

癌即瓦注射劑

Gazyva Solution for Infusion

衛部菌疫輸字 第 000973 號

本藥限由醫師使用

版本日期 2024-07-19

特殊警語：B 型肝炎病毒再活化與進行性多發性腦白質病(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; PML)

- B 型肝炎病毒(HBV)再活化，可能發生於接受 CD20 導向細胞溶解抗體(CD20-directed cytolytic antibodies)(包括 Gazyva)治療的病人，在某些案例會導致猛爆性肝炎、肝衰竭與死亡。所有病人在開始 Gazyva 治療前，應先篩檢是否感染 HBV。在 Gazyva 治療期間與之後應監測 HBV 陽性病人。若發生 HBV 再活化，應停用 Gazyva 與其他併用藥物[見警語及注意事項(5.1.1)]。
- 進行性多發性腦白質病(PML)，包括致命的 PML，可能發生於接受 Gazyva 治療的病人[見警語及注意事項(5.1.2)]。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

有效成分：Obinutuzumab

含量：1000 mg/40 mL (25 mg/mL)

1.2 賦形劑

本品賦形劑為 L-histidine/L-histidine hydrochloride monohydrate、trehalose dihydrate、poloxamer 188 及 water for injection。

1.3 劑型

注射液劑。

1.4 藥品外觀

單次用小瓶。

Gazyva為無菌、透明、無色至淡棕色、無防腐劑的濃縮液，供靜脈注射使用。Gazyva以單次使用小瓶含1000 mg (濃度為25 mg/mL)供應。pH值則為6.0。

2 適應症

2.1 慢性淋巴球性白血病

與chlorambucil 併用，適用於先前未曾接受過治療，且具有合併症(comorbidities)而不適合接受含fludarabine治療的CD20陽性慢性淋巴球性白血病(CLL)病人。

2.2 濾泡性淋巴瘤

與化療藥物併用作為誘導治療，並續以本品單藥維持治療，適用於先前未曾接受過治療的濾泡性淋巴瘤(FL)病人。

與bendamustine併用並續以本品單藥維持治療，適用於先前曾接受含rituximab治療無效或復發的濾泡性淋巴瘤(FL)病人。

2.3 前置治療以降低 glofitamab 誘導的細胞激素釋放症候群(CRS)的風險

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 劑量療程建議

- 每次輸注前給予前置藥物(pre-medication)[見用法及用量(3.1.2)]。
- 對於有腫瘤溶解症候群(tumor lysis syndrome, TLS)高風險的病人，應給予預防性之水份補充並給予抗高尿酸血症藥物[見用法及用量(3.1.2)、警語及注意事項(5.1.4)]。
- 僅可經由專用注射管線以靜脈輸注方式給藥[見用法及用量(3.2)]。
- 不可以靜脈推注(push)或灌注(bolus)方式給藥。
- 定期監測血球計數。
- 應於有適當醫療支援能夠處理可能致命的重度輸注反應之環境中，由醫療專業人員進行Gazyva投予[見警語及注意事項(5.1.3)]。

慢性淋巴球性白血病(CLL)

Gazyva每次劑量為1000 mg，以靜脈輸注方式給藥。但第1週期的首次輸注是分第1天(100 mg)及第2天(900 mg)給藥。

表1 對於CLL病人，6個治療週期(每個週期28天)所給予的Gazyva劑量

治療週期的第幾天		Gazyva劑量	輸注速率 (先前輸注時沒有出現輸注反應/過敏) 輸注時若發生輸注相關反應而需要處置者，請見表4
第1週期 (起始劑量)	第1天	100 mg	以 25 mg/hr的速率給藥4小時。不可提高輸注速率。
	第2天	900 mg	以50 mg/hr的速率給藥。 輸注速率可每30分鐘增加50 mg/hr，最高速率為400 mg/hr。 若病人在先前的輸注時曾發生輸注相關反應，則以25 mg/hr的速率開始給藥。輸注速率可每30分鐘最多增加50 mg/hr，最高速率為400 mg/hr。
	第8天	1000 mg	若先前的輸注未發生輸注相關反應且最終輸注速率曾達 ≥ 100 mg/hr，輸注速率可從100 mg/hr開始，之後每30分鐘可增加100 mg/hr，最高速率為400 mg/hr。 若病人在先前的輸注時曾發生輸注相關反應，則以50 mg/hr的速率給藥。輸注速率可每30分鐘增加50 mg/hr，最高速率為400 mg/hr。
	第15天	1000 mg	
第2-6週期	第1天	1000 mg	r。

若遺漏某次排定的Gazyva劑量，應儘速給予該遺漏的劑量，並配合調整給藥時間排程。在適合的情況下，未完成第1週期第1天劑量的病人可繼續接受第1週期第2天的劑量。

濾泡性淋巴瘤(FL)

Gazyva每次劑量為1000 mg，以靜脈輸注方式依表2指示給藥。

先前未曾接受過治療的濾泡性淋巴瘤

對於先前未曾接受過治療的濾泡性淋巴瘤病人，Gazyva應與下列化療藥物併用：

誘導治療：

- 與bendamustine併用6個週期(每個週期28天)，或
- 與CHOP併用6個週期(每個週期21天)並續以Gazyva單藥治療2個額外週期，或
- 與CVP併用8個週期(每個週期21天)。

維持治療：

先前未曾接受過治療的病人若對Gazyva與化療藥物併用達到完全反應(CR)或部分反應(PR)，之後應繼續接受每2個月1000 mg的Gazyva單藥治療作為維持治療直到疾病惡化或最多2年。

復發/治療無效的濾泡性淋巴瘤

對於曾接受rituximab或含rituximab的療程治療後復發或治療無效的濾泡性淋巴瘤病人

，Gazyva應與bendamustine併用6個週期(每個週期28天)。

復發或治療無效的病人若達到完全反應(CR)、部分反應(PR)或疾病穩定(SD)，應繼續接受每2個月1000 mg的Gazyva單藥治療作為維持治療直到疾病惡化或最多2年。

Gazyva治療的第1週期應以標準輸注速率給藥(請見表2)。在第一週期中沒有發生≥第3級輸注相關反應(IRR)的病人，從第2週期開始可能可採短時(約90分鐘)輸注(short duration infusion; SDI)給藥(請見表3)；但亦可繼續以標準輸注速率給藥。

表2 對於FL病人，各個治療週期並續以Gazyva單藥維持治療，所給予的Gazyva劑量

治療週期的第幾天		Gazyva劑量	輸注速率 (先前輸注時沒有出現輸注反應/過敏) 輸注時若發生輸注相關反應而需要處置者，請見表4
第1週期 (起始劑量)	第1天	1000 mg	以 50 mg/hr 的速率給藥。 輸注速率可每 30 分鐘增加 50 mg/hr，最高速率為400 mg/hr。
	第8天	1000 mg	若先前的輸注未發生輸注相關反應或僅發生第1級輸注相關反應，且最終輸注速率曾達≥100 mg/hr，輸注速率可從100 mg/hr開始，之後每30分鐘可增加100 mg/hr，最高速率為400 mg/hr。
	第15天	1000 mg	若病人在先前的輸注時曾發生≥第2級輸注相關反應，則以50 mg/hr的速率給藥。輸注速率可每30分鐘增加50 mg/hr，最高速率為400 mg/hr。
第2-6週期或第2-8週期	第1天	1000 mg	

單藥維持治療	每2個月一次直到疾病惡化或最多2年(依先發生者)	1000 mg	
--------	--------------------------	---------	--

表3 短時輸注(SDI)。對於FL病人，Gazyva的劑量及輸注速率

治療週期的第幾天		Gazyva劑量	輸注速率 輸注時若發生輸注相關反應而需要處置者，請見表4
第2-6週期 或 第2-8週期	第1天	1000 mg	若第1週期末發生≥第3級輸注相關反應：以100 mg/hr的速率給藥30分鐘，接著以900 mg/hr的速率給藥約60分鐘。
單藥維持治療	每2個月一次直到疾病惡化或最多2年(依先發生者)	1000 mg	若在前次短時輸注時出現第1-2級輸注相關反應伴隨持續性症狀或第3級輸注相關反應，應以標準輸注速率給予obinutuzumab (請見表2)。

若遺漏某次排定的Gazyva劑量，應儘速給予該遺漏的劑量；不要等到下次預計給藥的時間才給藥。

若毒性發生在第1週期第8天或第1週期第15天之前且需要延後治療時，這些劑量應在毒性緩解後再給予。在這個情況下，後續的回診及第2週期的開始時間應作調整以因應第1週期的延遲。

若發生在單藥維持治療期間時，後續的劑量應保持在原排定的給藥時間投予。

前置治療以降低 glofitamab 誘導的細胞激素釋放症候群(CRS)的風險

前置治療的建議劑量是單劑1000 mg 的Gazyva 以靜脈輸注給藥，在開始glofitamab的7 天前投予。有關更多資訊，請參考 glofitamab 仿單。

以50 mg/hr的速率給予Gazyva。輸注速率可每 30 分鐘以 50 mg/hr的幅度遞增，最高至 400 mg/hr。

輸注反應的處置

若病人在輸注期間出現任何等級的輸注反應，應依據下列說明調整輸注方式[見警語及注意事項(5.1.3)]：

表4 因應輸注相關反應之輸注速率調整準則

第4級 (危及生)	立即停止輸注，並永久終止Gazyva治療。
--------------	-----------------------

命)	
第3級 (重度)	<ul style="list-style-type: none"> • 中斷輸注並處置其症狀。 <ul style="list-style-type: none"> ◦ 針對在標準輸注速率下發生第3級輸注相關反應的病人，當症狀緩解後，可考慮重新開始輸注，但輸注速率不可高於先前速率(輸注相關反應發生時的速率)的一半。若病人未出現任何進一步的輸注反應症狀，可採用適合該治療週期劑量的增幅與間隔，繼續提高輸注速率(CLL請見表1，FL請見表2)。對於接受 Gazyva 作為 glofitamab 前置治療的病人，可以每 30 分鐘 50mg/hr 的遞增幅度恢復至最高速率 400 mg/hr。 ◦ 對於在短時輸注時發生第 3 級輸注相關反應的 FL病人，當症狀緩解後，可考慮重新開始輸注，但輸注速率不可高於先前速率(輸注相關反應發生時的速率)的一半且不可超過400 mg/hr。如果病人能夠在沒有進一步第3 級輸注相關反應的情況下完成輸注，則下一次輸注應以標準速率進行。 • 若病人於再度嘗試用藥時發生第3級輸注相關症狀，則永久終止治療。 <ul style="list-style-type: none"> ◦ 僅限於CLL病人，第1天輸注速率可在1小時後回復至25 mg/hr，但不可再提高。
第1-2級 (輕度至中度)	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 降低輸注速率或中斷輸注，並治療其症狀。 ◦ 當症狀緩解後，可持續或再度進行輸注。若病人未出現任何進一步的輸注反應症狀，可採用適合該治療週期劑量的增幅與間隔，繼續提高輸注速率(請見表1、2、3)。對於接受 Gazyva 作為 glofitamab 前置治療的病人，可以每 30 分鐘 50mg/hr 的遞增幅度恢復至最高速率 400mg/hr。 ◦ 僅限於CLL病人，第1天輸注速率可在1小時後回復至25 mg/hr，但不可再提高。

