

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gazyvaro 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 40 ml koncentrat innehåller 1000 mg obinutuzumab, motsvarande en koncentration av 25 mg/ml innan spädning.

Obinutuzumab är en humaniserad typ II anti-CD20 monoklonal antikropp av IgG subtyp, erhållen genom humanisering av den parenterala B-Ly-1-mus-antikroppen och producerad i ovarium från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknologi.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt brunaktig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Gazyvaro i kombination med klorambucil är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditeter där fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig (se avsnitt 5.1).

Follikulärt lymfom (FL)

Gazyvaro i kombination med kemoterapi, följt av underhållsbehandling med Gazyvaro hos patienter som svarat på behandling, är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med avancerat follikulärt lymfom (se avsnitt 5.1).

Gazyvaro i kombination med bendamustin följt av underhållsbehandling med Gazyvaro är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom (FL) som inte svarat eller som har progredierat under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller rituximabinnehållande behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Gazyvaro ska administreras under noggrann övervakning av en erfaren läkare och i en miljö där det finns omedelbar tillgång till fullständig återupplivningsutrustning.

Dosering

Profylax och premedicinering mot tumörlyssyndrom

Patienter med stor tumörbörda och/eller ett stort antal cirkulerande lymfocyter ($> 25 \times 10^9/l$) och/eller nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 70 ml/min) anses löpa risk för tumörlyssyndrom och ska ges profylax. Profylax bör bestå av adekvat hydrering och administrering av läkemedel som hämmar urinsyraproduktionen (t.ex. *allopurinol*), eller lämplig alternativ behandling såsom uratoxidas (t.ex. *rasburikas*) och ges enligt klinisk praxis med start 12-24 timmar innan infusion med Gazyvaro påbörjas (se avsnitt 4.4). Patienter bör om det bedöms lämpligt fortsätta få upprepad profylax före varje efterföljande infusion.

Profylax och premedicinering mot infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

Premedicinering för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner beskrivs i tabell 1 (se även avsnitt 4.4). Premedicinering med kortikosteroid rekommenderas för patienter med FL och är obligatoriskt för patienter med KLL i den första cykeln (se tabell 1). Premedicinering inför efterföljande infusioner och annan premedicinering ska administreras enligt beskrivningen nedan.

Hypotension, som ett symtom på IRR, kan inträffa under intravenösa infusioner med Gazyvaro. Utsättning av blodtryckssänkande behandling bör därför övervägas 12 timmar före infusion, under varje infusion med Gazyvaro och under den första timmen efter administrering (se avsnitt 4.4).

Tabell 1 Premedicinering som ska administreras före infusion med Gazyvaro för att reducera risken för IRR hos patienter med KLL och FL (se avsnitt 4.4)

Dag i behandlingscykeln	Patienter som kräver premedicinering	Premedicinering	Administrering
Cykel 1: Dag 1 för KLL och FL	Alla patienter	Intravenös kortikosteroid ^{1,4} (obligatoriskt för KLL, rekommenderat för FL)	Avslutad minst 1 timme innan infusion med Gazyvaro
		Oralt analgetikum /antipyretikum ²	Minst 30 minuter innan infusion med Gazyvaro
		Antihistamin ³	
Cykel 1: Dag 2 endast för KLL	Alla patienter	Intravenös kortikosteroid ¹ (obligatoriskt)	Avslutad minst 1 timme innan infusion med Gazyvaro
		Oralt analgetikum /antipyretikum ²	Minst 30 minuter innan infusion med Gazyvaro
		Antihistamin ³	
Alla efterföljande infusioner för KLL och FL	Patienter utan IRR under föregående infusion	Oralt smärtstillande/antipyretika ²	Minst 30 minuter innan infusion med Gazyvaro
	Patienter med en IRR (grad 1 eller 2) under föregående infusion	Oralt smärtstillande/antipyretika ² Antihistamin ³	
	Patienter med en IRR av grad 3 under föregående infusion ELLER patienter med ett lymfocytantal >25 x 10 ⁹ /l innan nästa behandling	Intravenös kortikosteroid ^{1,4}	Avslutad minst 1 timme innan infusion med Gazyvaro
		Oralt smärtstillande/antipyretika ² Antihistamin ³	Minst 30 minuter innan infusion med Gazyvaro

¹100 mg prednison/prednisolon eller 20 mg dexametason eller 80 mg metylprednisolon
Hydrokortison ska inte användas då det inte varit effektivt för att minska frekvensen av IRR.

²t.ex. 1000 mg paracetamol

³t.ex. 50 mg difenhydramin

⁴ om kemoterapibehandling som inkluderar kortikosteroid ges samma dag som Gazyvaro kan kortikosteroiden ges oralt om administrering sker minst 60 minuter innan Gazyvaro. Premedicinering med en ytterligare dos intravenös kortikosteroid behöver då inte ges.

Dos

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (i kombination med klorambucil¹)

För patienter med KLL visas den rekommenderade dosen av Gazyvaro i kombination med klorambucil i tabell 2.

Cykel 1

Den rekommenderade dosen av Gazyvaro i kombination med klorambucil är 1000 mg administrerat på dag 1 och dag 2, (eller fortsatt administrering dag 1), dag 8 och dag 15 i den första 28-dagars behandlingscykeln.

Två infusionspåsar ska förberedas för infusionen på dag 1 och dag 2 (100 mg för dag 1 och 900 mg för dag 2). Om den första påsen har kunnat ges utan förändringar av infusionshastighet eller avbrott, kan

den andra påsen administreras på samma dag (ingen dosfördröjning är nödvändig, ingen upprepning av premedicinering) förutsatt att tillräcklig tid, förutsättningar och medicinsk övervakning finns tillgänglig under hela infusionen. Om några förändringar av infusionshastighet eller avbrott skett under infusionen av de första 100 mg måste den andra påsen administreras följande dag.

Cykel 2 -6

Den rekommenderade dosen av Gazyvaro i kombination med klorambucil är 1000 mg administrerat på dag 1 i varje behandlingscykel.

Tabell 2 Dos av Gazyvaro som ska administreras under 6 behandlingscykler på vardera 28 dagar för patienter med KLL

Cykel	Behandlingsdag	Dos av Gazyvaro
Cykel 1	Dag 1	100 mg
	Dag 2 (eller fortsättning på dag 1)	900 mg
	Dag 8	1000 mg
	Dag 15	1000 mg
Cykel 2-6	Dag 1	1000 mg

¹ Se avsnitt 5.1 för information om klorambucildos

Behandlingsduration

Sex behandlingscykler på vardera 28 dagar.

Försenade eller missade doser

Om en planerad dos av Gazyvaro missas ska den administreras så snart som möjligt; vänta inte tills nästa planerade dos. Det planerade behandlingsintervallet för Gazyvaro ska upprätthållas mellan doser.

Follikulärt lymfom

För patienter med FL visas den rekommenderade dosen av Gazyvaro i kombination med kemoterapi i tabell 3.

Patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom

Induktion (i kombination med kemoterapi ²)

Gazyvaro bör administreras i kombination med kemoterapi enligt följande:

- Sex 28-dagars behandlingscykler i kombination med bendamustin² eller,
- Sex 21-dagars behandlingscykler i kombination med cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednisolon (CHOP), följt av ytterligare 2 behandlingscykler med enbart Gazyvaro eller,
- Åtta 21-dagars behandlingscykler i kombination med cyklofosamid, vinkristin och prednison/prednisolon/metylprednisolon (CVP).

Underhållsbehandling

Patienter med komplett eller partiell respons på induktionsbehandling med Gazyvaro i kombination med kemoterapi (CHOP eller CVP eller bendamustin) ska fortsätta få Gazyvaro 1000 mg som monoterapi en gång varannan månad i två år eller tills sjukdomsprogression (beroende på vad som inträffar först).

Patienter med follikulärt lymfom som inte svarade på behandling eller som progredierade under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller en rituximabinnehållande behandling

Induktion (i kombination med bendamustin²)

Gazyvaro bör administreras i sex 28-dagars behandlingscykler i kombination med bendamustin².

Underhållsbehandling

Patienter som uppnår komplett eller partiell respons på induktionsbehandling (dvs de initiala 6 behandlingscyklerna) med Gazyvaro i kombination med bendamustin eller som har stabil sjukdom ska fortsätta få Gazyvaro 1000 mg som monoterapi en gång varannan månad i två år eller tills sjukdomsprogression (beroende på vad som inträffar först).

Tabell 3 Follikulärt lymfom: Dos av Gazyvaro som ska administreras under induktionsbehandling, följt av underhållsbehandling

Cykel	Dag i behandlingscykel	Dos av Gazyvaro
Cykel 1	Dag 1	1000 mg
	Dag 8	1000 mg
	Dag 15	1000 mg
Cykel 2-6 eller 2-8	Dag 1	1000 mg
Underhållsbehandling	Varannan månad i 2 år eller tills sjukdomsprogression (beroende på vad som inträffar först)	1000 mg

² Se avsnitt 5.1 för information om bendamustindos

Behandlingsduration

Induktionsbehandling i ungefär sex månader (sex behandlingscykler med Gazyvaro på vardera 28 dagar vid kombination med bendamustin, eller åtta behandlingscykler med Gazyvaro på vardera 21 dagar vid kombination med CHOP eller CVP) följt av underhållsbehandling en gång varannan månad i 2 år eller tills sjukdomsprogression (beroende på vad som inträffar först).

Försenade eller missade doser

Om en planerad dos av Gazyvaro missas ska den administreras så snart som möjligt; hoppa inte över eller vänta tills nästa planerade dos. Om toxicitet uppstår innan dag 8 i behandlingscykel 1 eller innan dag 15 i behandlingscykel 1, vilket krävt att behandlingen skjutits upp, ska dessa doser ges efter att toxicitet upphört. I dessa fall kommer alla efterföljande besök och starten av behandlingscykel 2 anpassas efter förseningen av behandlingscykel 1. Under underhållsfasen ska det ordinarie doseringsschemat upprätthållas för efterföljande doser.

Dosmodifieringar under behandling (alla indikationer)

Dossänkningar av Gazyvaro rekommenderas inte.

Se nedan paragraf (Hantering av IRR eller avsnitt 4.4) för hantering av symtomatiska biverkningar (inklusive IRRs).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-89 ml/min) (se avsnitt 5.2). Säkerheten och effekten av Gazyvaro har inte fastställts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Säkerheten och effekten av Gazyvaro hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Inga specifika dosrekommendationer kan ges.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av Gazyvaro hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Gazyvaro ska administreras intravenöst. Det ska ges som en intravenös infusion efter spädning genom en avsedd venös infart (se avsnitt 6.6). Infusioner av Gazyvaro ska inte administreras som intravenös stöt- eller bolusdos.

Anvisningar om spädning av Gazyvaro innan administrering finns i avsnitt 6.6.

Anvisningar om infusionshastighet finns i tabeller 4-5.

Tabell 4 **Kronisk lymfatisk leukemi: Standardinfusionshastighet i frånvaro av IRR /överkänslighet och rekommendationer i händelse av en IRR vid tidigare infusion**

Cykel	Behandlingsdag	Infusionshastighet Infusionshastigheten kan ökas förutsatt att patienten kan tolerera det. I händelse av IRR under infusionen, se ”Hantering av IRRs”
Cykel 1	Dag 1 (100 mg)	Administrera 25 mg/timme under 4 timmar. Öka inte infusionshastigheten.
	Dag 2 (eller fortsättning på dag 1) (900 mg)	Om ingen IRR förekom under den tidigare infusionen, administrera 50 mg/timme. Infusionshastigheten kan trappas upp i steg om 50 mg/timme var 30:e minut till en maximal hastighet på 400 mg/timme. Om patienten upplevde en IRR under föregående infusion, börja administreringen med 25 mg/timme. Infusionshastigheten kan trappas upp i steg om 50 mg/timme var 30:e minut till en maximal hastighet på 400 mg/timme.
	Dag 8 (1000 mg)	Om ingen IRR förekom under den föregående infusionen, när den avslutande infusionshastigheten var 100 mg/timme eller högre, kan infusioner påbörjas med en hastighet av 100 mg/timme och trappas upp i steg om 100 mg/timme var 30:e minut till en maximal hastighet på 400 mg/timme.
	Dag 15 (1000 mg)	
Cykel 2-6	Dag 1 (1000 mg)	Om patienten upplevde en IRR under föregående infusion, administrera 50 mg/timme. Infusionshastigheten kan trappas upp i steg om 50 mg/timme var 30:e minut till en maximal hastighet på 400 mg/timme.

Tabell 5 Follikulärt lymfom: Standardinfusionshastighet i frånvaro av IRR/överkänslighet och rekommendationer i händelse av IRR vid tidigare infusion

Cykel	Dag i behandlingscykel	Infusionshastighet Infusionshastigheten kan ökas förutsatt att patienten kan tolerera det. I händelse av IRR under infusionen, se ”Hantering av IRRs”
Cykel 1	Dag 1 (1000 mg)	Administrera 50 mg/timme. Infusionshastigheten kan trappas upp i steg om 50 mg/timme var 30:e minut till en maximal hastighet på 400 mg/timme.
	Dag 8 (1000 mg)	Om ingen IRR eller om en IRR av grad 1 förekom under den föregående infusionen, när den avslutande infusionshastigheten var 100 mg/timme eller högre, kan infusioner påbörjas med en hastighet av 100 mg/timme och trappas upp i steg om 100 mg/timme var 30:e minut till en maximal hastighet på 400 mg/timme.
	Dag 15 (1000 mg)	
Cykel 2-6 eller 2-8	Dag 1 (1000 mg)	
Underhållsbehandling	Varannan månad i 2 år eller tills sjukdomsprogression (beroende på vad som inträffar först).	Om patienten upplevde en IRR av grad 2 eller högre under föregående infusion, administrera 50 mg/timme. Infusionshastigheten kan trappas upp i steg om 50 mg/timme var 30:e minut till en maximal hastighet på 400 mg/timme.

Hantering av IRRs (alla indikationer)

Hantering av IRR kan kräva ett tillfälligt avbrytande, minskad infusionshastighet, eller utsättande av behandling med Gazyvaro enligt beskrivning nedan (se även avsnitt 4.4)

- Grad 4 (livshotande): Infusionen måste stoppas och behandling måste sättas ut permanent.
- Grad 3 (allvarlig): Infusionen måste temporärt avbrytas och symtom behandlas. När symtomen försvunnit kan infusionen återupptas med högst halverad infusionshastighet (av den hastighet som användes vid tidpunkten då den infusionsrelaterade reaktionen inträffade). Om patienten inte upplever några symtom på IRR, kan upptrappningen av infusionshastigheten återupptas vid de steg och intervaller som är lämpliga för dosen (se tabell 4 och 5). För patienter med KLL som får dosen dag 1 (cykel 1) uppdelad på två dagar kan infusionshastigheten dag 1 höjas upp till 25 mg/timme igen efter 1 timme, men inte höjas ytterligare. Infusionen måste avbrytas och behandling permanent sättas ut om patienten upplever en andra IRR av grad 3.
- Grad 1-2 (mild till måttlig): Infusionshastigheten måste sänkas och symtomen behandlas. Infusionen kan fortsätta när symtomen försvunnit. Om patienten inte upplever några symtom på IRR kan upptrappningen av infusionshastigheten återupptas vid de steg och intervaller som är lämpliga för dosen (se tabell 4 och 5). För patienter med KLL som får dosen dag 1 (cykel 1) uppdelad på två dagar kan infusionshastigheten dag 1 höjas upp till 25 mg/timme igen efter 1 timme, men inte höjas ytterligare.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska produktnamnet och satsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Baserat på en subgruppsanalys av tidigare obehandlat follikulärt lymfom är effekten hos patienter med FLIPI-score 0-1 (låg risk) för närvarande ofullständig (se avsnitt 5.1). Behandlingsalternativet för dessa patienter bör noga överväga helheten av säkerhetsprofilen för Gazyvaro i kombination med kemoterapi samt patientens specifika situation.

Infusionsrelaterade reaktioner

Den mest frekvent observerade biverkan hos patienter som fått Gazyvaro var IRR, som framförallt inträffade under infusionen av de första 1000 mg. IRR kan vara relaterade till cytokinfrisättningssyndrom som också har rapporterats hos patienter som behandlats med Gazyvaro. Hos patienter med KLL som mottog de kombinerade åtgärderna för att förebygga IRR (adekvat mängd kortikosteroid, orala analgetika/antihistamin, uppehåll i blodtryckssänkande medicinering på morgonen av den första infusionen, och uppdelning av den första dosen i cykel 1 över 2 dagar) som beskrivet i avsnitt 4.2, observerades en minskad förekomst av IRR av alla grader. Förekomsten av IRR av grad 3-4 (vilka baserades på relativt få patienter) var liknande före och efter införandet av de riskreducerande åtgärderna. De riskreducerande åtgärderna för att minska IRR ska följas (se avsnitt 4.2). Förekomst och allvarlighetsgrad av infusionsrelaterade symtom minskade väsentligt efter det att de första 1000 mg getts och de flesta patienter hade inte några IRR under efterföljande infusioner av Gazyvaro (se avsnitt 4.8).

