

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gazyvaro 1000 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass på 40 ml konsentrat inneholder 1000 mg obinutuzumab, som tilsvarer en konsentrasjon på 25 mg/ml før fortynning.

Obinutuzumab er et type II humanisert anti-CD20 monoklonalt antistoff av IgG1 subklassen, utviklet ved humanisering av parenteralt B-Ly1 antistoff fra mus og produsert i ovarie-celler fra kinesisk hamster ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til svakt brunfarget væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Gazyvaro i kombinasjon med klorambucil er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL og komorbide tilstander som gjør dem uegnet for fludarabin-basert terapi i full dose (se pkt. 5.1).

Follikulært lymfom (FL)

Gazyvaro i kombinasjon med kjemoterapi, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med Gazyvaro hos pasienter som oppnår respons, er indisert til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet avansert FL (se pkt. 5.1).

Gazyvaro i kombinasjon med bendamustin, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med Gazyvaro, er indisert til behandling av pasienter med FL som ikke responderte eller som fikk progresjon under eller inntil 6 måneder etter behandling med rituksimab eller et regime inneholdende rituksimab.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Gazyvaro skal administreres under tett oppfølging av en erfaren lege og i omgivelser hvor nødvendig gjenopplivningsutstyr er umiddelbart tilgjengelig.

Dosering

Profylakse og premedisinering mot tumorlysesyndrom (TLS)

Pasienter med stor tumorbelastning og/ eller et høyt antall sirkulerende lymfocytter ($> 25 \times 10^9/l$) og/eller nedsatt nyrefunksjon ($CrCl < 70$ ml/min) er antatt å ha en risiko for å utvikle TLS, og disse skal få profylaktisk behandling. Profylakse skal bestå av adekvat hydrering og administrasjon av hemmere av urinsyreproduksjon (f.eks. *allopurinol*), eller en egnet alternativ behandling som urat

oksidase (f.eks. *rasburikase*) med oppstart 12-24 timer før infusjon av Gazyvaro, i henhold til standard praksis (se pkt. 4.4). Pasientene skal motta profylakse før hver påfølgende infusjon hvis dette anses som hensiktsmessig.

Profylakse og premedisinering mot infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

Premedisinering for å redusere risikoen for IRR er ført opp i tabell 1 (se også pkt. 4.4).

Premedisinering med kortikosteroid anbefales for pasienter med FL, og er obligatorisk for pasienter med KLL i syklus 1 (se tabell 1). Premedisinering for påfølgende infusjoner og annen premedisinering bør administreres som beskrevet nedenfor.

Hypotensjon, som et symptom på IRR, kan forekomme under intravenøse infusjoner med Gazyvaro. Det bør derfor vurderes å holde tilbake blodtrykkssenkende behandling i 12 timer før og under hver Gazyvaro infusjon, samt i den første timen etter administrering (se pkt. 4.4).

Tabell 1 Premedisinering som skal administreres før infusjon av Gazyvaro for å redusere risiko for IRR hos pasienter med KLL og FL (se pkt. 4.4)

Dag i behandlingssyklusen	Pasienter som krever premedisinering	Premedisinering	Administrering
Syklus 1: Dag 1 for KLL og FL	Alle pasienter	Intravenøs kortikosteroid ^{1,4} (obligatorisk for KLL, anbefalt for FL)	Fullført minst 1 time før Gazyvaro infusjon
		Peroral analgetika/antipyretika ²	Minst 30 minutter før Gazyvaro infusjon
		Antihistaminer ³	
Syklus 1: Dag 2 kun for KLL	Alle pasienter	Intravenøs kortikosteroid ¹ (obligatorisk)	Fullført minst 1 time før Gazyvaro infusjon
		Peroral analgetika/antipyretika ²	Minst 30 minutter før Gazyvaro infusjon
		Antihistaminer ³	
Alle påfølgende infusjoner kun for KLL	Pasienter uten IRR ved forrige infusjon	Peroral analgetika/antipyretika ²	Minst 30 minutter før Gazyvaro infusjon
	Pasienter med IRR (grad 1 eller 2) ved forrige infusjon	Peroral analgetika/antipyretika ² Antihistaminer ³	
	Pasienter med grad 3 IRR ved forrige infusjon ELLER pasienter med lymfocytall > 25 x 10 ⁹ /l før neste behandling	Intravenøs kortikosteroid ^{1,4}	Fullført minst 1 time før Gazyvaro infusjon
		Peroral analgetika/antipyretika ² Antihistaminer ³	Minst 30 minutter før Gazyvaro infusjon

¹100 mg prednison/prednisolon eller 20 mg deksametason eller 80 mg metylprednisolon. Hydrokortison skal ikke brukes da det ikke har vært effektivt i å redusere forekomsten av IRR.

² f.eks. 1000 mg paracetamol

³ f.eks. 50 mg difenhydramin

⁴ Hvis et kjemoterapiregime som inneholder kortikosteroid administreres på samme dag som Gazyvaro, kan kortikosteroidet administreres oralt dersom det gis minst 60 minutter før Gazyvaro. I slike tilfeller er det ikke nødvendig med ytterligere intravenøse kortikosteroider som premedisinering.

Dose

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL, i kombinasjon med klorambucil¹)

For pasienter med KLL er den anbefalte dosen av Gazyvaro i kombinasjon med klorambucil vist i tabell 2.

Syklus 1

Den anbefalte dosen av Gazyvaro i kombinasjon med klorambucil er 1000 mg administrert over dag 1 og dag 2, (eller uavbrutt på dag 1), og på dag 8 og dag 15 av den første 28 dagers behandlingssyklusen.

To infusjonsposer bør klargjøres til infusjonen på dag 1 og 2 (100 mg for dag 1 og 900 mg for dag 2). Hvis den første posen blir administrert uten endring av infusjonshastigheten eller avbrudd, kan den andre posen administreres på samme dag (ikke nødvendig å utsette administrasjon av neste dose, ingen repetisjon av premedisinering), under forutsetning av at det er tilstrekkelig med tid, forhold og medisinsk tilsyn er tilgjengelig under infusjonen. Hvis det er gjort noen som helst endring av infusjonshastigheten eller avbrudd i løpet av den første 100 mg dosen, må den andre posen administreres den påfølgende dagen.

Syklus 2-6

Den anbefalte dosen av Gazyvaro i kombinasjon med klorambucil er 1000 mg administrert på dag 1 i hver syklus.

Tabell 2 Dose av Gazyvaro som skal administreres til pasienter med KLL i løpet av 6 behandlingssykluser, hver av 28 dagers varighet

Syklus	Behandlingsdag	Dose av Gazyvaro
Syklus 1	Dag 1	100 mg
	Dag 2 (eller dag 1 uavbrutt)	900 mg
	Dag 8	1000 mg
	Dag 15	1000 mg
Syklus 2-6	Dag 1	1000 mg

¹Se pkt. 5.1 for informasjon om klorambucildose

Behandlingsvarighet

Seks behandlingssykluser, hver av 28 dagers varighet.

Forsinkede eller glemte doser

Hvis en planlagt dose av Gazyvaro er utelatt, skal den administreres så fort som mulig. Ikke vent til neste planlagte dose. Det planlagte behandlingsintervallet for Gazyvaro skal opprettholdes mellom dosene.

Follikulært lymfom

For pasienter med FL er den anbefalte dosen av Gazyvaro i kombinasjon med kjemoterapi vist i tabell 3.

Pasienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom

Induksjon (i kombinasjon med kjemoterapi²)

Gazyvaro bør administreres med kjemoterapi som følgende:

- Seks 28-dagers sykluser i kombinasjon med bendamustin² eller,
- Seks 21-dagers sykluser i kombinasjon med syklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednisolon (CHOP), etterfulgt av 2 ytterligere sykluser med Gazyvaro alene eller,
- Åtte 21-dagers sykluser i kombinasjon med syklofosamid, vinkristin, og prednison/ prednisolon/ metylprednisolon (CVP).

Vedlikehold

Pasienter som oppnår fullstendig eller delvis respons på induksjonsbehandling med Gazyvaro i kombinasjon med kjemoterapi (CHOP eller CVP eller bendamustin) bør fortsette å motta Gazyvaro 1000 mg som monoterapi én gang annenhver måned i 2 år eller inntil sykdomsprogresjon (avhengig av det som inntreffer først).

Pasienter med follikulært lymfom som ikke responderte eller som fikk sykdomsprogresjon under eller opptil 6 måneder etter behandling med rituksimab eller et regime inneholdende rituksimab.

Induksjon (i kombinasjon med bendamustin²)

Gazyvaro bør administreres som seks 28-dagers sykluser i kombinasjon med bendamustin².

Vedlikehold

Pasienter som oppnådde en fullstendig eller delvis respons på induksjonsbehandling (dvs. de 6 første behandlingssyklusene) med Gazyvaro i kombinasjon med bendamustin eller som har stabil sykdom, bør fortsette å få vedlikeholdsbehandling med Gazyvaro 1000 mg som monoterapi én gang annenhver måned i 2 år eller inntil sykdomsprogresjon (avhengig av det som inntreffer først).

Tabell 3 Follikulært lymfom: Dose av Gazyvaro som skal administreres i løpet induksjonsbehandling, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling

Syklus	Behandlingsdag	Dose av Gazyvaro
Syklus 1	Dag 1	1000 mg
	Dag 8	1000 mg
	Dag 15	1000 mg
Syklus 2–6 eller 2-8	Dag 1	1000 mg
Vedlikehold	Hver 2. måned i 2 år eller inntil sykdomsprogresjon (avhengig av det som inntreffer først)	1000 mg

²Se pkt. 5.1 for informasjon om bendamustindose

Behandlingsvarighet

Induksjonsbehandling på ca. 6 måneder (seks behandlingssykluser med Gazyvaro, hver av 28 dagers varighet ved kombinasjon med bendamustin, eller åtte behandlingssykluser med Gazyvaro, hver på 21 dagers varighet ved kombinasjon med CHOP eller CVP) etterfulgt av vedlikehold én gang annenhver måned i 2 år eller inntil sykdomsprogresjon (avhengig av det som inntreffer først).

Forsinkede eller glemte doser

Dersom en planlagt dose av Gazyvaro er utelatt, skal den administreres så fort som mulig. Ikke utelat den eller vent til neste planlagte dose.

Dersom toksisitet forekommer før dag 8 i syklus 1 eller før dag 15 i syklus 1 som krever utsettelse av behandlingen, bør disse dosene bli gitt etter opphør av toksisitet. I slike tilfeller, vil alle fremtidige besøk og starten på syklus 2 bli forskjøvet tilsvarende utsettelsen i syklus 1.

Ved vedlikehold opprettholdes den opprinnelige doseringsplanen for påfølgende doser.

Doseendringer under behandling (alle indikasjoner)

Ingen dosereduksjon av Gazyvaro er anbefalt.

For håndtering av symptomatiske bivirkninger (inkludert IRR), se avsnittet nedenfor (Håndtering av IRR eller pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance [CrCl] 30-89 ml/min) (se pkt. 5.2). Sikkerhet og effekt av Gazyvaro hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min) har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.8 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Gazyvaro hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har ikke blitt fastslått. Ingen spesifikke doseanbefalinger kan gis.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Gazyvaro hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Gazyvaro er til intravenøs bruk. Det skal gis som en intravenøs infusjon gjennom en separat slange etter fortykning (se pkt. 6.6). Gazyvaro infusjoner skal ikke administreres som en intravenøs «push» eller bolus.

For instruksjoner om fortykning av Gazyvaro før administrering, se pkt. 6.6.

Instruksjoner om infusjonshastighet er vist i tabell 4 og 5.

Tabell 4 Kronisk lymfatisk leukemi: Standard infusjonshastighet ved fravær av IRR/hypersensitivitet og anbefalinger i tilfelle en IRR forekom ved forrige infusjon

Syklus	Behandlingsdag	Infusjonshastighet Infusjonshastigheten kan økes forutsatt at pasienten tolererer dette. For håndtering av IRR som forekommer under infusjonen, se "Håndtering av IRR"
Syklus 1	Dag 1 (100 mg)	Administreres ved 25 mg/time over 4 timer. Infusjonshastigheten skal ikke økes.
	Dag 2 (eller dag 1 uavbrutt) (900 mg)	Dersom ingen IRR oppsto ved forrige infusjon, administrer ved 50 mg/time. Infusjonshastigheten kan økes trinnvis med 50 mg/time hvert 30. minutt til maksimalt 400 mg/time. Hvis pasienten opplevde en IRR ved forrige infusjon, start med administrering på 25 mg/time. Infusjonshastigheten kan økes trinnvis med opp til 50 mg/time hvert 30. minutt til en maksimumshastighet på 400 mg/time.
	Dag 8 (1000 mg)	Dersom ingen IRR oppsto ved forrige infusjon, der den endelige infusjonshastigheten var 100 mg/time eller raskere, kan infusjonene startes ved en hastighet på 100 mg/time og økes trinnvis med 100 mg/time hvert 30. minutt til maksimalt 400 mg/time.
	Dag 15 (1000 mg)	
Syklus 2-6	Dag 1 (1000 mg)	Hvis pasienten opplevde en IRR ved forrige infusjon, administrer ved 50 mg/time. Infusjonshastigheten kan økes trinnvis med 50 mg/time hver 30. minutt til en maksimumshastighet på 400 mg/time.

Tabell 5 Follikulært lymfom: Standard infusjonshastighet ved fravær av IRR/hypersensitivitet og anbefalinger i tilfelle en IRR forekom ved forrige infusjon

Syklus	Behandlingsdag	Infusjonshastighet
		Infusjonshastigheten kan økes forutsatt at pasienten tolererer dette. For håndtering av IRR som forekommer under infusjonen, se "Håndtering av IRR"
Syklus 1	Dag 1 (1000 mg)	Administreres ved 50 mg/time. Infusjonshastigheten kan økes trinnvis med 50 mg/time hvert 30. minutt til maksimalt 400 mg/time.
	Dag 8 (1000 mg)	Dersom ingen IRR eller hvis en IRR av grad 1 oppsto ved forrige infusjon der den endelige infusjonshastigheten var 100 mg/time eller raskere, kan infusjonene startes med en hastighet på 100 mg/time og økes trinnvis med 100 mg/time hvert 30. minutt til maksimalt 400 mg/time.
	Dag 15 (1000 mg)	
Syklus 2–6 eller 2-8	Dag 1 (1000 mg)	
Vedlikehold	Hver 2. måned i 2 år eller inntil sykdomsprogresjon (avhengig av det som inntreffer først)	Hvis pasienten opplevde en IRR av grad 2 eller høyere under den forrige infusjonen, administrer ved 50 mg/time. Infusjonshastigheten kan økes trinnvis med 50 mg/time hvert 30. minutt til et maksimum på 400 mg/time.

Håndtering av IRR (alle indikasjoner)

Håndtering av IRR kan kreve at behandlingen avbrytes midlertidig, reduksjon av infusjonshastigheten eller seponering av behandlingen med Gazyvaro, som beskrevet nedenfor (se pkt. 4.4).