3.1.2 前置藥物建議

輸注反應

建議給予前置藥物(表5)以降低發生輸注反應的風險[見警語及注意事項(5.1.3)]。FL 病人建議使用皮質類固醇前置藥物，第一次輸注的CLL病人和接受 Gazyva 作為 glofitamab前置治療的病人必須使用皮質類固醇前置藥物。

靜脈輸注Gazyva期間可能發生低血壓。在每次輸注Gazyva前12小時、輸注期間以及給藥後第1小時內，應考慮暫停降血壓治療[見警語及注意事項(5.1.3)]。

腫瘤溶解症候群(tumor lysis syndrome, TLS)

對於腫瘤負荷較高(high tumor burden)、循環絕對淋巴球計數較高(超過 $25 \times 10^9/L$)或腎功能不全的病人，被認為有TLS的風險並應接受預防療法。在開始Gazyva治療前先給予抗高尿酸血症藥物(如：allopurinol或rasburicase)，並確保補充足夠水份。若需要的話，應在每次後續Gazyva輸注前，持續接受預防療法[見警語及注意事項(5.1.4)]。

表5 降低Gazyva輸注相關反應(IRR)之前置藥物

適應症/治療的第幾天/週期	需要給予前置藥物的病人	前置藥物	給藥方式
---------------	-------------	------	------

第1週期： CLL病人 第1天、第2天 FL病人 第1天	所有病人	靜脈注射葡萄糖皮質素(glu cocorticoid)：20 mg dexa methasone或80 mg meth ylprednisolone ^{1, 2}	至少在Gaz yva靜脈輸 注前1小時 完成給藥
		650-1000 mg acetaminop hen	至少在Gaz yva靜脈輸 注前30分鐘 給藥
		抗組織胺(如：50 mg diph enhydramine)	
所有後續輸注： CLL和FL	所有病人	650-1000 mg acetaminop hen	至少在Gaz yva靜脈輸 注前30分鐘 給藥
		病人於先前的輸注中曾 出現輸注相關反應(第1-2 級)	650-1000 mg acetaminop hen 抗組織胺(如：50 mg diph enhydramine)
	病人於先前的輸注中曾 出現第3級輸注相關反應 或病人下次治療前的淋 巴球數目>25 x 10 ⁹ /L	靜脈注射葡萄糖皮質素：20 mg dexamethasone或80 mg methylprednisolone ¹	至少在Gaz yva靜脈輸 注前1小時 完成給藥
		650-1000 mg acetaminop hen	至少在Gaz yva靜脈輸 注前30分鐘 給藥
		抗組織胺(如：50 mg diph enhydramine)	
	前置治療以降低 glo fitamab 誘導的細 胞激素釋放症候群(CRS)的風險	所有病人	靜脈注射皮質類固醇 ^{1, 3}
口服止痛劑/解熱劑 ⁴			至少在Gaz yva 靜脈輸 注前30 分 鐘給藥
抗組織胺藥物 ⁵			

1 因為hydrocortisone無法有效降低輸注反應的發生率，故不建議使用。

2 如果Gazyva輸注當天也有給予含有皮質類固醇(corticosteroid)的化療藥物時，該皮質類固醇若能以口服投藥並至少在Gazyva輸注前60分鐘投予，則不需要前置藥物之靜脈注射皮質類固醇。

3 100 mg IV prednisone/prednisolone或20 mg IV dexamethasone 或80 mg IV methylprednisolone。

4 如1000 mg acetaminophen/paracetamol

5 如50 mg diphenhydramine

3.1.3 抗微生物之預防措施

強烈建議有第3-4級嗜中性白血球減少症(neutropenia)且持續超過1個星期的病人在緩解為第1或2級嗜中性白血球減少症之前接受抗微生物預防療法。應考慮給予抗病毒與抗黴菌預防療法。

3.1.4 因毒性而中斷治療

若病人出現感染、第3或第4級血球減少症(cytopenia)或 \geq 第2級非血液性毒性，應考慮中斷治療。

3.2 調製方式

製備及給藥

製備

以無菌技術製備輸注用溶液，步驟如下：

- 給藥前目視檢查是否有任何顆粒物質與變色。
- 使用無菌針頭和針筒配製Gazyva。
- 注入含有0.9%氯化鈉的聚氯乙烯(PVC)或非聚氯乙烯的聚烯烴材質(non-PVC polyolefin)之輸注袋內稀釋。請勿使用其他稀釋液，如：葡萄糖(5%)。

慢性淋巴球性白血病(CLL)

- 製備第1週期第1天(100 mg)與第2天(900 mg)之輸注溶液：
 - 自小瓶中抽取40 mL的Gazyva溶液。
 - 將4 mL (100 mg)的Gazyva注入含有100 mL 0.9%氯化鈉的輸注袋稀釋後立即給藥。
 - 同時，將剩餘的36 mL (900 mg) Gazyva注入含有250 mL 0.9%氯化鈉的輸注袋稀釋，供第2天使用，並保存於2°C至8°C至多24小時。當讓含稀釋液之輸注袋達到室溫後，則立即使用。
 - 清楚標示每個輸注袋。
- 製備第1週期第8天與第15天，及第2-6週期第1天之輸注溶液：
 - 自小瓶中抽取40 mL的Gazyva溶液。
 - 將40 mL (1000 mg)的Gazyva注入含有250 mL 0.9%氯化鈉的輸注袋稀釋。

濾泡性淋巴瘤(FL)

- 製備輸注溶液：
 - 自小瓶中抽取40 mL的Gazyva溶液。
 - 將40 mL (1000 mg)的Gazyva注入含有250 mL 0.9%氯化鈉的輸注袋稀釋。

作為前置治療以降低 glofitamab 誘導的細胞激素釋放症候群(CRS)的風險

- 自小瓶中抽取 40 mL Gazyva 濃縮液，在聚氯乙烯(PVC) 或非聚氯乙烯的聚烯烴(non-PVC polyolefin)的輸注袋內稀釋，該輸注袋中內含無菌、無熱原的 0.9% 氯化鈉溶液。
- 輕輕反轉以混合稀釋溶液。不可搖晃或冷凍。
- 以微生物學上的穩定性而言，稀釋後的Gazyva輸注液應立即使用，並在適當的無菌條件下進行稀釋。如果沒有立即使用，該溶液可放在冰箱內，以2°C至8°C的溫度儲存至多24小時。
- 本藥品可在最終濃度介於0.4 mg/mL至4 mg/mL之間給藥。

給藥

- 僅能經由靜脈輸注給藥。
- 不可以靜脈推注(push)或灌注(bolus)方式給藥。

- Gazyva不可與其他藥物混合。
- Gazyva與聚氯乙烯(PVC)或非聚氯乙烯的聚烯烴材質(non-PVC polyolefin)輸注袋及給藥器材間，沒有觀察到發生不相容之情況[見包裝及儲存 (13.3)]。

4 禁忌

Gazyva禁止使用於已知對obinutuzumab或產品中任何賦形劑有過敏反應的病人。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 B型肝炎病毒再活化

B型肝炎病毒(HBV)再活化，可能發生於接受抗CD20抗體(包括Gazyva)治療的病人，在某些案例會導致猛爆性肝炎、肝衰竭與死亡。HBV再活化曾報告發生於B型肝炎表面抗原(HBsAg)陽性病人，以及HBsAg陰性但B型肝炎核心抗體(anti-HBc)陽性病人。再活化也曾發生於B型肝炎感染似乎已緩解的病人(即：HBsAg陰性、anti-HBc陽性與B型肝炎表面抗體[anti-HBs]陽性)。

HBV再活化的定義為HBV複製量突然增加，即血清HBV DNA濃度快速上升，或先前HBsAg陰性且anti-HBc陽性的病人測得HBsAg。HBV複製再活化後經常會發生肝炎，即轉胺酶濃度升高；在嚴重的病例中，會引起膽紅素濃度升高、肝衰竭與死亡。

所有病人在開始Gazyva治療前，應先檢測HBsAg與anti-HBc以篩檢是否感染HBV。對於顯示有B型肝炎感染(HBsAg陽性[不論抗體狀態]，或HBsAg陰性但anti-HBc陽性)的病人，應諮詢具有處置B型肝炎專業的醫師關於監測與考量HBV抗病毒治療。

Gazyva治療期間與治療後數個月內，應針對顯示目前有或曾患有HBV感染的病人，監測是否出現肝炎或HBV再活化的臨床與實驗室徵象。曾有在完成其他CD20導向細胞溶解抗體療程後，發生HBV再活化的報告。

若病人在接受Gazyva治療時發生HBV再活化，應立即停用Gazyva與任何併用之化學療法，並且進行適當治療。應與具有處置B型肝炎專業的醫師討論，評估病人在HBV再活化獲得緩解後是否重新給予Gazyva。目前關於病人出現HBV再活化後重新給予Gazyva，尚無足夠的安全性資料。

5.1.2 進行性多發性腦白質病

在接受Gazyva治療的病人中，曾觀察到因JC病毒感染而造成可能致命的進行性多發性腦白質病(PML)。若病人有新出現的神經方面表徵或原有的表徵改變，應考慮PML的診斷。評估PML的方法包括(但不限於)會診神經科醫師、進行腦部磁共振造影(MRI)與腰椎穿刺。發生PML的病人應停止Gazyva治療，並考慮停止或減少任何併用的化學療法或免疫抑制治療。

5.1.3 輸注反應

Gazyva會引起重度且危及生命的輸注反應。65%的CLL病人在首次Gazyva 1000 mg輸注時發生反應。38%的惰性非何杰金氏淋巴瘤(iNHL)病人在第1天Gazyva輸注時發生反應。輸注反應也可能在後續輸注時發生。症狀可能包括低血壓、心搏過速、呼吸困難與呼吸道症狀(如：支氣管痙攣、咽喉刺激、喘鳴、喉部水腫)。最常報告的症狀包括噁心、疲倦、頭暈、嘔吐、腹瀉、高血壓、潮紅、頭痛、發燒與寒顫[見副作用/不良反應(8.2.1)]。

給予病人acetaminophen、抗組織胺與葡萄糖皮質素之前置藥物。視需要，對輸注反應進行醫

療處置(如：給予葡萄糖皮質素、腎上腺素、支氣管擴張劑及/或氧氣)。整個輸注期間都應密切監測病人。曾有接受Gazyva治療的24小時內發生輸注反應的報告[見用法及用量(3)]

對於出現任何第4級輸注反應(包括但不限於全身過敏性反應[anaphylaxis]、急性且危及生命的呼吸道症狀或其他危及生命的輸注反應)的病人：停止輸注Gazyva，並終止Gazyva治療。病人若有下列情況，則不應繼續輸注Gazyva：

- 危及生命的急性呼吸道症狀，
- 第4級(即危及生命)輸注相關反應，或
- 第2次發生第3級(延長/復發)輸注相關反應(重新開始第1次輸注之後，或在後續輸注期間)。

若病人原本就有心臟或肺臟疾病，在輸注期間及輸注完畢後的一段期間內應予以嚴密監測。Gazyva靜脈輸注期間有可能發生低血壓。因此，每次輸注Gazyva前12小時、輸注期間及給藥後的1小時內應考慮暫停使用降血壓治療。若病人有急性高血壓危象(hypertensive crisis)的風險，則應評估暫停使用降血壓治療的利益及風險。