Hos majoriteten av patienterna, oberoende av indikation, var IRR milda till måttliga och kunde hanteras genom att minska hastigheten eller tillfälligt avbryta den första infusionen, men allvarliga och livshotande IRR som krävde symtomatisk behandling har också rapporterats. IRR kan kliniskt vara mycket svåra att skilja från immunoglobulin E (IgE)-medierade allergiska reaktioner (t.ex. anafylaxi). Patienter med stor tumörbörda och/eller ett stort antal cirkulerande lymfocyter vid KLL [$>25 \times 10^9/l$] kan löpa större risk för allvarliga IRR. Patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min) och patienter med både en komorbiditetsscore (Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)) >6 och kreatininclearance <70 ml/min löper en större risk för IRR, inklusive allvarliga IRR (se avsnitt 4.8). För hantering av IRR se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt.

Patienter ska inte få ytterligare infusioner med Gazyvaro om de upplever:

- akuta livshotande respiratoriska symtom,
- en IRR av grad 4 (dvs. livshotande) eller,
- en andra förekomst av IRR av grad 3 (förlängd/återkommande efter att den första infusionen återupptagits eller under en efterföljande infusion).

Patienter som har en preexisterande hjärt- eller lungsjukdom ska noggrant följas upp under hela infusionen och perioden efter infusionen. Hypotension kan inträffa under intravenösa infusioner med Gazyvaro. Upphåll i blodtryckssänkande behandling bör därför övervägas 12 timmar före, under varje infusion med Gazyvaro samt 1 timme efter infusionen. Patienter med akut risk för hypertensiv kris ska utvärderas för nytta och risker med ett uppehåll i deras blodtryckssänkande behandling.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner med omedelbar (t ex anafylaxi) och fördröjd debut (t ex serumsjuka) har rapporterats hos patienter som behandlats med Gazyvaro. Överkänslighet kan vara svårt att kliniskt särskilja från infusionsrelaterade reaktioner. Symtom på överkänslighet kan inträffa efter tidigare exponering och väldigt sällan vid den första infusionen. Om en överkänslighetsreaktion misstänks under eller efter en infusion, måste infusionen stoppas och behandlingen permanent sättas ut. Patienter med känd överkänslighet mot obinutuzumab ska inte behandlas (se avsnitt 4.3).

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats med Gazyvaro. Patienter som anses vara i riskzonen för tumörlyssyndrom (t.ex. patienter med stor tumörbörda och/eller ett stort antal cirkulerande lymfocyter [$>25 \times 10^9/l$] och/eller nedsatt njurfunktion [kreatininclearance < 70 ml/min]) ska få profylax. Profylax bör bestå av adekvat hydrering och administrering av läkemedel som hämmar urinsyraproduktionen (t.ex. allopurinol) eller lämpliga alternativ såsom uratoxidas (t.ex. rasburikas) och ges enligt klinisk praxis, med start 12-24 timmar före infusionen av Gazyvaro (se avsnitt 4.2). Alla patienter som anses löpa risk ska övervakas noggrant under de första behandlingsdagarna med speciellt fokus på njurfunktion, kalium och urinsyravärden. Eventuella ytterligare riktlinjer enligt sedvanlig praxis ska följas. För behandling av tumörlyssyndrom, korrigera elektrolytrubbningar, övervaka njurfunktion och vätskebalans, samt ge understödande behandling, inklusive dialys, enligt behov.

Neutropeni

Allvarlig och livshotande neutropeni inklusive febril neutropeni har rapporterats under behandling med Gazyvaro. Patienter som drabbas av neutropeni ska kontrolleras noggrant med regelbundna laboratorieprover tills värdena normaliserats. Om behandling krävs ska den ges i enlighet med lokala riktlinjer och behandling med granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) övervägas. Eventuella tecken på samtidig infektion bör behandlas på lämpligt sätt. Dosuppehåll ska övervägas vid fall av allvarlig eller livshotande neutropeni. Det rekommenderas starkt att patienter med svår neutropeni som pågår mer än 1 vecka ges antimikrobiell profylax under hela behandlingsperioden tills förbättring till grad 1 eller 2. Profylaktisk behandling med antivirala medel och antimykotika bör också övervägas (se avsnitt 4.2). Sent insättande neutropeni (som inträffar 28 dagar efter avslutad behandling) eller förlängd neutropeni (som varar mer än 28 dagar efter att behandlingen har avslutats/avbrutits) kan uppkomma. Patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) löper en större risk för neutropeni (se avsnitt 4.8).

Trombocytopeni

Allvarlig och livshotande trombocytopeni inklusive akut trombocytopeni (som inträffar inom 24 timmar efter infusionen) har observerats under behandling med Gazyvaro. Patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) löper en större risk för trombocytopeni (se avsnitt 4.8). Blödningar med dödlig utgång har också rapporterats i cykel 1 hos patienter som behandlats med Gazyvaro. Ett klart samband mellan trombocytopeni och blödningar har inte fastställts.

Patienter ska kontrolleras noggrant, framförallt under den första cykeln, med avseende på trombocytopeni. Regelbundna laboratorieprover ska tas tills trombocytvärdena normaliserats, och dosuppehåll ska övervägas vid fall av allvarlig eller livshotande trombocytopeni. Beslut om transfusion av blodprodukter (dvs trombocyttransfusion) ska fattas av behandlande läkare i enlighet med rådande klinisk praxis. Hänsyn bör också tas till samtidig behandling med läkemedel som skulle kunna förvärra trombocytopenirelaterade händelser, såsom trombocythämmare och antikoagulantia, framförallt vid den första cykeln.

Försämring av redan existerande hjärtproblem

Hos patienter med underliggande hjärtsjukdom som arytmier (exempelvis förmaksflimmer och takyarytmi), angina pectoris, akut koronarsyndrom, har hjärtinfarkt och hjärtsvikt inträffat under behandling med Gazyvaro (se avsnitt 4.8). Dessa händelser kan inträffa som en del av en infusionsrelaterad reaktion och kan vara dödliga. Patienter med hjärtsjukdom i anamnesen ska därför övervakas noga. Dessutom bör dessa patienter hydreras med försiktighet för att förhindra en potentiell övervätskning.

Infektioner

Gazyvaro ska inte administreras till patienter med en pågående aktiv infektion och försiktighet ska iakttas då Gazyvaro övervägs för patienter med en historik av återkommande eller kroniska

infektioner. Allvarliga bakteriella, svamp- och virala infektioner (nya eller reaktiverade) kan inträffa under och efter avslutad Gazyvaro-behandling. Infektioner med dödlig utgång har rapporterats. Patienter (KLL) med både CIRS >6 och kreatininclearance <70 ml/min löper en större risk för att drabbas av infektioner, inklusive allvarliga infektioner (se avsnitt 4.8). I kliniska studierna för follikulärt lymfom observerades en hög incidens av infektion i alla studiefaser inklusive uppföljningsfasen där den högsta incidensen sågs i underhållsfasen. Under uppföljningsfasen observeras infektioner av grad 3-5 oftare hos patienter som fått Gazyvaro plus bendamustin i induktionsfasen.

Hepatit B-reakivering

Hepatit B-virus (HBV)-reakivering, som i vissa fall resulterat i fulminant hepatit, leversvikt och död, kan inträffa hos patienter behandlade med anti-CD20-antikroppar inklusive Gazyvaro (se avsnitt 4.8). Screening för HBV ska utföras hos alla patienter innan behandling med Gazyvaro inleds. Screening bör åtminstone omfatta status för hepatit B-ytantigen (HBsAg) och hepatit B-kärnantikropp (anti-HBc), vilka kan kompletteras med andra lämpliga markörer enligt lokala riktlinjer. Patienter med aktiv hepatit B-infektion ska inte behandlas med Gazyvaro. Patienter med positiv hepatit B-serologi ska remitteras till en specialist på leversjukdomar innan behandling inleds och ska kontrolleras samt omhändertas enligt lokala riktlinjer för att förhindra hepatit B-reakivering.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som behandlats med Gazyvaro (se avsnitt 4.8). PML ska övervägas hos alla patienter som uppvisar nya eller förändringar av redan existerande neurologiska symtom. Symtomen för PML är ospecifika och kan variera beroende på det drabbade området i hjärnan. Motoriska symtom med kortikospinal koppling (t.ex. muskelsvaghet, förlamning och sensoriska störningar), sensoriska avvikelser, cerebellära symtom och synfältsdefekter är vanliga. Vissa tecken/symtom som anses kopplade till hjärnbarken (t.ex. afasi eller visuell-spatial desorientering) kan inträffa. Utvärdering av PML inkluderar konsultation med neurolog, magnetresonanstomografi (MRT) av hjärnan, och likvorundersökning för analys av JC-virus. Även andra undersökningar kan ingå i utredningen. Behandling med Gazyvaro ska inte ges under utredningen av potentiell PML och ska permanent sättas ut vid bekräftad PML. Utsättande eller minskning av all samtidig kemoterapi- eller immunosuppressiv behandling bör också övervägas. Patienten bör remitteras till en neurolog för utvärdering och behandling av PML.

Immunisering

Säkerheten vid immunisering med levande eller försvagade virala vaccin efter behandling med Gazyvaro har inte studerats. Vaccination med levande virus rekommenderas inte under behandling och fram tills dess att B-cellerna återhämtat sig.

Exponering för obinutuzumab i livmodern och vaccinering av spädbarn med levande virus

På grund av den potentiella uttömningen av B-celler hos spädbarn till mödrar som exponerats för Gazyvaro under graviditeten ska spädbarns B-cellsnivåer kontrolleras och vaccinering med levande virus ska skjutas upp till dess att den nyföddes B-cellsnivåer har normaliserats. Säkerheten och tidpunkten för vaccinering ska diskuteras med spädbarnets läkare (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella studier av läkemedelsinteraktioner har utförts även om begränsade substudier av läkemedelsinteraktioner har genomförts för Gazyvaro med bendamustin, CHOP, fludarabin, cyclofosfamid (FC) och klorambucil. En risk för interaktion med andra samtidigt använda läkemedel kan inte uteslutas.

Farmakokinetiska interaktioner

Obinutuzumab är inte ett substrat, hämmare eller inducerare av cytokrom P450 (CYP450), uridindifosfatglukoronyltransferas (UGT)-enzymer och transportörer så som P-glykoprotein. Inga farmakokinetiska interaktioner med läkemedel som metaboliseras av dessa enzystem förväntas därför.

Samtidig administrering av Gazyvaro hade ingen effekt på farmakokinetiken för bendamustin, FC, klorambucil eller individuella komponenter av CHOP. Dessutom sågs inga uppenbara effekter av bendamustin, FC, klorambucil eller CHOP på farmakokinetiken för Gazyvaro.

Farmakodynamiska interaktioner

Vaccination med levande virus rekommenderas inte under behandling och fram tills dess att B-cellerna återhämtat sig på grund av de immunsupprimerande effekterna av obinutuzumab (se avsnitt 4.4).

Kombinationen av obinutuzumab med klorambucil, bendamustin, CHOP eller CVP kan ge ökad risk för neutropeni (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel under behandling och i 18 månader efter avslutad behandling med Gazyvaro.

Graviditet

En reproduktionsstudie på cynomolgusapor visade inga tecken på embryofetal toxicitet eller teratogena effekter men resulterade i en komplett uttömning av B-lymfocyter hos avkomman. Antalet B-celler återhämtade sig till normala nivåer hos avkomman, och den immunologiska funktionen var återställd inom 6 månader efter födseln (se avsnitt 5.3). Serumkoncentrationer av obinutuzumab hos avkomman liknade de koncentrationer som uppvisades i maternellt serum på dag 28 efter födseln medan koncentrationer i mjölk samma dag var mycket låg, vilket antyder att obinutuzumab passerar blod-placentabarriären (se avsnitt 5.3). Det finns inga data från gravida kvinnor som behandlats med obinutuzumab. Gazyvaro ska inte ges under graviditet om inte den möjliga nyttan överväger den potentiella risken.

Vid exponering under graviditet kan uttömning av B-celler förväntas hos spädbarn på grund av de farmakologiska egenskaperna hos produkten. Att skjuta upp vaccinering med levande vaccin bör övervägas för spädbarn till mödrar som exponerats för Gazyvaro under graviditeten tills spädbarnets B-celler är inom normala nivåer (se avsnitt 4.4).

Amning

Djurstudier har visat utsöndring av obinutuzumab i bröstmjöl (se avsnitt 5.3).

Humant immunoglobulin G (IgG) utsöndras i bröstmjöl och eftersom möjligheten för absorption och skada hos den nyfödde är okänd ska kvinnor avrådas från att amma under behandling med Gazyvaro och 18 månader efter den sista dosen Gazyvaro.

Fertilitet

Inga specifika djurstudier har utförts för att utvärdera effekten av obinutuzumab på fertilitet. Inga negativa effekter på manliga och kvinnliga reproduktionsorgan har observerats i toxicitetsstudier med upprepad dosering hos cynomolgusapor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gazyvaro har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Infusionsrelaterade reaktioner är mycket vanliga under den första infusionen av Gazyvaro, och patienter som upplever infusionsrelaterade symtom ska rådås att inte framföra fordon och använda maskiner tills symtomen avtar.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Biverkningarna som beskrivs i detta avsnitt identifierades under induktion, underhållsbehandling och uppföljning av indolent non-Hodgkins lymfom (iNHL) inklusive follikulärt lymfom (FL); behandling och uppföljning av KLL i de tre pivotala kliniska studierna:

- BO21004/CLL11 (n=781): Patienter med tidigare obehandlad KLL
- BO21223/GALLIUM (n=1390): Patienter med tidigare obehandlad iNHL (86 % av patienterna hade FL)
- GAO4753g/GADOLIN (n=392): Patienter med iNHL (81% av patienterna hade FL) som inte tidigare svarade på eller progredierade under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller en rituximabinnehållande behandling.

Dessa studier undersökte Gazyvaro i kombination med klorambucil vid KLL och medbendamustin, CHOP eller CVP följt av Gazyvaro som underhållsbehandling vid iNHL. Studierna BO21223/GALLIUM och GAO4753g/GADOLIN inkluderade patienter med iNHL, inklusive FL. För att därför kunna ge den mest omfattande säkerhetsinformationen har analysen av biverkningar som presenteras här utförts på den totala studiepopulationen (dvs. iNHL).

Tabell 6 summerar biverkningarna i de pivotala studierna (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) som inträffade med en högre incidens (skillnad $\geq 2\%$) jämfört med relevant jämförelsegrupp i åtminstone en pivotal studie hos:

- Patienter med KLL som fick Gazyvaro plus klorambucil jämfört med klorambucil ensamt eller rituximab plus klorambucil (studie BO21004/CLL11)
- Patienter med tidigare obehandlad iNHL som fick Gazyvaro plus kemoterapi (bendamustin, CHOP, CVP) följt av Gazyvaro som underhållsbehandling hos patienter som svarade på behandling, jämfört med rituximab plus kemoterapi följt av rituximab som underhållsbehandling hos patienter som svarade på behandling (studie BO21223/GALLIUM)
- Patienter med iNHL som inte svarade på behandling eller vars sjukdom progredierade under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller en rituximabinnehållande behandling, som fick Gazyvaro plus bendamustin, följt av Gazyvaro som underhållsbehandling hos vissa patienter jämfört med bendamustin ensamt (studie GAO4753g/GADOLIN).

Incidensen som presenteras i tabell 6 (alla grader och grad 3-5) är den högsta incidensen för den biverkan som rapporterats från någon av de tre studierna.

Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10000$). Inom varje frekvensområde anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell över biverkningar

Tabell 6 Sammanfattning av biverkningar rapporterade med en högre incidens (skillnad $\geq 2\%$ jämfört med jämförelsegrupp) hos patienter[#] som fick Gazyvaro plus kemoterapi*

Frekvens	Alla grader Gazyvaro + kemoterapi* (KLL, iNHL) följt av Gazyvaro som underhållsbehandling (iNHL)	Grad 3-5 [†] Gazyvaro + kemoterapi* (KLL, iNHL) följt av Gazyvaro som underhållsbehandling (iNHL)
Infektioner och infestationer		
Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektion, sinuit [§] , urinvägsinfektion, pneumoni [§] , herpes zoster [§]	
Vanliga	Oral herpes, rinit, faryngit, lunginfektion, influensa, nasofaryngit	Urinvägsinfektion, pneumoni, lunginfektion, övre luftvägsinfektion, sinuit, herpes zoster
Mindre vanliga		Nasofaryngit, rinit, influensa, oral herpes
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		
Vanliga	Skivepitelcancer i huden	Skivepitelcancer i huden
Blodet och lymfsystemet		
Mycket vanliga	Neutropeni [§] , trombocytopeni, anemi, leukopeni	Neutropeni, trombocytopeni
Vanliga	Lymfkörtelsmärta	Anemi, leukopeni
Metabolism och nutrition		
Vanliga	Tumörlyssyndrom, hyperurikemi, hypokalemi	Tumörlyssyndrom, hypokalemi
Mindre vanliga		Hyperurikemi
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga	Huvudvärk	
Mindre vanliga		Huvudvärk
Psykiska störningar		
Mycket vanliga	Sömlöshet	
Vanliga	Depression, ångest	
Mindre vanliga		Sömlöshet, depression, ångest
Ögon		
Vanliga	Okulär hyperemi	
Hjärtat		
Vanliga	Förmaksflimmer, hjärtsvikt	Förmaksflimmer, hjärtsvikt
Blodkärl		
Vanliga	Hypertension	Hypertension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Mycket vanliga	Hosta [§]	
Vanliga	Nästäppa, rinnsnuva, orofaryngeal smärta	
Mindre vanliga		Hosta, orofaryngeal smärta
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga	Diarré, förstoppning	
Vanliga	Dyspepsi, kolit, hemorrojder	Diarré, kolit
Mindre vanliga		Förstoppning, hemorrojder

Frekvens	Alla grader Gazyvaro + kemoterapi* (KLL, iNHL) följt av Gazyvaro som underhållsbehandling (iNHL)	Grad 3-5 [†] Gazyvaro + kemoterapi* (KLL, iNHL) följt av Gazyvaro som underhållsbehandling (iNHL)
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga	Alopeaci, pruritus,	
Vanliga	Nattliga svettningar, eksem	
Mindre vanliga		Pruritus, nattliga svettningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Mycket vanliga	Artralgi [§] , ryggsmärta	
Vanliga	Muskuloskeletal bröstsmärta, extremitetssmärta, skelettsmärta	Extremitetssmärta
Mindre vanliga		Artralgi, ryggsmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, skelettsmärta
Njurar och urinvägar		
Vanliga	Dysuri, urininkontinens	
Mindre vanliga		Dysuri, urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Mycket vanliga	Pyrexia, asteni	
Vanliga	Bröstsmärta	Pyrexia, asteni
Mindre vanliga		Bröstsmärta
Undersökningar		
Vanliga	Minskat antal vita blodkroppar, minskat antal neutrofiler, viktökning	Minskat antal vita blodkroppar, minskat antal neutrofiler
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		
Mycket vanliga	IRR	IRR

[#] Med en högre incidens (skillnad > 2% mellan behandlingsgrupperna). Enbart den högsta observerade frekvensen i kliniska studier rapporteras (baserat på studierna BO21004/tidigare obehandlade patienter med KLL, BO21223/ tidigare obehandlat avancerat iNHL och GAO4753g/rituximabrefraktär iNHL).

[†] Inga biverkningar av grad 5 med en skillnad av $\geq 2\%$ mellan behandlingsgrupperna har observerats.

*Kemoterapi: Klorambucil vid KLL; bendamustin, CHOP, CVP vid iNHL inklusive FL

[§] Observerades även under underhållsbehandlingen med minst 2% högre incidens i Gazyvaro-gruppen (BO21223)

I studien GAO4753g/GADOLIN fick patienter i bendamustin-gruppen 6 månaders induktionsbehandling enbart, medan patienter i behandlingsgruppen som fick Gazyvaro plus bendamustin fortsatte med Gazyvaro som underhållsbehandling efter induktionsperioden.

Under underhållsperioden i studie GAO4753g/GADOLIN var de mest vanliga biverkningarna hosta (15%), övre luftvägsinfektion (12%), neutropeni (11%), sinusit (10%), diarré (8%), IRR (8%), illamående (8%), trötthet (8%), bronkit (7%), artralgi (7%), pyrexia (6%), nasofaryngit (6%) och urinvägsinfektion (6%). De mest vanliga biverkningarna av grad 3-5 var neutropeni (10%) och anemi, febril neutropeni, trombocytopeni, sepsis, övre luftvägsinfektion samt urinvägsinfektion (alla 1%).

Biverkningsprofilen hos patienter med FL överensstämde med den generella iNHL-populationen i båda studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Incidensen som presenteras i följande avsnitt för iNHL är den högsta incidensen för den biverkan som rapporterats från någon av de pivotala studierna (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Infusionsrelaterade reaktioner

De mest frekvent rapporterade ($\geq 5\%$) symtomen förknippade med IRR var illamående, kräkningar, diarré, huvudvärk, yrsel, trötthet, frossa, pyrexia, hypotension, rodnad, hypertension, , takykardi, dyspné och obehag i bröstet.. Respiratoriska symtom såsom bronkospasm, larynx- och halsirritation, väsande andning, larynxödem och kardiella symtom som förmaksflimmer har också rapporterats (se avsnitt 4.4).

Kronisk lymfatisk leukemi

Incidensen av IRR var högre i behandlingsgruppen som fick Gazyvaro och klorambucil jämfört med behandlingsgruppen som fick rituximab och klorambucil. Incidensen av IRR var 65% vid infusionen av de första 1000 mg av Gazyvaro (20% av patienterna upplevde en grad 3-4 IRR,). Generellt upplevde 7% av patienterna en IRR som ledde till att behandlingen med Gazyvaro avslutades. Incidensen av IRR vid efterföljande infusioner var 3% med den andra 1000 mg dosen och 1% därefter. Inga grad 3-5 IRR rapporterades efter den första 1000 mg infusionen i cykel 1.

Hos patienter som fick de rekommenderade åtgärderna för prevention av IRR som beskrivet i avsnitt 4.2 observerades en minskad förekomst av IRR av alla grader. Förekomsten IRR av grad 3-4 (som förekom hos relativt få patienter) var liknande före och efter att de riskreducerande åtgärderna införts.

Indolent non-Hodgkins lymfom inklusive follikulärt lymfom

IRR av grad 3-4 inträffade hos 12 % av patienterna. I behandlingscykel 1 var den generella förekomsten av IRR högre hos patienter som fick Gazyvaro plus kemoterapi jämfört med patienter i jämförelsegruppen. Hos patienter som fick Gazyvaro plus kemoterapi var förekomsten av IRR högre på dag 1 och minskade gradvis vid efterföljande infusioner. Minskningen fortsatte under underhållsbehandling med Gazyvaro ensamt. Efter behandlingscykel 1 var förekomsten av IRR vid efterföljande infusioner jämförbar mellan Gazyvaro behandlingsgruppen och jämförelsegrupperna.. Totalt upplevde 3% av patienterna en infusionsrelaterad reaktion som ledde till att behandling med Gazyvaro avslutades.

Neutropeni och infektioner

Kronisk lymfatisk leukemi

Incidensen av neutropeni var högre i behandlingsgruppen som fick Gazyvaro plus klorambucil (41%) jämfört med behandlingsgruppen som fick rituximab plus klorambucil med neutrofilvärden som återhämtade sig spontant eller efter behandling med G-CSF. Incidensen av infektion var 38% hos gruppen behandlade med Gazyvaro plus klorambucil och 37% hos gruppen behandlade med rituximab plus klorambucil (med rapporterade biverkningar av grad 3-5 hos 12% respektive 14% och dödliga biverkningar hos <1% i båda behandlingsgrupperna). Fall av förlängd neutropeni (2% hos gruppen behandlade med Gazyvaro plus klorambucil och 4% hos gruppen behandlade med rituximab plus klorambucil) och fördröjd neutropeni (16% i gruppen behandlade med Gazyvaro plus klorambucil och 12% hos gruppen behandlade med rituximab plus klorambucil) rapporterades också (se avsnitt 4.4).

Indolent non-Hodgkins lymfom inklusive follikulärt lymfom

I behandlingsgruppen som fick Gazyvaro plus kemoterapi var incidensen av neutropeni av grad 1-4 högre (50%) jämfört med jämförelsegruppen med en ökad risk för neutropeni under induktionsperioden. Förekomsten av förlängd neutropeni och fördröjd neutropeni var 3% respektive 7%. Incidensen av infektion var 81% i Gazyvaro plus kemoterapi-gruppen (med biverkningar av grad 3-5 rapporterade hos 22% av patienterna och dödsfall rapporterade hos 3% av patienterna). Patienter som fick G-CSF profylax hade en lägre förekomst av grad 3-5 infektioner (se avsnitt 4.4).

Trombocytopeni och blödningar

Kronisk lymfatisk leukemi

Incidensen av trombocytopeni var högre i gruppen som behandlades med Gazyvaro plus klormabucil (15%) jämfört med gruppen som behandlades med rituximab plus klorambucil, framförallt under den första cykeln. Fyra procent av patienterna som behandlades med Gazyvaro plus klorambucil upplevde

en akut trombocytopeni (som inträffade inom 24 timmar efter Gazyvaro-infusionen) (se avsnitt 4.4). Den totala incidensen av blödningar var likvärdig i Gazyvaro- och rituximabgruppen. Antalet blödningar med dödlig utgång var likvärdig mellan behandlingsgrupperna; alla händelser i Gazyvaro-gruppen rapporterades dock i cykel 1. Ett klart samband mellan trombocytopeni och blödningar har inte fastställts.

Indolent non-Hodgkins lymfom inklusive follikulärt lymfom

Incidensen av trombocytopeni var 14%. Trombocytopeni förekommer mer frekvent i behandlingscykel 1 i behandlingsgruppen som fick Gazyvaro plus kemoterapi. Förekomsten av trombocytopeni under eller 24 timmar efter avslutad infusion (akut trombocytopeni) observerades mer frekvent i behandlingsgruppen som fick Gazyvaro plus kemoterapi jämfört med jämförelsegruppen. Incidensen av blödningar var likartad i alla behandlingsgrupper. Blödningar och blödningar av grad 3-5 förekom hos 12% respektive 5% av patienterna. Medan blödningar med dödlig utgång förekom hos mindre än 1% av patienterna, inträffade inget av dödsfallen i behandlingscykel 1.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Kronisk lymfatisk leukemi

I den pivotala studien BO21004/CLL11 var 46% (156 av 336) av patienterna med KLL som behandlades med Gazyvaro plus klormabucil 75 år eller äldre (medianålder 74 år). Dessa patienter upplevde fler allvarliga biverkningar och biverkningar med dödlig utgång jämfört med de patienter som var <75 år.

Indolent non-Hodgkins lymfom inklusive follikulärt lymfom

I de pivotala studierna (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) vid iNHL, upplevde patienter som var 65 år eller äldre fler allvarliga biverkningar eller biverkningar som resulterade i avslutad behandling eller död jämfört med patienter som var yngre än 65 år.

Nedsatt njurfunktion

Kronisk lymfatisk leukemi

I den pivotala studien BO21004/CLL11-studien hade 27% (90 av 336) av patienterna som behandlades med Gazyvaro plus kloramabucil måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min). Dessa patienter upplevde fler allvarliga biverkningar och biverkningar med dödlig utgång än patienter med ett kreatininclearance ≥ 50 ml/min (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2). Patienter med kreatininclearance < 30 ml/min exkluderades från studien (se avsnitt 5.1)

Indolent non-Hodgkins lymfom inklusive follikulärt lymfom

I de pivotala studierna (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) vid iNHL, hade 5% (35 av 698) respektive 8% (15 av 194) av patienterna som behandlades med Gazyvaro måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min). Dessa patienter upplevde fler allvarliga biverkningar, biverkningar med dödlig utgång och biverkningar som resulterade i att behandlingen avslutades, än patienter med ett kreatininclearance ≥ 50 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2). Patienter med kreatininclearance < 40 ml/min exkluderades från studierna (se avsnitt 5.1).

Ytterligare säkerhetsinformation utifrån erfarenhet från kliniska studier

Progressiv multifokal leukoencefalopati

PML har rapporterats hos patienter som behandlats med Gazyvaro (se avsnitt 4.4).

Hepatit B-reakivering

Fall av hepatit B-reakivering har rapporterats hos patienter som behandlats med Gazyvaro (se avsnitt 4.4).

Gastrointestinal perforation

Fall av gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som får Gazyvaro, främst vid iNHL. Gastrointestinal perforation rapporterades hos upp till 1% av patienterna i de pivotala studierna vid iNHL.

Försämring av redan existerande hjärtproblem

Fall av arytmier (t.ex. förmaksflimmer och takykardi), angina pectoris, akut koronarsyndrom, hjärtinfarkt och hjärtsvikt har förekommit vid behandling med Gazyvaro (se avsnitt 4.4). Dessa händelser kan inträffa som en del av en IRR och kan vara dödliga.

Laboratorieavvikelser

Övergående förhöjda nivåer av leverenzymerna (aspartataminotransferas [ASAT], alaninaminotransferas [ALAT], alkaliskt fosfat) har observerats kort efter den första infusionen med Gazyvaro.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

Ingen erfarenhet av överdosering finns tillgänglig från kliniska studier på människa. I kliniska studier med Gazyvaro har doser från 50 mg till och med 2000 mg per infusion administrerats. Incidensen och intensiteten av biverkningar rapporterade i dessa studier verkade inte vara dosberoende.

För patienter som erhållit en överdosering av Gazyvaro ska infusionen omedelbart avbrytas eller infusionshastigheten minskas och de ska noggrant övervakas. Behovet av regelbunden uppföljning av blodvärden och en ökad risk för infektioner medan patienter är uttömnda på B-celler bör beaktas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska läkemedel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC15

Verkningsmekanism

Obinutuzumab är en rekombinant monoklonal humaniserad och glykomodifierad typ II anti-CD20-antikropp av IgG1-isotyp. Den riktar sig specifikt mot den extracellulära delen av CD20-transmembranantigen som finns på ytan hos icke-maligna och maligna pre-B- och mogna B-lymfocyter, men som saknas hos de hematopoetiska stamcellerna, pro-B-celler, normala plasmaceller och normal vävnad. Glykomodifiering av Fc-delen av obinutuzumab resulterar i högre affinitet för FcγRIII-receptorer på immuneffektorceller såsom NK-celler (natural killer cells), makrofager och monocyter jämfört med icke-glykomodifierade antikroppar.

I prekliniska studier inducerade obinutuzumab direkt celldöd och medierade antikropsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC) samt antikropsberoende cellmedierad fagocytos (ADCP) genom rekrytering av FcγRIII-positiva immuneffektorceller. *In vivo* medierar dessutom obinutuzumab till mindre grad en komplementmedierad cytotoxicitet (CDC). Jämfört med typ I antikroppar karakteriseras typ II antikroppen obinutuzumab av en förstärkt direkt celldödsinduktion med en samtidig minskning av CDC vid en likvärdig dos. Som en glykomodifierad antikropp karakteriseras obinutuzumab av en förstärkt ADCC och ADCP jämfört med icke glykomodifierade antikroppar vid en jämförbar dos. I djurmodeller medierar obinutuzumab en kraftfull B-cellstömning och antitumöreffekt.

I den pivotala kliniska studien BO21004/CLL11 var 91% (40 av 44) av de utvärderingsbara patienterna som behandlats med Gazyvaro uttömda på B-celler (definierat som CD19+ B-cellsantal $<0,07 \times 10^9/l$) vid behandlingens slut och fortsatte att vara uttömda under uppföljningsperiodens första 6 månader. En återhämtning av antalet B-celler observerades inom 12-18 månader hos 35% (14 av 40) av patienterna utan progressiv sjukdom och 13% (5 av 40) med progressiv sjukdom.

Klinisk effekt och säkerhet

Kronisk lymfatisk leukemi

En internationell fas III, multicenter, öppen, randomiserad, tvåstegs, klinisk studie med 3 behandlingsgrupper (BO21004/CLL11) utfördes på komorbida patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi där man undersökte effekten och säkerheten av Gazyvaro plus klorambucil (GClb) jämfört med rituximab plus klorambucil (RClb) eller klorambucil (Clb) ensamt.

För att inkluderas i studien krävdes en dokumenterad CD20+ KLL, samt ett eller båda av följande samtidiga sjukdomstillstånd: komorbiditetsscore (CIRS) på mer än 6 eller en nedsatt njurfunktion mätt som kreatininclearance < 70 ml/min. Patienter med nedsatt leverfunktion (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events grad 3 leverfunktionstester (ASAT, ALAT >5 x ULN i >2 veckor; bilirubin >3 x ULN) och nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) exkluderades. Patienter med ett CIRS-score på 4 i ett eller flera individuella organ/system, med undantag för ögon, öron, näsa, hals och strupe, exkluderades från deltagande.

Totalt randomiserades 781 patienter med en fördelning på 2:2:1 till att få Gazyvaro plus klorambucil, rituximab plus klorambucil eller klorambucil ensamt. Del 1a jämförde Gazyvaro plus klorambucil med klorambucil ensamt hos 356 patienter och del 2 jämförde Gazyvaro plus klorambucil med rituximab plus klorambucil hos 663 patienter. Effektsresultaten summeras i tabell 7 och i figurerna 1-3.

Hos majoriteten av patienterna gavs Gazyvaro som en 1000 mg initial dos administrerat på dag 1, 8 och 15 i den första behandlingscykeln. För att minska förekomsten av infusionsrelaterade reaktioner hos patienter infördes ett tillägg i studien och 140 patienter fick den första Gazyvarodosen administrerat över 2 dagar (dag 1 [100 mg] och dag 2 [900 mg]) (se avsnitt 4.2 och 4.4). I varje efterföljande behandlingscykel (cykel 2 till 6), fick patienterna Gazyvaro 1000 mg enbart på dag 1. Klorambucil gavs oralt med 0,5 mg/kg kroppsvikt på dag 1 och dag 15 i alla behandlingscykler (1 till 6).

Demografiska data och patientkaraktäristika vid studiestart var välbalanserade mellan behandlingsgrupperna. Majoriteten av patienterna var kaukasier (95%) och män (61%). Medianåldern var 73 år, med 44% som var 75 år eller äldre. Vid studiens start var 22% av patienterna i Binet-stadium A, 42% i Binet-stadium B och 36% i Binet-stadium C.