- Grad 4 (livstruende): Infusjonen må stoppes og behandlingen må seponeres permanent.
- Grad 3 (alvorlig): Infusjonen må stoppes midlertidig og symptomene behandles. Når symptomene har opphørt kan infusjonen startes opp igjen ved maksimalt halv hastighet av tidligere hastighet (hastigheten som ble brukt på tidspunktet der IRR inntraff). Dersom pasienten ikke opplever noen IRR symptomer, kan den trinnvise økningen av infusjonshastigheten gjenopptas ved passende intervaller for behandlingsdosen (se tabell 4 og 5). For KLL-pasienter som får dosen for dag 1 (syklus 1) fordelt over to dager, kan infusjonshastigheten for dag 1 igjen økes opptil 25 mg/time etter 1 time, men skal ikke økes ytterligere.
Infusjonen må stoppes og behandlingen må seponeres permanent hvis pasienten opplever et nytt tilfelle av en grad 3 IRR.
- Grad 1-2 (mild til moderat): Infusjonshastigheten må reduseres og symptomene behandles. Når symptomene har opphørt kan infusjonen fortsette, og dersom pasienten ikke opplever noen IRR symptomer, kan den trinnvise økningen av infusjonshastigheten gjenopptas ved passende intervaller for behandlingsdosen (se tabell 4 og 5). For KLL-pasienter som får dosen for dag 1 (syklus 1) fordelt på to dager, kan infusjonshastigheten for dag 1 igjen økes opp til 25 mg/time etter 1 time, men skal ikke økes ytterligere.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Basert på undergruppe-analyse av tidligere ubehandlet follikulært lymfom er effekten hos pasienter med lav "FLIPI" risiko (0-1) foreløpig ikke konkluderbar (se pkt. 5.1). Behandlingsalternativ for disse pasientene bør nøye vurderes med hensyn på sikkerhetsprofilen til Gazyvaro pluss kjemoterapi og den pasient-spesifikke situasjonen.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Den hyppigst observerte bivirkningen hos pasienter som fikk behandling med Gazyvaro var IRR, som hovedsakelig forekom under infusjon av den første 1000 mg dosen. IRR kan være relatert til cytokin frigjøringsyndrom ("cytokine release syndrome"), som også er rapportert hos pasienter behandlet med Gazyvaro. Hos KLL-pasienter som fikk behandling med de kombinerte tiltakene for forebygging av IRR (tilstrekkelig kortikosteroid, peroral smertestillende/antihistamin, tilbakeholdelse av blodtrykkssenkende medisin om morgenen ved den første infusjonen, og syklus 1 dag 1 dosen administrert over 2 dager) som er beskrevet i pkt. 4.2, ble det observert en redusert forekomst av IRR av alle grader. Forekomsten av grad 3-4 IRR (som var basert på et relativt lite antall pasienter) var lik før og etter forebyggende tiltak ble iverksatt. Forebyggende tiltak for å redusere IRR bør følges (se pkt. 4.2). Forekomsten og alvorlighetsgraden av infusjonsrelaterte symptomer ble betydelig redusert etter infusjon av den første 1000 mg dosen, med flesteparten av pasienter uten IRR under påfølgende administrering av Gazyvaro (se pkt. 4.8).

Hos flertallet av pasientene var IRR, uavhengig av indikasjon, mild til moderat og kunne håndteres ved å redusere eller midlertidig stoppe den første infusjonen, men det har også vært rapportert alvorlige og livstruende IRR som har krevd symptomatisk behandling. IRR kan være klinisk lik immunglobulin E (IgE)-medierte allergiske reaksjoner (f.eks anafylakse). Pasienter med høy tumorbelastning og/eller høyt antall sirkulerende lymfocytter i KLL [$> 25 \times 10^9/l$] kan ha økt risiko for å utvikle alvorlige IRR. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($CrCl < 50$ ml/min) og pasienter med både "Cumulative Illness Rating Scale", (CIRS) > 6 og $CrCl < 70$ ml/min er mer utsatt for IRR, inkludert alvorlige IRR (se pkt. 4.8). For håndtering av IRR se pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte.

Pasientene skal ikke motta ytterligere infusjoner med Gazyvaro dersom de opplever:

- Akutte livstruende respirasjonssymptomer,
- En grad 4 (dvs. livstruende) IRR eller,
- Et nytt tilfelle av grad 3 (langvarig/tilbakevendende) IRR (etter gjenoppstart av den første infusjonen eller under en påfølgende infusjon).

Pasienter med pre-eksisterende hjerte- eller lungesykdommer bør monitoreres nøye under infusjonen og perioden etter infusjonen. Hypotensjon kan forekomme under intravenøse infusjoner av Gazyvaro. Tilbakeholdelse av antihypertensiv behandling i 12 timer før og under hver infusjon med Gazyvaro, samt den første timen etter administrering, bør derfor vurderes. Fordel versus risiko forbundet med å holde tilbake antihypertensive legemidler hos pasienter med akutt risiko for hypertensive kriser, bør evalueres.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Hypersensitivitetsreaksjoner med umiddelbar (f.eks anafylaksi) og forsinket inntreden (f.eks serumsykdom) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Gazyvaro. Hypersensitivitet kan være vanskelig å skille fra IRR. Hypersensitivitetssymptomer kan oppstå etter tidligere eksponering og

svært sjeldent ved første injeksjon. Dersom man mistenker en hypersensitivitetsreaksjon under eller etter en infusjon, må infusjonen stoppes og behandlingen seponeres permanent. Pasienter med kjent hypersensitivitet ovenfor obinutuzumab skal ikke behandles (se pkt. 4.3).

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS har blitt rapportert ved bruk av Gazyvaro. Pasienter som anses å ha risiko for utvikling av TLS (f.eks. pasienter med en høy tumorbelastning og/eller et høyt antall sirkulerende lymfocytter [$> 25 \times 10^9/l$] og/eller nedsatt nyrefunksjon [$CrCl < 70 \text{ ml/min}$]) skal få profylaktisk behandling. Profylakse skal bestå av adekvat hydrering og administrering av hemmere av urinsyreproduksjon (f.eks. allopurinol), eller et egnet alternativ som urat oksidase (f.eks. rasburikase) med oppstart 12-24 timer før infusjon av Gazyvaro i henhold til standard praksis (se pkt. 4.2). Alle risikopasienter skal monitoreres nøye i løpet av behandlingens første dager, spesielt med fokus på nyrefunksjon, kalium- og urinsyre verdier. I tillegg burde enhver retningslinje i henhold til vanlig praksis følges. Ved behandling av TLS skal elektrolyttforstyrrelser korrigeres, renal funksjon og væskebalanse monitoreres, og støttende behandling administreres, inkludert dialyse som angitt.

Nøytropeni

Alvorlig og livstruende nøytropeni, inkludert febril nøytropeni, har blitt rapportert under behandling med Gazyvaro. Pasienter som opplever nøytropeni, bør monitoreres nøye med regelmessige laboratorieprøver inntil bedring. Dersom behandling er nødvendig bør den administreres i henhold til lokale retningslinjer, og administrering av granulocyttkolonistimulerende faktorer (G-CSF) bør vurderes. Eventuelle tegn på samtidig infeksjon bør behandles på en hensiktsmessig måte. Behandlingsutsettelse bør vurderes ved tilfeller av alvorlig eller livstruende nøytropeni. Det er sterkt anbefalt at pasienter med alvorlig nøytropeni som vedvarer i mer enn 1 uke, gis antimikrobiell profylakse gjennom hele behandlingen inntil forbedring til grad 1 eller 2. Antiviral og antifungal profylakse skal også vurderes (se pkt. 4.2). Forsinket nøytropeni (oppstår >28 dager etter avsluttet behandling) eller langvarig nøytropeni (varer mer enn 28 dager etter at behandlingen er fullført/stoppet) kan forekomme. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) er mer utsatt for nøytropeni (se pkt. 4.8).

Trombocytopeni

Alvorlig og livstruende trombocytopeni, inkludert akutt trombocytopeni (som oppstår innen 24 timer etter infusjon) har vært observert under behandling med Gazyvaro. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) er mer utsatt for trombocytopeni (se pkt. 4.8). Fatale hemoragiske hendelser har også blitt rapportert i syklus 1 hos pasienter behandlet med Gazyvaro. Det har ikke blitt fastslått noen klar sammenheng mellom trombocytopeni og hemoragiske hendelser.

Pasienter bør monitoreres nøye for trombocytopeni, spesielt under den første syklusen. Regelmessige laborietester bør utføres inntil tilstanden normaliseres, og behandlingsutsettelse bør vurderes ved tilfeller av alvorlig eller livstruende trombocytopeni. Blodoverføring (dvs. blodplate transfusjon) i henhold til institusjonell praksis utøves etter skjønn av behandlende lege. Bruk av enhver samtidig behandling som muligens kan forverre trombocytopeni-relaterte hendelser, som blodplatehemmere og antikoagulerende midler, bør også vurderes, spesielt under den første syklusen.

Forverring av pre-eksisterende hjertesykdom

Arytmier (som atrieflimmet og takyarytmi), angina pectoris, akutt koronarsyndrom, hjerteinfarkt og hjertesvikt har forekommet ved behandling med Gazyvaro hos pasienter med underliggende hjertesykdom (se pkt. 4.8). Disse hendelsene kan oppstå som del av en IRR og kan være fatale. Pasienter med hjertesykdom i anamnesen bør derfor monitoreres nøye. Disse pasientene bør i tillegg hydreres med forsiktighet, for å hindre et potensielt væskeoverskudd.

Infeksjoner

Gazyvaro skal ikke administreres dersom det foreligger en aktiv infeksjon, og forsiktighet bør utvises når det vurderes å bruke Gazyvaro hos pasienter med tilbakevendende eller kroniske infeksjoner i anamnesen. Alvorlige bakterie-, sopp- og nye eller reaktiverede virusinfeksjoner kan oppstå underveis og etter gjennomført behandling med Gazyvaro. Fatale infeksjoner har blitt rapportert.

Pasienter (KLL) med både CIRS > 6 og CrCl < 70 ml/min er mer utsatt for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.8). I studier med follikulært lymfom, ble en høy forekomst av infeksjoner observert i alle faser av studiene, inkludert i oppfølgingen. Den høyeste forekomsten ble sett i vedlikeholdsfasen. Under oppfølging er grad 3-5 infeksjoner observert hyppigere hos pasienter som mottok Gazyvaro pluss bendamustin i induksjonsfasen.

Reaktivering av hepatitt B

Hepatitt B-virus (HBV) reaktivering, i noen tilfeller med fulminant hepatitt, leversvikt og død som resultat, kan forekomme hos pasienter som behandles med anti-CD20 antistoffer, inkludert Gazyvaro (se pkt. 4.8). Screening for HBV bør utføres hos alle pasienter før oppstart av behandling med Gazyvaro. Som et minimum bør dette inkludere hepatitt B overflateantigen (HBsAg) status og hepatitt B kjerne antistoff (HBcAb) status. Disse kan suppleres med andre egnede markører i henhold til lokale retningslinjer. Pasienter med aktiv hepatitt B sykdom bør ikke behandles med Gazyvaro. Pasienter med positiv hepatitt B serologi skal konsultere en spesialist innen leversykdom før behandlingsstart, og bør monitoreres og behandles i henhold til lokal klinisk praksis for å forebygge reaktivering av hepatitt.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Gazyvaro (se pkt. 4.8). PML-diagnosen bør vurderes hos enhver pasient med nyoppstått eller endringer av preeksisterende, nevrologiske manifestasjoner. Symptomene på PML er uspesifikke og kan variere avhengig av hvilket område av hjernen som er angrepet. Motoriske symptomer med funn i kortikospinaltrakt (f.eks. muskelsvakhet, lammelser og sanseforstyrrelser), sensoriske abnormiteter, lillehjerne-symptomer og defekter i synsfeltet er vanlig. Noen tegn/symptomer regnet som "kortikale" (f.eks. afasi eller visuell-spatial forvirring) kan forekomme. Utredning av PML inkluderer, men er ikke begrenset til, konsultasjon hos en nevrolog, magnetisk resonanstomografi (MR) av hjernen, og spinalpunksjon (testing av cerebrospinalvæske for John Cunningham viralt DNA). Behandling med Gazyvaro bør holdes tilbake under utredningen av potensiell PML og seponeres permanent ved bekreftet PML. Seponering eller reduksjon av eventuell samtidig kjemoterapi eller immunsuppressiv behandling bør også vurderes. Pasienten bør henvises til en nevrolog for vurdering og behandling av PML.

Immunisering

Sikkerheten av immunisering med levende eller svekkede virusvaksiner etter behandling med Gazyvaro har ikke blitt undersøkt. Vaksinasjon med levende virusvaksiner er ikke anbefalt under behandling og inntil bedring i antall B-celler.

Eksposering for obinutuzumab in utero og vaksinasjon av spedbarn med levende virusvaksiner

På grunn av den potensielle uttømmingen av B-celler hos spedbarn til mødre som har blitt eksponert for Gazyvaro under graviditet, bør spedbarn monitoreres for B-celle uttømming. Vaksinerings med levende virusvaksiner bør utsettes hos spedbarn inntil antall B-celler har normalisert seg. Sikkerheten av og tidspunktet for vaksinasjon bør diskuteres med spedbarnets lege (se pkt. 4.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle studier av legemiddelinteraksjoner er utført, selv om begrensede substudier av legemiddelinteraksjoner er utført for Gazyvaro og bendamustin, CHOP, fludarabin, syklofosamid (FC), og klorambucil.

En risiko for interaksjoner med andre samtidig administrerte legemidler kan ikke utelukkes.

Farmakokinetiske interaksjoner

Obinutuzumab er ikke substrat, hemmer eller induktor av cytokrom P450 (CYP450), uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) enzymer og transportører som P-glykoprotein. Det er derfor ikke forventet noen farmakokinetiske interaksjoner med legemidler som metaboliseres via disse enzymveiene.

Samtidig administrering med Gazyvaro hadde ingen effekt på farmakokinetikken til bendamustin, FC, klorambucil eller noen av de individuelle komponentene i CHOP. Bendamustin, FC, klorambucil eller CHOP hadde heller ingen tilsynelatende effekter på farmakokinetikken til Gazyvaro.

Farmakodynamiske interaksjoner

Vaksinasjon med levende virusvaksiner er ikke anbefalt under behandling og før antall B-celler er normalisert, grunnet den immunsuppressive effekten av obinutuzumab (se pkt. 4.4).

Kombinasjon av obinutuzumab med klorambucil, bendamustin, CHOP eller CVP kan øke risikoen for nøytropeni (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under og i 18 måneder etter behandling med Gazyvaro.

Graviditet

En reproduksjonsstudie hos cynomolgus aper ga ingen bevis for embryoføtal toksisitet eller teratogene effekter, men resulterte i en fullstendig uttømming av B-lymfocytter hos apenes avkom. B-cellenivået gikk tilbake til normale nivåer hos avkommene, og immunologisk funksjon var gjenopprettet innen 6 måneder etter fødsel. Serumkonsentrasjonen av obinutuzumab i avkom var likt som hos mordyret på dag 28 post-partum, samt at konsentrasjoner i melken på samme dag var svært lave, noe som tyder på at obinutuzumab krysser placenta (se pkt. 5.3).