有關預防及如何依反應等級處置輸注相關反應，請見用法及用量(3)及表4因應輸注相關反應之輸注速率調整準則。

過敏反應

接受Gazyva治療的病人曾報告有立即發生(如：全身過敏性反應)及延遲發生(如：血清病的過敏反應。若在輸注時或輸注後疑似發生過敏反應(如：症狀通常在初期給藥後出現，且極少在第1次輸注時發生)，應停止輸注並永久停藥。已知對Gazyva過敏的病人，則不可給予Gazyva治療[見禁忌(4)]。過敏和輸注相關反應在臨床上有可能難以分辨。

5.1.4 腫瘤溶解症候群

接受Gazyva的病人曾有報告發生腫瘤溶解症候群(TLS)，包括致命案例。腫瘤負荷較高、循環淋巴球計數較高($>25 \times 10^9/L$)或腎功能不全的病人發生TLS的風險較高，應接受適當的TLS預防措施，即在開始Gazyva輸注前先給予抗高尿酸血症藥物(如：allopurinol或rasburicase)並補充水份[見用法及用量(3.1.2)]。

在Gazyva治療的最初幾天，對被認為有TLS風險的病人應監測實驗室檢驗值。治療TLS時，應依需要修正電解質異常、監測腎功能與液體平衡，並給予包括透析在內的支持性照護。

5.1.5 感染

Gazyva治療期間或之後可能發生嚴重的細菌性、黴菌性與新出現或再活化的病毒性感染。Gazyva曾被報告有致命性感染的案例。不可將Gazyva投予患有活動性感染的病人。病人若有復發性或慢性感染症病史，可能有較高的感染風險。

在FL的研究中，觀察到感染在研究之所有階段(含追蹤期)皆為高發生率，最高出現在單藥維持治療時。在追蹤期時，觀察到於誘導治療時接受Gazyva併用bendamustine病人有較多的第3-5級感染。

5.1.6 嗜中性白血球減少症

Gazyva治療期間曾報告有重度與危及生命的嗜中性白血球減少症，包括嗜中性白血球減少症合併發燒。應定期進行實驗室檢驗，密切監測發生第3至4級嗜中性白血球減少症的病人直到緩解，並預測、評估與治療發生感染的任何症狀或徵象。病人若發生第3或4級的嗜中性白血球減少症，可考慮給予顆粒性白血球生長激素(G-CSF)。

嗜中性白血球減少症也可能延遲發生(發生在治療結束後28天以上)及/或延長時間(持續超過28天)。

發生第3或4級嗜中性白血球減少症可考慮延後給予劑量。強烈建議有重度且持續性(>1個星期)之嗜中性白血球減少症的病人在緩解為第1或2級嗜中性白血球減少症之前接受抗微生物預防療法。應考慮給予抗病毒與抗黴菌預防療法。

5.1.7 血小板減少症

Gazyva併用chlorambucil或bendamustine之治療期間曾報告有重度與危及生命血小板減少症。接受Gazyva治療的CLL病人，也曾在第1週期內報告發生致命的出血事件。

應為所有病人密切監測血小板減少症與出血事件，尤其在第1週期時。對於發生第3或4級血小板減少症的病人，應增加監測血小板計數的頻率直到緩解，並考慮延後給予後續的Gazyva與化療劑量，或降低化療的劑量。血液產品之輸注(即：血小板輸血)有可能需要。應考慮暫停可能提高出血風險的併用藥物(血小板抑制劑、抗凝血劑)，尤其在第1個週期時。

5.1.8 凝血異常，包括瀰漫性血管內凝血(DIC)

接受 obinutuzumab 治療濾泡性淋巴瘤和慢性淋巴球性白血病的病人曾報告有瀰漫性血管內凝血 (DIC)。在大多數案例中，這些事件涉及第一次輸注後血小板和實驗室凝血參數的亞臨床(無症狀)變化，通常在第 8 天以前自然消退。在某些案例中，這些事件與 IRR 和/或 TLS 相關。尚未確立 DIC 的特定基期風險因子[見副作用/不良反應(8.2.1)]。

5.1.9 預防接種

目前尚未研究Gazyva治療期間或之後接種活毒疫苗或減毒疫苗的安全性與療效。治療期間及B細胞回復正常值以前，不建議接種活毒疫苗。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

根據動物研究與藥品的作用機轉，Gazyva有可能引起胎兒B細胞耗竭[見藥理特性 (10.1)]。沒有Gazyva用於懷孕婦女的資料來得知與藥品相關的風險，單株抗體會通過胎盤。在動物生殖研究中，懷孕食蟹猴從懷孕第20天起每週靜脈注射obinutuzumab直到分娩(包含器官生成期)，其暴露量為人類每月投予1000 mg臨床劑量所得之暴露量的2.4倍，曾發生伺機性感染與免疫複合體媒介的過敏反應。於猴子並未觀察到胚胎毒性或致畸胎作用[見資料]。當處方Gazyva給懷孕婦女時，應考量對胎兒的潛在風險。

尚未知道本品適用族群之重大天生缺陷與流產的背景風險，不過，美國一般族群之重大天生缺陷的背景風險估計為2%-4%，而臨床上已認定懷孕但流產的背景風險估計為15%-20%。

臨床考量

胎兒/新生兒的不良反應

Gazyva有可能引起胎兒B細胞耗竭[見資料]。曾於子宮中暴露於Gazyva的新生兒與嬰兒，在其B細胞數值回復正常前，應避免接種活毒疫苗[見警語及注意事項(5.1.9)、藥理特性 (10.2)]。

資料

動物試驗資料

在一項出生前與出生後的發育研究中，懷孕食蟹猴自懷孕第20天至分娩(包含器官生成期)，每週

接受靜脈注射obinutuzumab 25或50 mg/kg。最高劑量產生的暴露量(AUC)相當於CLL病人使用仿單建議劑量時暴露量的2.4倍。動物中並未觀察到胚胎毒性或致畸胎作用。曾於母獸觀察到二次伺機性感染、免疫複合體媒介的過敏反應或兩者同時發生。在產後第28天第一次測量時，後代體內有測得obinutuzumab，其濃度在同一天的母體血清濃度範圍內，且B細胞完全耗竭。在出生後6個月後，B細胞計數回歸正常值且免疫功能恢復。

從懷孕第20天起每週靜脈注射obinutuzumab直到分娩的授乳食蟹猴，生產後第28天的乳汁有測得obinutuzumab。在注射25與50 mg/kg組中，乳汁中的濃度分別約為0.04%與0.13%的母體血清濃度。

6.2 哺乳

風險摘要

有關Gazyva是否會在人類乳汁出現、其對以母乳餵養之嬰兒的影響或對乳汁製造的影響，目前尚無資料。不過，授乳食蟹猴乳汁中有低濃度的obinutuzumab [見特殊族群注意事項 (6.1)]。已知人類IgG會在人類乳汁中出現，但目前對於嬰兒的吸收及傷害未知，建議婦女應於Gazyva治療期間及最後一次給藥後的18個月內避免授乳。公開的數據顯示乳汁中的抗體不會大量地進入新生兒與嬰兒的血液循環中。以母乳餵養的生長發展及健康效益，應與母親對Gazyva的臨床需求及來自Gazyva或母親本身情況對以母乳餵養之嬰兒的任何潛在不良影響一起考量。

6.3 有生育能力的女性與男性

建議有生殖潛力的女性應在接受Gazyva治療期間以及最後一次給藥後的18個月內採取有效的避孕措施。

6.4 小兒

Gazyva使用於兒童病人的安全性及療效資料尚未建立。

6.5 老年人

慢性淋巴球性白血病(CLL)

在使用Gazyva併用chlorambucil的336名未曾接受過治療的CLL病人中，81%的病人為 ≥ 65 歲，46%的病人為 ≥ 75 歲。 ≥ 75 歲的病人中，46%的病人發生嚴重不良事件，7%的病人發生造成死亡的不良事件。 < 75 歲的病人中，33%的病人發生嚴重不良事件，2%的病人發生造成死亡的不良事件。年輕與年長病人間並未觀察到療效有顯著差異[見臨床試驗資料 (12.1)]

非何杰金氏淋巴瘤(NHL)

在iNHL的樞紐研究中，與 < 65 歲的病人相比， ≥ 65 歲的病人發生較多嚴重、導致停藥或死亡的不良事件。並未觀察到在療效上有具臨床意義的差異。

6.6 肝功能不全

Gazyva尚未針對肝功能不全病人進行研究。

6.7 腎功能不全

慢性淋巴球性白血病(CLL)

在CLL的樞紐研究中，接受Gazyva併用chlorambucil的病人有27% (336名有90人)為中度腎功能不全[肌酸酐清除率(CrCl) < 50 mL/min]。與CrCl ≥ 50 mL/min的病人相比，這些病人發生較多嚴重及導致死亡的不良事件 [見臨床藥理學(11.3)之特殊族群]。CrCl < 50 mL/min與CrCl ≥ 50 mL/min的病人間並未觀察到在療效上有顯著差異。CrCl < 30 mL/min的病人則排除在研究的範圍[見臨床試

驗資料 (12.1)]。

非何杰金氏淋巴瘤(NHL)

在iNHL的樞紐研究中，研究2 (GAO4753g/GADOLIN)及研究3 (BO21233/GALLIUM)分別有6.9% (204名有14人)及5% (698名有35人)的病人為中度腎功能不全[肌酸酐清除率(CrCl) <50 mL/min]。與CrCl ≥50 mL/min的病人相比，這些病人發生較多嚴重、第3級到第5級的不良事件或導致停藥的不良事件 (只有研究3的病人)[見藥物動力學特性(11)之特殊族群]。CrCl <40 mL/min的病人則排除在研究的範圍[見臨床試驗資料 (12.2)]。

7 交互作用

尚未進行有關Gazyva的正式藥物交互作用研究。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在本仿單的其他段落中有更詳盡的討論：

- B型肝炎再活化[見警語及注意事項(5.1.1)]
- 進行性多發性腦白質病[見警語及注意事項(5.1.2)]
- 輸注反應[見警語及注意事項(5.1.3)]
- 腫瘤溶解症候群[見警語及注意事項(5.1.4)]
- 感染[見警語及注意事項(5.1.5)]
- 嗜中性白血球減少症[見警語及注意事項(5.1.6)]
- 血小板減少症[見警語及注意事項(5.1.7)]

8.2 臨床試驗經驗

8.2.1 臨床試驗經驗

已針對不同血液腫瘤(如：CLL及iNHL)之接受Gazyva治療的病人進行了臨床試驗，並主要與化療藥物(CHOP、CVP、chlorambucil或bendamustine)併用。本章節所呈現的安全性概況是從大約有4900位病人的3個臨床試驗族群統合而得[見副作用/不良反應(8.3)、臨床試驗資料 (12)]。

最嚴重的藥物不良反應為：

- 輸注相關反應：CLL病人較常見[見警語及注意事項(5.1.3)]
- 腫瘤溶解症候群(TLS)：高腫瘤負荷及/或高循環淋巴球計數及/或腎功能不全的病人較常見[見警語及注意事項(5.1.4)]
- 血小板減少症：第1週期時可能致命[見警語及注意事項(5.1.7)]