Komorbiditetsscore var i median 8 och 76% av patienterna som togs in i studien hade en komorbiditetsscore på över 6. Den bedömda medianen för kreatininclearance var på 62 ml/min och 66% av alla patienter hade en kreatininclearance <70 ml/min och en komorbiditets score >6 . Trettiofyra procent av patienterna togs in i studien enbart baserat på komorbiditetsscore och 23% av patienterna som inkluderades hade enbart nedsatt njurfunktion.

De vanligast förekommande samsjukligheterna (förekomst $\geq 30\%$) enligt MedDRA organklassificering som rapporterats rör: blodkärl (73%), hjärtat (46%), mag- och tarmkanalen (38%), metabolism och nutrition (40%), njurar och urinvägar (38%), muskuloskeletala systemet och bindväv (33%).

Tabell 7 Sammanfattning av effektdata från BO21004/CLL11-studien

	Del 1a		Del 2	
	Klorambucil n=118	Gazyvaro + klorambucil n=238	Rituximab + klorambucil n=330	Gazyvaro + klorambucil n=333
	22,8 månaders medianobservationstid		18,7 månaders medianobservationstid	
Primärt effektmått				
Prövarbedömd progressionsfri överlevnad (PFS-INV)^a				
Antal (%) patienter med händelse	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Mediantid till händelse (månader)	11,1	26,7	15,2	26,7
HR (95% KI)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p-värde (log-rank test, stratifierad ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Viktiga sekundära effektmått				
PFS bedömd av oberoende kommitté (IRC) (PFS-IRC)^a				
Antal (%) patienter med händelse	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Mediantid till händelse (månader)	11,2	27,2	14,9	26,7
HR (95% KI)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p-värde (log-rank test, stratifierad ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Responsutvärdering vid behandlingens slut				
Antal patienter inkluderade i analysen	118	238	329	333
Responders (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Non-responders (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Skillnad i responsfrekvens, (95% KI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p-värde (Chi-Square test)	< 0,0001		0,0001	
Antal kompletta responders (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
Molekylär remission vid behandlingens slut^d				
Antal patienter inkluderade i analysen	90	168	244	239
MRD-negativitet ^e (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
MRD-positivitet ^f (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (9,5%)	178 (74,5%)
Skillnad i MRD-värden, (95% CI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Händelsefri överlevnad (EFS)				
Antal (%) patienter med händelse	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Mediantid till händelse (månader)	10,8	26,1	14,3	26,1
HR (95% KI)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p-värde (log-rank test, stratifierad ^b)	< 0,0001		< 0,0001	

	Del 1a		Del 2	
	Klorambucil n=118	Gazyvaro + klorambucil n=238	Rituximab + klorambucil n=330	Gazyvaro + klorambucil n=333
	22,8 månaders medianobservationstid		18,7 månaders medianobservationstid	
Tid till nästa leukemibehandling (TTNT)				
Antal (%) patienter med händelse	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Mediantid till händelse (månader)	14,8	-	30,8	-
HR (95% KI)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p-värde (log-rank test, stratifierad ^b)	< 0,0001		< 0,0018	
Överlevnad (OS)				
Antal (%) patienter med händelse	24 (20,3%)	22 (9,2%)	41 (12,4%)	28 (8,4%)
Mediantid till händelse	NR	NR	NR**	NR**
HR (95% KI)	0,41 [0,23; 0,74]		0,66 [0,41; 1,06] **	
p-värde (log-rank test, stratifierad ^b)	0,0022		0,0849**	

IRC: oberoende kommitté (Independent Review Committee); PFS: progressionsfri överlevnad; HR: Hazard Ratio; KI: konfidensintervall; MRD: minsta kvarvarande sjukdom (Minimal Residual Disease)

^a Definierat som tiden från randomisering till den första förekomsten av progression, återfall eller död oavsett orsak enligt prövarens bedömning

^b Stratifierat genom Binet-stadium vid studiestart

^c Inkluderar 11 patienter i gruppen som behandlades med Gazyvaro och klorambucil med komplett respons med ofullständig återhämtning av benmärgen

^d Blod och benmärg kombinerat

^e MRD-negativitet definieras som ett resultat under 0,0001

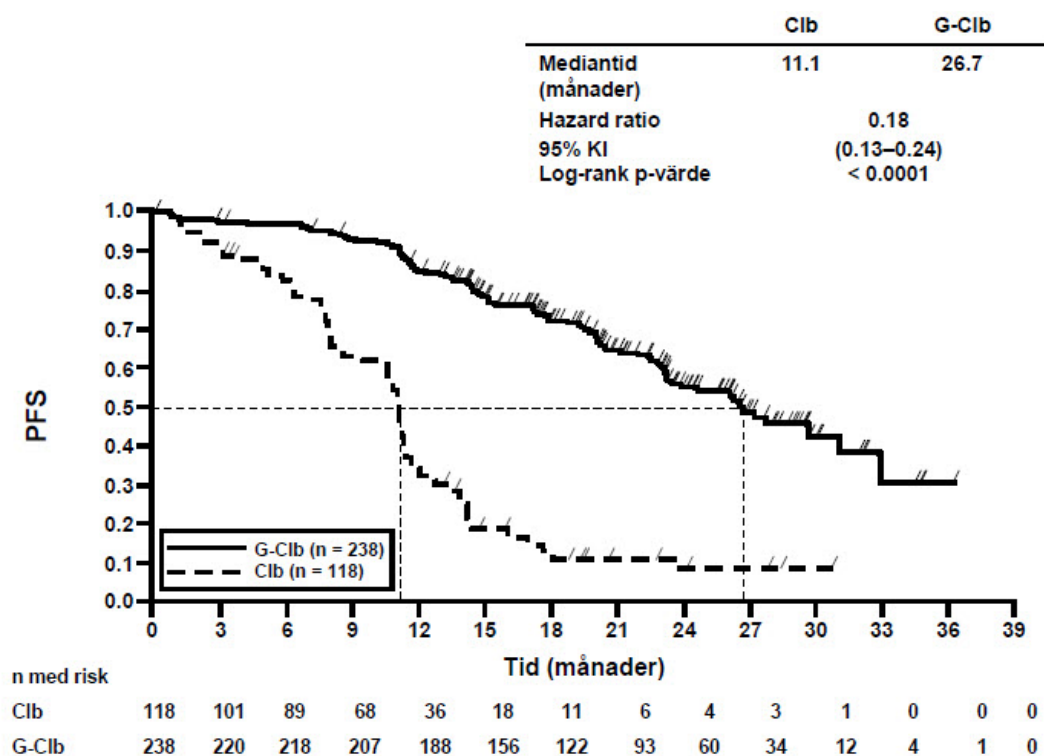
^f Inkluderar MRD-positiva patienter och patienter som progredierade eller avled innan behandlingens slut.

NR = ej uppnådd (Not Reached)

** Omogna data

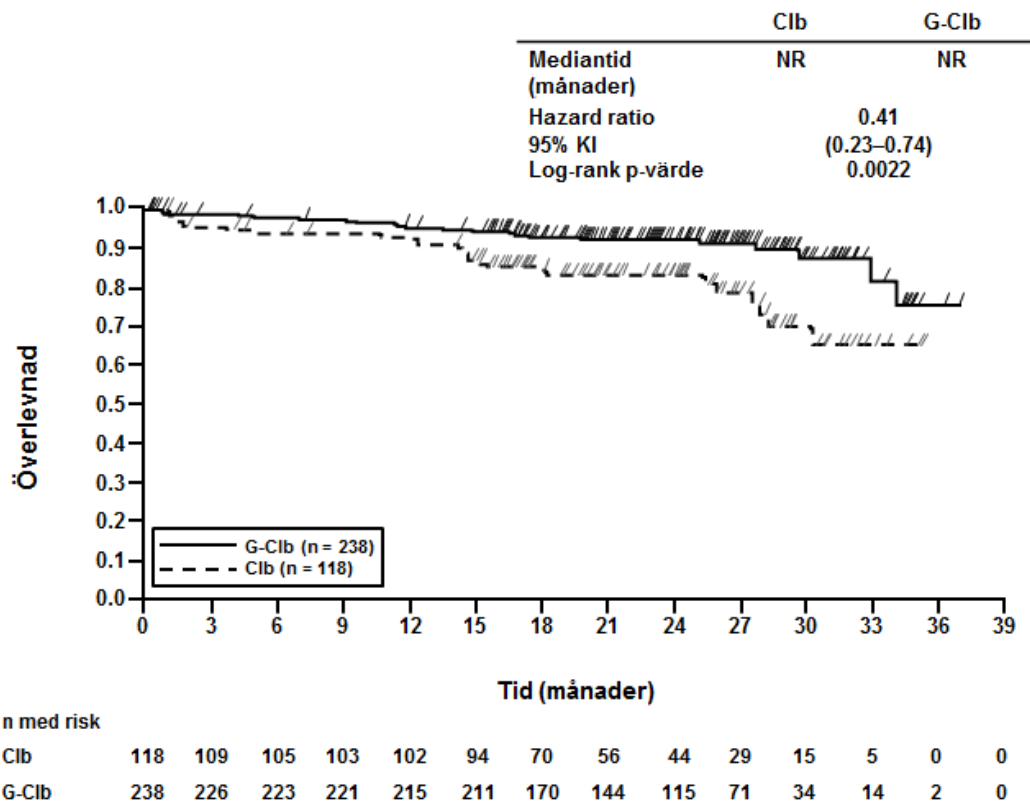
Överlevnad (OS) för del 1a visas i figur 2. OS för del 2 kommer att fortsätta följas och data är ännu inte mogna. Resultaten från subgruppsanalysen för progressionsfri överlevnad (PFS) (dvs kön, ålder, Binet-stadium, kreatininclearance, CIRS-score, beta2-mikroglobulin, IgVH-status, kromosomavvikelse, lymfocytantal vid studiestart) överensstämde med resultaten från den totala intent-to-treat- (ITT)-populationen. Risken för sjukdomsprogression eller död var reducerad i gruppen som behandlades med Gazyvaro och klorambucil (GClb) jämfört med gruppen som behandlades med rituximab plus klorambucil (RClb) och klorambucil ensamt (Clb) i alla subgrupper, förutom i subgruppen av patienter med 17p-deletion. I subgruppen av patienter med 17p-deletion observerades endast en positiv trend jämfört med Clb-gruppen (HR=0,42, p=0,0892); ingen nytta observerades jämfört med RClb-gruppen. Minskningen i risk för sjukdomsprogression eller död hos subgrupper varierade från 92% till 58% för GClb jämfört med Clb och 72% till 29% för GClb jämfört med RClb.

Figur 1 Kaplan-Meier-kurva över prövarbedömd PFS från del 1a hos patienter med KLL (studie BO21004/CL11)



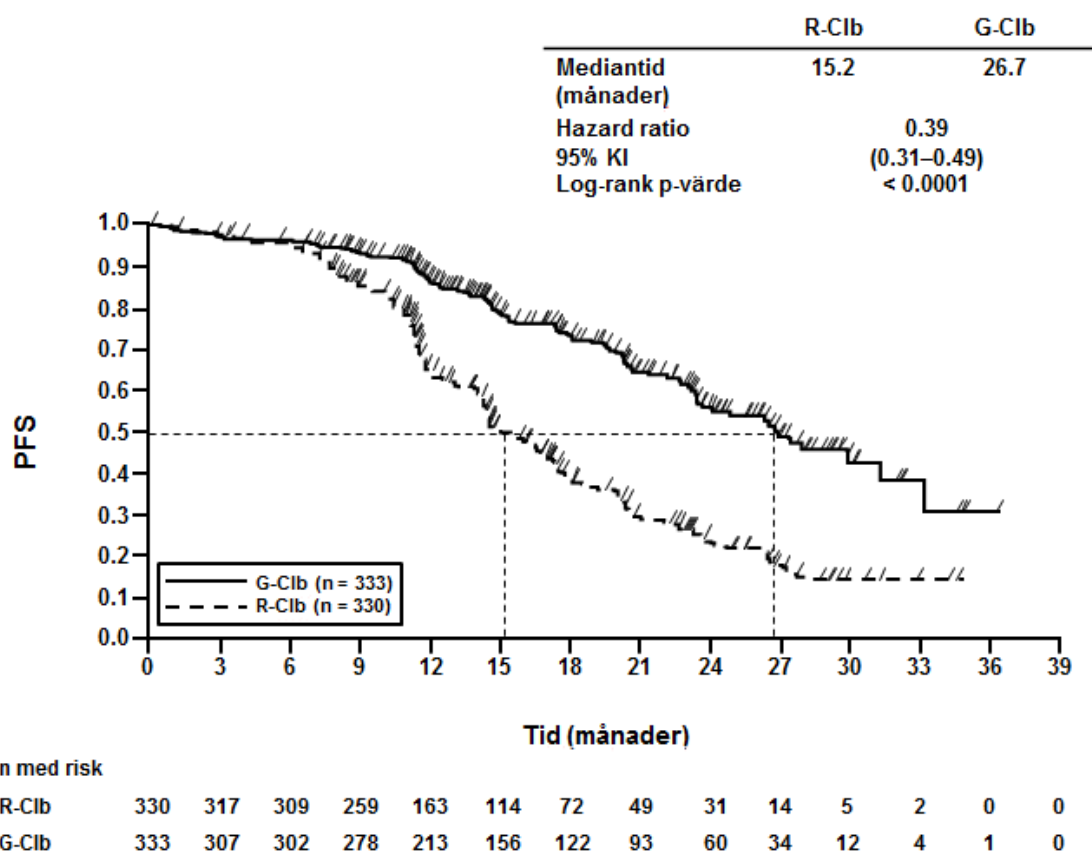
KI, konfidensintervall; PFS, progressionsfri överlevnad

Figur 2 Kaplan-Meier-kurva över OS från del 1a hos patienter med KLL (studie BO21004/CLL11)



KI, konfidensintervall; NR, ej uppnådd (not reached)

Figur 3 Kaplan-Meier-kurva över prävarbedömd PFS från del 2 hos patienter med KLL (studie BO21004/CLL11)



KI, konfidensintervall; PFS, progressionsfri överlevnad

Livskvalitet (*Quality of Life*)

I livskvalitetsundersökningen som genomfördes med hjälp av enkäterna QLQC30 och QLQ-CLL-16 under behandlingsperioden observerades ingen väsentlig skillnad i någon av delskalorna. Data från uppföljningsfasen, framförallt för gruppen som fick enbart klorambucil, är begränsad. Hittills har ingen märkbar skillnad i livskvalité under uppföljningen identifierats.

Hälsorelaterade mätningar av livskvalitet, specifika för fatigue genom behandlingsperioden, visade inga statistiskt signifikanta skillnader vilket tyder på att tillägget av Gazyvaro till klorambucil inte ökar upplevelsen av fatigue hos patienterna.

Folikulärt lymfom

Tidigare obehandlat follikulärt lymfom (studie BO21223/GALLIUM)

I en öppen fas III, multicenter, randomiserad klinisk studie (BO21223/GALLIUM), utvärderades 1202 patienter med tidigare obehandlat grad 1-3a avancerat follikulärt lymfom (stadium II bulkig sjukdom, stadium III/IV). Patienter med grad 3b FL exkluderades från studien. Patienter randomiserades med en fördelning på 1:1 till att få antingen Gazyvaro (n=601 patienter) eller rituximab (n=601 patienter) i kombination med kemoterapi (bendamustin, CHOP eller CVP), följt av Gazyvaro eller rituximab som underhållsbehandling hos patienter med komplett eller partiell respons.

Gazyvaro gavs som intravenös infusion med en dos på 1000 mg på dag 1, 8 och 15 i behandlingscykel 1 och på dag 1 i efterföljande behandlingscykler. Totalt gavs 6 cykler av Gazyvaro (var 28:e dag) i kombination med sex cykler av bendamustin och totalt 8 cykler av Gazyvaro (var 21:e dag) gavs i kombination med sex cykler av CHOP eller 8 cykler av CVP. Gazyvaro administrerades innan kemoterapin. Bendamustin gavs intravenöst på dag 1 och 2 i alla behandlingscykler (behandlingscykel 1-6) med 90 mg/m²/dag när det gavs i kombination med Gazyvaro. CHOP och CVP gavs i standarddos.

Efter behandlingscykel 6-8 vid kombination med kemoterapi fick patienter som svarat på behandlingen Gazyvaro som underhållsbehandling varannan månad till sjukdomsprogression eller i upp till 2 år.

Behandlingsgrupperna var väl balanserade avseende demografisk data och patientkaraktäristik vid studiestart. Medianåldern var 59 år, 81% var kaukasisk, 53% var kvinnor, 79 % hade FLIPI-score \geq 2% och 7% hade stadium II (bulkig), 35% hade stadium III och 57% hade stadium IV av sjukdomen. 44% hade bulkig sjukdom (> 7 cm), 34% hade minst ett B-symtom vid studiestart och 97% hade ECOG funktionsstatus på 0-1 vid studiestart. Femtiosju procent fick bendamustin, 33% fick CHOP och 10% fick CVP kemoterapi.

