzintervall; PFS, Progressionsfreies Überleben

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des OS, Stufe 1a bei Patienten mit CLL (Studie BO21004/CLL11)



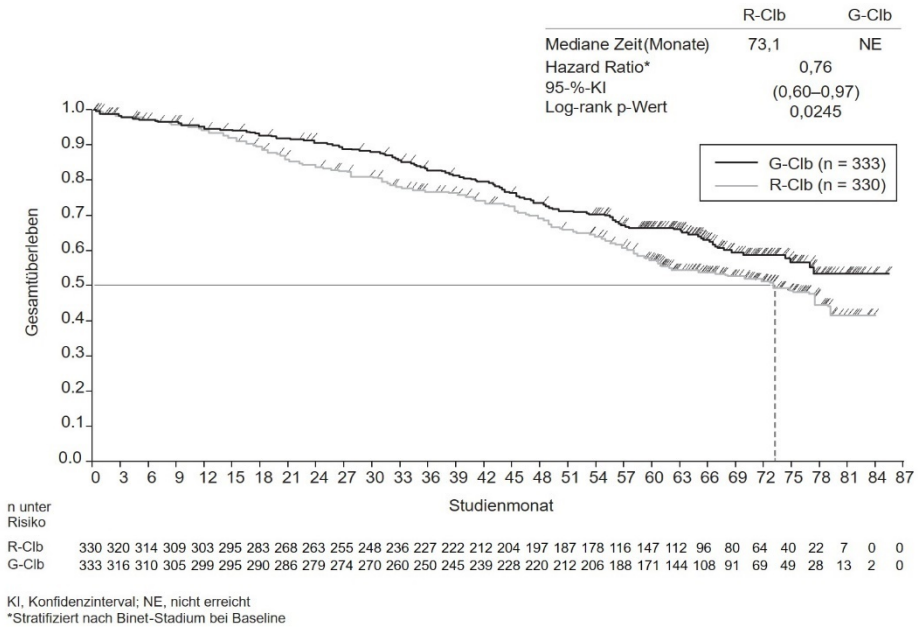
KI, Konfidenzinterval; NE, nicht erreicht
*Stratifiziert nach Binet-Stadium bei Baseline

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des vom Prüfarzt beurteilten PFS, Stufe 2 bei Patienten mit CLL (Studie BO21004/CLL11)



KI, Konfidenzintervall; PFS, Progressionsfreies Überleben

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des OS, Stufe 2 bei Patienten mit CLL (Studie BO21004/CLL11)



KI, Konfidenzinterval; NE, nicht erreicht
*Stratifiziert nach Binet-Stadium bei Baseline

Lebensqualität

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

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

Follikuläres Lymphom

Nicht vorbehandeltes follikuläres Lymphom (Studie BO21223/GALLIUM)

In einer offenen, multizentrischen, randomisierten, klinischen Studie der Phase III (BO21223/GALLIUM) wurden 1 202 Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL Grad 1 – 3a (Stadium II mit Bulky Disease oder Stadium III/IV) ausgewertet. Patienten mit FL Grad 3b waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Gazyvaro (n = 601 Patienten) oder Rituximab (n = 601 Patienten) in Kombination mit Chemotherapie (Bendamustin, CHOP oder CVP), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Gazyvaro oder Rituximab bei Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen.

Gazyvaro wurde als intravenöse Infusion in einer Dosis von 1 000 mg an Tag 1, 8 und 15 in Zyklus 1 sowie an Tag 1 der nachfolgenden Zyklen verabreicht. Insgesamt erhielten die Patienten sechs Zyklen Gazyvaro (alle 28 Tage) in Kombination mit sechs Zyklen Bendamustin bzw. insgesamt acht Zyklen Gazyvaro (alle 21 Tage) in Kombination mit sechs Zyklen CHOP oder acht Zyklen CVP. Gazyvaro wurde vor der Chemotherapie verabreicht. Bendamustin wurde in allen Behandlungszyklen (Zyklus 1 – 6) an Tag 1 und 2 in einer Dosierung von 90 mg/m^2/Tag in Kombination mit Gazyvaro intravenös verabreicht. CHOP und CVP wurden in der Standarddosierung verabreicht. Nach den Zyklen 6 – 8 in Kombination mit Chemotherapie erhielten die Patienten, die auf die Behandlung angesprochen hatten, alle 2 Monate eine Erhaltungstherapie mit Gazyvaro bis zur Krankheitsprogression oder für bis zu 2 Jahre.

Die demographischen Daten und Ausgangscharakteristika der Patientenpopulation waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen; das mediane Alter betrug 59 Jahre, 81 % waren Kaukasier, 53 % weiblich, 79 % hatten einen FLIPI-Score von ≥ 2 und 7 % eine Erkrankung in Stadium II (Bulky Disease), 35 % in Stadium III und 57 % in Stadium IV, 44 % hatten eine große Tumormasse (> 7 cm), bei 34 % lag zu Beginn mindestens ein B-Symptom vor und 97 % hatten zu Beginn einen ECOG-Performance-Status von 0 – 1. Als Chemotherapie erhielten 57 % der Patienten Bendamustin, 33 % CHOP und 10 % CVP.