在病人接受Gazyva治療的臨床試驗中，最常觀察到的藥物不良反應為輸注相關反應、嗜中性白血球減少症、腹瀉、便秘及咳嗽。

表6列出在多項適應症中，Gazyva併用不同化療藥物療程相關之藥物不良反應。本表列出的藥物不良反應分為以下類別：極常見(≥10%)、常見(≥1% ~ <10%)、不常見(≥0.1% ~ <1%)。依據於任一重要的臨床試驗之最高發生率 (和相關的對照組相比，差異大於2%)，將該藥物不良反應加在下表之相當頻率類別中。每個以頻率分組之藥物不良反應則用系統器官分類排列來呈現。

表6 不良反應

藥物不良反應 (MedDRA) 系統器官分類	第3-5級 %	所有等級 %	頻率類別 (所有等級)
受傷、中毒及醫療處置造成之併發症			
輸注相關反應 ^a	21.2	71.6	極常見
血液及淋巴系統異常			
嗜中性白血球減少症	46.8	50.7	極常見
血小板減少症	11.2	15.4	極常見
貧血	6.9	12.4	極常見
白血球減少症	8.7	12.5	極常見
熱性嗜中性白血球減少症	6.6	7.0	常見
感染及寄生蟲感染			
上呼吸道感染	2.0	22.1	極常見
鼻竇炎	1.0	12.3	極常見
帶狀皰疹	1.6	11.0	極常見
肺炎	5.4	10.9	極常見
尿道感染	2.9	11.8	極常見
鼻炎	<1	8.3	常見
鼻咽炎	<1	10.8	極常見
咽炎	0	4.3	常見
口腔皰疹	<1	6.3	常見
流行性感冒	<1	5.2	常見
肺部感染	2.5	4.4	常見
全身性不適及給藥部位狀況			
發燒	2.4	20.3	極常見
無力	1.0	11.8	極常見
胸痛	<1	5.4	常見
疲倦	2.5	34.0	極常見

呼吸、胸腔及縱隔異常			
咳嗽	<1	30.8	極常見
口咽疼痛	<1	9.6	常見
鼻充血	0	7.4	常見
流鼻涕	0	3.9	常見
代謝及營養異常			
低血鉀症	1.0	7.4	常見
腫瘤溶解症候群	1.8	4.2	常見
高尿酸血症	<1	3.7	常見
肌肉骨骼及結締組織異常			
關節痛	<1	15.9	極常見
背痛	<1	13.5	極常見
四肢痛	1.0	10.3	極常見
骨頭痛	<1	5.3	常見
肌肉骨骼性胸痛	<1	2.5	常見
精神異常			
失眠	<1	14.3	極常見
焦慮	<1	6.2	常見
憂鬱	<1	4.7	常見
腎臟及泌尿異常			
排尿困難	<1	2.7	常見
尿失禁	<1	2.9	常見
血管異常			
高血壓	1.7	6.2	常見
調查研究			
嗜中性白血球數減少	2.1	2.1	常見
體重增加	0	2.1	常見
白血球數減少	2.1	2.1	常見

心臟異常			
心房纖維顫動	1.1	2.6	常見
良性、惡性及性質未明(包括囊腫和息肉)腫瘤			
皮膚鱗狀細胞癌	1.2	2.1	常見
基底細胞癌	1.0	2.9	常見
胃腸道異常			
便秘	<1	32.4	極常見
腹瀉	2.5	28.4	極常見
消化不良	0	8.6	常見
痔瘡	<1	2.5	常見
皮膚及皮下組織異常			
禿髮	0	12.6	極常見
搔癢	<1	10.6	極常見
濕疹	0	2.9	常見
神經系統異常			
頭痛	<1	16.8	極常見

a 定義為任何相關不良事件發生在輸注期間或輸注後24小時內。

特定藥物不良反應的進一步資訊

輸注反應：

最常通報($\geq 5\%$)與輸注相關反應有關的症狀為噁心、嘔吐、腹瀉、頭痛、暈眩、疲倦、寒顫、發燒、低血壓、潮紅、高血壓、心搏過速、呼吸困難及胸部不適。呼吸道症狀如支氣管痙攣、喉頭和喉嚨刺激、喘鳴、喉頭水腫及心臟症狀如心房顫動等，也曾報告過[見警語及注意事項(5.1.3)]。

慢性淋巴球性白血病(CLL)

首次輸注Gazyva的輸注反應發生率為65%。第3或4級的輸注反應發生率為20%，並有7%的病人停止治療。後續輸注的反應發生率在第二劑的1000 mg輸注為3%，之後則<1%。首劑1000 mg之後的輸注未有發生第3或4級輸注反應的報告。

試驗中接受Gazyva治療的前53名病人中，有47名(89%)發生輸注反應。有鑑於此，研究計劃書進行修改，要求以葡萄糖皮質素、抗組織胺與acetaminophen作為前置藥物，並將首次劑量分為二次輸注給予(第1天100 mg，第2天900 mg)。採取這些措施的140名病人中，有74名病人(53%)在首劑1000 mg投予時發生反應(第1天有64名、第2天有3名，兩天都發生者有7名)，後續輸注的發生率則<3%[見用法及用量(3)]。

非何杰金氏淋巴瘤(NHL)

第1週期時，接受Gazyva併用化療藥物的病人，其輸注相關反應的總發生率高於對照組的病人。接受Gazyva併用化療藥物的病人，其輸注相關反應的發生率在第1天為最高，後續輸注的輸注相關反應發生率則遞減。在Gazyva單藥維持治療時仍延續這個減少的趨勢。大致上，有4%的病人因輸注反應而導致停止使用Gazyva。

濾泡性淋巴瘤(FL)病人之短時輸注

在評估短時(約90分鐘)輸注(SDI)安全性的試驗MO40597中，與試驗BO21223中第2週期標準輸注後發生輸注相關反應(IRR)相比，有較高比例的病人在第2週期發生任何等級的輸注相關反應(分別為10/99 [10.1%] 與 23/529 [4.3%])；研究者認為此輸注相關反應可能與試驗藥物的任一組成有關。在MO40597中，沒有病人在第2週期短時輸注後發生≥第3級輸注相關反應；在BO21223試驗中，有3/529 (0.6%)的病人在第2週期發生≥第3級輸注相關反應。兩項試驗的輸注相關反應症狀和徵象相似。

在試驗MO40597 (GAZELLE) 中觀察到的輸注相關反應彙整於表7中。

表7 試驗MO40597 (GAZELLE) 短時輸注：按週期之輸注相關反應^a (可評估安全性的族群)

CTCAE 分級	C1 總 體 (標 準輸注)	C1 ^b				C2 ^c	C3	C4	C5	C6	C7	所有誘 導週期
		第 1 天	第 2 天 ^d	第 8 天	第 15 天							
所有等 級	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%)
≥第 3 級	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%)

C=週期; CTCAE = 不良事件之通用術語標準; IRR=輸注相關反應

^a輸注相關反應定義為在試驗治療輸注期間或結束之後 24 小時內發生的任何事件，這些事件被研究者判斷為與治療的任一組成藥物有關。

^b C1 包括以標準輸注速率進行的 3 次輸注，每週一次。

^c 病人從 C2 開始接受短時輸注。C2 和後續週期的分母代表在該週期接受 SDI 的病人人數。

^d 在第 1 週期第 2 天接受bendamustine治療的病人。

嗜中性白血球減少症：

慢性淋巴球性白血病(CLL)

通報為不良反應的嗜中性白血球減少症，其發生率在Gazyva治療組與rituximab治療組分別為38%及32%，而嚴重不良事件發生率則分別為1%及<1% (如表6)。延遲性嗜中性白血球減少症(發生在治療結束後28天以上)的案例，在Gazyva治療組為16%，rituximab治療組為12%。

非何杰金氏淋巴瘤(NHL)

相較於對照組，Gazyva併用化療藥物組的嗜中性白血球減少症發生率較高且在誘導治療時具有較高的風險。延長性嗜中性白血球減少症及延遲性嗜中性白血球減少症在Gazyva併用

化療藥物組的發生率分別為3%及7%。

感染：

慢性淋巴球性白血病(CLL)

Gazyva治療組與rituximab治療組的感染發生率相近。Gazyva治療組與rituximab治療組分別有38%及37%的病人發生感染，而第3-4級的發生率則分別為11%及13%。致命案例通報在兩組皆為1%。

非何杰金氏淋巴瘤(NHL)

感染發生率在Gazyva併用化療藥物組為78% (通報是第3-5級事件為22%，致死事件為3%)。曾接受G-CSF作為預防的病人，則有較低的第3-5級感染發生率[見警語及注意事項(5.1.5)]。

血小板減少症與出血事件：

慢性淋巴球性白血病(CLL)

通報為不良反應的血小板減少症，在Gazyva治療組的總發生率(14%)高於rituximab治療組(7%)，而第3-4級事件的發生率則分別為10%及3% (如表6)。導致治療組間發生率有差異的事件主要都發生在第1週期。在第1週期，血小板減少症(所有等級)的發生率在Gazyva治療組與rituximab治療組分別為11%及3%，而第3-4級的發生率則分別為8%及2%。Gazyva治療組中有4%的病人發生急性血小板減少症(發生於輸注Gazyva後24小時內)。

兩治療組有相似的出血事件總發生率及致命性出血事件數。Rituximab治療組有3例而Gazyva治療組有4例。接受Gazyva治療而發生致命性出血事件的所有病人，均發生在第1週期。

非何杰金氏淋巴瘤(NHL)

Gazyva併用化療藥物組在第1週期時更常發生血小板減少症。與相關對照組相比，Gazyva併用化療藥物組的病人在輸注期間或輸注後24小時內更常發生血小板減少症(急性血小板減少症)。所有治療組間的出血事件發生率相似。所有出血事件及第3-5級出血事件的發生率分別為12%及4%。致命性出血事件發生率< 1%，但在第1週期時沒有發生這些致死不良事件。

凝血異常，包括瀰漫性血管內凝血 (DIC)：

接受 obinutuzumab 治療濾泡性淋巴瘤和慢性淋巴球性白血病的病人曾報告有瀰漫性血管內凝血 (DIC)。在某些案例中，這些事件與 IRR 和/或 TLS 相關。尚未確立 DIC 的特定基期風險因子。在公司發起的三個最大的 FL 和 CLL 對照試驗(CLL11 /BO21004、GALLIUM /BO21223、GADOLIN /GO01297/GAO4753g) 中，總共 1135 名接受 obinutuzumab 治療的病人中有 3 名病人曾報告有 DIC (一名嚴重，兩名非嚴重)。所有事件均發生在 obinutuzumab 治療組中；對照組中沒有被報告有案例。所有事件都發生在第一次輸注後的 1-2 天內。所有病人均繼續接受治療[見警語及注意事項(5.1.8)]。

腫瘤溶解症候群：

CLL病人中Gazyva治療組的第3或4級腫瘤溶解症候群發生率為2%，而iNHL病人中G+B組的發生率為0.5%。

肌肉骨骼異常：

慢性淋巴性白血病(CLL)

肌肉骨骼異常相關不良事件(系統器官分類所列出的所有事件)，包括疼痛，在Gazyva治療組所報告的發生率高於rituximab治療組(18%相較於15%)。

非何杰金氏淋巴瘤(NHL)