Effektmåten för patienter med tidigare obehandlad FL är summerade i Tabell 8. Kaplan-Meier kurvor för progressionsfri överlevnad (PFS) visas i figur 4.

Tabell 8 Sammanfattning av effekt hos patienter med tidigare obehandlat FL från BO21223/GALLIUM studien

	Rituximab + kemoterapi följt av rituximab underhållsbehandling n=601	Gazyvaro + kemoterapi följt av Gazyvaro underhållsbehandling n=601
	Median observationstid 34 månader	Median observationstid 35 månader
Primärt effektmått		
Prövarbedömd PFS[§] (PFS-INV)		
Antal (%) patienter med händelse	144 (24,0%)	101 (16,8%)
HR [95% KI]	0,66 [0,51, 0,85]	
p-värde (log-rank test, stratifierad*)	0,0012	
3 års PFS estimat [95% KI]	73,3 [68,8, 77,2]	80,0 [75,9, 83,6]
Huvudsakliga effektmått		
PFS bedömd av oberoende kommitté (IRC) (PFS-IRC)		
Antal (%) patienter med händelse	125 (20,8%)	93 (15,5%)
HR [95% KI]	0,71 [0,54, 0,93]	
p-värde (log-rank test, stratifierad*)	0,0138	
Tid till nästa lymfom behandling[#]		
Antal (%) patienter med händelse	111 (18,5%)	80 (13,3%)
HR [95% KI]	0,68 [0,51, 0,91]	
p-värde (log-rank test, stratifierad*)	0,0094	
Överlevnad[#]		
Antal (%) patienter med händelse	46 (7,7%)	35 (5,8%)
HR [95% KI]	0,75 [0,49, 1,17] [¶]	
p-värde (log-rank test, stratifierad*)	0,21 [¶]	

	Rituximab + kemoterapi följt av rituximab underhållsbehandling n=601	Gazyvaro + kemoterapi följt av Gazyvaro underhållsbehandling n=601
Responsfrekvens** vid slutet av induktion† (INV-bedömd, CT) #		
Responders (%) (CR, PR)	522 (86.9%)	532 (88.5%)
Skillnad i responsfrekvens (%) [95% CI]	1,7% [-2,1%, 5,5%]	
p-värde (Cochran-Mantel-Haenzel test)	0,33	
Komplett respons (CR)	143 (23,8%)	117 (19,5%)
Partiell respons (PR)	379 (63,1%)	415 (69,1%)

IRC: oberoende kommitté (Independent Review Committee); PFS: progressionsfri överlevnad; HR: Hazard Ratio; KI: konfidensintervall

* Stratifieringsfaktorer för analys var kemoterapibehandling, FLIPI risk grupp för follikulärt lymfom, geografisk region

§ Signifikansnivå vid denna interima effektanalys: 0,012

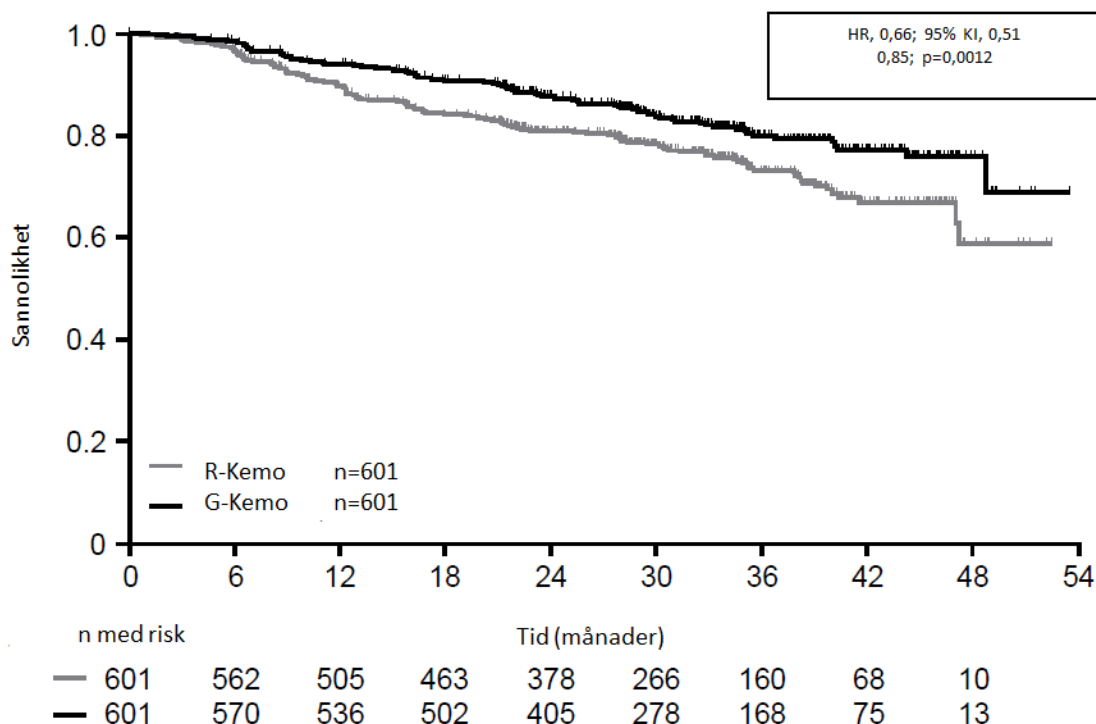
¶ Data ännu ej mogen. Medianen ej uppnådd vid analystillfället

Inte justerat för multiplicitet

**Bedömd utifrån modifierade Cheson 2007 kriterier

† Avslutad induktion = slutet av induktionsfasen, inkluderar inte underhållsbehandling i monoterapi

Figur 4 *Kaplan-Meier-kurva över prövarbedömd progressionsfri överlevnad hos patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom (studie BO21223/GALLIUM)*



R-kemo: Rituximab plus kemoterapi, G-kemo: Gazyvaro plus kemoterapi, HR: hazard ratio, KI: konfidensintervall

Resultat från subgruppsanalyser

Resultat från subgruppsanalyser (inte justerat för multiplicitet) överensstämde generellt med resultaten i follikulärt lymfom (FL) populationen, vilket stödjer robustheten av det sammantagna resultatet. De utvärderade subgrupperna var IPI, FLIPI, bulkig sjukdom, B-symtom vid studiestart, Ann Arbor

stadium och ECOG vid studiestart. Hos patienter med FLIPI-score 0-1 (låg risk) observerades ingen skillnad mellan Gazyvaro plus kemoterapi och rituximab plus kemoterapi (prövarbedömd PFS HR 1,17 (95% KI: 0,63; 2,19, 40 PFS-händelser). Denna subgrupp bestod av 21% (253/1202) av FL intent-to-treat (ITT)-populationen och 16,3% (40/245) upplevde PFS-händelserna. Dessutom överensstämde resultat från explorativa subgruppsanalyser av PFS vid kemoterapibehandling (bendamustin, CHOP och CVP) med resultaten som observerats i Gazyvaro plus kemoterapi-populationen. Observerad hazard ratio för de olika kemoterapisubgrupperna var följande; CHOP (n=398): HR 0,77 (95% KI: 0,50, 1,20), CVP (n=118): HR 0,63 (95% KI: 0,32, 1,21) och bendamustin (n=686): HR 0,61 (95 % KI: 0,43, 0,86).

Patientrapporterade utfall

Baserat på frågeformulär FACT-Lym insamlat under behandling och uppföljningsfas upplevde patienter i båda behandlingsgrupperna kliniskt betydelsefull förbättring av lymfomrelaterade symtom. Symtomen definieras som ≥ 3 poängs ökning från studiestart i lymfom subskanen, en ökning med ≥ 6 poängs från studiestart i FACT Lym TOI och en ökning med ≥ 7 poäng från studiestart i FACT Lym totala poäng. EQ-5D utility score var liknande vid studiestart under behandling och uppföljning. Inga betydelsefulla skillnader sågs mellan grupperna i HRQOL eller hälsorelaterade mätningar. På grund av studiens öppna design ska de patientrapporterade utfallen tolkas med försiktighet.

Patienter med follikulärt lymfom som inte svarade eller som progredierade under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller en rituximabinnehållande behandling (studie GAO4753g / GADOLIN).

I en öppen fas III, multicenter, randomiserad klinisk studie (GAO4753g /GADOLIN) utvärderades 396 patienter med iNHL som inte tidigare svarat på behandling eller progredierade inom 6 månader efter den sista dosen av rituximab eller en rituximabinnehållande behandling (inklusive rituximab i monoterapi som en del av induktions- eller underhållsbehandling). Patienter randomiserades med en fördelning på 1:1 till att få antingen bendamustin (B) ensamt (n=202) eller Gazyvaro i kombination med bendamustin (G+B) (n=194) i 6 behandlingscykler på vardera 28 dagar. Patienter i G+B-gruppen som inte fick sjukdomsprogress (dvs. patienter med en komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom) vid slutet av induktion fortsatte att få underhållsbehandling med Gazyvaro en gång varannan månad under 2 år eller till sjukdomsprogression (beroende på vad som inträffade först). Patienter stratifierades enligt region, iNHL-subtyp (follikulär kontra icke-follikulär), rituximab-refraktärtyper (om refraktär mot tidigare rituximab monoterapi eller rituximab i kombination med kemoterapi) och antal tidigare behandlingar (≤ 2 kontra > 2).

Demografiska data och patientkaraktistika vid studiestart var välbalanserade mellan behandlingsgrupperna (medianålder 63 år, majoriteten var kaukasier [88%] och män [58%]). Majoriteten av patienterna hade follikulärt lymfom (81%). Mediantiden från initial diagnos var 3 år och medianantalet tidigare behandlingar var 2 (intervall 1 till 10); 44% av patienterna hade fått 1 tidigare behandling och 34% av patienterna hade fått 2 tidigare behandlingar.

Gazyvaro gavs som intravenös infusion med en dos på 1000 mg på dag 1, 8 och 15 i behandlingscykel 1, på dag 1 i behandlingscykel 2-6 och en gång varannan månad under två år eller till sjukdomsprogression (beroende på vad som inträffade först) hos patienter som inte hade sjukdomsprogression. Bendamustin gavs intravenöst på dag 1 och 2 i alla behandlingscykler (behandlingscykel 1-6) med 90 mg/m²/dag när det gavs i kombination med Gazyvaro eller 120 mg/m²/dag när det gavs ensamt. Hos patienter som behandlades med G+B fick 79,4% alla sex behandlingscykler jämfört med 66,7 % av patienter i B-gruppen.

Den primära analysen baserad på oberoende kommittés (IRC) bedömning visade en statistiskt signifikant 45%-ig reduktion av risken för sjukdomsprogression eller död hos patienter med iNHL som fick G+B följt av Gazyvaro som underhållsbehandling jämfört med patienter som fick bendamustin ensamt. Den minskning av risken för sjukdomsprogression eller död som sågs i iNHL-populationen drivs av undergruppen av patienter med FL.

Majoriteten av patienterna i studie GAO4753g hade FL (81,1%). Effektergebnat i populationen med FL visas i tabell 9. 11,6% av patienterna hade marginalzonslymfom (MZL) och 7,1% hade småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL).

Tabell 9 Sammanfattning av effekt hos patienter med FL[#] från GAO4753g/GADOLIN-studien

	Bendamustin n=166	Gazyvaro + bendamustin följt av Gazyvaro underhållsbehandling n=155
	Median observationstid: 20 månader	Median observationstid: 22 månader
Primärt effektmått i FL-populationen PFS bedömd av oberoende kommitté (IRC) (PFS-IRC)		
Antal (%) patienter med händelse	90 (54,2%)	54 (34,8%)
Mediantid till händelse (månader, 95% KI)	13,8 (11,4, 16,2)	NR (22,5, -)
HR (95% KI)	0,48 (0,34, 0,68)	
p-värde (log-rank test, stratifierad*)	< 0,0001	
Sekundära effektmått Prövarbedömd PFS (PFS-INV)		
Antal (%) patienter med händelse	102 (61,4%)	62 (40,0%)
Mediantid till händelse (månader, 95% KI)	13,7 (11,0, 15,5)	29,2 (17,5, -)
HR (95% KI)	0,48 (0,35, 0,67)	
p-värde (log-rank test, stratifierad*)	< 0,0001	
Bästa totalrespons (IRC-bedömd)[§]		
Antal patienter inkluderade i analysen	161	153
Responders (%) (KR/PR)	124 (77,0%)	122 (79,7%)
Skillnad i responsfrekvens (95% KI)	2,72 (-6,74, 12,18)	
p-värde (Cochran-Mantel-Haenzel test)	0,6142	
Kompleta responders (%)	31 (19,3%)	24 (15,7%)
Partiella responders (%)	93 (57,8%)	98 (64,1%)
Stabil sjukdom (%)	18 (11,2%)	13 (8,5%)
Responsduration (IRC-bedömd)		
Antal patienter inkluderade i analysen	127	122
Antal (%) patienter med händelse	74 (58,3%)	36 (29,5%)
Medianduration (månader) av responsduration	11,9 (8,8, 13,6)	NR (25,4,-)
HR (95% KI)	0,36 (0,24, 0,54)	

	Bendamustin n=166	Gazyvaro + bendamustin följt av Gazyvaro underhållsbehandling n=155
	Median observationstid: 20 månader	Median observationstid: 22 månader
Överlevnad (data ännu ej mogna)		
Antal (%) patienter med händelse	36 (21,7%)	25 (16,1%)
Mediantid till händelse (månader)	NR	NR
HR (95% KI)	0,71 (0,43, 1,19)	
p-värde (log-rank test, stratifierad*)	0,1976	

IRC: oberoende kommitté (Independent Review Committee); PFS: progressionsfri överlevnad; HR: Hazard Ratio; KI: konfidensintervall, NR = Inte uppnått (Not reached)

Patienter med FL som inte svarade på behandling eller progredierade under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller rituximabinnehållande behandling

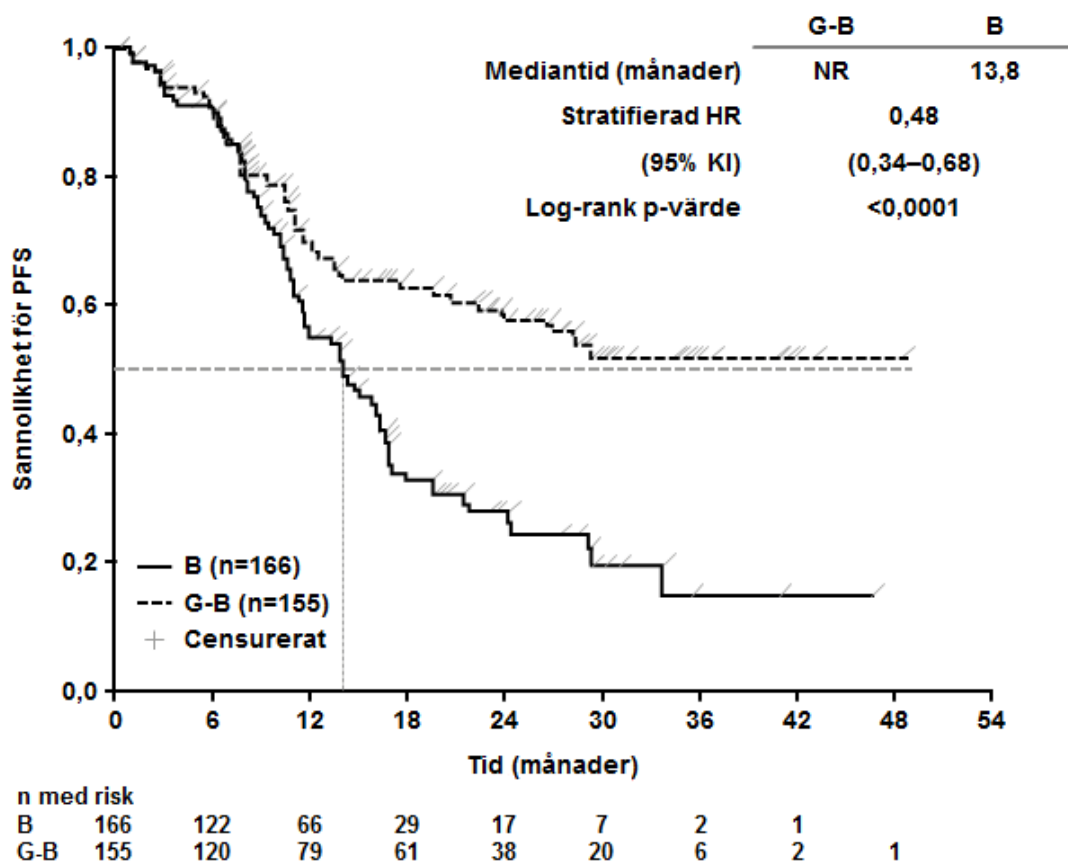
* Stratifieringsfaktorer för analys var refraktärtyp (rituximab som monoterapi vs. rituximab + kemoterapi) och tidigare behandlingar (≤ 2 vs. > 2). Follikulär vs. icke follikulär var också en stratifieringsfaktor för studien men är inte tillämplig i subgruppsanalysen av patienter med FL.