Det fins ingen data på bruk av obinutuzumab hos gravide kvinner. Gazyvaro bør ikke gis til gravide kvinner med mindre den mulige fordelene oppveier den potensielle risikoen.

Ved eksponering under graviditet, kan uttømming av B-celler forventes hos spedbarn på grunn av de farmakologiske egenskapene til legemidlet. Utsettelse av vaksinasjon med levende vaksiner bør vurderes hos spedbarn født av mødre som er blitt eksponert for Gazyvaro under graviditet, inntil spedbarnets B-cellenivåer er normale (se pkt. 4.4).

Amming

Dyrestudier har vist utskillelse av obinutuzumab i morsmelk (se pkt. 5.3).

Siden humant immunglobulin G (IgG) utskilles i morsmelk hos mennesker, og potensialet for absorpsjon og skade på spedbarnet er ukjent, bør kvinner rådes til å slutte å amme under behandling med Gazyvaro og i 18 måneder etter siste dose av Gazyvaro (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Det har ikke blitt utført noen spesifikke dyrestudier for å evaluere effekten av obinutuzumab på fertilitet. Ingen skadelige effekter på reproduksjonsorganer ble observert hos hanner og hunner i toksisitetsstudier med gjentatte doser i cynomolgusaper (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Gazyvaro har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. IRR er svært vanlig under den første infusjonen av Gazyvaro, og pasienter som opplever infusjonsrelaterte symptomer bør frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner til symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene beskrevet i dette avsnittet ble identifisert under induksjon, vedlikehold og oppfølging av indolent non-Hodgkins lymfom (iNHL) inkludert FL; behandling og oppfølging for KLL i de tre pivotale kliniske studiene:

- BO21004/KLL11 (N=781): Pasienter med tidligere ubehandlet KLL
- BO21233/GALLIUM (N=1390): Pasienter med tidligere ubehandlet iNHL (86 % av pasientene hadde FL)
- GAO4753g/GADOLIN (N=409): Pasienter med iNHL (81 % av pasientene hadde FL) som ikke responderte, eller som fikk progresjon i løpet av eller opptil 6 måneder etter behandling med rituksimab eller et rituksimabinnholdende regime.

Disse studiene undersøkte Gazyvaro i kombinasjon med klorambucil for KLL og med bendamustin, CHOP eller CVP etterfulgt av Gazyvaro vedlikeholdsbehandling for iNHL. Studiene BO21223/GALLIUM og GAO4753g/GADOLIN inkluderte pasienter med iNHL, inkludert FL. For å kunne gi den mest fullstendige sikkerhetsinformasjonen er analysen av bivirkningene som herved presenteres gjort på hele studiepopulasjonen (dvs. iNHL).

Tabell 6 oppsummerer bivirkningene i de pivotale studiene (BO21004/KLL11, BO21223/GALLIUM GAO4753g/GADOLIN) som oppstod ved en høyere forekomst (forskjell på ≥ 2 %) sammenlignet med den relevante armen med komparator i minst en pivotal studie hos:

- Pasienter med KLL som får behandling med Gazyvaro pluss klorambucil sammenlignet med klorambucil alene eller rituksimab pluss klorambucil (studie BO21004/ KLL11)
- Pasienter med tidligere ubehandlet iNHL som mottar Gazyvaro pluss kjemoterapi (bendamustin, CHOP, CVP) etterfulgt av vedlikehold med Gazyvaro hos pasienter som oppnår respons, sammenlignet med rituksimab pluss kjemoterapi etterfulgt av vedlikehold med rituksimab hos pasienter som oppnår respons (studie BO21223/GALLIUM)
- Pasienter med iNHL som ikke responderte eller som fikk sykdomsprogresjon under eller opp til 6 måneder etter behandling med rituksimab eller et rituksimab inneholdende regime som fikk Gazyvaro pluss bendamustin, etterfulgt av vedlikehold med Gazyvaro hos noen pasienter, sammenlignet med bendamustin alene (studie GAO4753g/GADOLIN)

Forekomsten presentert i tabell 6 (alle grader og grad 3-5) er den høyeste forekomsten av den bivirkningen rapportert fra en av de tre studiene.

Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningstabell

Tabell 6 Oppsummering av bivirkninger rapportert med en høyere forekomst (forskjell på $\geq 2\%$ versus armen med komparator) hos pasienter[#] som får Gazyvaro + kjemoterapi*

Organklassesystem Frekvens	Alle Grader Gazyvaro + kjemoterapi* (KLL, iNHL) etterfulgt av vedlikehold med Gazyvaro (iNHL)	Grad 3-5 [†] Gazyvaro + kjemoterapi* (KLL, iNHL) etterfulgt av vedlikehold med Gazyvaro (iNHL)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Svært vanlige	Øvre luftveisinfeksjon, sinusitt [§] , urinveisinfeksjon, pneumoni [§] , herpes zoster [§] , nasofaryngitt	
Vanlige	Oral herpes, rhinitt, faryngitt, lungeinfeksjon, influensa	Urinveisinfeksjon, pneumoni, lungeinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon, sinusitt, herpes zoster
Mindre vanlige		Nasofaryngitt, rhinitt, influensa, oral herpes
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		
Vanlige	Plateepitelkarsinom i huden, basalcellekarsinom	Plateepitelkarsinom i huden, basalcellekarsinom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Svært vanlige	Nøytropeni [§] , trombocytopeni, anemi, leukopeni	Nøytropeni, trombocytopeni
Vanlige	Febril nøytropeni	Anemi, leukopeni, febril nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Vanlige	Tumorlysesyndrom, hyperurikemi, hypokalemi	Tumorlysesyndrom, hypokalemi
Mindre vanlige		Hyperurikemi
Psykiatriske lidelser		
Svært vanlige	Insomni	
Vanlige	Depresjon, angst	
Mindre vanlige		Insomni, depresjon, angst
Nevrologiske sykdommer		
Svært vanlige	Hodepine	
Mindre vanlige		Hodepine
Hjertesykdommer		
Vanlige	Atrieflimmer	Atrieflimmer
Karsykdommer		
Vanlige	Hypertensjon	Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Svært vanlige	Hoste [§]	
Vanlige	Nesetetthet, rennende nese, orofarynkial smerte	
Mindre vanlige		Hoste, orofarynkial smerte
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlige	Diaré, forstoppelse [§]	
Vanlige	Dyspepsi, hemorroider	Diaré
Mindre vanlige		Forstoppelse, hemorroider
Hud- og underhudssykdommer		
Svært vanlige	Alopesi, pruritus	
Vanlige	Eksem	
Mindre vanlige		Pruritus

Organklasser Frekvens	Alle Grader Gazyvaro + kjemoterapi* (KLL, iNHL) etterfulgt av vedlikehold med Gazyvaro (iNHL)	Grad 3-5[†] Gazyvaro + kjemoterapi* (KLL, iNHL) etterfulgt av vedlikehold med Gazyvaro (iNHL)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Svært vanlige	Artralgi [§] , ryggsmerte, smerter i ekstremitetene	
Vanlige	Muskel/skjelettrelaterte brystsmerte, skjelettsmerter	Smerter i ekstremitetene
Mindre vanlige		Artralgi, ryggsmerte, muskel/skjelettrelaterte brystsmerte, skjelettsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier		
Vanlige	Dysuri, urininkontinens	
Mindre vanlige		Dysuri, urininkontinens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige	Feber, asteni, fatigue	
Vanlige	Brystsmerte	Feber, asteni, fatigue
Mindre vanlige		Brystsmerte
Undersøkelser		
Vanlige	Redusert antall hvite blodceller, redusert antall nøytrofile, vektøkning	Redusert antall hvite blodceller, redusert antall nøytrofile
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		
Svært vanlige	IRR	IRR

#med en høyere forekomst (forskjell på $\geq 2\%$ mellom behandlingsarmene). Kun den høyeste frekvensen som ble observert i studiene er rapportert (basert på studiene BO21004/tidligere ubehandlet KLL, BO21223/tidligere ubehandlet avansert iNHL og GAO4753g/rituksimabresistent iNHL)

[†]Ingen grad 5 bivirkninger har blitt observert med en forskjell på $\geq 2\%$ mellom behandlingsarmene

* Kjemoterapi: Klorambucil ved KLL, bendamustin, CHOP, CVP ved iNHL inkludert FL

[§] Observert også under vedlikeholdsbehandling med minimum 2 % høyere forekomst i Gazyvaro-armen (BO21223)

I GAO4753g/GADOLIN-studien fikk pasientene i bendamustin-armen 6 måneder med kun induksjonsbehandling, mens pasientene i Gazyvaro pluss bendamustin-armen fortsatte med vedlikeholdsbehandling med Gazyvaro etter induksjonsperioden.

Under vedlikeholdsperioden i GAO4753g/GADOLIN-studien var de vanligste bivirkningene hoste (20 %), nøytropeni (13 %), øvre luftveisinfeksjoner (12 %), sinusitt (10 %), diaré (10 %), bronkitt (10 %), kvalme (9 %), fatigue (9 %), IRR (8 %), urinveisinfeksjoner (7 %), nasofaryngitt (7 %), feber (7 %), artralgi (6 %), oppkast (6 %), utslett (6 %), pneumoni (5 %), dyspné (5 %) og smerter i ekstremitetene (5 %). De vanligste grad 3-5 bivirkningene var nøytropeni (10 %), febril nøytropeni (2 %) og anemi, trombocytopeni, pneumoni, sepsis, øvre luftveisinfeksjon og urinveisinfeksjon (alle på 1 %).

Bivirkningsprofilen hos pasienter med FL samsvarte med den generelle iNHL-populasjonen i begge studiene.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hendelsene presentert i det følgende avsnittet hvis de referer til iNHL er den høyeste forekomsten av denne bivirkningen rapportert fra begge de pivotale studiene (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

De hyppigst rapporterte symptomene ($\geq 5\%$) forbundet med IRR var kvalme, oppkast, diare, hodepine, svimmelhet, fatigue, frysninger, feber, hypotensjon, rødme, hypertensjon, takykardi, dyspné og ubehag i brystet. Respiratoriske symptomer som bronkospasme, irritasjon i strupehode og hals, hvesing i brystet, larynksødem og kardiale symptomer som atrieflimmer har også blitt rapportert (se pkt. 4.4).

Kronisk lymfatisk leukemi

Forekomsten av IRR var høyere i Gazyvaro pluss klorambucil-armen sammenlignet med rituksimab pluss klorambucil-armen. Forekomsten av IRR var 66 % ved infusjonen av de første 1000 mg av Gazyvaro (20 % av pasientene opplevde en grad 3-4 IRR). Totalt 7 % av pasientene opplevde en IRR som førte til seponering av Gazyvaro. Forekomsten av IRR ved påfølgende infusjoner var 3 % ved den andre 1000 mg dosen og deretter 1 %. Ingen grad 3-5 IRR ble rapportert utover de første 1000 mg infusjonene av syklus 1.

Hos pasienter som fikk behandling med de anbefalte forebyggende tiltak mot IRR som er beskrevet i pkt. 4.2, ble det observert en redusert forekomst av IRR av alle grader. Forekomsten av grad 3-4 IRR (som forekom hos relativt få pasienter) var lik før og etter forebyggende tiltak ble iverksatt.

Indolent non-Hodgkins lymfom inkludert follikulært lymfom

Grad 3-4 IRR forekom hos 12 % av pasientene. I syklus 1 var den generelle forekomsten av IRR høyere hos pasienter som fikk Gazyvaro pluss kjemoterapi sammenlignet med pasienter i armen med komparator. Hos pasienter som fikk Gazyvaro pluss kjemoterapi, var forekomsten av IRR høyest på dag 1 og avtok gradvis med påfølgende infusjoner. Den avtagende trenden fortsatte under vedlikeholdsbehandling med Gazyvaro alene. Etter syklus 1 var forekomsten av IRR i påfølgende infusjoner sammenlignbar mellom Gazyvaro og de relevante armene med komparator. Totalt opplevde 4 % av pasientene infusjonsrelaterte reaksjoner som førte til seponering av Gazyvaro.

Nøytropeni og infeksjoner

Kronisk lymfatisk leukemi

Forekomsten av nøytropeni var høyere i Gazyvaro pluss klorambucil-armen (41 %) sammenlignet med rituksimab pluss klorambucil-armen, med nøytropeni, som bedret seg spontant eller ved bruk av granulocyt-kolonistimulerende faktorer. Forekomsten av infeksjon var 38 % i Gazyvaro pluss klorambucil-armen og 37 % i rituksimab pluss klorambucil-armen (med grad 3-5 hendelser rapportert hos henholdsvis 12 % og 14 %, og fatalt utfall rapportert hos < 1 % i begge behandlingsarmene). Tilfeller av langvarig nøytropeni (2 % i Gazyvaro pluss klorambucil-armen og 4 % i rituksimab pluss klorambucil-armen) og forsinket nøytropeni (16 % i Gazyvaro pluss klorambucil-armen og 12 % i rituksimab pluss klorambucil-armen) ble også rapportert (se pkt. 4.4).

Indolent non-Hodgkins lymfom inkludert follikulært lymfom

I Gazyvaro pluss kjemoterapi-armen, var forekomsten av grad 1-4 nøytropeni (50 %) høyere sammenlignet med komparator-armen med en økt risiko under induksjonsperioden. Forekomsten av vedvarende nøytropeni og sen debut av nøytropeni var henholdsvis 3 % og 8 %. Forekomsten av infeksjoner var 81 % i Gazyvaro pluss kjemoterapi armen (med grad 3-5 hendelser rapportert hos 22 % av pasientene og fatalt utfall rapportert hos 3 % av pasientene). Pasienter som mottok G-CSF profylakse hadde en lavere forekomst av grad 3-5 infeksjoner (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni og hemoragiske hendelser

Kronisk lymfatisk leukemi

Forekomsten av trombocytopeni var høyere i Gazyvaro pluss klorambucil-armen, sammenlignet med rituksimab pluss klorambucil-armen (16 % versus 7 %), spesielt under den første syklusen. Fire prosent (4 %) av pasientene som ble behandlet med Gazyvaro pluss klorambucil opplevde akutt trombocytopeni (oppstod innen 24 timer etter Gazyvaro-infusjonen) (se pkt. 4.4). Total forekomst av hemoragiske hendelser var lik i Gazyvaro behandlingsarmen og i rituksimab behandlingsarmen. Antallet fatale hemoragiske hendelser var balansert mellom de to behandlingsarmene. Alle hendelser hos pasienter behandlet med Gazyvaro ble imidlertid rapportert i syklus 1. Det ble ikke rapportert om

noen trombocytopeni-hendelser av grad 5. Det har ikke blitt stadfestet en klar sammenheng mellom trombocytopeni og hemoragiske hendelser.

Indolent non-Hodgkins lymfom inkludert follikulært lymfom

Forekomsten av trombocytopeni var 15 %. Trombocytopeni forekom oftere i syklus 1 i armen med Gazyvaro pluss kjemoterapi. Trombocytopeni som forekom under eller 24 timer etter infusjonsslutt (akutt trombocytopeni) ble oftere observert hos pasienter i armen med Gazyvaro pluss kjemoterapi enn i armen med komparator. Forekomsten av hemoragiske hendelser var tilsvarende i alle behandlingsarmene. Hemoragiske hendelser og grad 3-5 hemoragiske hendelser forekom henholdsvis hos 12 % og 4 % av pasientene.. Mens fatale hemoragiske hendelser forekom hos mindre enn 1 % av pasientene, forekom ingen av de fatale hendelsene i syklus 1.