Die Wirksamkeitsergebnisse für die Patienten mit nicht vorbehandeltem FL sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (PFS) sind in Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 14: Zusammenfassung der Wirksamkeit bei Patienten mit nicht vorbehandeltem FL aus Studie BO21223/GALLIUM

	Rituximab + Chemotherapie gefolgt von Rituximab Erhaltungstherapie n = 601	Gazyvaro + Chemotherapie gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie n = 601
Primärer Endpunkt		
Prüfarzt-bewertetes PFS[§] (PFS-INV) Primäranalyse		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	144 (24,0 %)	101 (16,8 %)
HR [95-%-KI]	0,66 [0,51; 0,85]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert*)	0,0012	
3-Jahres-PFS-Schätzwert [%]	73,3	80,0
[95-%-KI]	[68,8; 77,2]	[75,9; 83,6]
PFS-INV Endauswertung[§§]		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	244 (40,6 %)	206 (34,3 %)
HR [95-%-KI]	0,77 [0,64; 0,93]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert*)	0,0055	
3-Jahres-PFS-Schätzwert [%]	75,5	82,4
[95-%-KI]	[71,8; 78,9]	[79,0; 85,3]
7-Jahres-PFS-Schätzwert [%]	55,7	63,4
[95-%-KI]	[51,3; 59,9]	[59,0; 67,4]
Wichtige Endpunkte		
IRC-bewertetes PFS (PFS-IRC) Primäranalyse		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	125 (20,8 %)	93 (15,5 %)
HR [95-%-KI]	0,71 [0,54; 0,93]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert*)	0,0138	
Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie[#] Primäranalyse		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	111 (18,5 %)	80 (13,3 %)
HR [95-%-KI]	0,68 [0,51; 0,91]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert*)	0,0094	
Gesamtüberleben[#] Primäranalyse		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	46 (7,7 %)	35 (5,8 %)
HR [95-%-KI]	0,75 [0,49; 1,17] [¶]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert*)	0,21[¶]	
Gesamtüberleben Endauswertung[§§]		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	86 (14,3 %)	76 (12,6 %)
HR [95-%-KI]	0,86 [0,63; 1,18]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert*)	0,36	
Gesamtansprechrate am Ende der Induktion[‡] (INV-bewertet, CT) [#] Primäranalyse**		
Responder (%) (CR, PR)	522 (86,9 %)	532 (88,5 %)
Differenz der Ansprechrate (%) [95-%-KI]	1,7 % [-2,1 %; 5,5 %]	
p-Wert (Cochran-Mantel-Haenszel-Test)	0,33	
Vollständiges Ansprechen (CR)	143 (23,8 %)	117 (19,5 %)
Partielles Ansprechen (PR)	379 (63,1 %)	415 (69,1 %)

IRC: Unabhängiges Prüfkomitee; PFS: progressionsfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

* Stratifizierungsfaktoren waren Chemotherapieregime, FLIPI-Risikogruppe für follikuläres Lymphom, geographische Region

[§] Signifikanzniveau bei dieser Zwischenanalyse/Primäranalyse zur Wirksamkeit: 0,012, Datenschnitt 31. Januar 2016, mediane Beobachtungszeit 34/35 Monate

[§§] Endauswertung, Datenschnitt 30. Juli 2021, mediane Beobachtungszeit 94 Monate

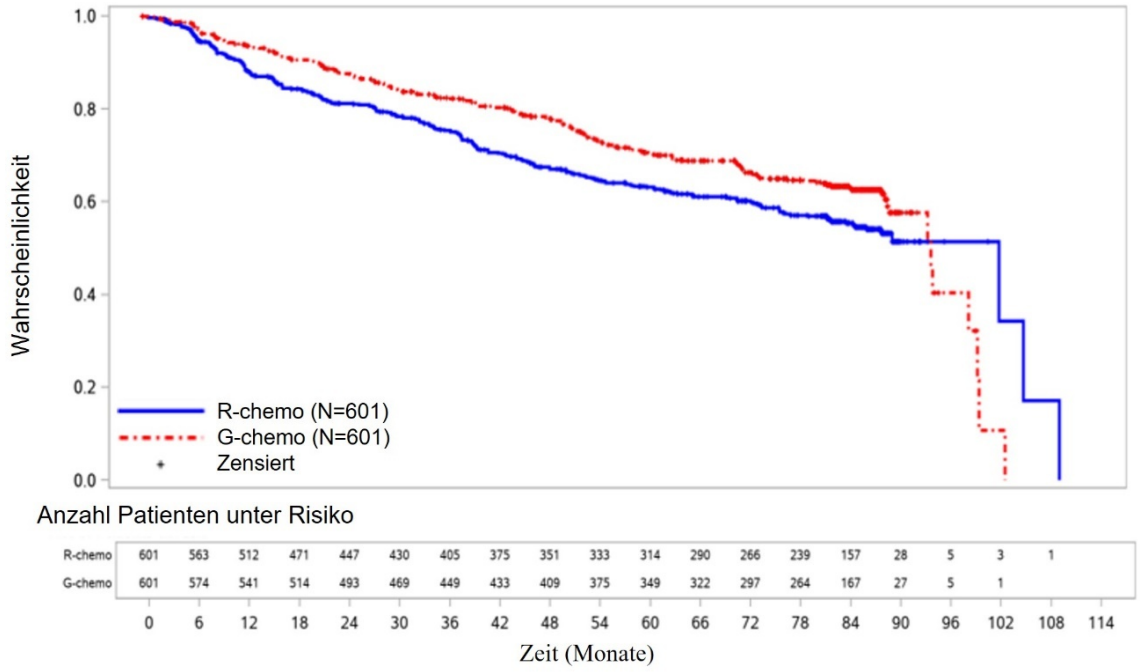
[¶] Datenlage noch nicht aussagekräftig. Median zum Zeitpunkt der Analyse nicht erreicht

[#] nicht adjustiert für multiples Testen.