§ Bästa respons inom 12 månader efter behandlingsstart

I populationen som inte hade follikulärt lymfom var hazard ratio för progressionsfri överlevnad bedömd av oberoende kommitté 0,94 [95% KI: 0,49, 1,90].

Inga definitiva slutsatser kunde dras om effekt i subpopulationerna MZL och SLL.

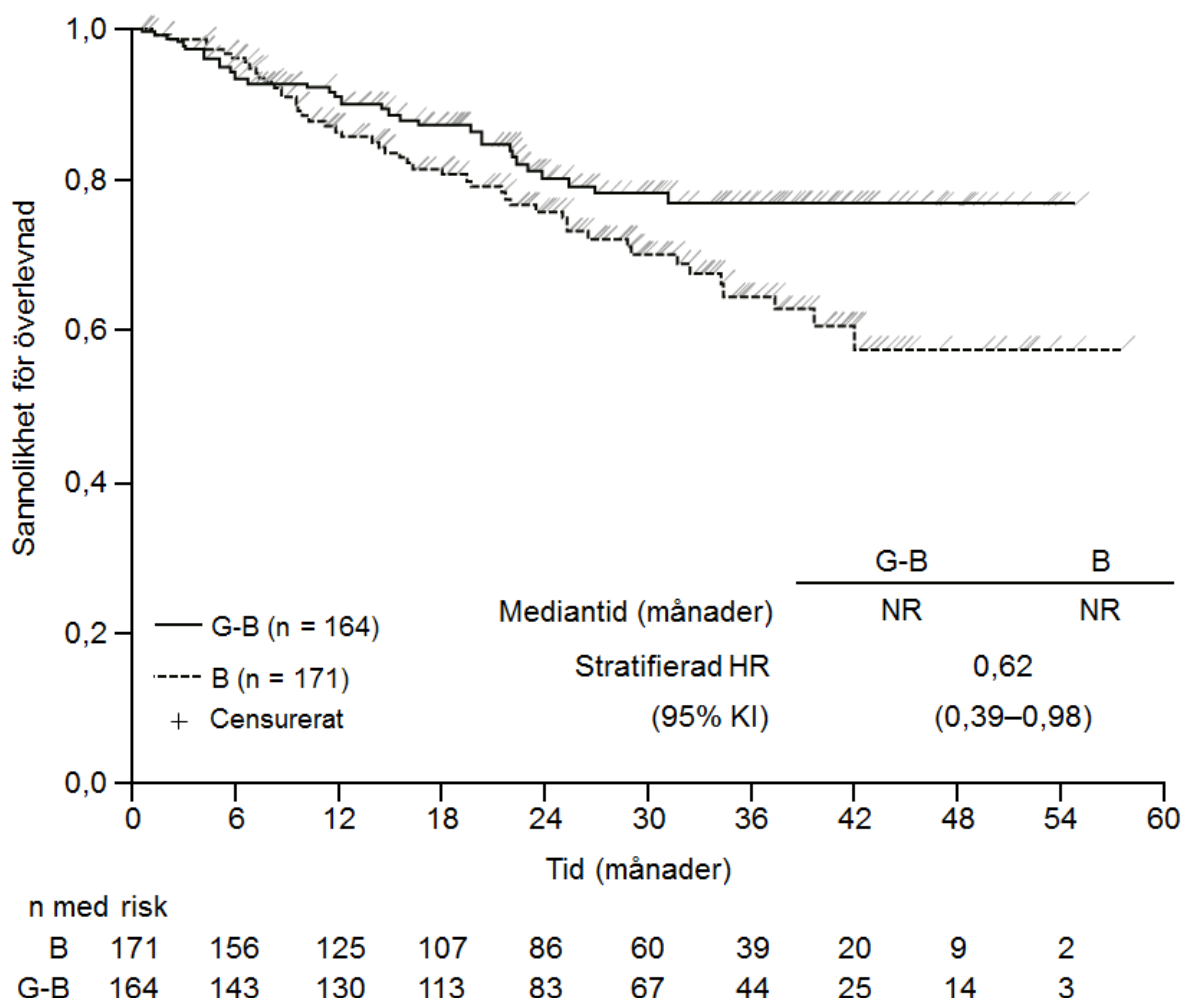
Figur 5 Kaplan-Meier-kurva över PFS bedömd av oberoende kommitté hos patienter med FL[#] (studie GAO4753g/GADOLIN)



B, bendamustin; KI, konfidensintervall; G-B, obinutuzumab plus bendamustin; HR, hazard ratio; NR, ej uppnådd (not reached); PFS, progressionsfri överlevnad

[#] Patienter med FL som inte svarade på behandling eller progredierade under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller rituximabinnehållande behandling

Figur 6 Kaplan-Meier-kurva över OS hos patienter med FL[#] (studie GAO4753g/GADOLIN)



B, bendamustin; KI, konfidensintervall; G-B, obinutuzumab plus bendamustin; HR, hazard ratio; NR, ei uppnådd (not reached)

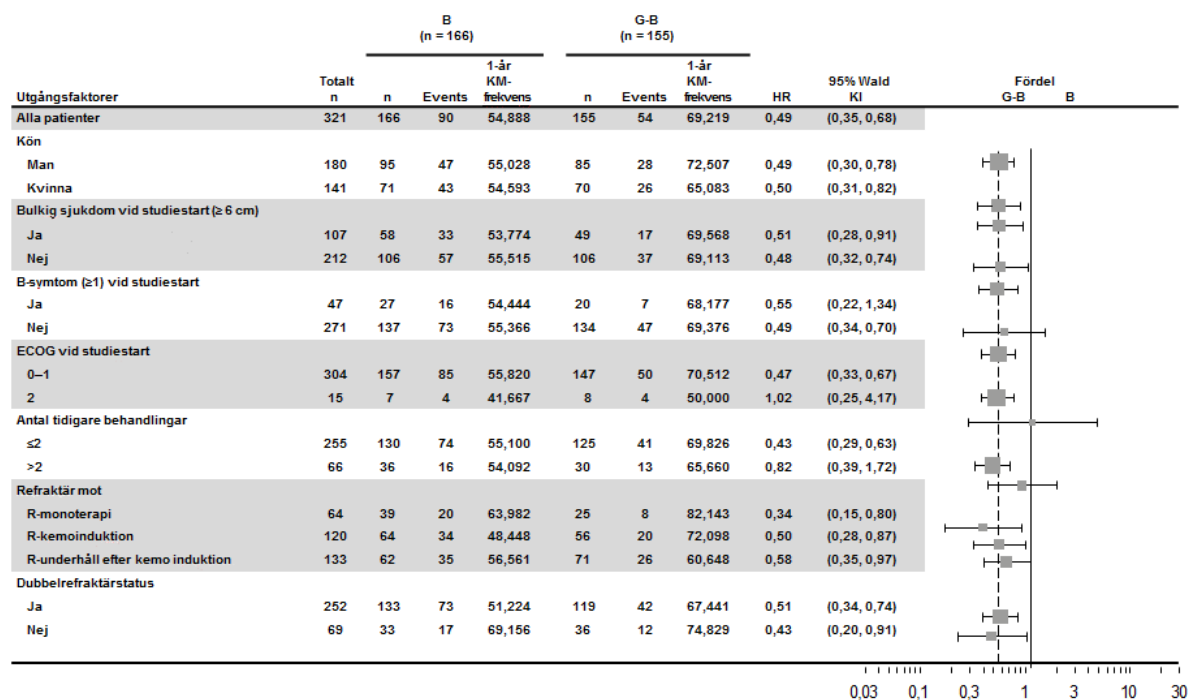
[#] Patienter med FL som inte svarade på behandling eller progredierade under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller rituximabinnehållande behandling

En post-hoc-analys utfördes 8 månader efter den primära analysens sista datum för datainsamling (data cut). Med ett medianvärde för observationstiden på 24,1 månader för patienter med FL hade 48 patienter (28,1%) i B-behandlingsgruppen och 30 patienter (18,3%) i G+B-behandlingsgruppen avlidit. Den observerade förbättringen i OS som sågs med G+B stöddes av en stratifierad HR för OS på 0,62 (95% KI: 0,39, 0,98) i denna post-hoc-analys. Medianen för OS nåddes inte för någon av behandlingsgrupperna. Resultaten för progressionsfri överlevnad i post-hoc-analysen överensstämmer med primäranalysen och dess signifikans är oförändrad. Även säkerhetsprofilen överensstämmer med den primära analysen.

Resultat från subgruppsanalyser

Resultat från subgruppsanalyser överensstämde generellt med resultaten i FL-populationen vilket stödjer robustheten av det sammantagna resultatet.

Figur 7 Progressionsfri överlevnad enligt bedömning av oberoende kommitté uppdelat efter subgrupp vid FL*[#] (studie GAO4753g/GADOLIN)



Ostratifierad HR visas, X-axeln med logaritmisk skala

B, bendamustin; kemo, kemoterapi; Events, händelser; KI, konfidensintervall; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; G-B, obinutuzumab plus bendamustin; HR, hazard ratio; KM, Kaplan-Meier; R-kemo, rituximab plus kemoterapi; R-underhåll, rituximab underhållsbehandling; R-monoterapi, rituximab i monoterapi

* förspecifierade analyser utförda på intent-to-treat (ITT) populationen upprepades på FL-populationen; analys av dubbelrefraktär status (dvs. patienter utan behandlingsvar eller med sjukdomsprogress under eller inom 6 månader från sista dosen av behandling baserat på ett alkylerande läkemedel) var explorativ.

Patienter med FL som inte svarade på behandling eller progredierade under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller rituximabinnehållande behandling

Patientrapporterade resultat

På grund av studiens öppna design ska de patientrapporterade utfallen tolkas med försiktighet. Baserat på frågeformuläret FACT-Lym och EQ-5D indexskala insamlad under behandling och under uppföljningsperioden var den hälsorelaterade livskvaliteten generellt bibehållen i den pivotala studien utan någon betydelsefull skillnad mellan behandlingsgrupperna. Hos patienter med follikulärt lymfom fördröjde dock tillägget av Gazyvaro till bendamustin tiden till försämring av hälsorelaterad livskvalitet enligt FACT-Lym TOI (Trial Outcome Index)-poäng mätt vid 2,2 månader (median 5,6 för bendamustin mot 7,8 månader för Gazyvaro + bendamustin, HR = 0,83; 95% KI: 0,60, 1,13).

Immunogenicitet

Testresultaten för immunogenicitet är starkt beroende av flera faktorer såsom testets känslighet och specificitet, testmetod, testets pålitlighet med avseende till mängden Gazyvaro/antikropp i cirkulationen, provhantering, tidpunkt för provtagning, andra samtidigt givna läkemedel och underliggande sjukdom. En jämförelse av förekomsten av antikroppar mot Gazyvaro och förekomsten av antikroppar mot andra produkter kan därför vara vilseledande.

Patienter i den KLL pivotala studien BO21004/CLL11 testades vid flera tidpunkter för antikroppar riktade mot Gazyvaro (anti-terapeutiska antikroppar (ATA)). Hos patienter som behandlats med Gazyvaro testades 8 av 140 patienter inkluderade i den randomiserade delen och 2 av 6 patienter inkluderade i den inledande run-in fasen positivt för ATA efter 12 månaders uppföljning. Ingen av dessa patienter upplevde någon anafylaktisk eller överkänslighetsreaktion som ansågs vara relaterade till ATA. Den kliniska effekten var inte heller påverkad.

Inga humana anti-humana antikroppar (HAHA) observerades efter påbörjad behandling hos patienter med iNHL behandlade i studie GAO4753g/GADOLIN. I studien BO21223/GALLIUM, utvecklade 1/565 patienter (0,2 % av patienterna med en bedömning efter påbörjad behandling) HAHA efter slutförd induktionsbehandling. Medan den kliniska signifikansen av HAHA inte är känd, kan en potentiell korrelation mellan HAHA och kliniskt förlopp inte uteslutas.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Gazyvaro för alla grupper av den pediatrika populationen för KLL och FL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

En populationsbaserad farmakokinetisk modell utvecklades för att analysera farmakokinetiska data hos 469 patienter med indolent non-Hodgkins lymfom (iNHL), 342 patienter med KLL och 130 patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) från fas I-, fas II- och fas III-studier som fick obinutuzumab ensamt eller i kombination med kemoterapi.

Absorption

Obinutuzumab administreras intravenöst och absorption är därför inte relevant. Det har inte utförts några studier med andra administrationsvägar. Från den populationsbaserade farmakokinetiska modellen, var det uppskattade medianvärdet för C_{max} 465,7 µg/ml efter infusionen på dag 1 i behandlingscykel 6 hos KLL-patienter och AUC(τ)-värdet var 8961 hos KLL-patienter µg•d/ml och hos iNHL-patienter var uppskattat C_{max} 539,3 µg/ml och AUC(τ)-värdet var 10956 µg•d/ml.

Distribution

Efter intravenös administrering var den centrala distributionsvolymen (2,98 l hos patienter med KLL och 2,97 l hos patienter med iNHL), nära serumvolymen, vilket tyder på att distributionen till stor del är begränsad till plasma och interstitiell vätska.

Metabolism

Metabolismen av obinutuzumab har inte studerats. Antikroppar avlägsnas oftast genom katabolism.

Eliminering

Clearance för obinutuzumab var ungefär 0,11 l/dag hos patienter med KLL och 0,08 l/dag hos patienter med iNHL med en median för eliminationshalveringstiden på 26,4 dagar hos KLL-patienter och 36,8 dagar hos iNHL-patienter. Eliminering av obinutuzumab innefattar två parallella vägar som beskriver clearance, en linjär och en icke-linjär väg som förändras som en funktion av tid. Under initial behandling är den icke-linjära tidsvarierande vägen dominerande och är följdaktligen den huvudsakliga vägen. Allt eftersom behandlingen fortgår minskar inverkan av denna väg och den linjära vägen dominerar. Detta antyder en målstyrd läkemedelsdistribution där det initiala överskottet av CD20-celler orsakar ett snabbt avlägsnande av obinutuzumab från cirkulationen. När en majoritet av CD20-cellerna väl är bundna med obinutuzumab är dock inverkan av den målstyrda läkemedelsdistribution på farmakokinetiken minimerad.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Den populationsbaserade farmakokinetiska analysen visade att kön är en kovariabel som kan förklara en del av variabiliteten mellan patienter, med en 22% högre clearance vid steady-state och en 19% större distributionsvolym hos män. Resultaten från den populationsbaserade farmakokinetiska analysen har visat att skillnaderna i exponering inte är signifikanta (med en beräknad median hos KLL-patienter för AUC på 11282 µg•d/ml hos kvinnor och 8451 µg•d/ml hos män och för C_{max}

578,9 µg/ml hos kvinnor och 432,5 µg/ml hos män vid behandlingscykel 6. För patienter med iNHL var median för AUC på 13172 µg•d/ml hos kvinnor och 9769 µg•d/ml hos män och för C_{max} 635,7 µg/ml hos kvinnor och 481,3 µg/ml hos män), vilket indikerar att det inte finns något behov att dosjustera på grund av kön.

Äldre

Den populationsbaserade farmakokinetiska analysen av obinutuzumab visade att ålder inte påverkade farmakokinetiken för obinutuzumab. Inga signifikanta skillnader sågs i farmakokinetiken för obinutuzumab hos patienter <65 år (n=375), patienter mellan 65-75 år (n=265) och patienter >75 år (N=171).

Pediatrik population

Inga farmakokinetiska studier har utförts på barn.

Nedsatt njurfunktion

Den populationsbaserade farmakokinetiska analysen av obinutuzumab visade att kreatininclearance inte påverkade farmakokinetiken för obinutuzumab. Farmakokinetiken för obinutuzumab hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-89 ml/min, n=464) till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min, n=106) var liknande den hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 90 ml/min, n=383). Farmakokinetiska data hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) är begränsade (n=8) och inga dosrekommendationer kan därför ges.

Nedsatt leverfunktion

Ingen formell farmakokinetisk studie har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga studier har utförts för att fastställa den karcinogena potentialen för obinutuzumab.

Inga specifika djurstudier har utförts för att utvärdera effekten av obinutuzumab på fertilitet. I toxicitetsstudier på cynomolgusapor med upprepad dosering hade obinutuzumab ingen negativ effekt på manliga och kvinnliga reproduktionsorgan.

En utvidgad toxicitetsstudie för pre- och postnatal utveckling på dräktiga cynomolgusapor visade inga tecken på teratogena effekter. Veckovisa intravenösa doser med obinutuzumab från 20 dagar efter parning fram till födsel resulterade dock i en komplett uttömning av B-celler hos nyfödda apor vid veckovisa intravenösa doser med obinutuzumab på 25 och 50 mg/kg (2-5 gånger den kliniska exponeringen baserat på C_{max} och AUC). Avkommans exponering vid dag 28 efter födseln antyder att obinutuzumab kan passera blod-placentabariären. Serumkoncentrationer hos avkomman på dag 28 efter födseln var inom området för koncentrationerna i maternellt serum, medan koncentrationer i mjök på samma dag var mycket låga (mindre än 0,5% av motsvarande maternella serumnivåer) vilket antyder att avkommans exponering måste skett före födseln. B-cellsnivåerna återgick till normala nivåer, och immunologisk funktion var återställd inom 6 månader efter födseln.