Spesielle populasjoner

Eldre

Kronisk lymfatisk leukemi

I den pivotale BO21004/KLL11-studien var 46 % (156 av 336) av pasienter med KLL behandlet med Gazyvaro pluss klorambucil 75 år eller eldre (median alder var 74 år). Disse pasientene opplevde flere alvorlige bivirkninger og bivirkninger som førte til dødsfall enn hos pasientene < 75 år.

Indolent non-Hodgkins lymfom inkludert follikulært lymfom

I de pivotale studiene (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) av iNHL opplevde pasienter på 65 år eller eldre flere alvorlige bivirkninger og bivirkninger som medførte seponering eller dødsfall, enn pasienter < 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Kronisk lymfatisk leukemi

I den pivotale BO21004/KLL11-studien hadde 27 % (90 av 336) av pasientene behandlet med Gazyvaro pluss klorambucil moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 50 ml/min). Disse pasientene opplevde flere alvorlige bivirkninger og bivirkninger som førte til dødsfall, enn pasientene med CrCl ≥ 50 ml/min (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Pasienter med CrCl < 30 ml/min ble ekskludert fra studien (se pkt. 5.1).

Indolent non-Hodgkins lymfom inkludert follikulært lymfom

I de pivotale studiene (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) med iNHL hadde henholdsvis 5% (35 av 698) og 7 % (14 av 204) av pasientene behandlet med Gazyvaro moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 50 ml/min). Disse pasientene opplevde flere alvorlige bivirkninger, flere grad 3 til 5 bivirkninger og bivirkninger som medførte seponering av behandling (bare pasientene i BO21223), enn pasientene med CrCl ≥ 50 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2). Pasienter med CrCl < 40 ml/min ble ekskludert fra studiene (se pkt. 5.1).

Ytterligere sikkerhetsinformasjon basert på erfaring fra kliniske studier

Progressiv multifokal leukoencefalopati

PML har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Gazyvaro (se pkt. 4.4).

Reaktivering av hepatitt B

Tilfeller av hepatitt B reaktivering har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Gazyvaro (se pkt. 4.4).

Gastrointestinal perforasjon

Tilfeller av gastrointestinal perforasjon er rapportert hos pasienter som har fått Gazyvaro, hovedsaklig ved iNHL. I de pivotale studiene av iNHL opplevde opp til 1 % av pasientene gastrointestinal perforasjon.

Forverring av pre-eksisterende hjertelidelser

Tilfeller av arytmier (som atrieflimmer og takyarytmi), angina pectoris, akutt koronarsyndrom, hjerteinfarkt og hjertesvikt har forekommet ved behandling med Gazyvaro (se pkt. 4.4). Disse hendelsene kan oppstå som del av en IRR og kan være fatale.

Unormale laboratorieverdier

En forbigående økning i leverenzymer (aspartataminotransferase [ASAT], alaninaminotransferase [ALT], alkalisk fosfatase) har blitt observert kort tid etter den første infusjonen av Gazyvaro.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering tilgjengelig fra kliniske studier med mennesker. I kliniske studier med Gazyvaro har doser fra 50 mg og opptil 2000 mg per infusjon blitt administrert. Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkningene rapportert i disse studiene har ikke vist seg å være doseavhengig.

Hos pasienter som får en overdose skal infusjonen umiddelbart avbrytes eller reduseres, og de må overvåkes nøye. Behovet for regelmessig overvåking av blodcellenivået og den økte risikoen for infeksjoner bør overveies hos pasienter mens B-cellene er uttømt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01X C15

Virkningsmekanisme

Obinutuzumab er et rekombinant monoklonalt humanisert og glykomodifisert type II anti-CD20 antistoff av isotypen IgG1. Det bindes spesifikt til den ekstracellulære sløyfen av CD20-transmembran-antigenet på overflaten av godartede og ondartede pre-B- og modne B-lymfocytter, men ikke på bloddannende stamceller, pro-B-celler, normale plasmaceller eller annet normalt vev. Glykomodifikasjon av Fc-delen på obinutuzumab medfører høyere affinitet for FcγRIII-reseptorer på immunologiske effektorceller, som NK-celler ("natural killer cells"), makrofager og monocytter, sammenlignet med antistoffer som ikke er glykomodifiserte.

I prekliniske studier induserte obinutuzumab direkte celledød og medførte antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC) samt antistoffavhengig cellulær fagocytose (ADCP) gjennom rekruttering av FcγRIII positive immun effektorceller. I tillegg ga obinutuzumab en lav grad av komplement-avhengig cytotoxicitet (CDC) *in vivo*. Sammenlignet med type I antistoffer er obinutuzumab, et type II antistoff, karakterisert ved en forsterket direkte celledød, med en samtidig reduksjon i CDC ved tilsvarende dose. Obinutuzumab er, som et glykomodifisert antistoff, karakterisert ved styrket ADCC og ADCP sammenlignet med antistoffer som ikke er glykomodifiserte ved tilsvarende dose. I dyremodeller ga obinutuzumab uttømming av potente B-celler og antitumor-effekt.

I den pivotale kliniske studien med KLL-pasienter (BO21004/KLL11), hadde 91 % (40 av 44) av evaluerbare pasienter behandlet med Gazyvaro B-celle uttømming (definert som CD19+ B-cellenivå $< 0,07 \times 10^9/l$) ved slutten av behandlingsperioden, og B-celleene forble uttømt i løpet av de første 6 månedene av oppfølgingen. Normalisering av B-celler ble observert innen 12-18 måneders oppfølging hos 35 % (14 av 40) av pasientene uten sykdomsprogresjon og hos 13 % (5 av 40) av pasientene med sykdomsprogresjon.

I den pivotale kliniske studien med iNHL-pasienter (GA04753/GADOLIN), hadde 97 % (171 av 176) av evaluerbare pasienter behandlet med Gazyvaro B-celle uttømming ved slutten av behandlingsperioden. 97 % (61 av 63) forble uttømt i mer enn 6 måneder etter den siste dosen. Normalisering av B-celler ble observert innen 12-18 måneders oppfølging hos 11 % (5 av 46) av de evaluerbare pasientene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kronisk lymfatisk leukemi

En internasjonal, multisenter, ublindert, randomisert, to-trinns, tre-armet klinisk fase 3-studie (BO21004/KLL11) som undersøkte effekten og sikkerheten av Gazyvaro i kombinasjon med klorambucil (GClb), sammenlignet med rituksimab i kombinasjon med klorambucil (RCIb) eller klorambucil (Clb) alene, ble utført på pasienter med tidligere ubehandlet KLL med komorbiditeter.

Før inklusjon måtte pasientene ha dokumentert CD20+ KLL, og én eller begge av de følgende kriteriene for sameksisterende medisinske tilstander: komorbiditetspoeng (CIRS) på mer enn 6 eller redusert nyrefunksjon målt ved CrCl < 70 ml/min. Pasienter med nedsatt leverfunksjon («National Cancer Institute» - «Common Terminology Criteria» for bivirkninger grad 3 leverfunksjonstester (ASAT, ALAT $> 5 \times$ ULN for > 2 uker; bilirubin $> 3 \times$ ULN) og nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min) ble ekskludert. Pasienter med CIRS-score på 4 i et eller flere individuelle organ/system, unntatt øyne, ører, nese, hals og strupehode organsystem, ble ekskludert.

Totalt 781 pasienter ble randomisert 2:2:1 for å motta Gazyvaro i kombinasjon med klorambucil, rituksimab i kombinasjon med klorambucil eller klorambucil alene. Trinn 1a sammenlignet Gazyvaro i kombinasjon med klorambucil med klorambucil alene hos 356 pasienter. Trinn 2 sammenlignet Gazyvaro i kombinasjon med klorambucil, med rituksimab i kombinasjon med klorambucil hos 663 pasienter.

Hos flertallet av pasientene ble Gazyvaro gitt intravenøst som en startdose på 1000 mg ved dag 1, dag 8 og dag 15 av den første behandlingssyklusen. For å kunne redusere hyppigheten av infusjonsrelaterte reaksjoner hos pasienter ble det implementert en endring i studien, og 140 pasienter fikk den første dosen med Gazyvaro administrert over 2 dager (dag 1 [100 mg] og dag 2 [900 mg]) (se pkt. 4.2 og 4.4). For hver påfølgende behandlingssyklus (syklus 2-6), fikk pasientene Gazyvaro 1000 mg kun på dag 1. Klorambucil ble gitt oralt med 0,5 mg/kg kroppsvekt ved dag 1 og dag 15 ved alle behandlingssyklusene (1-6).

Demografiske data og pasient-karakteristika ved studieoppstart var godt balansert mellom behandlingsarmene. Flertallet av pasientene var kaukasiske (95 %) og menn (61 %). Median alder var på 73 år, med 44 % på 75 år eller eldre. Ved studieoppstart hadde 22 % av pasientene Binet trinn A, 42 % hadde Binet trinn B og 36 % hadde Binet trinn C.

Median komorbiditetspoeng var 8 og 76 % av de pasientene som ble inkludert hadde komorbiditetspoeng på over 6. Median estimert CrCl var 62 ml/min og 66 % av alle pasientene hadde en CrCl < 70 ml/min. Av pasientene som ble inkludert hadde 42 % både en CrCl < 70 ml/min og en komorbiditet score på > 6 . Trettifire prosent (34 %) av pasientene ble inkludert basert på komorbiditetspoeng alene, og 23 % av pasientene ble inkludert med kun nedsatt nyrefunksjon.

De hyppigst rapporterte sameksisterende medisinske tilstander (ved bruk av en "cut off" på 30 % eller høyere), i MedDRA-databasen for organklasser var: karsykdommer (73 %), hjertesykdommer

(46 %), gastrointestinale sykdommer (38 %), stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer (40 %), sykdommer i nyre- og urinveier (38 %), sykdommer i muskler, bindevev og skjelett (33 %).

Effektresultater for pasienter med tidligere ubehandlet KLL er oppsummert i tabell 7. Figurene 1-4 viser Kaplan-Meier kurver for progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS).

Tabell 7 Oppsummering av effekt fra studie BO21004/CLL11

	Trinn 1a		Trinn 2	
	Klorambucil N=118	Gazyvaro + klorambucil N=238	Rituksimab + klorambucil N=330	Gazyvaro + klorambucil N=333
	22,8 måneders median observasjonstid ^g		18,7 måneders median observasjonstid ^g	
Primært endepunkt				
Utprøver-vurdert PFS (PFS-INV)^a				
Antall (%) pasienter med hendelse	96 (81,4 %)	93 (39,1 %)	199 (60,3 %)	104 (31,2 %)
Median tid til hendelse (måneder)	11,1	26,7	15,2	26,7
Hazard ratio (95 % KI)	0,18 [0,13, 0,24]		0,39 [0,31, 0,49]	
p-verdi (Log-Rank test, stratifisert ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Viktige sekundære endepunkter				
IRC-vurdert PFS (PFS-IRC)^a				
Antall (%) pasienter med hendelse	90 (76,3 %)	89 (37,4 %)	183 (55,5 %)	103 (30,9 %)
Median tid til hendelse (måneder)	11,2	27,2	14,9	26,7
Hazard ratio (95 % KI)	0,19 [0,14, 0,27]		0,42 [0,33, 0,54]	
p-verdi (Log-Rank test, stratifisert ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Responstrate ved avsluttet behandling				
Antall pasienter inkludert i analysen	118	238	329	333
Respondere (%)	37 (31,4 %)	184 (77,3 %)	214 (65,0 %)	261 (78,4 %)
Non-respondere (%)	81 (68,6 %)	54 (22,7 %)	115 (35,0 %)	72 (21,6 %)
Forskjell i responsraten, (95 % KI)	45,95 [35,6, 56,3]		13,33 [6,4, 20,3]	
p-verdi («Chi-squared Test»)	< 0,0001		0,0001	
Antall fullførte respondere ^c (%)	0 (0,0 %)	53 (22,3 %)	23 (7,0 %)	69 (20,7 %)
Molekylær remisjon ved behandlingsslutt^d				
Antall pasienter inkludert i analysen	90	168	244	239
MRD negativ ^e (%)	0 (0 %)	45 (26,8 %)	6 (2,5 %)	61 (25,5 %)
MRD positiv ^f (%)	90 (100 %)	123 (73,2 %)	238 (97,5 %)	178 (74,5 %)
Forskjell i MRD-rater, (95 % KI)	26,79 [19,5, 34,1]		23,06 [17,0, 29,1]	
Hendelsesfri overlevelse				
Antall (%) pasienter med hendelse	103 (87,3 %)	104 (43,7 %)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Median tid til hendelse (måneder)	10,8	26,1	14,3	26,1
Hazard ratio (95 % KI)	0,19 [0,14, 0,25]		0,43 [0,34, 0,54]	
p-verdi (Log-Rank test, stratifisert ^b)	< 0,0001		< 0,0001	

	Trinn 1a		Trinn 2	
	Klorambucil N=118	Gazyvaro + klorambucil N=238	Rituximab + klorambucil N=330	Gazyvaro + klorambucil N=333
	22,8 måneders median observasjonstid ^g		18,7 måneders median observasjonstid ^g	
<i>Tid til ny behandling av leukemi</i>				
Antall (%) pasienter med hendelse	65 (55,1 %)	51 (21,4 %)	86 (26,1 %)	55 (16,5 %)
Median tid til hendelse (måneder)	14,8	NR	30,8	NR
Hazard ratio (95 % KI)	0,24 [0,16, 0,35]		0,59 [0,42, 0,82]	
p-verdi (Log-Rank test, stratifisert ^b)	< 0,0001		< 0,0018	
<i>Total overlevelse</i>				
Antall (%) pasienter med hendelse	57 (48,3 %)	93 (39,1 %)	147 (44,5 %)	121 (36,3 %)
Median tid til hendelse (måneder)	66,7	NR	73,1	NR
Hazard ratio (95 % KI)	0,68 [0,49, 0,94]		0,76 [0,60, 0,97]	
p-verdi (Log-Rank test, stratifisert ^b)	0,0196		0,0245	

IRC: (Independent Review Committee) Uavhengig evalueringskomitee, PFS: Progresjonsfri overlevelse, HR: Hazard ratio, KI: Konfidensintervall, MRD: Minimal restsykdom, NR: Ikke oppnådd

^a Definert som tiden fra randomisering til den første forekomsten av progresjon, tilbakefall eller dødsfall av enhver årsak, som vurdert av utprøver

^b Stratifisert ved Binet-trinn ved studiestart

^c Inkluderer 11 pasienter i GC1b-armen med en fullstendig respons med ufullstendig benmargsrekonvalesens

^d Kombinert blod og benmarg

^e Negativt MRD er definert som et resultat under 0,0001

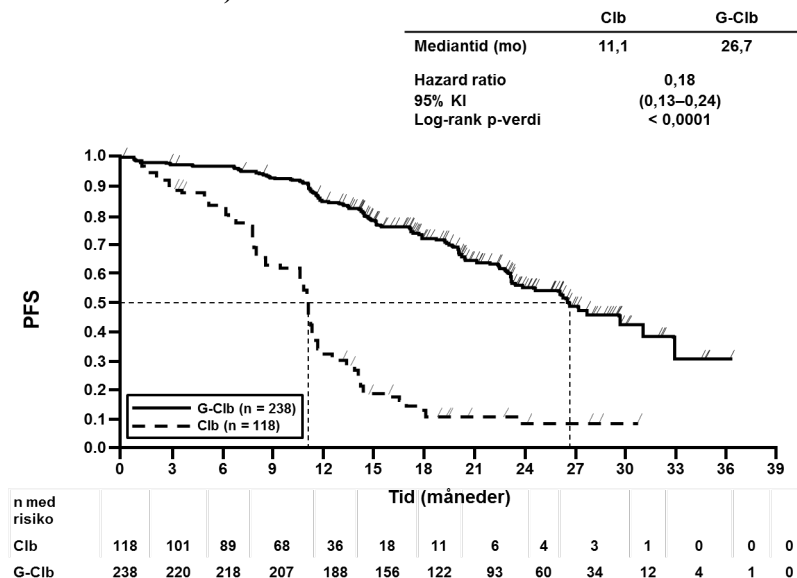
^f Inkluderer MRD-positive pasienter og pasienter som progredierte eller døde før behandlingsslutt

^g Median observasjonstid for data for total overlevelse (OS) samsvarer med 62,5 måneder median observasjonstid for trinn 1a og 59,4 måneder median observasjonstid for trinn 2.