** Bestimmt nach den modifizierten Cheson-Kriterien von 2007

[‡] Ende der Induktion = Ende der Induktionsphase, schließt die Mono-Erhaltungstherapie nicht mit ein

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des INV-bewerteten progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit nicht vorbehandeltem FL (Studie BO21223/GALLIUM), Endauswertung*



R-Chemo: Rituximab plus Chemotherapie, G-Chemo: Gazyvaro plus Chemotherapie, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall *Endauswertung, Stichtag 30. Juli 2021, mediane Beobachtungszeit 94 Monate

Ergebnisse der Subgruppen-Analysen

Die Ergebnisse der Subgruppen-Analysen (nicht adjustiert für multiples Testen) stimmten im Allgemeinen mit den Ergebnissen überein, die in der FL-Population beobachtet wurden, und stützen die Robustheit des Gesamtergebnisses (Primäranalyse, Stichtag 31. Januar 2016). Die ausgewerteten Subgruppen umfassten IPI, FLIPI, Bulky Disease, B-Symptome bei Studienbeginn, Ann-Arbor-Stadium und ECOG-Performance-Status bei Studienbeginn. Bei Patienten mit FLIPI-Score 0 - 1 (niedriges Risiko) konnte kein Unterschied zwischen Gazyvaro plus Chemotherapie und Rituximab plus Chemotherapie festgestellt werden (Prüfarzt-bewertetes PFS HR 1,17 (95-%-KI 0,63; 2,19; 40 PFS-Ereignisse). Diese Subgruppe machte 21 % (253/1 202) der FL ITT-Population aus und wies 16,3 % der PFS-Ereignisse (40/245) auf. Zudem stimmten exploratorische Subgruppen-Analysen des PFS bei den verschiedenen Chemotherapieregimen (Bendamustin, CHOP und CVP) mit den Ergebnissen überein, die in der mit Gazyvaro plus Chemotherapie behandelten Population festgestellt wurden. Für die nach Chemotherapie-Subgruppe aufgeschlüsselten HR ergaben sich folgende Werte; CHOP (n = 398): HR 0,77 (95-%-KI: 0,50; 1,20), CVP (n = 118): HR 0,63 (95-%-KI: 0,32; 1,21) und Bendamustin (n = 686): HR 0,61 (95-%-KI: 0,43; 0,86).

Ergebnisse aus Patientenbefragungen

Basierend auf dem FACT-Lym-Fragebogen, der während der Behandlung und den Nachbeobachtungsphasen erhoben wurde, zeigten sich bei den Patienten in beiden Behandlungsarmen klinisch bedeutsame Verbesserungen lymphombedingter Symptome, definiert als Verbesserung in der Lymphom-Subskala um ≥ 3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert, als Anstieg des FACT-Lym-TOI um ≥ 6 Punkte gegenüber dem Ausgangswert und als Anstieg des FACT-Lym-Gesamtscores um ≥ 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Die EQ-5D-Utility-Scores waren zu Studienbeginn, während der Behandlung und in der Nachbeobachtungszeit vergleichbar. Die Messinstrumente für HRQOL und Gesundheitszustand zeigten somit keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Ergebnisse aus Patientenbefragungen mit Vorsicht zu interpretieren.

Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden (Studie GAO4753g/GADOLIN)

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

lär versus nicht-follikulär), Art der Refraktärität gegenüber Rituximab (refraktär nach vorangegangener Monotherapie mit Rituximab oder nach Rituximab in Kombination mit Chemotherapie) und der Anzahl vorangegangener Therapien (≤ 2 versus > 2) stratifiziert.

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

Gazyvaro wurde als intravenöse Infusion mit einer Dosis von 1 000 mg an Tag 1, 8 und 15 in Zyklus 1 verabreicht, an Tag 1 der Zyklen 2 – 6 sowie bei Patienten, die keine Krankheitsprogression hatten, einmal alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintrat). Bendamustin wurde in allen Behandlungszyklen (Zyklen 1 – 6) an Tag 1 und 2 intravenös verabreicht in einer Dosierung von 90 mg/m^2/Tag, wenn es in Kombination mit Gazyvaro verabreicht wurde bzw. in einer Dosierung von 120 mg/m^2/Tag, wenn es allein verabreicht wurde. Patienten, die mit G + B behandelt wurden, erhielten 79,4 % alle sechs Behandlungszyklen verglichen mit 66,7 % der Patienten im Bendamustin-Arm.

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

Die Mehrheit der Patienten in Studie GAO4753g hatte ein FL (81,1 %). Wirksamkeitsergebnisse der Primäranalyse in der Population mit FL sind in Tabelle 15 und in den Abbildungen 6 und 8 dargestellt. 11,6 % der Patienten hatten ein Marginalzonen-Lymphom (MZL) und 7,1 % ein kleinzelliges lymphatisches Lymphom (SLL). In der Population ohne FL betrug die HR für IRC-bewertete PFS 0,94 (95-%-KI: 0,49; 1,90). Es konnten keine endgültigen Schlussfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit in den MZL- und SLL-Subpopulationen gezogen werden.

Zum Zeitpunkt der Endauswertung betrug die mediane Beobachtungszeit der FL-Patienten im Behandlungsarm B 45,9 Monate (Bereich: 0 – 100,9 Monate) und diejenige der Patienten im G + B-Arm 57,3 Monate (Bereich: 0,4 – 97,6 Monate). Dies entspricht einer zusätzlichen medianen Nachbeobachtung von 25,6 Monaten (Arm B) bzw. 35,2 Monaten (Arm G + B) seit der Primäranalyse. In der Endauswertung wurden nur Prüfarzt-bewertete Endpunkte erfasst, da die IRC-Bewertungen nicht fortgeführt wurden. Die Prüfarzt-bewerteten Wirksamkeitsergebnisse stimmten insgesamt mit den Befunden der Primäranalyse überein. Das Gesamtüberleben (OS) war bei Patienten mit FL bei längerer Nachbeobachtung stabil (siehe Abbildung 7); das HR für das Risiko zu versterben betrug 0,71 (95-%-KI: 0,51; 0,98).