I en 26-veckors studie på cynomolgusapa noterades överkänslighetsreaktioner som tillskrevs igenkännandet av den främmande humaniserade antikroppen (0,7-6 gånger den kliniska exponeringen baserat på C_{max} och AUC vid steady efter veckovis administrering av 5, 25 och 50 mg/kg). Fynden omfattade anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner och ökad förekomst av systemisk inflammation och infiltrat överensstämmande med immunkomplexmedierade överkänslighetsreaktioner såsom arterit/periarterit, glomerulonefrit, och serös/adventitial inflammation. Dessa reaktioner ledde till oplanerad avlivning av 6/36 djur behandlade med obinutuzumab under doserings- och återhämtningsfaser; dessa förändringar var delvis reversibla. Ingen njurtoxicitet med ett orsakssamband till obinutuzumab har observerats hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
Trehalosdihydrat
Poloxamer 188
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Efter spädning

Efter spädning har fysikalisk och kemisk stabilitet visats i injektionslösning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) vid koncentrationer mellan 0,4 mg/ml och 20 mg/ml i 24 timmar vid 2°C till 8°C följt av ytterligare 48 timmar (inklusive infusionstid) vid ≤30°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska den färdigberedda infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C-8°C, om inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

40 ml koncentrat i en 50 ml injektionsflaska (klart typ I-glas), med en propp (butylgummi).
Förpackningar med 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Instruktioner för spädning

Gazyvaro ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal och med aseptisk teknik. Skaka inte injektionsflaskan.

För kronisk lymfatisk leukemi (KLL) behandlingscykel 2-6 och alla behandlingscykler för follikulärt lymfom (FL)

Drag upp 40 ml koncentrat från injektionsflaskan och späd i infusionspåse (av polyvinylklorid (PVC) eller PVC-fri polyolefin) som innehåller natriumkloridlösning 9mg/ml (0,9%) för injektion.

KLL enbart – behandlingscykel 1

För att undvika risk för sammanblandning rekommenderas det att använda infusionspåsar av olika storlek för den initiala 1000 mg dosen för att särskilja mellan 100 mg dosen för cykel 1 dag 1 och 900 mg dosen för cykel 1 dag 1 (fortsättning) eller dag 2. För att bereda de två infusionspåsar, drag upp 40 ml koncentrat från injektionsflaskan och späd 4 ml i en 100 ml PVC- eller PVC-fri polyolefin infusionspåse och de återstående 36 ml i en 250 ml PVC eller PVC-fri polyolefin infusionspåse som innehåller natriumkloridlösning 9mg/ml (0,9%) för injektion. Märk tydligt varje infusionspåse. För förvaringsanvisningar för infusionspåsar, se avsnitt 6.3.

Dos av Gazyvaro som ska administreras	Mängd Gazyvaro koncentrat	Storlek på PVC eller PVC-fri polyolefin infusionspåse
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Använd inte andra lösningar att späda med såsom glukoslösning (5%) (se avsnitt 6.2).

För att undvika skumbildning blandas lösningen genom att sakta vända påsen. Den utspädda lösningen ska inte skakas eller frysas.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning innan administrering.

Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Gazyvaro i koncentrationer från 0,4 mg/ml till 20,0 mg/ml efter spädning av Gazyvaro med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning och:

- Infusionspåsar av PVC, polyeten (PE), polypropen eller polyolefin
- Infusionsset av PVC, polyuretan (PUR) eller PE
- Valfritt inlinefilter med produktkontaktytor av polyetersulfon (PES), infusionsstöd med 3-vägskran gjord av polykarbonat (PC), katetrar gjorda av polyeteruretan (PEU)

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/937/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

23 juli 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Tyskland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2)

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och alla efterföljande uppdateringar som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Gazyvaro 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
obinutuzumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med 40 ml koncentrat innehåller 1000 mg obinutuzumab, motsvarande en koncentration av 25 mg/ml innan spädning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
Trehalosdihydrat
Poloxamer 188
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1000 mg/40 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
För intravenös användning efter spädning
Skaka inte injektionsflaskan

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/937/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Gazyvaro 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
obinutuzumab
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För intravenös användning efter spädning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1000 mg/40 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Gazyvaro 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning obinutuzumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Gazyvaro är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du behandlas med Gazyvaro
3. Hur Gazyvaro ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Gazyvaro ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Gazyvaro är och vad det används för

Vad Gazyvaro är

Gazyvaro innehåller den aktiva substansen obinutuzumab som tillhör en grupp av läkemedel som kallas ”monoklonala antikroppar”. Antikroppar verkar genom att binda sig till specifika mål i din kropp.

Vad Gazyvaro används för

Gazyvaro kan användas hos vuxna för att behandla två olika typer av cancer

- **Kronisk lymfatisk leukemi** (även kallat ”KLL”)
 - Gazyvaro används hos patienter som inte tidigare fått någon behandling för KLL och som har andra sjukdomar som gör det osannolikt att de skulle klara av en full dos av ett annat läkemedel som används för att behandla KLL som heter fludarabin.
Gazyvaro används i kombination med ett annat läkemedel mot cancer som heter klorambucil.
- **Follikulärt lymfom** (även kallat ”FL”)
 - Gazyvaro används hos patienter som inte fått någon behandling för FL
 - Gazyvaro används hos patienter som har fått minst en tidigare behandling med ett läkemedel som heter rituximab och vars FL har kommit tillbaka eller försämrats under eller efter denna behandling.
 - Vid starten av behandlingen av FL används Gazyvaro tillsammans med andra läkemedel mot cancer.
 - Gazyvaro kan användas som enda läkemedel i upp till 2 år som ”underhållsbehandling”.

Hur Gazyvaro fungerar

- KLL och FL är typer av cancer som påverkar vita blodkroppar som kallas ”B-lymfocyter”. De påverkade ”B-lymfocyterna” delar sig för snabbt och lever för länge. Gazyvaro binder till ytan av B-lymfocyterna vilket leder till att de dör.
- När Gazyvaro ges till patienter med KLL eller FL tillsammans med andra läkemedel mot cancer fördröjer det tiden det tar för deras sjukdom att försämrats.

2. Vad du behöver veta innan du behandlas med Gazyvaro

Du ska inte behandlas med Gazyvaro om:

- du är allergisk mot obinutuzumab eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker ska du tala med din läkare eller sjuksköterska innan du ges Gazyvaro.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du behandlas med Gazyvaro om:

- du har en infektion, eller tidigare har haft en infektion som var långvarig eller hela tiden kommer tillbaka
- du någon gång har tagit, eller fått, läkemedel som påverkar immunsystemet (såsom cytostatika eller immundämpande läkemedel)
- du tar något läkemedel mot högt blodtryck eller läkemedel som används för att tunna ut ditt blod – läkaren kan behöva ändra hur du tar dessa
- du någon gång har haft hjärtproblem
- du någon gång har haft problem med hjärnan (såsom minnesproblem, rörelseproblem- eller känselörnimmelser i kroppen, problem med synen)
- du någon gång har haft andnings- eller lungproblem
- du någon gång har haft hepatit B, en typ av leversjukdom
- du ska genomgå en vaccinering eller vet att du kan behöva en inom en snar framtid.

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller sjuksköterska innan du behandlas med Gazyvaro.

Var uppmärksam på följande biverkningar

Gazyvaro kan orsaka allvarliga biverkningar som du omedelbart måste informera läkare eller sjuksköterska om. Dessa inkluderar:

Infusionsrelaterade reaktioner

- Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du får någon av de infusionsrelaterade reaktionerna som anges i början av avsnitt 4. Infusionsrelaterade reaktioner kan inträffa under infusionen upp till 24 timmar efter infusionen.
- Om du får en infusionsrelaterad reaktion kan du behöva ytterligare behandling eller så kan infusionen behöva saktas ner eller stoppas. När reaktionerna försvinner, eller förbättras, kan infusionen fortsätta. Det är mer troligt att dessa reaktioner inträffar under den första infusionen. Läkaren kan besluta att stoppa behandling med Gazyvaro om du får en stark infusionsreaktion.
- Innan varje infusion med Gazyvaro kommer du att få läkemedel som hjälper till att minska eventuella infusionsrelaterade reaktioner eller ”tumörllyssyndrom”. Tumörllyssyndrom är en potentiellt livshotande komplikation som orsakas av kemiska förändringar i blodet som uppkommer på grund av nedbrytningen av döende cancerceller (se avsnitt 3).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (även kallat ”PML”)

- PML är en mycket ovanlig och livshotande infektion i hjärnan som har rapporterats hos väldigt få patienter som behandlats med Gazyvaro.
- Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du får minnesförlust, problem med att prata, svårigheter att gå eller problem med din syn.
- Om du har haft något av dessa symtom före behandling med Gazyvaro, tala omedelbart om för läkare om du märker några förändringar i dem. Du kan behöva medicinsk behandling.

Infektioner

- Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du får några tecken på infektion efter din behandling med Gazyvaro (se ”Infektioner” i avsnitt 4).

Barn och ungdomar

Ge inte Gazyvaro till barn eller ungdomar under 18 års ålder, eftersom det inte finns någon information om användning av Gazyvaro i dessa åldersgrupper.

Andra läkemedel och Gazyvaro

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar receptfria och växtbaserade läkemedel.

Graviditet

- Tala om för läkare eller sjuksköterska om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. De kommer att hjälpa dig att väga nyttan av att fortsätta behandlas med Gazyvaro mot risken för ditt barn.
- Om du blir gravid under behandling med Gazyvaro, tala om för läkare eller sjuksköterska så snart som möjligt. Detta eftersom behandling med Gazyvaro kan påverka din eller ditt barns hälsa.

Amning

- Amma inte under behandling med Gazyvaro eller under 18 månader efter att du slutat behandlas med Gazyvaro, eftersom små mängder av läkemedlet kan passera ut i bröstmjölken.

Preventivmedel

- Använd en effektiv preventivmetod under tiden du behandlas med Gazyvaro.
- Fortsätt att använda effektivt preventivmedel under 18 månader efter att du slutat behandlas med Gazyvaro.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att Gazyvaro påverkar din förmåga att köra bil, cykla eller använda några verktyg eller maskiner. Om du däremot får en infusionsrelaterad reaktion (se avsnitt 4), kör inte bil, cykla och använd inte verktyg eller maskiner till dess att reaktionen försvunnit.

3. Hur Gazyvaro ges

Hur Gazyvaro ges

Gazyvaro ges under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandlingen. Det ges in i en ven som ett dropp (intravenös infusion) under flera timmar.

Gazyvarobehandlingen

Kronisk lymfatisk leukemi

- Du kommer att ges 6 behandlingssyklar med Gazyvaro i kombination med ett annat läkemedel mot cancer som heter klorambucil. Varje cykel är 28 dagar lång.
- På dag 1 i din första cykel kommer du att få en del av din första Gazyvaro dos på 100 milligram (mg) mycket långsamt och din läkare/sjuksköterska kommer att övervaka dig noggrant för infusionsrelaterade reaktioner.
- Om du inte får någon infusionsrelaterad reaktion efter den första lilla delen av din första dos, kan du få resten av din första dos (900 mg) på samma dag.
- Om du får en infusionsrelaterad reaktion efter den första lilla delen av din första dos, kommer du att få resten av din första dos på dag 2.

Ett typiskt behandlingsschema visas nedan.

Behandlingscykel 1 – den kommer inkludera tre doser av Gazyvaro under de 28 dagarna:

- Dag 1 – del av din första dos (100 mg)
- Dag 2 eller dag 1 (fortsättning) – resterande del av den första dosen (900 mg)
- Dag 8 – full dos (1000 mg)

- Dag 15 – full dos (1000 mg)

behandlingscykler 2, 3, 4, 5 och 6 – det kommer enbart vara en dos av Gazyvaro under de 28 dagarna:

- Dag 1 – full dos (1000 mg)

Folikulärt lymfom

- Du kommer att ges 6 eller 8 behandlingscykler med Gazyvaro i kombination med andra läkemedel mot cancer – varje cykel varar i 28 eller 21 dagar beroende på vilka andra läkemedel som ges tillsammans med Gazyvaro.
- Denna inledande fas följs av en ”underhållsfas” – under denna tid kommer du att ges Gazyvaro varannan månad i upp till 2 år så länge som din sjukdom inte försämras. Beroende på din sjukdomsstatus kommer din läkare efter de inledande behandlingscyklerna att bestämma om du ska få behandling i underhållsfasen.
- Ett typiskt behandlingsschema visas nedan.

Inledande fas

Behandlingscykel 1 – den inkluderar tre doser av Gazyvaro under de 28 eller 21 dagarna beroende på vilket annat läkemedel som ges tillsammans med Gazyvaro:

- Dag 1 - full dos (1000 mg)
- Dag 8 - full dos (1000 mg)
- Dag 15 - full dos (1000 mg)

Behandlingscykel 2-6 eller 2-8 - det kommer enbart vara en dos av Gazyvaro under de 28 eller 21 dagarna beroende på vilket annat läkemedel som ges tillsammans med Gazyvaro:

- Dag 1 - full dos (1000 mg)

Underhållsfas

- Full dos (1000 mg) en gång varannan månad i upp till 2 år så länge som din sjukdom inte försämras

Läkemedel som ges före varje infusion

Innan varje infusion med Gazyvaro kommer du att få läkemedel som minskar risken för infusionsrelaterade reaktioner eller tumörlyssyndrom. Dessa kan vara följande:

- vätska
- läkemedel för att sänka feber
- smärtstillande (analgetika)
- läkemedel för att minska inflammation (kortison)
- läkemedel för att minska en allergisk reaktion (antihistaminer)
- läkemedel för att förhindra tumörlyssyndrom (såsom allopurinol)

Om du missar ett behandlingstillfälle med Gazyvaro

Boka in en ny tid så snart som möjligt om du missar ett behandlingstillfälle, eftersom det är viktigt att följa doseringsschemat för att detta läkemedel ska vara så effektivt som möjligt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar har rapporterats med detta läkemedel:

Allvarliga biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du får något av följande symtom under din infusion eller upp till 24 timmar efter din infusion:

Vanligaste rapporterade:

- illamående
- trötthet
- yrsel
- huvudvärk
- diarré
- feber, rodnad eller frossa
- kräkning
- andnöd
- lågt eller högt blodtryck
- hjärtklappning
- obehag i bröstet

Mindre vanligt rapporterade:

- oregelbundna hjärtslag
- svullnad i hals eller andningsvägar
- väsande andning, svårighet att andas, trånghetsskänsla i bröstet eller halsirritation

Om du får något av ovanstående, tala omedelbart om det för läkare eller sjuksköterska.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

PML är en mycket ovanlig och livshotande infektion i hjärnan som har rapporterats med Gazyvaro.

Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du har

- minnesförlust
- svårigheter att prata
- svårigheter att gå
- problem med din syn

Om du har haft något av dessa symtom innan behandling med Gazyvaro, tala omedelbart om för läkaren om du märker några förändringar i dem. Du kan behöva medicinsk behandling.

Infektioner

Du kan vara mer benägen att få en infektion under och efter behandling med Gazyvaro. Dessa är ofta förkylningar, men det har förekommit fall av allvarligare infektioner. En leversjukdom som kallas ”hepatit B”, har också rapporterats komma tillbaka hos patienter som tidigare har haft hepatit B.

Kontakta omedelbart läkaren eller sjuksköterskan om du får några symtom på en infektion under och efter din Gazyvarobehandling. Dessa inkluderar:

- feber
- hosta
- bröstsmärta
- trötthet
- smärtsamma utslag
- halsont

- brännande känsla vid urinering
- svaghetskänsla eller generell sjukdomskänsla.

Om du har haft återkommande eller kroniska infektioner innan behandling med Gazyvaro, tala om det för din läkare.

Andra biverkningar:

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- feber
- lunginfektion
- huvudvärk
- ledsmärta, ryggsmärta
- svaghetskänsla
- diarré, förstoppning
- sömnlöshet
- håravfall, klåda
- urinvägsinfektion, näs- och halsinflammation, bältros
- förändringar i blodprover:
 - blodbrist (lågt antal röda blodkroppar)
 - lågt antal av alla typer av vita blodkroppar (sammantaget)
 - lågt antal neutrofiler (en typ av vita blodkroppar)
 - lågt antal blodplättar (en typ av blodkropp som hjälper ditt blod att levra sig)
- övre luftvägsinfektion (infektion i näsa, svalg, struphuvud och bihålor), hosta

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- rött öga
- munsår
- depression, ångest
- nattliga svettningar
- influensa
- viktuppgång
- lymfkörtelsmärta
- rinnsnuva eller nästäppa
- eksem
- näs- eller halsinflammation
- smärta i munnen eller halsen
- muskel- och skelettsmärta i bröstet
- hudcancer (skivepitelcancer)
- skelettsmärta, smärta i armar och ben
- ojämna hjärtslag (förmaksflimmer), hjärtattack
- problem med att urinera, urininkontinens
- matsmältningsproblem (t.ex. halsbränna), inflammation i tarmen, hemorrojder
- förändringar i blodprover:
 - lågt antal lymfocyter (en typ av vita blodkroppar)
 - ökning av kalium, fosfat eller urinsyra – vilket kan orsaka njurproblem (en del av tumörllyssyndrom)
 - minskning av kalium

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Ett hål i magsäck eller tarmar (gastrointestinal perforation, särskilt i de fall där cancer drabbar mag-tarmkanalen)

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du märker någon av biverkningarna ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Gazyvaro ska förvaras

Gazyvaro kommer att förvaras av hälso- och sjukvårdspersonal på sjukhus eller klinik. Förvaringsanvisningarna är som följer:

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.
- Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Din läkare eller sjuksköterska kommer att kasta eventuellt läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är obinutuzumab: 1000 mg/40 ml per injektionsflaska motsvarande en koncentration av 25 mg/ml innan spädning.
- Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosdihydrat, poloxamer 188 och vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Gazyvaro är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning för infusion. Det är en färglös till svagt brunaktig vätska. Gazyvaro finns tillgängligt i en förpackning med 1 injektionsflaska av glas.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Dosering

Gazyvaro ska administreras under noggrann övervakning av en erfaren läkare och i en miljö där det finns omedelbar tillgång till fullständig återlivningsutrustning.