肌肉骨骼異常相關不良事件(系統器官分類所列出的所有事件)，包括疼痛，在G+B組所報告的發生率高於B組(41%相較於29%)。

肝臟酵素指數上升：

曾有CLL病人於基期時肝臟酵素(AST、ALT與鹼性磷酸酶)指數正常，但於試驗中接受Gazyva治療後發生肝臟酵素指數上升。這些事件最常發生在首次輸注的24-48小時內。某些病人觀察到有肝臟酵素指數上升時，同時發生輸注反應或腫瘤溶解症候群。在CLL樞紐試驗中，所有治療組間的整體肝毒性不良事件發生率並無臨床上有意義的顯著差異(Gazyva治療組有4%的病人)。預防輸注反應的常用藥品(如：acetaminophen)，也可能與這些事件有關。治療中應持續監測肝功能，尤其是第1週期時。若有肝毒性，應考慮中斷或終止治療。

胃腸穿孔：

接受Gazyva治療的病人曾報告有胃腸穿孔的案例，主要發生在NHL病人。

既有的心臟病況惡化：

接受Gazyva治療的病人曾報告發生致命的心臟事件。

惰性非何杰金氏淋巴瘤(iNHL)的維持治療：

在GAO4753g (研究2/GADOLIN)中，B組病人僅接受bendamustine單藥誘導治療6個月；而G+B組病人則在誘導治療期後，續以Gazyva單藥維持治療。在Gazyva單藥維持治療期間，最常見的不良反應為咳嗽(20.3%)、嗜中性白血球減少症(12.7%)、上呼吸道感染(12.0%)、腹瀉(10.1%)、支氣管炎(9.5%)、鼻竇炎(9.5%)、噁心(8.9%)、疲倦(8.9%)、輸注相關反應(8.2%)、泌尿道感染(7.0%)、鼻咽炎(7.0%)、發燒(7.0%)、關節痛(6.3%)、嘔吐(5.7%)、紅疹/皮疹(5.7%)、肺炎(5.1%)、呼吸困難(5.1%)及四肢疼痛(5.1%)。最常見的第3-5級不良反應為嗜中性白血球減少症(10.8%)、熱性嗜中性白血球減少症(1.9%)和貧血、血小板減少症、肺炎、敗血症、上呼吸道感染及尿道感染(皆為1.3%)。

8.2.2 免疫原性(Immunogenicity)

免疫原性的資料高度取決於所用檢測方法的敏感度與特異性。此外，檢測方法所觀察到陽性結果的發生率可能受到多項因子影響，包括檢體處理方式、檢體採集時間、藥物干擾、併用藥物及潛在疾病。因此，在比較Gazyva抗體與其他產品抗體的發生率時，可能會有誤導的情況。抗Gazyva抗體在臨床上的意義目前仍未知。

治療期間與之後，針對未曾接受過治療的CLL病人，採集其血清檢體以檢測Gazyva抗體。CLL病人中Gazyva治療組約有7% (18/271)的病人於一個或多個時間點檢測出抗Gazyva抗體陽性。在研究2 (GAO4753g/GADOLIN)中，iNHL病人於基期之後未觀察到Gazyva 抗體。在研究3 (BO21233/GALLIUM) 中，有0.2% (1/565)的病人，在基期後於誘導治療完成時產生Gazyva 抗體。雖然Gazyva 抗體的臨床顯著性仍未知，仍不能排除Gazyva 抗體和臨床進

程有潛在相關性。尚未評估過抗Gazyva抗體的中和作用。

8.3 上市後經驗

下列不良反應曾於Gazyva上市後使用時發現：

- 免疫/自體免疫事件：血清病

9 過量

人體臨床試驗尚無藥物使用過量之經驗。曾於臨床試驗中給予每次輸注範圍自50 mg至2000 mg的劑量。對於發生過量的病人，治療方式應包括立即中斷或減少Gazyva，以及支持性治療。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Obinutuzumab是一種單株抗體，可鎖定表現在前驅B淋巴球與成熟B淋巴球表面的CD20抗原。當結合至CD20時，obinutuzumab會藉由(1)免疫作用細胞參與、(2)直接活化細胞內死亡訊息傳遞途徑(直接細胞死亡)及/或(3)活化補體串聯反應，來調控B細胞溶解作用。免疫作用細胞的機轉包括抗體依賴性細胞毒性(ADCC)與抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。由於抗體所含的海藻糖(fucose)量較少，在體外人類癌細胞株試驗，與rituximab相比，obinutuzumab能引起較大的ADCC活性。Obinutuzumab亦證實與rituximab相比，更能誘導直接細胞死亡。相較於rituximab，obinutuzumab與FcγRIII純化蛋白質的結合有較高的親和力。在與CD20上的重疊抗原決定位結合時，obinutuzumab與rituximab的親和力相似。

10.2 藥效藥理特性

10.2.1 藥效學

在CLL病人的臨床試驗中，Gazyva會引起CD19 B細胞的耗竭(定義為CD19 B細胞計數 $< 0.07 \times 10^9/L$)。有些病人約在最後一劑Gazyva後9個月時觀察到CD19 B細胞開始恢復。在18個月追蹤期間，有些病人仍維持B細胞耗竭的狀態。

在iNHL病人的樞紐試驗(GAO4753 / GADOLIN)中，接受Gazyva治療的可評估病人中有97% (176名中有171名)在治療期結束時觀察到B細胞耗竭，而97% (63名中的61名)從最後一劑後超過6個月仍維持B細胞耗竭。在12-18個月追蹤期間內，可評估病人中有11% (46名中有5名)觀察到B細胞的恢復。

儘管周邊血液的B細胞耗竭是一種可測量的藥效學作用，但與實質器官或惡性病灶中的B細胞耗竭並無直接相關。目前尚未顯示B細胞耗竭與臨床反應直接相關。

心臟電生理

目前尚未研究Gazyva對於QTc間隔的可能影響。

10.2.2 產品敘述

Gazyva (obinutuzumab)是IgG1次分類中的人類化抗CD20單株抗體，可辨識B細胞上CD20分子的特定抗原決定位。此抗體的分子量約為150 kDa。

Gazyva是由哺乳動物細胞(CHO)懸浮液培養所製造。與其他由CHO細胞所製造的典型IgG1相比，Gazyva的製程使其所含的海藻糖量較少。

10.3 臨床前安全性資料

非臨床毒性

致癌性、致突變性、生育力損害

Obinutuzumab尚未進行致癌性或基因毒性試驗。

尚未進行特定試驗來評估對於生育力的可能影響；然而，在食蟹猴的26週重複劑量毒性研究中，未觀察到對雄性或雌性生殖器官的不良作用。

其他

以obinutuzumab前置治療顯示可藉由消耗周邊血液和淋巴組織的B細胞來減弱glofitamab誘導的細胞激素釋放和相關的不良反應。在帶有腫瘤的人源化小鼠中進行的藥理學研究中，證明當obinutuzumab作為glofitamab治療的前置治療時，細胞激素釋放、T細胞活化和細胞激素釋放相關的肺部血管周圍T細胞局部化皆顯著減少。在一項食蟹猴的研究中，無obinutuzumab前置治療的情況下，動物給予單劑量glofitamab (0.1 mg/kg)後，經歷了嚴重的CRS，發生胃腸道糜爛，以及胰臟和肝竇狀隙和零星的部分其他器官出現發炎細胞浸潤。這些發炎細胞浸潤可能因為繼發於細胞激素誘導的免疫細胞活化。Obinutuzumab前置治療可減少細胞激素釋放，因此使猴子可耐受glofitamab劑量能提高至少10倍以上(1 mg/kg)。

11 藥物動力學特性

Obinutuzumab的排除包含線性清除途徑與時間依賴性非線性清除途徑。隨著Gazyva治療的進行，時間依賴性途徑的作用隨之減少，某種程度顯示其為目標調節的藥物分布(TMDD)且TMDD飽和發生在臨床建議療程之治療週期結束時。根據族群藥動學分析，CLL病人之obinutuzumab穩定態分布體積、TMDD飽和後之清除率與末端排除半衰期的幾何平均(CV%)分別約為4.1 (20%) L, 0.11 (53%) L/day與26.4 (48%)天。iNHL病人之obinutuzumab穩定態分布體積、TMDD飽和後之清除率與末端排除半衰期的幾何平均(CV%)分別約為4.3 (22%) L, 0.08 (45%) L/day與36.8 (40%)天。

特殊族群：

年齡：年齡並未影響Gazyva的藥動學。

體重：分布體積與穩定態清除率均隨著體重而增加；然而，預期的暴露量改變不足以需要調整劑量。

腎功能不全：依據族群藥動學分析，基期肌酸酐清除率(CrCl) ≥ 30 mL/min時並未影響Gazyva的藥動學。Gazyva尚未針對基期CrCl < 30 mL/min的病人進行研究。

肝功能不全：Gazyva尚未針對肝功能不全病人進行研究。

12 臨床試驗資料

12.1 慢性淋巴球性白血病(CLL)

曾針對781名需要治療且伴有其他醫療病況或腎功能下降(評估方式為肌酸酐清除率(CrCl) < 70 mL/min)之未曾接受過治療的CD20陽性CLL病人，進行一項評估Gazyva的三組、開放性、有效藥對照、隨機分配、多中心試驗(研究1，即BO21004或CLL11)。試驗排除CrCl < 30 mL/min、活動性感染、B型肝炎(HBsAg或anti-HBc陽性；anti-HBc陽性的病人若未測得B型肝炎病毒DNA則可納入)與C型肝炎血清陽性，或隨機分配前28天內曾接受活毒疫苗接種的病人。病人接受chlorambucil對照藥物(第1組)、Gazyva併用chlorambucil(第2組)或rituximab併用chlorambucil(第3組)的治療。針對356名病人進行第1階段的第1組與第2組比較，並針對663名病人進行第2階段的第2組與第3組比較，以評估Gazyva的安全性與療效。

大部分病人於第1週期第1、8與15天接受Gazyva 1000 mg，接著在後續5個週期的第一天接受治療(共6個週期，每個週期28天)。有140名病人在接受首劑Gazyva時分為第1天(100 mg)與第2天(900 mg)投予[見用法及用量(3.1.1)]。而所有治療週期(第1至6週期)的第1天與第15天，以口服方式給予chlorambucil 0.5 mg/kg。

在研究1中，病人年齡中位數為73歲，62%為男性且95%為白種人。有65%的受試者CrCl < 70

mL/min，76%伴有多重醫療病況。有22%的病人為Binet等級A，42%為等級B，36%為等級C。CrCl估計值中位數為62 mL/min。接受Gazyva併用chlorambucil的病人有81%接受全部6個週期的治療，rituximab治療組有89%，而chlorambucil單獨治療組則為67%。

在研究1第1階段分析中，獨立評估顯示無惡化存活期(PFS)中位數在Gazyva併用chlorambucil組為27.2個月，在chlorambucil單獨治療組為11.2個月(觀察時間中位數為22.8個月)，與試驗主持人所評估的PFS一致。總存活期(OS)中位數尚未達到：目前死亡者共46名，22名(9%)是在Gazyva併用chlorambucil治療組，而24名(20%)是在chlorambucil單獨治療組。總存活期風險比(hazard ratio)為0.41 (95%信賴區間：0.23-0.74)。