Tabelle 15: Zusammenfassung der primären Wirksamkeitsanalyse bei Patienten mit FL[#] aus der Studie GAO4753g/GADOLIN

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

	Bendamustin n = 166	Gazyvaro + Bendamustin gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie n = 155
	Mediane Beobachtungszeit: 20 Monate	Mediane Beobachtungszeit: 22 Monate
Mediane Dauer (Monate) der DOR (95-%-KI)	11,9 (8,8; 13,6)	NE (25,4,-)
HR (95-%-KI)	0,36 (0,24; 0,54)	
Gesamtüberleben (noch nicht aussagekräftig)		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	36 (21,7 %)	25 (16,1 %)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	NE	NE
HR (95-%-KI)	0,71 (0,43; 1,19)	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert*)	0,1976	

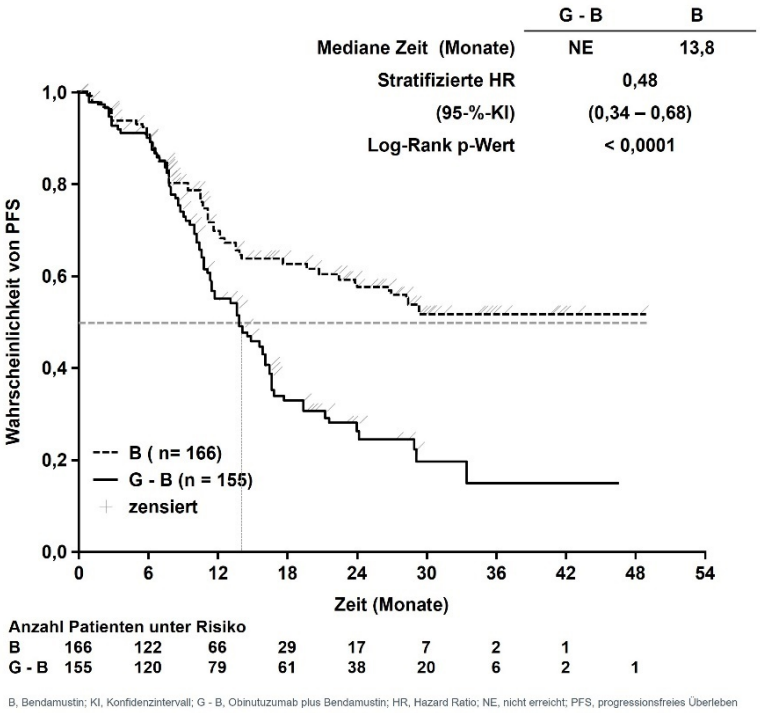
IRC: *Independent Review Committee* (Unabhängiges Prüfkomitee); PFS: progressionsfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, NE: nicht erreicht

[#] Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden

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

§ Bestes Ansprechen innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn

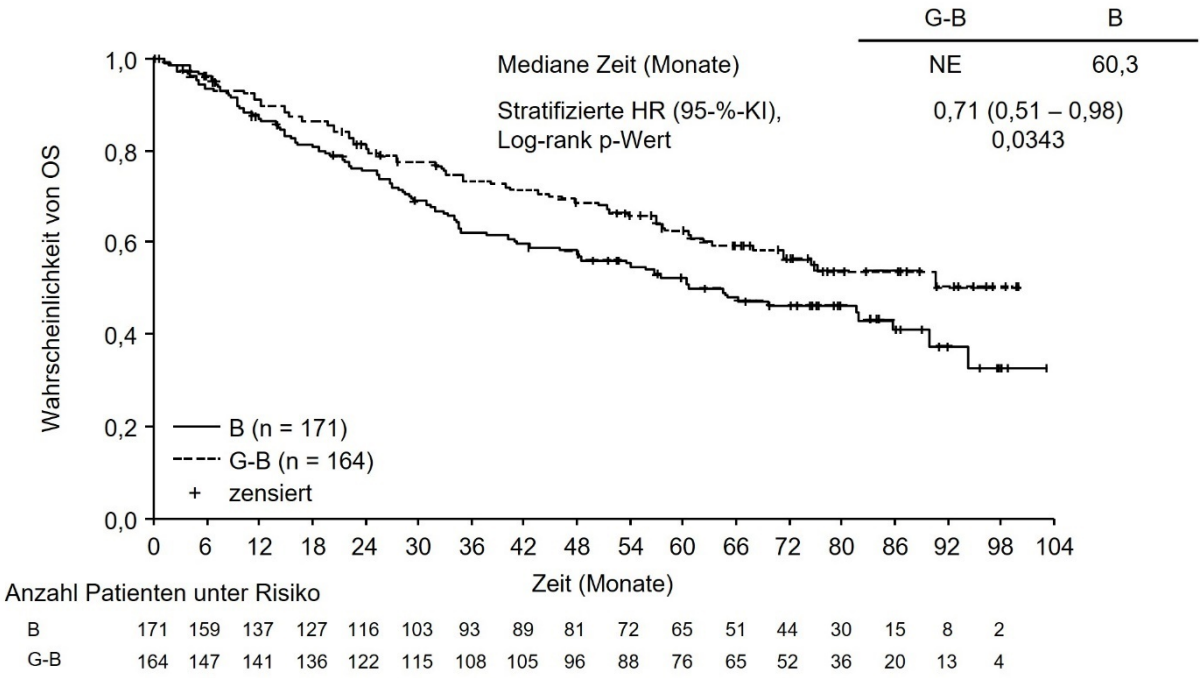
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des IRC-bewerteten PFS bei Patienten mit FL [#] (Studie GAO4753g/GADOLIN)



B, Bendamustin; KI, Konfidenzintervall; G - B, Obinutuzumab plus Bendamustin; HR, Hazard Ratio; NE, nicht erreicht; PFS, progressionsfreies Überleben

[#] Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bei Patienten mit FL zum Zeitpunkt der Endauswertung (Studie GAO4753g/GADOLIN)