Profylax och premedicinering mot tumörlyssyndrom (TLS)

Patienter med stor tumörbörda och/eller ett stort antal cirkulerande lymfocyter ($> 25 \times 10^9/l$) och/eller nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 70 ml/min) anses löpa risk för tumörlyssyndrom och ska få profylax. Profylax bör bestå av adekvat hydrering och administrering av läkemedel som hämmar urinsyraproduktionen (t.ex. *allopurinol*), eller lämplig alternativ behandling såsom uratoxidas (t.ex. *rasburikas*) och ges enligt klinisk praxis, med start 12-24 timmar innan påbörjad Gazyvaroinfusion. Alla patienter som anses löpa risk ska övervakas noggrant under de första behandlingsdagarna med speciellt fokus på njurfunktion, kalium och urinsyravärden. Eventuella ytterligare riktlinjer enligt sedvanlig praxis ska följas.

Profylax och premedicinering mot infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

Premedicinering för att minska risken för IRR beskrivs i tabell 1. Premedicinering med kortikosteroid rekommenderas för patienter med follikulärt lymfom (FL) och är obligatoriskt för patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) i den första behandlingscykeln (se tabell 1). Premedicinering inför efterföljande infusioner och annan premedicinering ska administreras enligt beskrivningen nedan.

Hypotension, som ett symtom på IRR, kan inträffa under intravenösa infusioner med Gazyvaro. Utsättning av antihypertensiva läkemedel bör därför övervägas 12 timmar före infusion och under varje infusion med Gazyvaro och under den första timmen efter administrering.

Tabell 1 Premedicinering som ska administreras före infusion med Gazyvaro för att reducera risken för IRR hos KLL- och FL-patienter

Dag i behandlingscykeln	Patienter som kräver premedicinering	Premedicinering	Administrering
Cykel 1: Dag 1 för KLL och FL	Alla patienter	Intravenös kortikosteroid ^{1,4} (obligatoriskt för KLL, rekommenderat för FL)	Avslutad minst 1 timme innan infusion med Gazyvaro
		Oralt analgetikum /antipyretikum ²	Minst 30 minuter innan infusion med Gazyvaro
		Antihistamin ³	
Cykel 1: Dag 2 endast för KLL	Alla patienter	Intravenös kortikosteroid ¹ (obligatoriskt)	Avslutad minst 1 timme innan infusion med Gazyvaro
		Oralt analgetikum /antipyretikum ²	Minst 30 minuter innan infusion med Gazyvaro
		Antihistamin ³	
Alla efterföljande infusioner för KLL och FL	Patienter utan IRR under den föregående infusionen	Oralt smärtstillande /antipyretika ²	Minst 30 minuter innan infusion med Gazyvaro
	Patienter med en IRR (grad 1 eller 2) under den föregående infusionen	Oralt analgetikum /antipyretika ² Antihistamin ³	
	Patienter med en IRR av grad 3 under föregående infusion ELLER patienter med ett lymfocytantal >25 x 10 ⁹ /l innan nästa behandling	Intravenös kortikosteroid ^{1,4}	Avslutad minst 1 timme innan infusion med Gazyvaro
		Oralt smärtstillande /antipyretika ² Antihistamin ³	Minst 30 minuter innan infusion med Gazyvaro

¹100 mg prednison/prednisolon eller 20 mg dexametason eller 80 mg metylprednisolon

Hydrokortison ska inte användas då det inte varit effektivt för att minska frekvensen av IRR.

²t.ex. 1000 mg paracetamol

³t.ex. 50 mg difenhydramin

⁴ om kemoterapibehandling som inkluderar kortikosteroid ges samma dag som Gazyvaro kan kortikosteroiden ges oralt om administrering sker minst 60 minuter innan Gazyvaro. Premedicinering med en ytterligare dos intravenös kortikosteroid behöver då inte ges.

Dos

Kronisk lymfatisk leukemi (i kombination med klorambucil¹)

För patienter med KLL visas den rekommenderade dosen av Gazyvaro i kombination med klorambucil i tabell 2.

Cykel 1

Den rekommenderade dosen av Gazyvaro i kombination med klorambucil är 1000 mg administrerat på dag 1 och dag 2 (eller fortsatt administrering dag 1), dag 8 och dag 15 i den första 28-dagars behandlingscykeln. Två infusionspåsar ska förberedas för infusionen på dag 1-2 (100 mg för dag 1 och

900 mg för dag 2). Om den första påsen har kunnat ges utan förändringar av infusionshastighet eller avbrott, kan den andra påsen administreras på samma dag (ingen dosfördröjning är nödvändig) förutsatt att tillräcklig tid, förutsättningar och medicinsk övervakning finns tillgängligt under hela infusionen. Om några förändringar av infusionshastighet eller avbrott skett under infusionen av de första 100 mg måste den andra påsen administreras följande dag.

Cykel 2 - 6

Den rekommenderade dosen av Gazyvaro i kombination med klorambucil är 1000 mg administrerat på dag 1 i varje behandlingscykel.

Tabell 2 Dos av Gazyvaro som bör administreras under 6 behandlingscykler på vardera 28 dagar hos patienter med KLL

Cykel	Behandlingsdag	Dos av Gazyvaro
Cykel 1	Dag 1	100 mg
	Dag 2 (eller fortsättning på dag 1)	900 mg
	Dag 8	1000 mg
	Dag 15	1000 mg
Cykel 2-6	Dag 1	1000 mg

¹ Klorambucil ges oralt 0,5 mg/kg kroppsvikt på dag 1 och dag 15 i varje behandlingscykel

Behandlingsduration

Sex behandlingscykler på vardera 28 dagar.

Folikulärt lymfom

Den rekommenderade dosen av Gazyvaro i kombination med kemoterapi för patienter med FL visas i tabell 3.

Patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom

Induktion (i kombination med kemoterapi²)

Gazyvaro ska administreras med kemoterapi enligt följande:

- Sex 28-dagars behandlingscykler i kombination med bendamustin² eller
- Sex 21-dagars behandlingscykler i kombination med cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednisolon (CHOP), följt av ytterligare 2 cykler med Gazyvaro ensamt eller
- Åtta 21-dagarscykler i kombination med cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednison/prednisolon/metylprednisolon (CVP).

Underhållsbehandling

Patienter som uppnår komplett eller partiell respons på induktionsbehandling med Gazyvaro i kombination med kemoterapi ska fortsätta få Gazyvaro 1000 mg som monoterapi en gång varannan månad i två år eller till sjukdomsprogression (beroende på vad som inträffar först).

Patienter med follikulärt lymfom som inte svarade på behandling eller som progredierade under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller en rituximabinnehållande behandling

Induktion (i kombination med bendamustin²)

Gazyvaro ska administreras i sex 28-dagars behandlingscykler i kombination med bendamustin².

Underhållsbehandling

Patienter som uppnår komplett eller partiellt svar på induktionsbehandling (dvs de initiala 6 behandlingscyklerna) med Gazyvaro i kombination med bendamustin eller har stabil sjukdom ska fortsätta få Gazyvaro 1000 mg som monoterapi en gång varannan månad i 2 år eller tills sjukdomsprogression (beroende på vad som inträffar först).

Tabell 3 Follikulärt lymfom: Dos av Gazyvaro som bör administreras under induktionsbehandling följt av underhållsbehandling

Cykel	Dag i behandlingscykel	Dos av Gazyvaro
Cykel 1	Dag 1	1000 mg
	Dag 8	1000 mg
	Dag 15	1000 mg
Cykel 2-6 eller 2-8	Dag 1	1000 mg
Underhållsbehandling	Varannan månad i 2 år eller tills sjukdomsprogression (beroende på vad som inträffar först)	1000 mg

² Bendamustin ges intravenöst på dag 1 och 2 i alla behandlingscykler (cykler 1-6) 90 mg/m²/dag; CHOP och CVP enligt standarddosering

Behandlingsduration

Induktionsbehandling i ungefär 6 månader (sex behandlingscykler med Gazyvaro på vardera 28 dagar i kombination med bendamustin, eller åtta behandlingscykler med Gazyvaro, på vardera 21 dagar i kombination med CHOP eller CVP) följt av underhållsbehandling en gång varannan månad i 2 år eller tills sjukdomsprogression (beroende på vad som inträffar först).

Administreringssätt

Gazyvaro ska administreras intravenöst. Det ska ges som en intravenös infusion efter spädning genom en avsedd venös infart. Infusioner av Gazyvaro ska inte administreras som intravenös stöt- eller bolusdos.

Se nedan för instruktioner om spädning innan administrering. Instruktioner om infusionshastighet visas i tabell 4 och 5.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Tabell 4 Kronisk lymfatisk leukemi: Standardinfusionshastighet i frånvaro av IRR/överkänslighet och rekommendationer i händelse av IRR vid föregående infusion

Cykel	Behandlingsdag	Infusionshastighet Infusionshastigheten kan eskaleras förutsatt att patienten kan tolerera det. I händelse av IRR vid infusion, se ”Hantering av IRRs”
Cykel 1	Dag 1 (100 mg)	Administrera 25 mg/timme under 4 timmar. Öka inte infusionshastigheten.
	Dag 2 (eller fortsättning på dag 1) (900 mg)	Om ingen IRR förekom under den tidigare infusionen, administrera 50 mg/ timme. Infusionshastigheten kan trappas upp i steg om 50 mg/timme var 30:e minut till en maximal hastighet på 400 mg/timme. Om patienten upplevde en IRR under föregående infusion, börja administreringen med 25 mg/timme. Infusionshastigheten kan trappas upp i steg om 50 mg/timme var 30:e minut till en maximal hastighet på 400 mg/timme.
	Dag 8 (1000 mg)	Om ingen IRR förekom under den föregående infusionen, när den avslutande infusionshastigheten var 100 mg/timme eller högre, kan infusioner påbörjas med en hastighet av 100 mg/timme och trappas upp i steg om 100 mg/timme var 30:e minut till en maximal hastighet på 400 mg/timme.
	Dag 15 (1000 mg)	
Cykel 2-6	Dag 1 (1000 mg)	Om patienten upplevde en IRR under föregående infusion, administrera 50 mg/timme. Infusionshastigheten kan trappas upp i steg om 50 mg/timme var 30:e minut till en maximal hastighet på 400 mg/timme.

Folikulärt lymfom (FL)

Tabell 5 Follikulärt lymfom: Standardinfusionshastighet i frånvaro av IRR/överkänslighet och rekommendationer vid händelse av infusionsrelaterade reaktioner vid föregående infusion

Cykel	Dag i behandlingscykel	Infusionshastighet Infusionshastigheten kan eskaleras förutsatt att patienten kan tolerera det. I händelse av IRR vid infusion, se ”Hantering av IRRs”
Cykel 1	Dag 1 (1000 mg)	Administrera 50 mg/timme. Infusionshastigheten kan trappas upp i steg om 50 mg/timme var 30:e minut till en maximal hastighet på 400 mg/timme.
	Dag 8 (1000 mg)	Om ingen IRR eller om en IRR av grad 1 förekom under den föregående infusionen, när den avslutande infusionshastigheten var 100 mg/timme eller högre, kan infusioner påbörjas med en hastighet av 100 mg/timme och trappas upp i steg om 100 mg/timme var 30:e minut till en maximal hastighet på 400 mg/timme.
	Dag 15 (1000 mg)	
Cykel 2-6 eller 2-8	Dag 1 (1000 mg)	
Underhållsbehandling	Varannan månad i 2 år eller tills sjukdomsprogression (beroende på vad som inträffar först).	Om patienten upplevde en IRR av grad 2 eller högre under föregående infusion, administrera 50 mg/timme. Infusionshastigheten kan trappas upp i steg om 50 mg/timme var 30:e minut till en maximal hastighet på 400 mg/timme.

Hantering av IRRs (alla indikationer)

Hantering av infusionsrelaterade reaktioner (IRR) kan kräva ett tillfälligt avbrytande, minskad infusionshastighet, eller utsättande av behandling med Gazyvaro enligt beskrivning nedan.

- Grad 4 (livshotande): Infusionen måste stoppas och behandling måste sättas ut permanent.
- Grad 3 (allvarlig): Infusionen måste temporärt avbrytas och symtom behandlas. När symtomen försvunnit kan infusionen återupptas med högst halverad infusionshastighet (av den hastighet som användes vid tidpunkten då den infusionsrelaterade reaktionen inträffade). Om patienten inte upplever några symtom på IRR, kan upptrappningen av infusionshastigheten återupptas vid de steg och intervaller som är lämpliga för dosen (se tabell 4 och 5). För patienter med KLL som får infusionen på dag 1 (cykel 1) uppdelad på två dagar kan infusionshastigheten på dag 1 höjas upp till 25 mg/timme igen efter 1 timme, men inte höjas ytterligare. Infusionen måste avbrytas och behandling permanent sättas ut om patienten upplever en andra IRR av grad 3.
- Grad 1-2 (mild till måttlig): Infusionshastigheten måste sänkas och symtomen behandlas. Infusionen kan fortsätta när symtomen försvunnit. Om patienten inte upplever några symtom på IRR, kan upptrappningen av infusionshastigheten återupptas vid de steg och intervaller som är lämpliga för dosen (se tabell 4 och 5). För patienter med KLL som får infusionen på dag 1 (cykel 1) uppdelad på två dagar kan infusionshastigheten på dag 1 höjas upp till 25 mg/timme igen efter 1 timme, men inte höjas ytterligare.

Instruktioner för spädning

Gazyvaro ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal och med aseptisk teknik. Skaka inte injektionsflaskan.

För KLL behandlingscykel 2-6 och alla cykler för FL

Drag upp 40 ml Gazyvaro-koncentrat från injektionsflaskan och späd i infusionspåse (av polyvinylklorid (PVC) eller PVC-fri polyolefin) som innehåller natriumkloridlösning 9mg/ml (0,9%) för injektion.

KLL enbart – behandlingscykel 1

För att undvika risk för sammanblandning rekommenderas det att använda infusionspåsar av olika storlek för den initiala 1000 mg dosen för att särskilja mellan 100 mg dosen för cykel 1 dag 1 och 900 mg dosen för cykel 1 dag 1 (fortsättning) eller dag 2. För att bereda de två infusionspåsar, drag upp 40 ml av Gazyvaro flytande koncentrat från injektionsflaskan och späd 4 ml i en 100 ml PVC- eller PVC-fri polyolefin infusionspåse och de återstående 36 ml i en 250 ml PVC eller PVC-fri polyolefin infusionspåse som innehåller natriumkloridlösning 9mg/ml (0,9%) för injektion. Märk tydligt varje infusionspåse. För förvaringsanvisningar för infusionspåsar, se avsnitt 6.3.

Dos av Gazyvaro som ska administreras	Mängd Gazyvaro koncentrat	Storlek på PVC eller PVC-fri polyolefin infusionspåse
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Gazyvaro i koncentrationer från 0,4 mg/ml till 20,0 mg/ml efter spädning av Gazyvaro med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning och:

- Infusionspåsar av PVC, polyeten (PE), polypropen eller polyolefin
- Infusionsset av PVC, polyuretan (PUR) eller PE
- Valfritt inlinefilter med produktkontakttytor av polyetersulfon (PES), infusionsstöd med 3-vägskran gjord av polykarbonat (PC), katetrar gjorda av polyeteruretan (PEU)

Använd inte andra lösningar att späda med såsom glukoslösning (5%).

För att undvika skumbildning blandas lösningen genom att sakta vända påsen. Den utspädda lösningen ska inte skakas eller frysas.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning innan administrering.

Efter spädning har fysikalisk och kemisk stabilitet visats i injektionslösning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) vid koncentrationer mellan 0,4 mg/ml och 20 mg/ml i 24 timmar vid 2°C till 8°C följt av ytterligare 48 timmar (inklusive infusionstid) vid ≤30°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska den färdigberedda infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C-8°C, om inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEGÄRAN OM ETT ÅRS MARKNADSFÖRINGSSKYDD

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **ett års marknadsföringsskydd**

CHMP granskade de uppgifter som lämnats av innehavaren av godkännande för försäljning, med beaktande av bestämmelserna i artikel 14.11 i förordning (EG) nr 726/2004, och anser att den nya terapeutiska indikationen ger betydande kliniska fördelar jämfört med befintliga, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.