在研究1第2階段分析中，PFS中位數在Gazyva治療組為26.7個月，在rituximab治療組為14.9個月，觀察時間中位數為18.7個月(風險比0.42，95%信賴區間：0.33-0.54，p值<0.0001)。這些獨立評估結果與試驗主持人所評估的PFS一致。微量殘餘疾病(minimal residual disease, MRD)是用特定等位基因寡核苷酸聚合酶鏈反應(ASO-PCR)來評估。陰性狀態的分界是檢體中每 10^4 個白血球有1個CLL細胞(即MRD值 $<10^{-4}$ 則視為陰性)。病人中達到完全反應(CR)及完全反應但骨髓功能復原不完全(CRi)者(Gazyva治療組有94名，rituximab治療組有34名)，Gazyva治療組與rituximab治療組分別有18名(19%)與2名(6%)病人的骨髓MRD呈陰性。在達到CR及CRi的病人中，Gazyva治療組與rituximab治療組分別有39名(41%)與4名(12%)病人在治療結束後至少3個月以上所採集的周邊血液檢體中，呈現MRD陰性。療效結果呈現在表8。圖1與圖2分別為第1a階段OS及第2階段PFS的Kaplan-Meier曲線。

表8 研究1的療效結果

評估指標	研究1第1階段		研究1第2階段	
	Gazyva + Chlora mbucil* n = 238	Chlorambuc il n = 118	Gazyva + Chlo rambucil* n = 333	Rituximab + Ch lorambucil n = 330
疾病無惡化存活期(PFS)之中位數 ^a	27.2個月 (風險比0.19 [0.14; 0.27] · p值<0.0001分層對數等級檢定)	11.2個月	26.7個月 (風險比0.42 [0.33; 0.54] · p值<0.0001分層對數等級檢定)	14.9個月
總反應率(ORR) ^b	78.2%	33.1%	79.6%	66.3%
完全反應(CR)	28.2%	0	26.1%	8.8%
完全反應但骨髓功能復原不完全(CRi)	2.5%	1.7%	2.1%	1.5%
部分反應(PR)	45.0%	30.5%	48.6%	54.1%
結節部分反應(nPR)	2.5%	0.8%	2.7%	1.8%
反應時間中位數	22.4個月	4.7個月	19.6個月	9.7個月
總存活期(OS)	風險比0.41 [0.23; 0.74]		資料尚未成熟	

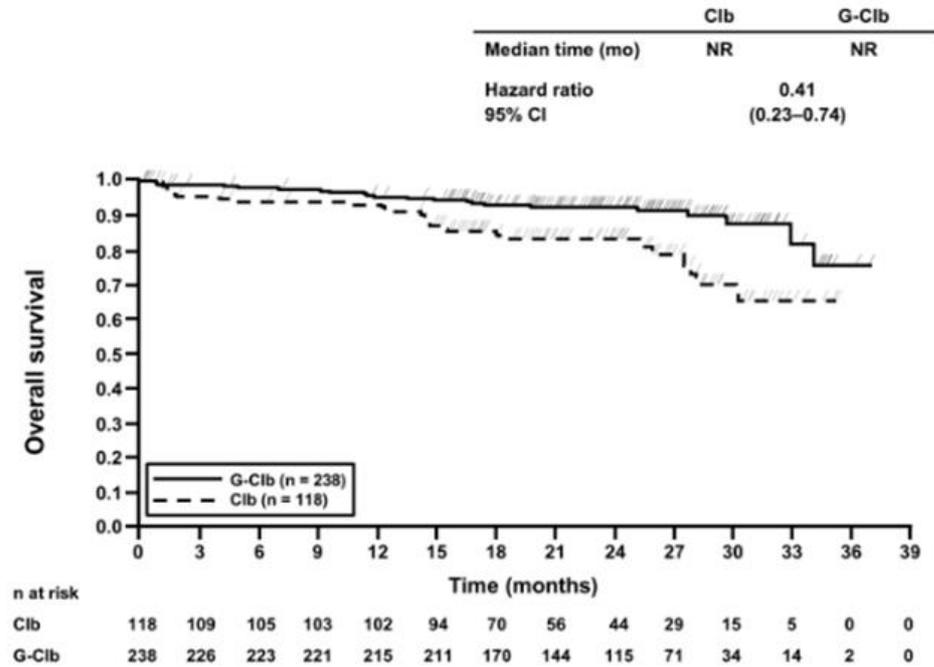
a 依獨立評估的結果。試驗主持人所評估的PFS與獨立評估所得資料一致。

b 定義為最佳總反應率(ORR = CR + CRi + PR + nPR)。

* 第1階段的所有Gazyva治療組病人(n = 238)皆包含在第2階段的Gazyva治療組族群(n =

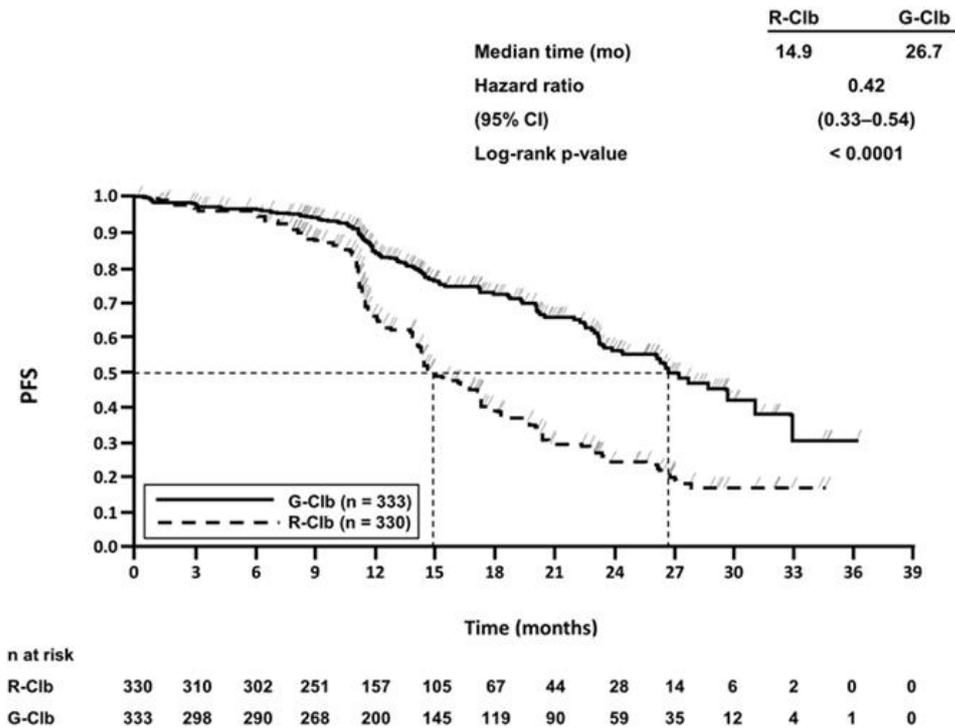
333)中。

圖1 研究1 CLL病人總存活期之Kaplan-Meier曲線(第1階段)



Clb: Chlorambucil ; G-Clb: Gazyva + Chlorambucil ; CI : 信賴區間 ; NR : 未達到

圖2 研究1 CLL病人無惡化存活期之Kaplan-Meier曲線 (第2階段)



R-Clb: Rituximab + Chlorambucil ; G-Clb: Gazyva + Chlorambucil ; CI : 信賴區間

; PFS：無惡化存活期

12.2 濾泡性淋巴瘤(FL)

先前未曾接受過治療的濾泡性淋巴瘤

曾針對1202名先前未曾接受過治療的第II (bulky)/III/IV期濾泡性淋巴瘤(FL)病人進行一項多中心第III期、開放性、隨機分配研究(即BO21223、GALLIUM或研究3)。病人依1:1比例隨機分配接受Gazyva或是rituximab併用化療藥物(CHOP、CVP或bendamustine)。若達到完全反應(CR)或部分反應(PR)者，則續以Gazyva或rituximab單藥維持治療。

FL病人的人口統計數據與基期特性很平衡[年齡中位數為59歲；多數病人為白人(81%)和女性(53%)]。79%病人的濾泡性淋巴瘤國際預後指數(FIPI) ≥ 2 。7%為第II期(bulky)、35%為第III期、57%為第IV期。57%接受bendamustine、33%接受CHOP、10%接受CVP的化療藥物。44%的病人有巨瘤症(> 7 cm)。34%在基期至少有1項淋巴瘤特有症狀(B-symptom)、97%在基期ECOG體能狀態分數為0-1。

在化療之前，以靜脈給予Gazyva (1000 mg)[見用法及用量(3)的說明]。Bendamustine與Gazyva併用時，會於所有週期(週期1-6)的第1、2天靜脈給予90 mg/m²/day。CHOP與CVP則給予標準劑量。在Gazyva併用化療藥物6個或8個週期的誘導治療完成後，有反應的病人應每2個月繼續接受Gazyva單藥作為維持治療達2年或疾病惡化。

療效結果呈現在表9。圖3為無惡化存活期(PFS)的Kaplan-Meier曲線。

表9 BO21223 (GALLIUM/研究3)之FL病人療效結果摘要

	Rituximab + 化療藥物 (R-Chemo) 續以Rituximab單藥維持治療 N=601	Gazyva + 化療藥物 (G-Chemo) 續以Gazyva單藥維持治療 N=601
	觀察時間中位數 34個月	觀察時間中位數 35個月
主要評估指標		
試驗主持人評估的PFS^d (PFS-I NV)		
發生事件的病人數(%)	144 (24.0%)	101 (16.8%)
HR [95% CI]	0.66 [0.51, 0.85]	
p值(對數等級檢定、分層*)	0.0012	
2年PFS估計值	80.9	87.7
HR [95% CI]	[77.4, 84.0]	[84.6, 90.1]
3年PFS估計值	73.3	80.0
HR [95% CI]	[68.8, 77.2]	[75.9, 83.6]
重要評估指標		

獨立審查委員會評估的PFS^d (PFS-IRC)		
發生事件的病人數(%)	125 (20.8%)	93 (15.5%)
HR [95% CI]	0.71 [0.54, 0.93]	
p值(對數等級檢定、分層*)	0.0138	
2年PFS估計值	82.0	87.2
HR [95% CI]	[78.5, 85.0]	[84.1, 89.7]
3年PFS估計值	77.9	81.9
HR [95% CI]	[73.8, 81.4]	[77.9, 85.2]
到下一次抗淋巴瘤治療的時間		
發生事件的病人數(%)	111 (18.5%)	80 (13.3%)
HR [95% CI]	0.68 [0.51, 0.91]	
p值(對數等級檢定、分層*)	0.0094	
總存活期		
發生事件的病人數(%)	46 (7.7%)	35 (5.8%)
HR [95% CI]	0.75 [0.49, 1.17] ^a	
p值(對數等級檢定、分層*)	0.21 ^a	
誘導治療結束^b時，試驗主持人評估的總反應率^c (利用斷層掃描)		
有反應(CR, PR)者(%)	522 (86.9%)	532 (88.5%)
反應率差異(%) [95% CI]	1.7% [-2.1%, 5.5%]	
p值(Cochran-Mantel-Haenszel檢定)	0.33	
完全反應(CR)	143 (23.8%)	117 (19.5%)
95% CI (Clopper-Pearson法)	[20.4%, 27.4%]	[16.4%, 22.9%]
部分反應(PR)	379 (63.1%)	415 (69.1%)
95% CI (Clopper-Pearson法)	[59.1%, 66.9%]	[65.2%, 72.7%]