Resultater fra undergruppe-analyser

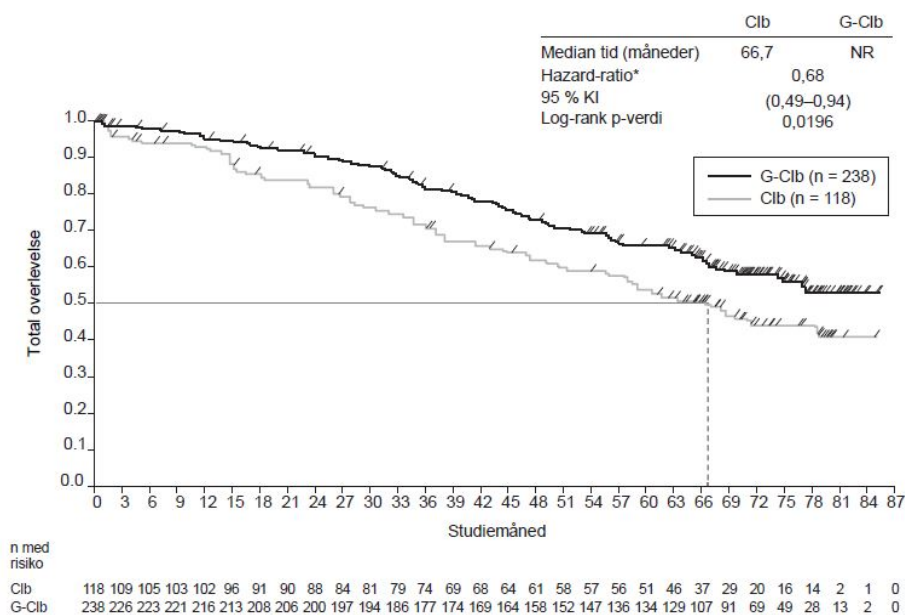
Resultater av progresjonsfri overlevelse (PFS) undergruppe-analysen (dvs. kjønn, alder, Binet-trinn, CrCl, CIRS resultat, beta2-mikroglobulin, IGVH status, kromosomavvik, lymfocytter ved "baseline") var i samsvar med resultatene sett i den generelle "intent-to-treat" populasjonen. Risikoen for sykdomsprogresjon eller dødsfall var redusert i GC1b-armen sammenlignet med RC1b-armen og Clb-armen i alle undergruppene, med unntak av i undergruppen av pasienter med 17p delesjon. I den lille undergruppen av pasienter med 17p delesjon, ble det bare observert en positiv trend sammenlignet med Clb (HR=0,42, p=0,0892); ingen nytte ble observert sammenlignet med RC1b. Reduksjon av risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall i undergruppene varierte fra 92 % til 58 % for GC1b versus Clb, og 72 % til 29 % for GC1b versus RC1b.

Figur 1 Kaplan-Meier kurve for utprøver-vurdert PFS fra trinn 1a hos pasienter med KLL (studie BO21004/KLL11)



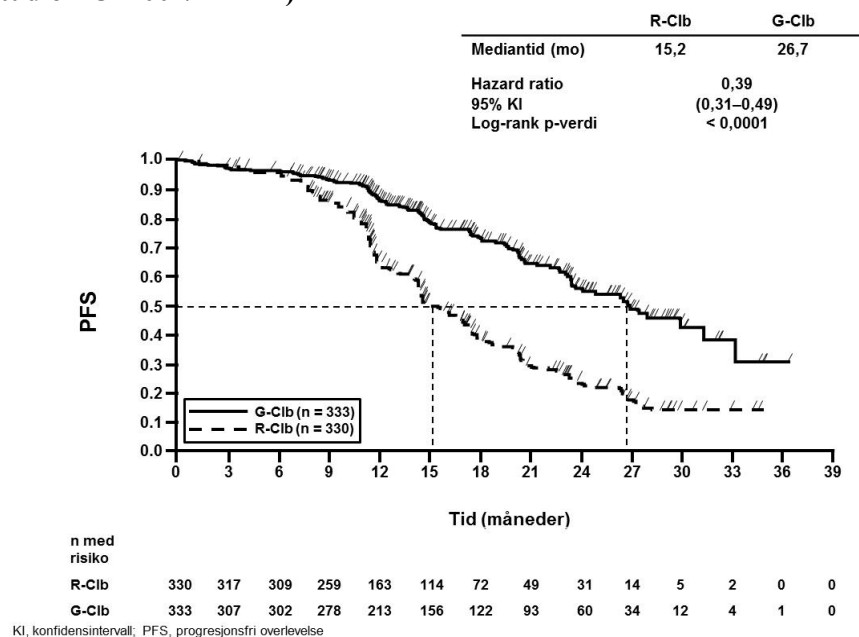
KI, konfidensintervall; PFS, progresjonsfri overlevelse

Figur 2 Kaplan-Meier kurve for OS fra trinn 1a hos pasienter med KLL (studie BO21004/KLL11)

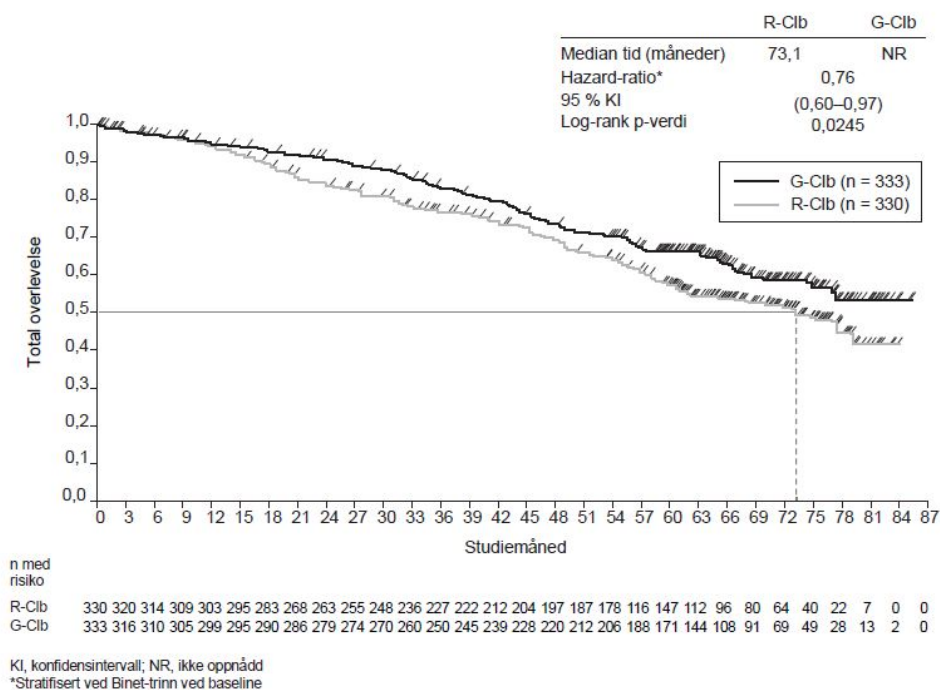


KI, konfidensintervall; NR, ikke oppnådd
*Stratifisert ved Binet-trinn ved baseline

Figur 3 Kaplan-Meier kurve for utprøver-vurdert PFS fra trinn 2 hos pasienter med KLL (studie BO21004/KLL11)



Figur 4 Kaplan-Meier kurve for OS fra trinn 2 hos pasienter med KLL (studie BO21004/KLL11)



Livskvalitet

I spørreskjemaene QLQC30 og QLQ-KLL-16 som ble besvart i løpet av behandlingsperioden, ble det ikke observert noen vesentlig forskjell i noen av delskalaene. Data for oppfølging, spesielt for klorambucil alene-armen, er begrenset. Det har imidlertid ikke blitt identifisert noen merkbare forskjeller i livskvalitet under oppfølging til dags dato.

Helserelaterte vurderinger av livskvalitet, spesielt for fatigue gjennom behandlingsperioden, viser ingen statistisk signifikant forskjell, som tyder på at tillegget av Gazyvaro til et klorambucil behandlingsregime ikke øker pasientenes opplevelse av fatigue.

Follikulært lymfom

Tidligere ubehandlet follikulært lymfom (studie BO21223/GALLIUM)

I en ublindet fase-III, multisenter, randomisert klinisk studie (BO21223/GALLIUM) ble 1202 pasienter med tidligere ubehandlet grad 1-3a avansert (stadie II "bulky" sykdom, stadie III/IV) FL evaluert. Pasienter med grad 3b FL ble ekskludert fra studien. Pasienter ble randomisert 1:1 til å motta enten Gazyvaro (n=601 pasienter) eller rituksimab (n=601 pasienter) i kombinasjon med kjemoterapi (bendamustin, CHOP eller CVP), etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med Gazyvaro eller rituksimab til pasienter som oppnådde en komplett eller partiell respons.

Gazyvaro ble gitt som intravenøs infusjon i en dose på 1000 mg på dag 1, 8 og 15 i syklus 1 og på dag 1 i påfølgende sykluser. Totalt seks sykluser med Gazyvaro (hver 28. dag) ble gitt i kombinasjon med 6 sykluser med bendamustin, og totalt 8 sykluser med Gazyvaro (hver 21. dag) ble gitt i kombinasjon med seks sykluser av CHOP eller åtte sykluser med CVP. Gazyvaro ble administrert før kjemoterapi. Bendamustin ble gitt intravenøst på dag 1 og 2 ved alle behandlingssykluser (syklus 1-6) som 90 mg/m²/dag når det ble gitt i kombinasjon med Gazyvaro. Standard dosering med CHOP og CVP ble gitt. Etter syklus 6-8 og i kombinasjon med kjemoterapi, mottok pasienter som hadde respons, Gazyvaro vedlikeholdsbehandling hver 2. måned inntil sykdomsprogresjon eller inntil 2 år.

Demografiske data og "baseline" karakteristikken av pasientpopulasjonen var godt balansert mellom behandlingsarmene; median alder var 59 år, 81 % var kaukasere, 53 % var kvinner, 79 % hadde en FLIPI score på ≥ 2 og 7 % hadde stadie II ("bulky"), 35 % hadde stadie III og 57 % hadde stadie IV sykdom, 44 % hadde «bulky» sykdom (> 7 cm), 34 % hadde minst et B-symptom ved "baseline" og 97 % hadde en ECOG funksjonsstatus på 0-1 ved "baseline". Femtisju prosent mottok bendamustin, 33 % mottok CHOP og 10 % mottok CVP kjemoterapi.

Effekt resultater for pasienter med tidligere ubehandlet FL er oppsummert i tabell 8. Kaplan-Meier kurver for progresjonsfri overlevelse (PFS) er vist i figur 5.

Tabell 8 Oppsummering av effekt hos pasienter med tidligere ubehandlet FL fra BO21223/ GALLIUM-studien

	Rituksimab + kjemoterapi etterfulgt av rituksimab vedlikehold N=601	Gazyvaro + kjemoterapi etterfulgt av Gazyvaro vedlikehold N=601
	Median observasjonstid 34 måneder	Median observasjonstid 35 måneder
Primær endepunkt		
Utprøver-vurdert PFS[§] (PFS-INV)		
Antall (%) pasienter med hendelse	144 (24,0 %)	101 (16,8 %)
HR [95% KI]	0,66 [0,51, 0,85]	
p-verdi (Log-Rank test, stratifisert*)	0,0012	
3 års PFS estimat [95% KI]	73,3 [68,8, 77,2]	80,0 [75,9, 83,6]
Viktige endepunkter		
IRC-vurdert PFS (PFS-IRC)		
Antall (%) pasienter med hendelse	125 (20,8 %)	93 (15,5 %)
HR [95% KI]	0,71 [0,54, 0,93]	
p-verdi (Log-Rank test, stratifisert*)	0,0138	
Tid til neste behandling av lymfom[#]		
Antall (%) pasienter med hendelse	111 (18,5 %)	80 (13,3 %)
HR [95% KI]	0,68 [0,51, 0,91]	
p-verdi (Log-Rank test, stratifisert*)	0,0094	
Total overlevelse[#]		
Antall (%) pasienter med hendelse	46 (7,7 %)	35 (5,8 %)
HR [95% KI]	0,75 [0,49, 1,17] [¶]	
p-verdi (Log-Rank test, stratifisert*)	0,21 [¶]	
Total responsrate** ved avsluttet induksjonsbehandling[‡] (INV-vurdert, CT)[#]		
Respondere (%) (CR, PR)	522 (86,9 %)	532 (88,5 %)
Forskjell i responsrate (%) [95 % KI]	1,7 % [-2,1 %, 5,5 %]	
p-verdi (Cochran-Mantel-Haenszel test)	0,33	
Komplett respons (CR)	143 (23,8 %)	117 (19,5 %)
Partiell respons (PR)	379 (63,1 %)	415 (69,1 %)

IRC: Uavhengig evalueringskomite (Independent Review Committee); PFS: Progresjonsfri overlevelse; HR: Hazard ratio; KI: Konfidensintervall

* Stratifiseringsfaktorer var kjemoterapi regime, FLIPI risikogruppe for follikulært lymfom, geografisk område