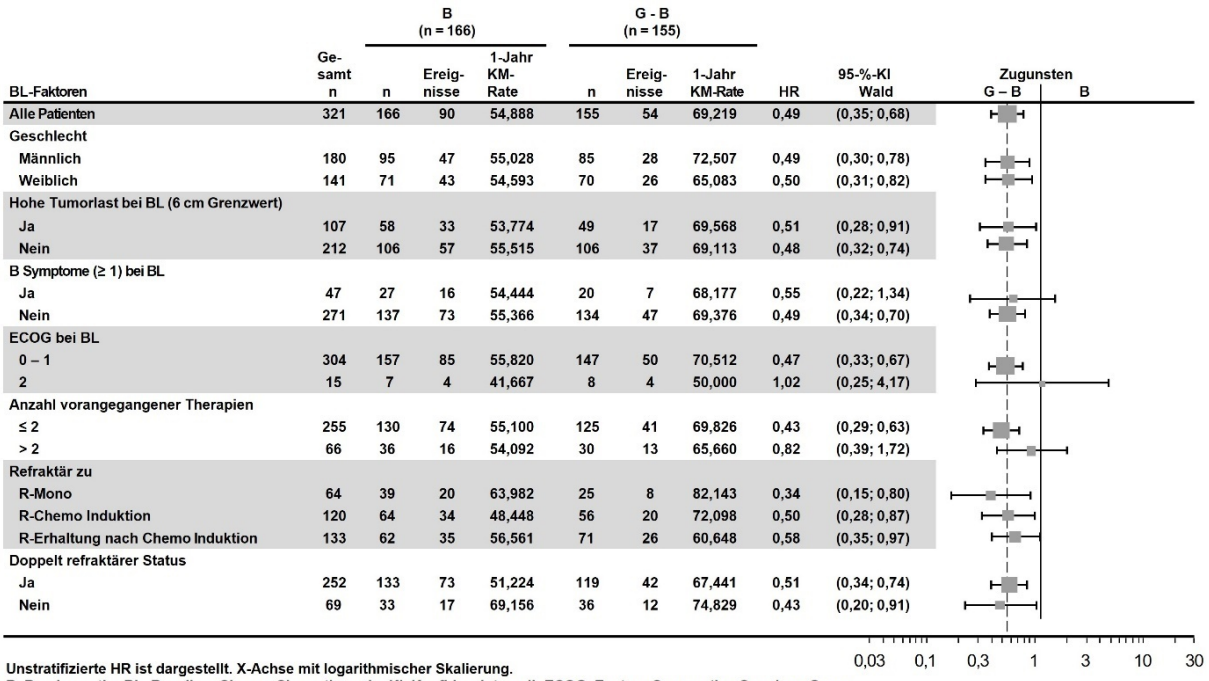


B, Bendamustin; G-B, Obinutuzumab plus Bendamustin; HR, Hazard Ratio; NE, nicht erreicht; OS, Gesamtüberleben

Ergebnisse der Subgruppen-Analysen

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

Abbildung 8: IRC-bewertetes PFS nach Patienten-Subgruppe bei FL *[#] (Studie GAO4753g/GADOLIN)



Unstratifizierte HR ist dargestellt. X-Achse mit logarithmischer Skalierung.
B, Bendamustin; BL, Baseline; Chemo, Chemotherapie; KI, Konfidenzintervall; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group;
G - B, Obinutuzumab plus Bendamustin; HR, Hazard Ratio; KM, Kaplan-Meier; R-Chemo, Rituximab plus Chemotherapie;
R-Erhaltung, Rituximab Erhaltungstherapie; R-Mono, Rituximab Monotherapie

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

[#] Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden

Studie zu Kurzinfusionen MO40597 (GAZELLE)

Die Sicherheit von Kurzinfusionen (ca. 90 Minuten) von Obinutuzumab in Kombination mit einer CHOP-, CVP- oder Bendamustin-Chemotherapie wurde in einer multizentrischen, offenen, einarmigen Studie bei 113 Patienten mit zuvor unbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom untersucht (Studie MO40597/GAZELLE).
Die Patienten erhielten den ersten Zyklus Obinutuzumab mit der Standard-Infusionsrate an Tag 1, 8 und 15 von Zyklus 1. Patienten, bei denen während des ersten Zyklus keine IRRs von Grad ≥ 3 auftraten, erhielten ab Zyklus 2 Kurzinfusionen.
Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten, bei denen eine IRR von Grad ≥ 3 in Verbindung mit einer Kurzinfusion während Zyklus 2 auftrat, unter den Patienten, die zuvor während Zyklus 1 drei Verabreichungen von Obinutuzumab mit der Standardinfusionsrate erhalten hatten, ohne dass IRRs von Grad ≥ 3 aufgetreten war.
Bei den Patienten, die während Zyklus 2 Kurzinfusionen erhielten, wurden keine IRR von Grad ≥ 3 beobachtet. Nach Zyklus 2 trat nur bei einem Patienten eine IRR von Grad 3 auf (Hypertonie in Zyklus 5). Siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen.

Ergebnisse aus Patientenbefragungen

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

Lupusnephritis

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase III (CA41705/REGENCY) wurde bei Patienten mit Lupusnephritis der Klasse III oder IV nach ISN/RPS 2003 mit oder ohne begleitende Klasse V durchgeführt, die mit einer Standardtherapie bestehend aus Mycophenolatmofetil (MMF) und Corticosteroiden behandelt wurden.

Die Patienten hatten eine aktive oder aktive/chronische proliferative LN der Klasse III oder IV nach ISN/RPS 2003 mit oder ohne begleitende Klasse V, die mittels Nierenbiopsie bestimmt wurde, aktuelle oder frühere positive antinukleäre Antikörper (ANA), ein Protein-Kreatinin-Verhältnis im Urin (UPCR, *urine protein-to-creatinine ratio*) von ≥ 1 g/g und hatten während der 6 Monate vor dem Screening oder während des Screenings mindestens eine Dosis Methylprednisolon i.v. als Puls-Therapie (≥ 250 mg) oder eine gleichwertige Behandlung der LN erhalten.

Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) < 30 ml/min/1,73 m^2, dialysepflichtige oder transplantationspflichtige Patienten, Patienten mit Sklerose in > 50 % der Glomeruli mittels Nierenbiopsie, mit rasch fortschreitender Glomerulonephritis, Anzeichen einer aktiven Infektion, Erhalt einer Anti-CD20-Therapie < 9 Monate vor oder während des Screenings oder Behandlung mit Cyclophosphamid, Tacrolimus, Ciclosporin oder Voclosporin innerhalb von 2 Monaten vor oder während des Screenings waren ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 271 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Gazyvaro 1 000 mg oder Placebo intravenös, kombiniert mit MMF 2 – 2,5 g/Tag und einer ausschleichenden Corticosteroidtherapie, zu erhalten, und über 76 Wochen ausgewertet. Patienten, die in den Behandlungsarm mit Gazyvaro randomisiert wurden, wurden nochmals im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Gazyvaro 1 000 mg i.v. an Tag 1, in Woche 2, 24, 26, 50 und 52 (Arm 1) oder Gazyvaro 1 000 mg i.v. an Tag 1, in Woche 2, 24, 26 und 52 (Arm 2). Die Gesamtheit der Wirksamkeitsdaten zu Gazyvaro aus beiden Behandlungsarmen ist in Tabelle 16 dargestellt.

Alle Patienten erhielten Prednison 0,5 mg/kg/Tag oral (maximal 60 mg/Tag) und blieben bei dieser Dosis bis Woche 2. Ab Tag 15 wurde Prednison ausgeschlichen, um bis Woche 24 eine Zieldosis von 5 mg/Tag zu erreichen. Prednison wurde in einer niedrigen Dosis (5 mg/Tag) von Woche 24 bis Woche 80 aufrechterhalten.

Das mediane Alter der Patienten betrug 31 Jahre, 84,5 % waren weiblich, 57,6 % waren hispanoamerikanischer oder lateinamerikanischer Abstammung, 47,6 % waren Weiße, 14,8 % waren Farbige oder Afroamerikaner. Die Verteilung nach Nierenbiopsieklasse betrug 39,5 % mit Klasse III, 60,5 % mit Klasse IV und 31,4 % mit begleitender Klasse V. Die mittlere (SD) eGFR zu Studienbeginn betrug 102,3 (± 30,8) ml/min/1,73 m^2. Der mittlere UPCR-Wert (SD) zu Studienbeginn betrug 3,34 (± 2,87) mg/mg, wobei 42,2 % der Patienten zu Studienbeginn einen UPCR-Wert ≥ 3 mg/mg aufwiesen. Zu Beginn der Studie wiesen 17 % der Patienten eine leichte (eGFR 60–<90 ml/min/1,73 m²) und 11,4 % eine mittelschwere (eGFR 30 – <60 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung auf.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die in Woche 76 ein vollständiges renales Ansprechen (CRR, *complete renal response*) erreichten, definiert als Erfüllung aller folgenden Kriterien: UPCR < 0,5 g/g; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 85 % des Ausgangswerts, berechnet anhand der Gleichung der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) aus dem Jahr 2009; ohne Auftreten der folgenden interkurrenten Ereignisse: Rescue-Therapie, Therapieversagen, Tod oder vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie.

Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehörten: Anteil der Patienten, die bis Woche 76 ein CRR mit erfolgreichem Prednison-Ausschleichen erreichten, Anteil der Patienten, die bis Woche 76 ein proteinurisches Ansprechen erreichten, und Anteil der Patienten, bei denen bis Woche 76 Tod oder renale Ereignisse auftraten.

Ergebnisse

Der Anteil der Patienten mit Lupusnephritis, die in Woche 76 ein CRR erreichten, war signifikant größer (46,4 %) bei Patienten, die mit Gazyvaro in Kombination mit einer Standardtherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus Standardtherapie erhielten (33,1 %). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Erwachsenen mit Lupusnephritis (REGENCY/CA41705)

	Placebo + Standardtherapie[^] (n = 136)	Gazyvaro + Standardtherapie[^] (n = 135)
Primärer Endpunkt		
CRR in Woche 76 (%)	33,1	46,4
Behandlungsunterschied (95-%-KI)	13,40 (1,95; 24,84)	
p-Wert	0,0232	
Komponenten des CRR:		
UPCR < 0,5	49 (36,0 %)	64 (47,4 %)
eGFR ≥ 85 % des Ausgangswertes	103 (75,7 %)	113 (83,7 %)
Kein Auftreten interkurrenter Ereignisse	102 (75,0 %)	120 (88,9 %)
Wichtige sekundäre Endpunkte		
CRR mit erfolgreichem Prednison-Tapering in Woche 76 (%)[*]	30,9	42,7
Behandlungsunterschied (95-%-KI)	11,88 (0,57; 23,18)	
p-Wert	0,0421	
Proteinurisches Ansprechen in Woche 76 (%)[#]	41,9	55,5
Behandlungsunterschied (95-%-KI)	13,68 (2,01; 25,36)	
p-Wert	0,0227	

CRR: vollständiges renales Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; UPCR: Protein-Kreatinin-Verhältnis im Urin; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

[^]Mycophenolatmofetil (MMF) und Corticosteroide

[*]CRR in Woche 76 ohne ein Prednison-Tapering von > 7,5 mg/Tag oder einem Äquivalent von Woche 64 bis Woche 76

[#]UPCR < 0,8 g/g in Woche 76 und kein Auftreten der folgenden interkurrenten Ereignisse: Rescue-Therapie, Therapieversagen, Tod oder vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie

Immunogenität

Die Ergebnisse von Immunogenitätstests können durch verschiedene Faktoren stark beeinflusst werden, einschließlich der Empfindlichkeit und Spezifizität der Tests, der Untersuchungsmethode, der Robustheit des Tests in Bezug auf Mengen von Gazyvaro/Antikörper im Körperkreislauf, der Handhabung der Proben, des Zeitpunkts der Probenahme, der Begleitmedikationen und Grunderkrankungen. Aus diesen Gründen kann der Vergleich der Inzidenz von Antikörpern gegen Gazyvaro mit der Inzidenz von Antikörpern gegen andere Präparate irreführend sein.