自誘導治療後之反應轉變率		
誘導治療結束時，PR的病人數	222	271
由PR轉變為CR的病人數(%)	97 (43.7%)	134 (49.4%)
反應率差異(%) [95% CI]	5.7% [-3.1, 14.6%]	
單藥維持治療結束時之總反應率		
單藥維持治療結束時可評估的病人數	533	525
有反應(CR, PR)者(%)	341 (64.0%)	371 (70.7%)
反應率差異(%) [95% CI]	6.7% [1.0%, 12.4%]	
p值(Cochran-Mantel-Haenszel檢定)	0.0197	
完全反應(CR)	195 (36.6%)	205 (39.0%)
95% CI (Clopper-Pearson法)	[32.5%, 40.8%]	[34.9%, 43.4%]
部分反應(PR)	146 (27.4%)	166 (31.6%)
95% CI (Clopper-Pearson法)	[23.7%, 31.4%]	[27.7%, 35.8%]

IRC: 獨立審查委員會; PFS:無惡化存活期; HR: 風險比; CI: 信賴區間; NR=未達到

* 分層因子為化學藥物療程、濾泡性淋巴瘤國際預後指數(FIPI)風險族群、地理區域。

a 資料尚未成熟。資料分析時，中位數尚未達到。

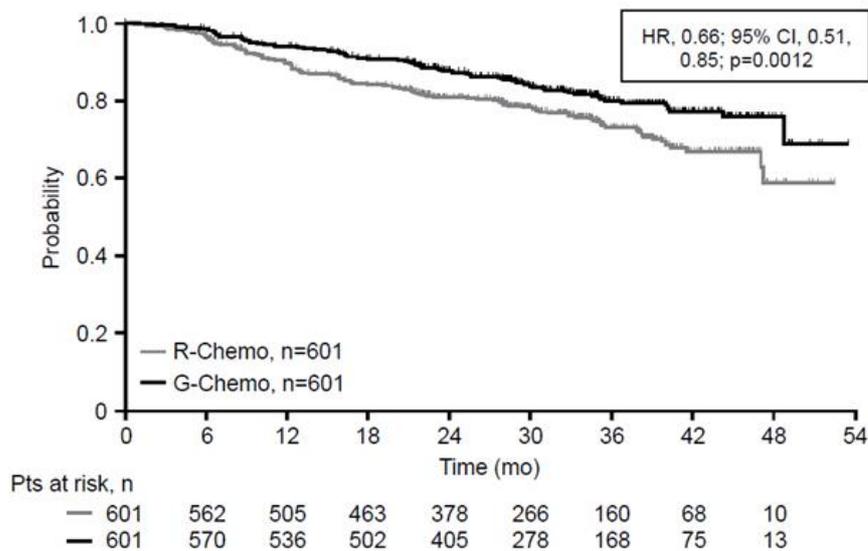
b 誘導治療結束 = 誘導治療期結束，不包含單藥維持治療。

c 以修正版之Cheson 2007標準來評估。

d 此療效期中分析之顯著程度：0.012。

297名G-Chemo組(共601名)與298名R-Chemo組(共601名)病人在誘導治療結束時，總反應率經由可取得正子放射斷層掃描(PET)的評估而得。誘導治療結束時，G-Chemo組以PET評估為完全反應(CR)者佔62.3%，R-Chemo組則佔56.7%。兩組的總反應率相似(G-Chemo組為85.9%；R-Chemo組為81.5%)，Gazyva併用化療藥物組較佳(相差4.3%)。

圖3 FL病人由試驗主持人評估的無惡化存活期之Kaplan-Meier估計值



R-Chemo: Rituximab + 化療藥物 ; G-Chemo: Gazyva + 化療藥物 ; HR : 風險比 ; CI : 信賴區間

次族群分析結果

次族群分析的結果普遍與整體FL族群的結果一致，支持整體結果的強度。所評估的次族群包括國際預後指數(IPI)、濾泡性淋巴瘤國際預後指數(FIPI)、化療處方、巨瘤症、基期時的淋巴瘤特有症狀(B-symptom)、淋巴瘤分期(Ann Arbor Stage)及基期的ECOG體能狀態。

復發/治療無效的濾泡性淋巴瘤

曾針對 396 名先前曾接受 rituximab 或含 rituximab 的療程，但無反應或治療 6 個月內惡化的和緩性非何杰金氏淋巴瘤(iNHL)病人進行一項第 III 期、開放性、多中心、隨機分配研究(即 GAO4753g 或 GADOLIN)。病人依 1:1 比例隨機分配至 bendamustine 單藥(B)(n=202)或 GAZYVA 併用 bendamustine(G+B)(n=194)治療 6 個週期，每個週期 28 天。G+B 組的病人在誘導治療結束後若沒有疾病惡化[即病人為完全反應(CR)、部分反應(PR)或疾病穩定(SD)]，則繼續接受 GAZYVA 單藥維持治療直到疾病惡化或最多 2 年，以先發生者為準。

人口統計數據與基期特性很平衡[年齡中位數為 63 歲；多數病人為白人(88%)和男性(58%)]。從初次診斷至此試驗的時間中位數為 3 年，先前治療次數的中位數為 2 (範圍為 1 至 10)。44%的病人曾接受 1 次之先前的治療，34%的病人曾接受 2 次之先前的治療。

GAZYVA 在第 1 週期的第 1、8、15 天及第 2-6 週期的第 1 天靜脈給予 1000 mg 的劑量；若病人沒有疾病惡化，之後每 2 個月會繼續給予最多 2 年或直到疾病惡化。Bendamustine 則在所有週期(週期 1-6)的第 1、2 天靜脈給予。若與 GAZYVA 併用，則給予 90 mg/m²/day 的劑量；若單藥使用，則給予 120 mg/m²/day 的劑量。

初步分析證明，依據獨立審查委員會(IRC)評估的結果，iNHL 病人接受 G+B 續以 GAZYVA 單藥治療與接受 B 單藥治療相較，在統計上顯著地及臨床上有意義地降低 45% 疾病惡化(PD)或死亡的風險(分層對數等級檢定 p 值=0.0001)。IRC 於兩組在誘導治療結束評估的反應率及治療開始 12 個月內所評估的最佳總反應皆相似。

大多數的病人有濾泡性淋巴瘤(FL)(81.1%)。FL 族群的初步分析療效結果如表10和圖4、5所示。非 FL 病人中，有 11.6% 為邊緣區淋巴瘤(MZL)，7.1% 為小淋巴球性淋巴瘤(SLL)。MZL 與 SLL 的療效未有結論。

在最終分析中，B組的FL病人其觀察時間中位數為45.9個月(範圍為0至100.9個月)，G+B組為57.3個月(範圍為0.4至97.6個月)，表示從初步分析之後B組和G+B組的中位數分別增加25.6個月和35.2個月。在最終分析中只有試驗主持人評估的指標被報告，因為IRC的評估未繼續進行。總的來說，療效結果與初步分析觀察到的一致。FL病人的總存活期在長期追蹤下為穩定(如圖6)，死亡的風險比為0.71(95%信賴區間：0.51-0.98)。

表10 GAO4753g(GADOLIN)試驗中，FL病人的初步分析療效摘要

	Bendamustin e n = 166	G+B 續以 GAZYV A 維持治療 n = 155
	觀察時間中位數 20 個月	觀察時間中位數 22 個月
FL 族群的主要評估指標		
獨立審查委員會(IRC)評估的疾病無惡化存活期(PFS-IRC)		
發生事件的病人數(%)	90 (54.2%)	54 (34.8%)
疾病無惡化存活期之中位數(月)	13.8	未達到
風險比(95%信賴區間)	0.48 [0.34, 0.68]	
p 值(對數等級檢定、分層*)	<0.0001	
次要評估指標		
試驗主持人評估的疾病無惡化存活期(PFS-INV)		
發生事件的病人數(%)	102 (61.4%)	62 (40.0%)
疾病無惡化存活期之中位數(月)	13.7	29.2
風險比(95%信賴區間)	0.48 [0.35, 0.67]	
p 值(對數等級檢定、分層*)	<0.0001	
IRC 評估的最佳總反應(BOR)[§]		
納入分析的病人數	161	153
有反應(CR, PR)的病人數(%)	124 (77.0%)	122 (79.7%)
反應率差異(%) (95%信賴區間)	2.72 [-6.74, 12.18]	
p 值(CMH 檢定)	0.6142 [¶]	
IRC 評估的反應時間		

納入分析的病人數	127	122
發生事件的病人數(%)	74 (58.3%)	36 (29.5%)
反應時間之中位數(月)	11.9	未達到
風險比(95%信賴區間)	0.36 [0.24, 0.54]	
總存活期		
發生事件的病人數(%)	36 (21.7%)	25 (16.1%)
發生事件時間之中位數(月)	未達到 [¶]	未達到 [¶]
風險比(95%信賴區間)	0.71 [0.43, 1.19] [¶]	
p 值(對數等級檢定、分層*)	0.1976 ^{¶†}	
誘導治療結束時，IRC 評估的總反應率[‡]		
治療結束時可評估的病人數	155	149
有反應(CR, PR)的病人數(%)	97 (62.6%)	105 (70.5%)
反應率差異(%) (95%信賴區間)	7.89 [-3.05, 18.83]	
p 值(CMH 檢定)	0.1713	
完全反應(CR)	21 (13.5%)	14 (9.4%)
部分反應(PR)	76 (49.0%)	91 (61.1%)
疾病穩定(SD)	15 (9.7%)	12 (8.1%)
疾病惡化(PD)	15 (9.7%)	15 (10.1%)
無法評估(UE)	4 (2.6%)	3 (2.0%)
遺失(NA)	24 (15.5%)	14 (9.4%)