[§] Signifikans nivå ved denne interim analysen av effekt: 0,012

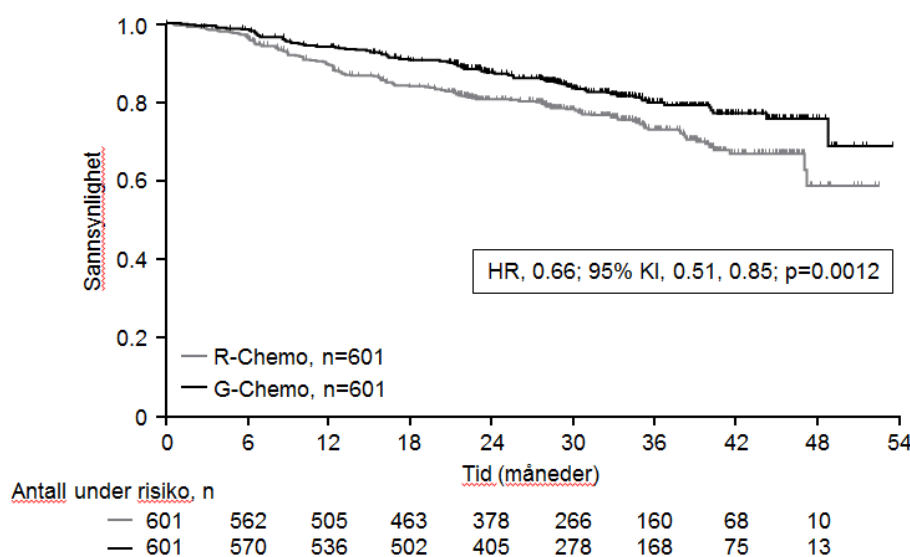
[¶] Data ikke ennå ferdigstilt. Median var ikke nådd ved tidspunkt for analysen

[#] Ikke justert for multiplisitet

**Vurdert som modifisert Cheson 2007 kriterie

[‡] Slutt på induksjon = slutt på induksjonsfasen, inkluderer ikke monoterapi vedlikehold

Figur 5 Kaplan-Meier kurve av INV-vurdert progresjons-fri overlevelse hos pasienter med tidligere ubehandlet FL (studie BO21223/GALLIUM)



R-Chemo: Rituksimab pluss kjemoterapi, G-Chemo: Gazyvaro pluss kjemoterapi, HR: Hazard ratio, KI: Konfidensintervall

Resultater fra undergruppe-analyser

Generelt var resultater fra analyse av undergrupper (ikke justert for multiplisitet) i tråd med resultatene sett i FL populasjonen, som bygger opp under det totale resultatet. Undergruppene som ble evaluert inkluderte IPI, FLIPI, "bulky" sykdom, B symptomer ved "baseline", Ann Arbor stadium og ECOG ved «baseline». Hos pasienter med "FLIPI score" 0-1 (lav risiko) ble det ikke observert forskjell mellom Gazyvaro pluss kjemoterapi og rituksimab pluss kjemoterapi (INV-vurdert PFS HR 1,17 (95 % KI 0,63; 2,19, 40 PFS tilfeller). Denne undergruppen utgjorde 21 % (253/1202) av FL ITT populasjonen og opplevde 16,3 % (40/245) av PFS tilfellene. I tillegg, var eksplorative undergruppe analyser av PFS i kjemoterapi regimer (bendamustin, CHOP og CVP) i tråd med resultatene sett i Gazyvaro pluss kjemoterapi-populasjonen. De observerte HR-verdiene for undergruppene med kjemoterapi var som følger; CHOP (n=398): HR 0,77 (95 % KI: 0,50, 1,20), CVP (n=118): HR 0,63 (95 % KI: 0,32, 1,21), og bendamustin (n=686): HR 0,61 (95 % KI: 0,43, 0,86).

Pasientrapportert utfall

Basert på spørreskjemaet FACT-Lym samlet inn under behandling og oppfølgingsfasen, opplevde pasienter i begge behandlingsarmene klinisk betydningsfulle forbedringer av symptomer relatert til lymfom definert som en ≥ 3 punkts økning fra "baseline" i Lymfom subskalaen, en ≥ 6 punkt økning fra "baseline" i FACT Lym TOI og en ≥ 7 punkt økning fra "baseline" i FACT Lym total score. Indeksskalaen EQ-5D var tilsvarende ved "baseline", under behandling og oppfølging. Ingen betydningsfulle forskjeller ble sett mellom armene i HRQOL eller målene av helsestatus.

På grunn av det ublindede studiedesignet, bør pasientrapportert utfall tolkes med forsiktighet.

Pasienter med follikulært lymfom som ikke responderte eller som fikk sykdomsprogresjon under eller opp til 6 måneder etter behandling med rituksimab eller et rituksimab-inneholdende regime (studie GAO4753g/GADOLIN).

I en ublindet, randomisert, multisenter, fase 3-studie (GAO4753g/GADOLIN) ble 396 pasienter med iNHL evaluert. Dette var pasienter som ikke hadde respondert i løpet av behandlingen eller som fikk progresjon innen 6 måneder etter den siste dosen med rituksimab eller et rituksimab-inneholdende regime (inkludert rituksimab monoterapi som en del av induksjons- eller vedlikeholdsbehandling). Pasienter ble randomisert 1:1 for å motta enten bendamustin (B) alene (n=202) eller Gazyvaro i kombinasjon med bendamustin (G+B) (n=194) i 6 sykluser, hver av 28 dagers varighet. Pasienter i G+B-armen som ikke hadde sykdomsprogresjon (dvs. pasienter med en komplett respons (CR), partiell respons (PD) eller stabil sykdom (SD) på slutten av induksjonen, fortsatte med vedlikehold med Gazyvaro én gang annenhver måned i to år eller inntil sykdomsprogresjon (avhengig av det som

inntraff først). Pasientene ble stratifisert etter region, undergruppe av iNHL (follikulært versus ikke-follikulært), type rituksimabresistens (enten resistens mot tidligere rituksimab monoterapi eller rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi) og antall tidligere behandlinger (≤ 2 versus > 2).

Demografiske data og pasient-karakteristika ved studieoppstart var godt balansert mellom behandlingsarmene (median alder 63 år, flertallet var kaukasiske [88 %] og menn [58 %]). Flertallet av pasientene hadde follikulært lymfom (81 %). Median tid fra første diagnose var 3 år, og median antall tidligere behandlinger var 2 (variasjon 1 til 10), 44 % av pasientene hadde fått 1 tidligere behandling og 34 % av pasientene hadde fått 2 tidligere behandlinger.

Gazyvaro ble gitt som en intravenøs infusjon i en dose på 1000 mg på dag 1, 8 og 15 i syklus 1, på dag 1 i syklus 2-6, og til pasienter som ikke hadde sykdomsprogresjon én gang annenhver måned i to år eller inntil sykdomsprogresjon (avhengig av det som inntraff først). Bendamustin ble gitt intravenøst på dag 1 og 2 i alle behandlingssyklusene (syklus 1-6), der 90 mg/m²/dag ble gitt i kombinasjon med Gazyvaro eller 120 mg/m²/dag ble gitt alene. Av pasientene som ble behandlet med G+B mottok 79,4 % av pasientene alle de seks behandlingssyklusene sammenlignet med 66,7 % av pasientene i B-armen.

Den primære analysen, basert på evaluering gjort av en uavhengig evalueringskomite (IRC), viste en statistisk signifikant reduksjon på 45 % i risikoen for sykdomsprogresjon eller død hos pasienter med iNHL som fikk G+B etterfulgt av vedlikehold med Gazyvaro, sammenlignet med pasienter som fikk bendamustin alene. Reduksjonen av risiko for sykdomsprogresjon eller død observert i iNHL populasjonen er drevet av undergruppen med FL-pasienter.

Flertallet av pasientene i GAO4753g-studien hadde FL (81,1 %). Effekteresultater fra den primære analysen for populasjonen med FL er vist i tabell 9, figur 6 og figur 8. Av pasientene hadde 11,6 % marginalsonelymfom (MZL) og 7,1 % hadde småcellet lymfocytært lymfom (SLL). I populasjonen som ikke hadde FL, var HR for IRC-vurdert PFS 0,94 [95 % KI: 0,49, 1,90]. Det kan ikke trekkes noen klare konklusjoner med hensyn på effekt i MZL og SLL undergruppene.

Ved sluttanalysen var median observasjonstid 45,9 måneder (variasjon fra 0 til 100,9 måneder) for FL-pasientene i B-armen, og 57,3 måneder (variasjon fra 0,4 til 97,6 måneder) for pasienter i G+B-armen. I forhold til den primære analysen utgjorde dette en økning av median oppfølgingstid på 25,6 måneder og 35,2 måneder i henholdsvis B- og G+B-armene. Bare utprøvervurderte (INV) endepunkter ble rapportert ved sluttanalysen siden IRC-vurdering ikke ble videreført. Totalt sett var de utprøvervurderte effekteresultatene samsvarende med det som ble observert i den primære analysen. Total overlevelse (OS) hos pasientene med FL forble stabil ved lengre oppfølgingstid (se figur 7). HR for risiko for død var 0,71 (95 % KI: 0,51, 0,98).

Tabell 9 Oppsummering av primær effektanalyse hos pasienter med FL[#] fra GAO4753g/GADOLIN-studien

	Bendamustin N=166	Gazyvaro + bendamustin etterfulgt av Gazyvaro vedlikehold N= 155
	Median observasjonstid: 20 måneder	Median observasjonstid: 22 måneder
<i>Primært endepunkt hos FL-populasjonen</i>		
IRC-vurdert PFS (PFS-IRC)		
Antall (%) pasienter med hendelse	90 (54,2 %)	54 (34,8 %)
Median tid til hendelse (måneder, 95 % KI)	13,8 (11,4, 16,2)	NR (22,5)

	Bendamustin N=166	Gazyvaro + bendamustin etterfulgt av Gazyvaro vedlikehold N= 155
	Median observasjonstid: 20 måneder	Median observasjonstid: 22 måneder
HR (95 % KI) p-verdi (Log-Rank test, stratifisert*)	0,48 (0,34, 0,68) <0,0001	
Sekundære endepunkter		
Utprøver-vurdert PFS (PFS-INV)		
Antall (%) pasienter med hendelse	102 (61,4 %)	62 (40,0 %)
Median tid til hendelse (måneder, 95 % KI)	13,7 (11,0, 15,5)	29,2 (17,5)
HR (95 % KI)	0,48 (0,35, 0,67)	
p-verdi (Log-Rank test, stratified*)	<0,0001	
Beste totalrespons (BOR) (IRC-vurdert)[§]		
Antall pasienter inkludert i analysen	161	153
Respondere (%) (CR/PR)	124 (77,0 %)	122 (79,7 %)
Forskjell i responsrate (95 % KI)	2,72 (-6,74, 12,18)	
p-verdi (Cochran-Mantel-Haenszel test)	0,6142	
Komplette respondere (%)	31 (19,3%)	24 (15,7 %)
Partielle respondere (%)	93 (57,8 %)	98 (64,1 %)
Stabil sykdom (%)	18 (11,2 %)	13 (8,5 %)
Responsvarighet (DOR) (IRC-vurdert)		
Antall pasienter inkludert i analysen	127	122
Antall (%) pasienter med hendelse	74 (58,3 %)	36 (29,5 %)
Median varighet (måneder) av respons (95 % KI)	11,9 (8,8, 13,6)	NR (25,4,-)
HR (95 % KI)	0,36 (0,24, 0,54)	
Total overlevelse (ikke oppnåddennå)		
Antall (%) pasienter med hendelse	36 (21,7 %)	25 (16,1 %)
Median tid til hendelse (måneder)	NR	NR
HR (95 % KI)	0,71 (0,43, 1,19)	
p-verdi (Log-Rank test, stratifisert*)	0,1976	

IRC: (Independent Review Committee) Uavhengig evalueringskomite, PFS: Progresjonsfri overlevelse, HR: Hazard ratio, KI: Konfidensintervall,

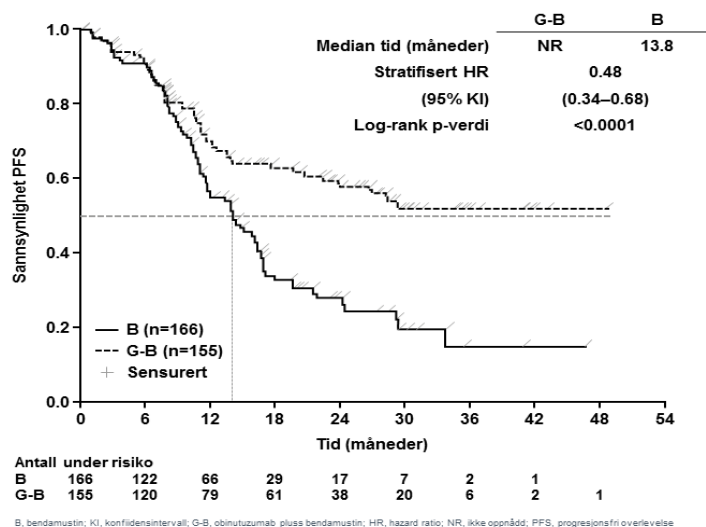
NR = Ikke oppnådd

[#]Pasienter med FL som ikke responderte eller som fikk sykdomsprogresjon under eller opp til 6 måneder etter behandling med rituksimab eller et rituksimab inneholdende regime

*Stratifiseringsfaktorer for analyse var resistenstype (rituksimab monoterapi vs. rituksimab + kjemoterapi) og tidligere behandlinger (≤ 2 vs > 2). Follikulært versus ikke-follikulært var også en stratifiseringsfaktor for studien, men er ikke relevant i undergruppe-analysen for pasientene med FL.