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

In der Studie GAO4753g/GADOLIN wurden bei Patienten mit iNHL keine HAHA (humane Anti-Human-Antikörper) nach Studienbeginn beobachtet. In der Studie BO21223/GALLIUM entwickelte 1 von 565 Patienten (0,2 % der Patienten, bei denen eine Erhebung der HAHA nach Studienbeginn erfolgte) nach Beendigung der Induktionstherapie HAHA. Obwohl die klinische Bedeutung von HAHA unbekannt ist, kann eine mögliche Korrelation zwischen HAHA und klinischem Verlauf nicht ausgeschlossen werden.

Bei den mit Gazyvaro behandelten Patienten in den LN-Studien wiesen insgesamt 12 von 200 (6 %) zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studien mindestens eine ADA-positive Probe auf. Sechs Patienten (3 %) wiesen zu Studienbeginn ADA-positive Proben auf. Zwei der 6 Patienten, die zu Studienbeginn ADA-positiv waren, blieben während der gesamten Studien ADA-positiv, einer hatte eine einzige ADA-positive Probe nach Studienbeginn und bei den übrigen 3 Patienten waren alle Proben nach Studienbeginn ADA-negativ. Sechs Patienten (3 %), bei denen die Probe zu Studienbeginn ADA-negativ war, hatten nach Studienbeginn einen positiven ADA-Titer (behandlungsinduzierte ADA).
Bei keinem der 12 Patienten mit positiven ADA-Titern zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlungsphase trat während der Studie eine IRR oder anaphylaktische Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion auf.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Gazyvaro eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit CLL und FL gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Gazyvaro eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in systemischem Lupus erythematodes einschließlich LN gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ein populationspharmakokinetisches (PK) Modell wurde für die Auswertung der PK-Daten bei 469 Patienten mit iNHL, 342 Patienten mit CLL und 130 Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) aus den Studien der Phasen I, II und III, die Obinutuzumab allein oder in Kombination mit Chemotherapie erhielten, entwickelt.

Ein Populations-PK-Modell wurde entwickelt, um die PK-Daten von 196 LN-Patienten aus Phase-II- und Phase-III-Studien zu analysieren, die Obinutuzumab erhielten.

Resorption

Obinutuzumab wird intravenös verabreicht, daher kann die Resorption nicht untersucht werden. Es wurden keine Studien mit anderen Arten der Anwendung durchgeführt. Im populationspharmakokinetischen Modell betrug nach Tag 1 von Zyklus 6 der geschätzte mediane C_{max}-Wert nach intravenöser Verabreichung bei CLL-Patienten 465,7 µg/ml und der AUC(τ)-Wert betrug 8 961 µg•d/ml. Bei Patienten mit iNHL betrug der geschätzte mediane C_{max}-Wert 539,3 µg/ml und der AUC(τ)-Wert betrug 10 956 µg•d/ml. Basierend auf dem Populations-PK-Modell betrug bei LN-Patienten die geschätzte mediane C_{max} im Steady-State 468 µg/ml, und die AUC im Steady-State betrug 8 740 µg•d/ml.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung entsprach das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment (2,98 l bei Patienten mit CLL, 2,97 l bei Patienten mit iNHL und 2,22 l bei Patienten mit LN) etwa dem Serumvolumen, was darauf schließen lässt, dass die Verteilung hauptsächlich auf das Plasma und die interstitielle Flüssigkeit begrenzt ist.

Biotransformation

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

Elimination

Die Clearance von Obinutuzumab betrug bei Patienten mit CLL etwa 0,11 l/Tag und bei Patienten mit iNHL etwa 0,08 l/Tag mit einer medianen Eliminationszeit $t_{½}$ von 26,4 Tagen bei Patienten mit CLL und 36,8 Tagen bei Patienten mit iNHL. Die Elimination von Obinutuzumab erfolgt über zwei parallele Wege, die die Clearance beschreiben: einen linearen Ausscheidungsweg und einen nichtlinearen Ausscheidungsweg, der sich hinsichtlich der Variablen Zeit ändert. Zu Beginn der Behandlung überwiegt der nicht-lineare zeitvariable Weg und stellt daher den wesentlichen Ausscheidungsweg dar. Mit fortschreitender Behandlung lässt der Einfluss dieses Weges nach und der lineare Ausscheidungsweg überwiegt. Dies ist ein Hinweis auf die Zielstruktur-vermittelte Arzneimittel-Disposition (TMDD), bei der die anfänglich zahlreich vorhandenen CD20-Zellen eine schnelle Entfernung von Obinutuzumab aus dem Blutkreislauf bewirken. Sobald die meisten CD20-Zellen einmal an Obinutuzumab gebunden sind, ist auch der Einfluss der TMDD auf die PK minimiert.