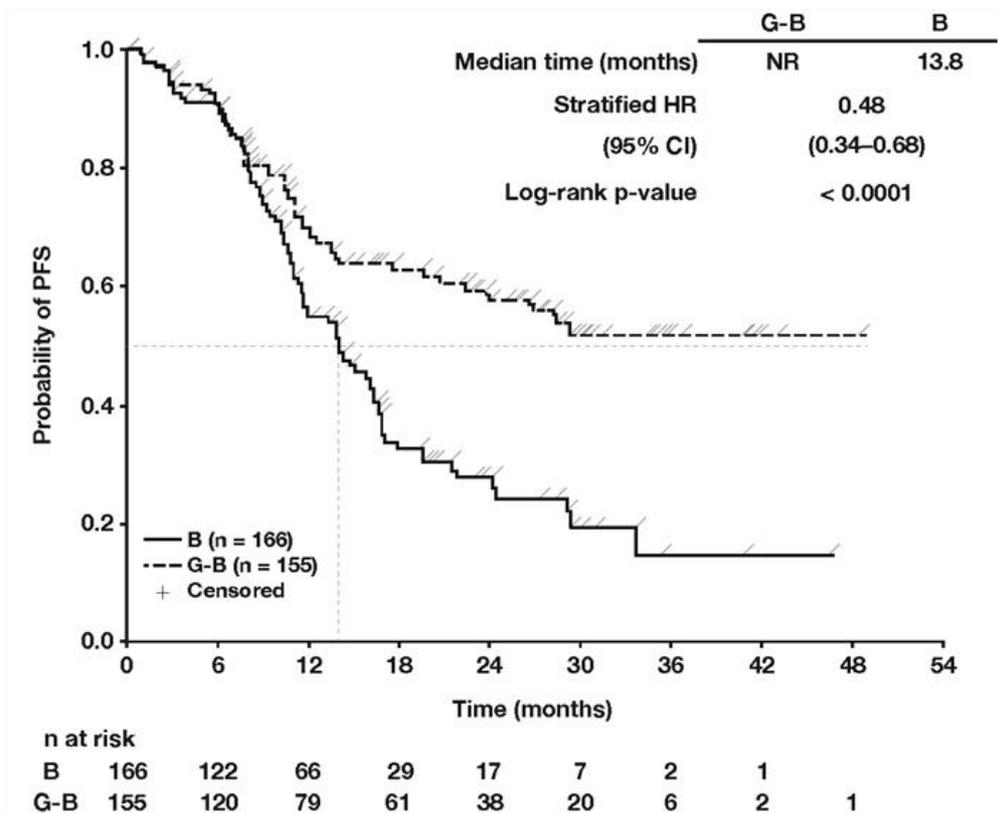
* 分層因子為 iNHL 的次類型(濾泡性與非濾泡性，並未使用在 FL 病人的分析)、復發類型(rituximab 單獨治療與 rituximab 併用化學治療)及先前的治療(≤2 次與 >2 次)

[§]治療開始 12 個月內的最佳反應

[¶] 資料尚未成熟

[‡] 誘導治療結束 = 誘導治療期結束，不包含單藥維持治療

圖4 FL 病人中，IRC 評估的疾病無惡化存活期之 Kaplan-Meier 曲線

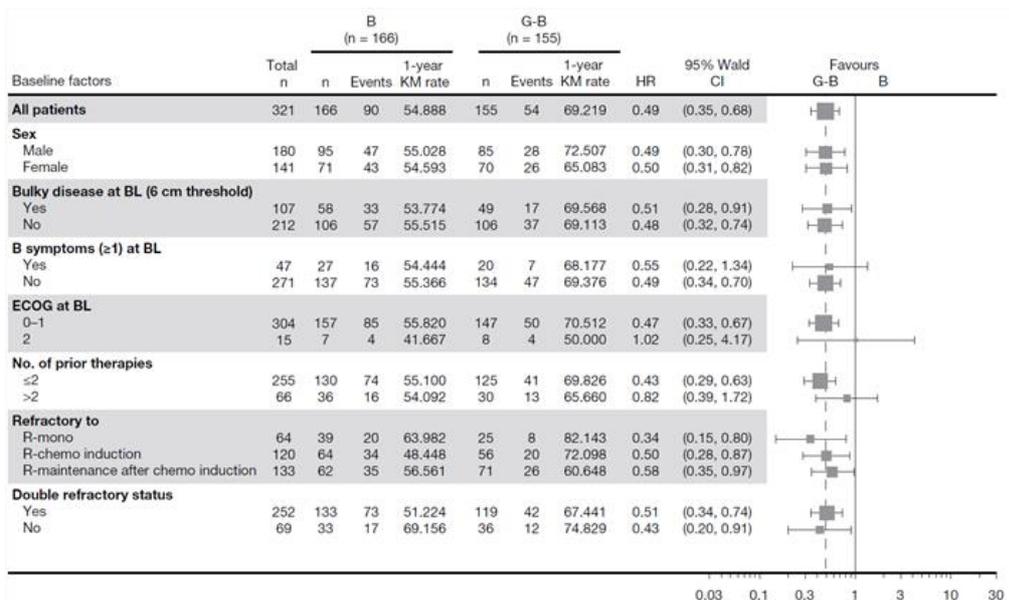


B: bendamustine ; CI: 信賴區間 ; G-B: GAZYVA+bendamustine ; HR: 風險比 ; NR: 未達到 ; PFS: 無疾病惡化存活期

次族群分析的結果

次族群分析的結果普遍與整體 FL 族群的結果一致，支持整體結果的強度。

圖5 FL 病人的次族群分析之森林圖

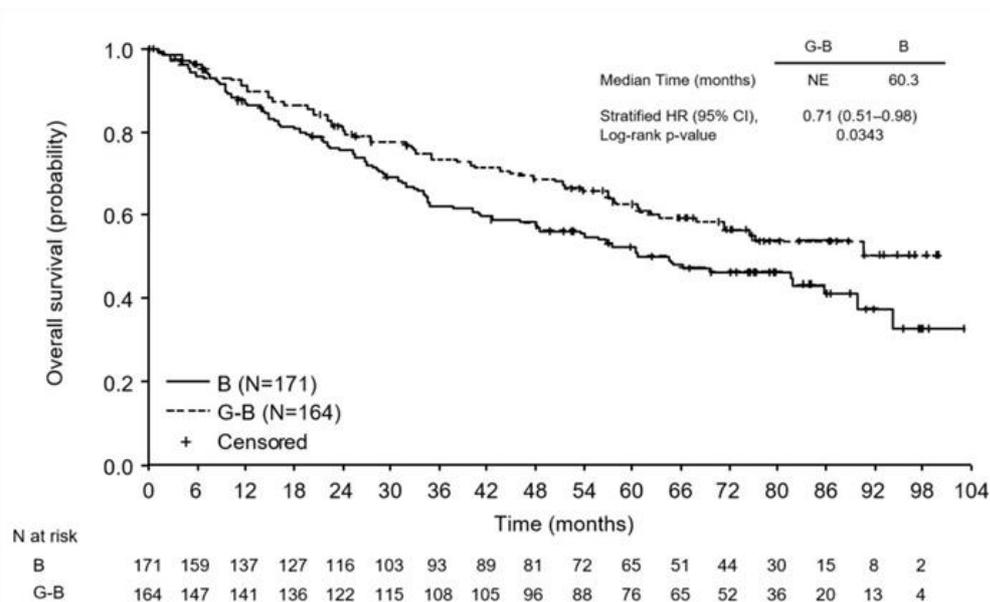


此圖顯示未分層的風險比。橫軸是對數的刻度。

B: bendamustine ; BL: 基期 ; Chemo: 化學治療 ; CI: 信賴區間 ; ECOG: 美國東岸癌症臨床研

究合作組織； G-B: GAZYVA+bendamustine； HR: 風險比; KM: Kaplan-Meier； R-chemo: rituximab+chemotherapy； R-maintenance: rituximab 維持治療； R-mono: rituximab 單藥治療

圖6 在最終分析中，FL 病人的總存活期 Kaplan-Meier 曲線



B: bendamustine； G-B: GAZYVA+bendamustine； HR: 風險比； NE: 未估算

短時輸注試驗 (MO40597/GAZELLE)

在一項多中心、開放性、單臂試驗(MO40597/GAZELLE)中對113名先前未曾接受過治療的晚期濾泡性淋巴瘤病人進行了obinutuzumab併用CHOP、CVP或bendamustine化療藥物的短時(約90分鐘)輸注安全性評估。

病人在第1週期的第1、8和15天以標準輸注速率給予obinutuzumab。在第一個週期中未發生任何≥第3級輸注相關反應的病人，從第2週期開始以短時輸注方式給藥。

該研究的主要評估指標是在第2週期中以短時輸注給藥發生≥第3級輸注相關反應的病人，在先前於第1週期中以標準輸注速率接受3次obinutuzumab給藥未發生≥第3級輸注相關反應的病人當中的比例。

在第2週期接受短時輸注的病人中未觀察到≥第3級輸注相關反應。在第2週期之後，只有1名病人發生第3級輸注相關反應(在第5週期發生高血壓)。

病人報告的結果

先前未曾接受過治療的濾泡性淋巴瘤

根據治療及追蹤期間所收集的FACT-Lym問卷調查，兩組的淋巴瘤相關症狀都具臨床上有意義的改善。改善的定義為淋巴瘤子量表與基期相比增加≥3分、FACT-Lym TOI分數與基期相比增加≥6分及FACT-Lym總評分與基期相比增加≥7分。EQ-5D效用分數在基期、治療及追蹤期間則相似。各組在HRQOL或健康狀態評量上並無有意義的差異。

復發/治療無效的濾泡性淋巴瘤

根據治療及追蹤期間所收集的FACT-Lym問卷調查與EQ-5D指數，健康相關的生活品質在樞紐

研究的各組間大致都能維持，並無有意義的差異。不過，從FACT-Lym TOI分數得知增加 Gazyva於bendamustine會延遲生活品質惡化的時間(風險比=0.83；95%信賴區間：0.60, 1.13)。

12.3 前置治療以降低 glofitamab 誘導的細胞激素釋放症候群(CRS)的風險

在試驗NP30179中，使用Gazyva作為前置治療以降低 glofitamab 誘導的 CRS 風險，這是一項第 I/II 期、多中心、開放性、劑量遞增的試驗，旨在評估以固定劑量的 Gazyva 前置治療後，glofitamab 作為單一藥物的療效、安全性、耐受性和藥物動力學。所有接受 glofitamab 單藥治療的病人，在第一劑glofitamab 的7 天前以靜脈輸注給予 Gazyva 1,000 mg。在試驗 NP30179 中，使用 1,000 mg obinutuzumab 進行前置治療具有良好的耐受性。沒有發現新的安全性疑慮。有關更多資訊，請參閱 glofitamab 仿單。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

玻璃小瓶裝，100支以下盒裝。

13.2 效期

有效期限: 請見外盒標示。

試驗結果證明當藥品以0.9%氯化鈉溶液稀釋濃度至0.4 mg/mL至20 mg/mL，於2°C至8°C保存達24小時後再置於室溫(≤30°C) 48小時(包括輸注時間)，藥品仍保持其化學與物理穩定性。

Gazyva不含抗菌防腐劑。因此，必須謹慎確保輸注溶液在製備期間防止微生物的污染。輸注溶液應立即使用，若未立即使用，所製備的溶液可保存於2-8°C最長24小時。Gazyva以0.9%氯化鈉稀釋至濃度範圍0.4 mg/mL至20.0 mg/mL後，未曾觀察到Gazyva與聚氯乙烯或聚烯烴輸注材質間的不相容性。

13.3 儲存條件

Gazyva 1000 mg/40 mL (25 mg/mL)單次用小瓶含有無防腐劑的溶液，可於2°C至8°C保持穩定。超過外盒所印的有效日期時請勿使用。Gazyva小瓶應避光保存。不可冷凍，不可搖晃。

15 其他

CDS 14.0_10.22-GAZ-3B01

2022年7月CDS，2016年2月USPI

0624-GAZ-01

本產品仿單內的資訊僅適用於Gazyva。

“癌即瓦”和“GAZYVA”註冊商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠股份有限公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。

製造廠

包裝廠：F. Hoffmann-La Roche
Ltd

Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

製造廠：Roche Diagnostics
GmbH

Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

藥商

羅氏大藥廠股份有限公司

臺北市南港區經貿一路170號10樓、10樓之1至之3、10樓之5至之8