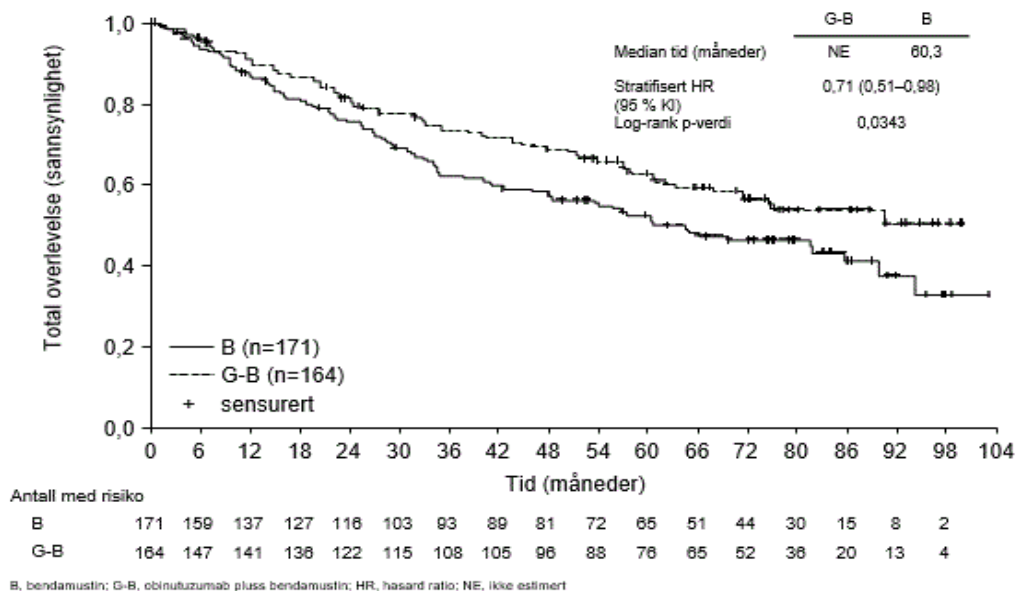
§ Beste respons innen 12 måneder fra behandlingsstart

Figur 6 Kaplan-Meier kurve for IRC-vurdert PFS hos pasienter med FL[#] (studie GAO4753g/GADOLIN)



[#]Pasienter med FL som ikke responderte eller som fikk sykdomsprogresjon under eller opp til 6 måneder etter behandling med rituksimab eller et rituksimab inneholdende regime

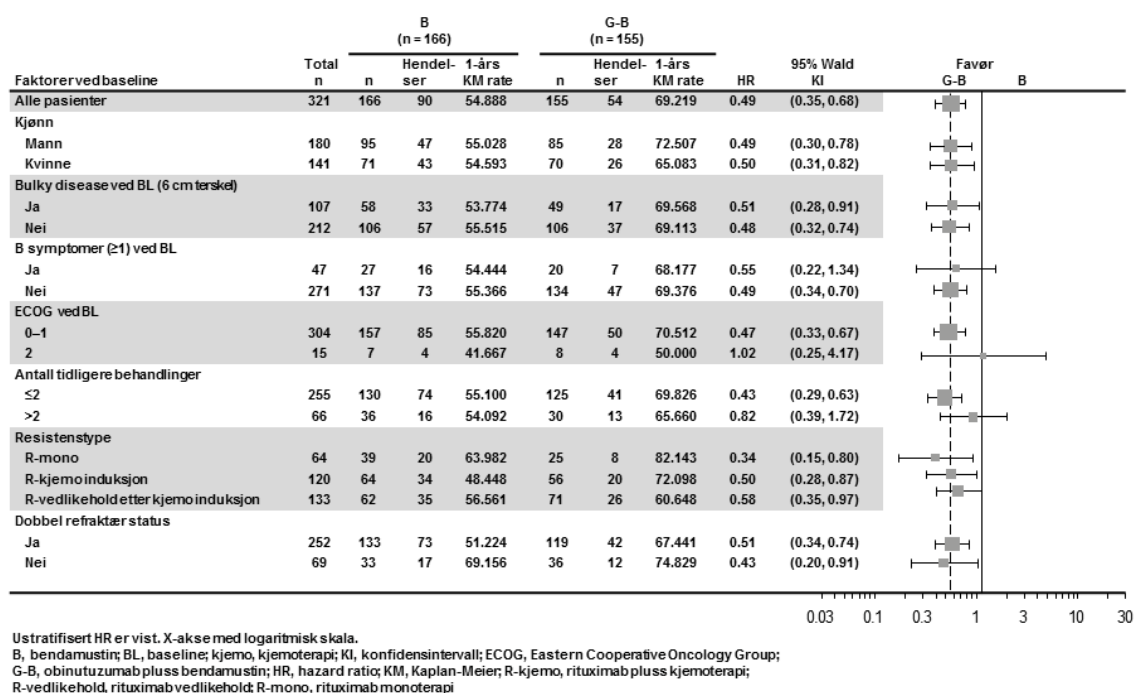
Figur 7 Kaplan-Meier kurve for total overlevelse (OS) hos FL-pasienter ved sluttanalysen (studie GAO4753g/GADOLIN)



Resultater fra undergruppe-analyser

Resultater fra undergruppe-analysene var generelt i overensstemmelse med resultatene sett i populasjonen med FL, noe som støtter robustheten til totalresultatet.

**Figur 8 IRC-vurdert PFS etter pasientundergruppe ved FL*#
(studie GAO4753g/GADOLIN)**



*pre-definerte analyser utført på «intent-to-treat» (ITT) populasjonen ble gjentatt på FL-populasjonen. Analyser av dobbel refraktær status (dvs. ingen respons på, eller sykdomsprogresjon i løpet av eller innen 6 måneder etter siste dose med et alkyliserende middel-basert regime) var eksplorative.

#Pasienter med FL som ikke responderte eller som fikk sykdomsprogresjon under eller opp til 6 måneder etter behandling med rituximab eller et rituximab-inneholdende regime

Pasientrapportert utfall

På grunn av det ublindede studiedesignet, bør pasientrapportert utfall tolkes med forsiktighet. Basert på spørreskjemaet FACT-Lym og EQ-5D indeksskala, som ble innsamlet under behandlingen og i oppfølgingsperiodene, var helse relatert livskvalitet generelt opprettholdt i den pivotale studien, uten betydningsfulle forskjeller mellom armene. Hos pasienter med FL ble imidlertid tiden til forverring av helse relatert livskvalitet, forsinket ved tillegg av bendamustin til Gazyvaro, målt ved FACT-Lym TOI-score, med 2,2 måneder (median på 5,6 versus 7,8 måneder for henholdsvis B og G+B, HR = 0,83; 95 % KI: 0,60, 1,13).

Immunogenisitet

Resultatene fra immunogenisitetsanalyser er i stor grad avhengig av flere faktorer, inkludert sensitivitet og spesifisitet av analysen, analysemetodikk, robustheten til analysen med hensyn på mengden av Gazyvaro/antistoff i sirkulasjon, håndtering av prøvene, tidspunkt for prøvetaking, samtidig medisiner og underliggende sykdom. På grunn av dette kan en sammenligning av forekomsten av antistoffer mot Gazyvaro med forekomsten av antistoffer mot andre produkter være misvisende.

Pasienter i den pivotale KLL-studien BO21004/KLL11 ble testet for «anti-terapeutiske antistoffer» (ATA) mot Gazyvaro ved flere tidspunkter. Hos pasienter behandlet med Gazyvaro testet 8 av 140 pasienter i den randomiserte fasen og 2 av 6 pasienter i innkjøringsfasen positivt for ATA etter 12 måneders oppfølging. Av disse pasientene var det ingen som opplevde anafylaktiske- eller hypersensitivitetsreaksjoner som ble vurdert å være relatert til ATA. Klinisk respons var heller ikke påvirket.

Ingen "post-baseline" HAHA (humant anti-humant antistoff) ble observert hos pasienter med iNHL som ble behandlet i studien GA04753g/GADOLIN. I studien BO21223/GALLIUM, utviklet 1/565

pasient (0,2 % av pasientene med en vurdering "post-baseline") HAHA ved fullført induksjon. Så lenge den kliniske signifikansen av HAHA er ukjent, kan en potensiell sammenheng mellom HAHA og klinisk forløp ikke ekskluderes.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Gazyvaro i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved KLL og FL (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

En populasjonsfarmakokinetisk (PK) modell ble utviklet for å analysere PK dataene hos 469 iNHL-, 342 KLL- og 130 diffus storcellet B-celle lymfom (DLBCL)-pasienter fra fase 1-, fase 2- og fase 3-studier, som fikk behandling med obinutuzumab alene eller i kombinasjon med kjemoterapi.

Absorpsjon

Obinutuzumab administreres intravenøst, og absorpsjon er derfor ikke relevant. Ingen studier har blitt utført med andre administrasjonsveier. Fra PK-modellen for populasjonen, etter syklus 6 ved dag 1 infusjon hos KLL-pasienter, var estimert median C_{maks} -verdi 465,7 mikrogram/ml og $AUC(\tau)$ -verdi var 8961 mikrogram x d/ml, og hos iNHL-pasienter var estimert median C_{maks} -verdi 539,3 mikrogram/ml og $AUC(\tau)$ -verdi var 10 956 mikrogram x d/ml.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon er det sentrale distribusjonsvolumet (2,98 l hos pasienter med KLL og 2,97 hos pasienter med iNHL), tilnærmet lik serumvolumet, hvilket indikerer at distribusjonen i stor grad er begrenset til plasma og interstitiell væske.

Metabolisme

Metabolismen av obinutuzumab har ikke blitt direkte studert. Antistoffer blir i stor grad fjernet ved katabolisme.

Eliminasjon

Eliminasjon av obinutuzumab var omtrent 0,11 l/dag hos KLL-pasienter og 0,08 l/dag hos iNHL-pasienter med median eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) på 26,4 dager hos KLL-pasienter og 36,8 dager hos iNHL-pasienter. Eliminering av obinutuzumab omfatter to parallelle veier som beskriver, eliminering, en lineær eliminasjonsvei og en ikke-lineær eliminasjonsvei som endres som en funksjon av tid. Under den innledende behandlingen, er den ikke-lineære tidsvarierende eliminasjonsveien dominerende og utgjør derfor den viktigste eliminasjonsveien. Etersom behandlingen fortsetter, vil betydningen av denne eliminasjonsveien avta og den lineære eliminasjonsveien vil dominere. Dette indikerer en TMDD ("target mediated drug disposition"), hvor det innledende overskuddet av CD20-celler fører til en rask fjerning av obinutuzumab fra sirkulasjonen. Men, så fort flertallet av CD20-celler er bundet til obinutuzumab, minimeres innvirkningen av TMDD på PK.

Farmakokinetiske/ farmakodynamiske forhold

I den farmakokinetiske populasjonsanalysen ble kjønn funnet å være en kovariat som forklarer noe av inter-pasient-variabiliteten, med en høyere clearance ved steady-state (Cl_{ss}) på 22 % og et 19 % større distribusjonsvolum (V) hos menn. Men, resultatene fra populasjonsanalysen har vist at forskjellene i eksponering ikke er signifikante (med en estimert median AUC og C_{maks} hos KLL-pasienter på henholdsvis 11 282 mikrogram x d/ml og 578,9 mikrogram/ml hos kvinner og 8451 mikrogram x d/ml og 432,5 mikrogram/ml hos menn ved syklus 6, og AUC og C_{maks} ved iNHL på henholdsvis

13 172 mikrogram x d/ml og 635,7 mikrogram/ml hos kvinner og 9769 mikrogram x d/ml og 481,3 mikrogram/ml hos menn), som indikerer at det ikke er behov for dosejustering basert på kjønn.

Eldre

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av obinutuzumab viste at alder ikke påvirket farmakokinetikken til obinutuzumab. Ingen signifikant forskjell ble observert i farmakokinetikken til obinutuzumab blant pasienter < 65 år (n=375), pasienter mellom 65-75 år (n=265) og pasienter > 75 år (n=171).

Pediatrik populasjon

Ingen studier har blitt utført for å undersøke farmakokinetikken til obinutuzumab hos barn.

Nedsatt nyrefunksjon

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av obinutuzumab viste at kreatinin clearance ikke påvirker farmakokinetikken til obinutuzumab. Farmakokinetikken til obinutuzumab hos pasienter med lett (kreatinin clearance CrCl 50-89 ml/min, n=464) eller moderat (CrCl 30-49 ml/min, n=106) nedsatt nyrefunksjon, var tilnærmet lik som hos pasienter med normal nyrefunksjon (CrCl \geq 90 ml/min, n=383). Farmakokinetiske data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl 15-29 ml/min) er begrenset (n=8), derfor kan ingen doseanbefalinger gis for denne pasientgruppen.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formell farmakokinetisk studie har blitt utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen studier er utført for å fastslå det karsinogene potensialet til obinutuzumab.

Ingen spesifikke studier på dyr har blitt utført for å evaluere effekten av obinutuzumab på fertilitet. I toksisitetstudier med gjentatte doser i cynomolgusaper hadde obinutuzumab ingen bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hanner og hunner.

En utvidet studie på pre- og postnatal utviklingstoksitet (ePPND) hos gravide cynomolgusaper viste ingen teratogene effekter. Ukentlig obinutuzumab dosering fra post-coitum dag 20 til forløsning resulterte imidlertid i fullstendig uttømming av B-celler hos apenes avkom, når det ble gitt ukentlige intravenøse obinutuzumab-doser på 25 og 50 mg/kg (2-5 ganger den kliniske eksponeringen basert på C_{maks} og AUC). Eksponering i avkom på dag 28 post-partum tyder på at obinutuzumab kan krysse blod-placenta barrieren. Serumkonsentrasjoner hos avkom på dag 28 post-partum var i området for maternale serumkonsentrasjoner, mens konsentrasjonene i melk på samme dag var svært lav (mindre enn 0,5 % av de tilsvarende maternale serumnivåene), noe som tyder på at eksponering hos avkom må ha skjedd *in utero*. B-cellenivåene gikk tilbake til det normale, og immunologisk funksjon ble gjenopprettet innen 6 måneder post-partum.

I en 26 ukers studie på cynomolgusaper ble hypersensitivetsreaksjoner observert og ble tilskrevet gjenkjennelsen av fremmedartet humanisert antistoff i cynomolgusaper (0,7-6 ganger klinisk eksponering basert på C_{maks} og AUC ved steady-state etter ukentlig administrering av 5, 25 og 50 mg/kg). Funn omfattet akutt anafylaktiske eller anafylaktoide reaksjoner og en økt forekomst av systemisk inflammasjon og infiltrater forenlige med immunkompleksmedierte hypersensitivetsreaksjoner, som arteritt/ periarteritt, glomerulonefritt, og serøs/ adventitiell inflammasjon. Disse reaksjonene førte til en ikke-planlagt avslutning av 6/36 dyr behandlet med obinutuzumab under dosering- og rekonvalesensfaser. Disse endringene var delvis reversible. Ingen nyretoksitet med en årsakssammenheng til obinutuzumab har blitt observert hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Trehalosedihydrat
Poloksamer 188
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Etter fortynning

Kjemisk og fysikalsk stabilitet etter fortynning har blitt demonstrert i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved konsentrasjoner på 0,4 mg/ml til 20 mg/ml i 24 timer ved 2 °C til 8 °C, og deretter i 48 timer (inkludert infusjonstid) ved ≤ 30 °C.

Av mikrobiologiske hensyn skal ferdig tilberedt infusjonsvæske, oppløsning, brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens eget ansvar. Dette vil normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2 °C-8 °C, med mindre fortynningen er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

40 ml konsentrat i et 50 ml hetteglass (klart type I glass) med propp (butylgummi). Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning ved fortynning

Gazyvaro skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk. Ikke rist hetteglasset.

Ved KLL syklus 2–6 og alle FL-sykluser

Trekk opp 40 ml konsentrat fra hetteglasset og fortynn i polyvinylklorid (PVC)- eller non-PVC polyolefin infusjonsposer som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Kun KLL – syklus 1

For å sikre differensiering av de to infusjonsposene for startdosen på 1000 mg, anbefales det å bruke poser med forskjellige størrelser, for å skille mellom 100 mg-dosen for syklus 1 dag 1 og 900 mg-dosen for syklus 1 dag 1 (uavbrutt) eller dag 2. For å klargjøre de 2 infusjonsposene, trekk opp 40 ml konsentrat fra hetteglasset og fortynn 4 ml i en 100 ml PVC- eller non-PVC polyolefin infusjonspose, og resterende 36 ml i en 250 ml PVC- eller non-PVC polyolefin infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Merk hver infusjonspose tydelig. For oppbevaringsbetingelser for infusjonsposene, se pkt. 6.3.

Dose av Gazyvaro som skal administreres	Nødvendig mengde av Gazyvaro konsentrat	Størrelse på PVC- eller non-PVC polyolefin infusjonspose
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Ikke bruk andre oppløsningsmidler, som glukose (5 %) oppløsning (se pkt. 6.2).

For å unngå overdreven skumdannelse, skal posen vendes forsiktig for å blande oppløsningen. Den fortynnete oppløsningen skal ikke ristes eller fryses.