Bei LN-Patienten betrug die *Steady-State-Clearance* von Obinutuzumab etwa 0,13 l/Tag mit einer medianen Eliminationszeit $t_{½}$ von 22,4 Tagen. Die Elimination von Obinutuzumab erfolgt über zwei parallele Wege, die die Clearance beschreiben: einen linearen Ausscheidungsweg und einen nichtlinearen Ausscheidungsweg, der sich in Abhängigkeit von der Zeit ändert. Die zeitabhängige Clearance nimmt mit der Zeit mit einem exponentiellen Abklingkoeffizienten ab, der wahrscheinlich mit der CD20-Zielreduktion und der Verbesserung der Proteinurie im Laufe der Zeit zusammenhängt, und mit einem zeitunabhängigen Koeffizienten, der mit den endogenen katabolischen Prozessen von IgG zusammenhängt.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In der populationspharmakokinetischen Analyse wurde das Geschlecht als Kovariate festgestellt, was die Variabilität zwischen Patienten in einem bestimmten Ausmaß erklären kann, mit einer um 22 % höheren *Steady-State-Clearance* (Clss) und ein um 19 % größeres Verteilungsvolumen (V) bei Männern. Die Ergebnisse aus der Populationsanalyse haben jedoch gezeigt, dass die Expositionsunterschiede nicht signifikant sind (geschätzter medianer AUC- und C_{max}-Wert bei Patienten mit CLL von 11 282 µg•d/ml bzw. 578,9 µg/ml bei Frauen und 8 451 µg•d/ml bzw. 432,5 µg/ml bei Männern in Zyklus 6 und AUC- und C_{max}-Wert bei iNHL von 13 172 µg•d/ml und 635,7 µg/ml bei Frauen und 9 769 µg•d/ml bzw. 481,3 µg/ml bei Männern), was darauf hinweist, dass eine geschlechtsspezifische Anpassung der Dosis nicht erforderlich ist.

Ältere Patienten

Chronische lymphatische Leukämie und follikuläres Lymphom
In der populationspharmakokinetischen Analyse wurde festgestellt, dass das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Obinutuzumab hat. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Obinutuzumab zwischen Patienten < 65 Jahre (n = 375), Patienten im Alter von 65 bis 75 Jahren (n = 265) und Patienten > 75 Jahre (n = 171) beobachtet.

Lupusnephritis
Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Obinutuzumab bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

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

Nierenfunktionsstörungen
Chronische lymphatische Leukämie und follikuläres Lymphom
Die populationspharmakokinetische Analyse von Obinutuzumab hat gezeigt, dass die Kreatinin-Clearance keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Obinutuzumab hat. Die Pharmakokinetik von Obinutuzumab bei Patienten mit leicht eingeschränkter Kreatinin-Clearance (CrCl 50 – 89 ml/min, n = 464) oder mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl 30 bis 49 ml/min, n = 106) war mit den Werten von Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl ≥ 90 ml/min, n = 383) vergleichbar. Die pharmakokinetische Datenbasis bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl 15 - 29 ml/min) ist begrenzt (n = 8), deshalb können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Lupusnephritis
Die populationspharmakokinetische Analyse (n = 196) von Obinutuzumab hat gezeigt, dass die Kreatinin-Clearance keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik bei Patienten mit LN hat. Die Pharmakokinetik von Obinutuzumab bei Patienten mit leichter (CrCl 60 - <90 mL/min, n = 45) oder mittelschwerer (CrCl 30 - <60 mL/min, n = 17) Nierenfunktionsstörung war mit den Werten von Patienten mit normaler Nierenfunktion vergleichbar.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde keine formale Pharmakokinetikstudie durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Spezifische tierexperimentelle Studien zur Beurteilung der Wirkung von Obinutuzumab auf die Fruchtbarkeit wurden nicht durchgeführt. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung bei Cynomolgus-Affen hatte Obinutuzumab keine negativen Auswirkungen auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorgane.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der verdünnten Infusionslösung wurde mit einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke in einer Konzentration von 0,4 mg/ml bis 20 mg/ml über 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C mit nachfolgender 48-stündiger Lagerung (einschließlich der Infusionszeit) bei ≤ 30 °C nachgewiesen.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Verdünnung

Gazyvaro sollte von Fachpersonal im Gesundheitswesen unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Durchstechflasche nicht schütteln. Zur Zubereitung von Gazyvaro sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden.

Bei CLL Zyklen 2 – 6, bei FL alle Zyklen und während der LN-Behandlung

40 ml des Konzentrates werden aus der Durchstechflasche entnommen und in Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) oder PVC-freiem Polyolefin, die Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für
Injektionszwecke enthalten, verdünnt.

Nur bei CLL – Zyklus 1

Es wird empfohlen, Beutel in verschiedenen Größen zu verwenden, um zwischen den zwei Infusionsbeuteln für die erste 1 000-mg-Dosis unterscheiden zu können: 100-mg-Dosis für Zyklus 1 an Tag 1 und 900-mg-Dosis für Zyklus 1 an Tag 1 (fortgesetzt) oder Tag 2. Um die zwei Infusionsbeutel vorzubereiten, werden 40 ml des Konzentrates aus der Durchstechflasche entnommen und davon 4 ml in einem 100-ml-Infusionsbeutel aus PVC oder PVC-freiem Polyolefin und die restlichen 36 ml in einem 250-ml-Infusionsbeutel aus PVC oder PVC-freiem Polyolefin, die jeweils Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke enthalten, verdünnt. Jeder Infusionsbeutel ist eindeutig zu kennzeichnen. In Bezug auf die Lagerungsbedingungen der Infusionsbeutel, siehe Abschnitt 6.3.

Tabelle 17: Verdünnung von Gazyvaro (nur CLL)

Tag der Behandlung	Zu verabreichende Dosis von Gazyvaro	Erforderliche Menge Konzentrat von Gazyvaro	Größe des PVC oder PVC-freien Polyolefin-Infusionsbeutels
Zyklus 1 Tag 1	100 mg	4 ml	100 ml
Zyklus 1 Tag 1 (Fortsetzung) oder Tag 2	900 mg	36 ml	250 ml
Zyklus 1 Tag 8 und folgende	1 000 mg	40 ml	250 ml

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

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

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

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

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

Hinweise zur Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/14/937/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juli 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. April 2019

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

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