Legemidler til parenteral bruk skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering.

Ingen uforlikelighet er observert mellom Gazyvaro, i konsentrasjonsområder fra 0,4 mg/ml til 20,0 mg/ml etter fortynning av Gazyvaro med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, og:

- PVC, polyetylen (PE), polypropylen eller polyolefinposer
- PVC, polyuretan (PUR) eller PE infusjonssett
- valgfrie «in-line» filtre med produktkontaktflater av polyetersulfon (PES), en 3-veiskran laget av polykarbonat (PC), og katetre laget av polyeteruretan (PEU).

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/937/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. juli 2014

Dato for siste fornyelse: 2. april 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
TYSKLAND

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gazyvaro 1000 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
obinutuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med 40 ml konsentrat inneholder 1000 mg obinutuzumab, som tilsvarer en konsentrasjon før fortynning på 25 mg/ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Trehalosedihydrat
Poloksamer 188
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1000 mg/40 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til intravenøs bruk etter fortynning
Hetteglasset skal ikke ristes

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C)
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/937/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Gazyvaro 1000 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
obinutuzumab
intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1000 mg/40 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Gazyvaro 1000 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning obinutuzumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Gazyvaro er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Gazyvaro
3. Hvordan Gazyvaro gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Gazyvaro
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Gazyvaro er og hva det brukes mot

Hva Gazyvaro er

Gazyvaro inneholder virkestoffet obinutuzumab, som tilhører en gruppe legemiddel som kalles “monoklonale antistoffer”. Antistoffer virker ved å feste seg til spesifikke mål i kroppen.

Hva Gazyvaro brukes mot

Gazyvaro brukes hos voksne til behandling av to forskjellige krefttyper.

- **Kronisk lymfatisk leukemi** (også kalt “KLL”)
 - Gazyvaro brukes hos pasienter som ikke har fått behandling for KLL tidligere, og som har andre sykdommer som gjør det lite sannsynlig at de vil tåle en full dose av et annet legemiddel for behandling av KLL, kalt fludarabin.
 - Gazyvaro brukes sammen med et annet legemiddel til behandling av kreft, kalt klorambucil.
- **Follikulært lymfom** (også kalt “FL”)
 - Gazyvaro brukes hos pasienter som tidligere ikke har fått noen behandling for FL
 - Gazyvaro brukes hos pasienter som tidligere har fått minst én behandling med et legemiddel kalt rituksimab, og hvor FL har kommet tilbake eller blitt forverret under eller etter denne behandlingen.
 - Ved oppstart av behandling for FL blir Gazyvaro brukt sammen med andre legemidler til behandling av kreft.
 - Gazyvaro kan deretter brukes alene i opptil 2 år som “vedlikeholdsbehandling”.

Hvordan Gazyvaro virker

- KLL og FL er krefttyper som rammer de hvite blodcellene som kalles “B-lymfocytter”. B-lymfocytene som rammes deler seg for raskt og lever for lenge. Gazyvaro bindes til mål på overflaten av rammede B-lymfocytceller og fører til at disse dør.
- Når Gazyvaro gis sammen med andre legemidler mot kreft til pasienter med KLL eller FL, forsinkes dette tiden det tar før sykdommen forverres.

2. Hva du må vite før du får Gazyvaro

Du vil ikke få Gazyvaro:

- dersom du er allergisk overfor obinutuzumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege eller sykepleier før du får Gazyvaro hvis du er usikker på dette.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får Gazyvaro dersom:

- du har en infeksjon eller har hatt en infeksjon tidligere som vedvarte lenge eller som fortsetter å komme tilbake
- du har tatt eller fått legemidler som påvirker immunsystemet (som kjemoterapi eller immunsuppressive legemidler)
- du bruker legemidler mot høyt blodtrykk eller legemidler som fortynner blodet, legen din må kanskje endre hvordan dette skal tas
- du noen gang har hatt hjerteproblemer
- du noen gang har hatt hjerneproblemer (slik som hukommelsesproblemer, problemer med bevegelse eller følelse i kroppen, synsproblemer)
- du noen gang har hatt pusteproblemer eller lungeproblemer
- du noen gang har hatt hepatitt B, en type leversykdom
- du har planlagt å ta en vaksine eller du vet at du kan få behov for en i nær fremtid.

Snakk med lege eller sykepleier før du får Gazyvaro, hvis noen av punktene over gjelder deg (eller om du er usikker).

Vær oppmerksom på følgende bivirkninger

Gazyvaro kan forårsake noen alvorlige bivirkninger som du må informere legen eller sykepleieren om med en gang. Disse omfatter:

Infusjonsrelaterte reaksjoner

- Fortell lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av de infusjonsrelaterte reaksjonene listet opp i starten av avsnitt 4. Infusjonsrelaterte reaksjoner kan forekomme under infusjonen eller inntil 24 timer etter infusjonen.
- Dersom du får en infusjonsrelatert reaksjon, kan det være nødvendig for deg med ytterligere behandling, eller det kan være nødvendig å redusere hastigheten eller stoppe infusjonen. Når disse symptomene forsvinner, eller bedres, kan infusjonen fortsette. Det er mer sannsynlig at disse reaksjonene inntreffer ved den første infusjonen. Legen din kan avgjøre å avslutte behandlingen med Gazyvaro hvis du får en sterk infusjonsrelatert reaksjon.
- Før hver infusjon med Gazyvaro, vil du bli gitt legemidler som bidrar til å redusere mulige infusjonsrelaterte reaksjoner eller "tumorlysesyndrom". Tumorlysesyndrom er en potensiell livstruende komplikasjon forårsaket av kjemiske endringer i blodet på grunn av nedbryting av døende kreftceller (se avsnitt 3).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (også kalt "PML")

- PML er en svært sjelden og livstruende hjerneinfeksjon som har blitt rapportert hos svært få pasienter behandlet med Gazyvaro.
- Fortell lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får hukommelsestap, problemer med å snakke, vanskeligheter med å gå eller problemer med synet.

- Hvis du hadde noen av disse symptomene før behandling med Gazyvaro, fortell legen din umiddelbart om du merker eventuelle endringer i dem. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

Infeksjoner

- Fortell lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever tegn på infeksjon etter behandling med Gazyvaro (se "Infeksjoner" i avsnitt 4).

Barn og ungdom

Gazyvaro skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år. Dette på grunn av at det ikke finnes informasjon om bruken av dette legemidlet i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Gazyvaro

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler.

Graviditet

- Snakk med lege eller sykepleier dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. De vil hjelpe deg med å veie opp dine fordeler med å fortsette med Gazyvaro mot risikoen for barnet.
- Fortell lege eller sykepleier umiddelbart dersom du blir gravid under behandling med Gazyvaro. Dette er fordi behandling med Gazyvaro kan påvirke din eller barnets helse.

Amming

- Du må ikke amme under behandling med Gazyvaro eller i 18 måneder etter avsluttet behandling med Gazyvaro. Dette fordi små mengder av dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk.

Prevensjon

- Bruk en sikker prevensjonsmetode mens du behandles med Gazyvaro.
- Fortsett å bruke sikker prevensjon i 18 måneder etter at behandlingen med Gazyvaro er avsluttet.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Gazyvaro påvirker evnen din til å kjøre bil, sykle eller bruke redskaper eller maskiner. Hvis du får en infusjonsrelatert reaksjon (se avsnitt 4), må du imidlertid ikke kjøre bil, sykle eller bruke noen verktøy eller maskiner før reaksjonen forsvinner.

3. Hvordan Gazyvaro gis

Hvordan Gazyvaro gis

Gazyvaro gis under oppsyn av en lege med erfaring i slik behandling. Det blir gitt inn i en blodåre (vene) som drypp (intravenøs infusjon) over flere timer.

Behandling med Gazyvaro

Kronisk lymatisk leukemi

- Du vil få 6 behandlingssykluser med Gazyvaro sammen med et annet legemiddel mot kreft kalt klorambucil. Hver syklus varer i 28 dager.
- På dag 1 av din første syklus vil du få en andel på 100 milligram (mg) av den første dosen med Gazyvaro svært langsomt. Legen/sykepleieren vil følge deg opp nøye med hensyn på infusjonsrelaterte reaksjoner.
- Hvis du ikke får en infusjonsrelatert reaksjon etter den lille andelen av den første dosen, kan resten av den første dosen (900 mg) bli gitt samme dag.
- Hvis du får en infusjonsrelatert reaksjon etter den lille andelen av den første dosen, vil resten av den første dosen bli gitt på dag 2.

En typisk behandlingsplan er vist nedenfor.

Syklus 1 – denne vil omfatte tre doser av Gazyvaro i løpet av de 28 dagene:

- dag 1 - del av din første dose (100 mg)
- dag 2 eller dag 1 (uavbrutt) – resten av den første dosen 900 mg
- dag 8 – full dose (1000 mg)
- dag 15 – full dose (1000 mg)

Syklus 2, 3, 4, 5 og 6 - det vil kun være én dose av Gazyvaro i løpet av de 28 dagene:

- dag 1 – full dose (1000 mg)

Folikulært lymfom

- Du vil få 6 eller 8 behandlingssykluser med Gazyvaro sammen med andre legemidler mot kreft. Hver syklus varer i 28 eller 21 dager avhengig av hvilket annet legemiddel mot kreft som gis samtidig med Gazyvaro.
- Denne innledende fasen vil bli fulgt av en “vedlikeholdsfase” - i løpet av denne tiden vil du få Gazyvaro annenhver måned i opptil 2 år så lenge sykdommen din ikke utvikler seg. Basert på sykdomsstatusen din etter de første behandlingssykluserne, vil legen din bestemme om du vil få behandling i vedlikeholdsfasen.
- En typisk behandlingsplan er vist nedenfor.

Innledende fase

Syklus 1 – denne vil omfatte tre doser av Gazyvaro i løpet av de 28 eller 21 dagene avhengig av hvilke andre legemidler mot kreft som gis sammen med Gazyvaro:

- dag 1 – full dose (1000 mg)
- dag 8 – full dose (1000 mg)
- dag 15 – full dose (1000 mg)

Syklus 2-6 eller 2-8 – det vil kun være én dose av Gazyvaro i løpet av de 28 eller 21 dagene avhengig av hvilke andre legemidler mot kreft som gis sammen med Gazyvaro:

- dag 1 – full dose (1000 mg)

Vedlikeholdsfase

- Full dose (1000 mg) én gang annenhver måned i opptil 2 år så lenge sykdommen din ikke utvikler seg.

Medisiner som gis før hver infusjon

Før hver infusjon med Gazyvaro vil du få medisiner for å redusere muligheten for infusjonsrelaterte reaksjoner eller tumorlysesyndrom. Dette kan inkludere:

- væske
- febernedsettende
- smertestillende (analgetika)
- betennelsesdempende (kortikosteroider)
- legemidler for å redusere en allergisk reaksjon (antihistaminer)
- legemidler som forebygger tumorlysesyndrom (f.eks. allopurinol).

Dersom du går glipp av en behandling med Gazyvaro

Hvis du ikke rekker avtalt legetime, må du bestille en ny time så fort som mulig. For at legemidlet skal være så effektivt som mulig, er det viktig at du følger behandlingsplanen din.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger har vært rapportert ved bruk av dette legemidlet:

Alvorlige bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Fortell lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av følgende symptomer under infusjonen eller opptil 24 timer etter infusjonen:

Mest hyppig rapportert:

- kvalme
- tretthet (fatigue)
- svimmelhet
- hodepine
- diaré
- feber, rødme eller frysninger
- oppkast
- kortpustethet
- lavt eller høyt blodtrykk
- hjertet banker veldig fort
- ubehag i brystet

Mindre hyppig rapportert:

- uregelmessig hjerterytme
- hevelse i svelget eller i luftveier
- piping i brystet, pusteproblemer, tett i brystet eller irritasjon i halsen

Fortell lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noe av det som er nevnt ovenfor.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

PML er en svært sjelden og livstruende hjerneinfeksjon som har vært rapportert med Gazyvaro.

Fortell lege eller sykepleier umiddelbart hvis du har

- hukommelsestap
- vansker med å snakke
- problemer med å gå
- problemer med synet

Hvis du har hatt noen av disse symptomene før behandling med Gazyvaro, fortell legen din umiddelbart om du merker eventuelle endringer i dem. Du kan ha behov for medisinsk behandling.

Infeksjoner

Du kan lettere få en infeksjon under og etter behandling med Gazyvaro. Dette er som oftest forkjølelse, men det har vært tilfeller av mer alvorlige infeksjoner. En type leversykdom kalt "hepatitt B" er også rapportert å oppstå på nytt hos pasienter som tidligere har hatt hepatitt B.

Fortell legen eller sykepleieren din umiddelbart dersom du opplever tegn på infeksjon under og etter Gazyvaro-behandling. Disse omfatter:

- feber
- hoste
- brystmerter
- utmattelse (fatigue)
- smertefullt utslett
- sår hals
- sviende smerte ved urinerings
- følelse av svakhet eller generell uvelhet

Dersom du hadde tilbakevendende eller kroniske infeksjoner før oppstart av behandling med Gazyvaro må du informere legen din om dette.

Andre bivirkninger

Fortell lege eller sykepleier dersom du merker noen av de følgende bivirkningene:

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- feber
- lungebetennelse
- hodepine
- leddsmerter, ryggmerter
- følelse av svakhet
- utmattelse (fatigue)
- smerter i armer og bein
- diaré, forstoppelse
- søvnløshet
- hårtap, kløe
- urinveisinfeksjon, betennelse i nese og hals, helvetesild
- endringer i blodprøver:
 - anemi (lavt nivå av røde blodceller)
 - lavt nivå av alle typer hvite blodceller (kombinert)
 - lavt nivå av nøytrofile (en type hvit blodcelle)
 - lavt nivå av blodplater (en type blodcelle som hjelper blodet å koagulere)
- infeksjon i øvre luftveier (infeksjon i nesen, halsen og bihulene), hoste

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- forkjølelsessår
- depresjon, angst
- influensa
- vektøkning
- rennende eller tett nese
- eksem
- smerter i munn eller hals
- muskel- og leddsmerter i brystet
- hudkreft (plateepitelkarsinom, basalcellekarsinom)
- skjelettsmerter
- uregelmessige hjerteslag (atrieflimmer)
- problemer med vannlatingen, urininkontinens
- høyt blodtrykk
- problemer med fordøyelsen (f. eks. halsbrann), hemorroider
- endringer vist i blodprøver:
 - lavt nivå av lymfocytter (en type hvit blodcelle), feber forbundet med lavt nivå av nøytrofile (en type hvit blodcelle)
 - økt kalium, fosfat eller urinsyre – som kan føre til nyreproblemer (del av tumorlysesyndrom)
 - redusert kalium

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- Et hull i magen eller tarmene (gastrointestinal perforasjon, spesielt i tilfeller hvor kreften rammer mage-tarmkanalen)

Fortell lege eller sykepleier dersom du merker noen av bivirkningene som er nevnt ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Gazyvaro

Gazyvaro vil oppbevares av helsepersonell på sykehus eller klinikker. Oppbevaringsbetingelsene er som følger:

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter Utløpsdato (EXP). Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonell vil kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Gazyvaro

- Virkestoffet er obinutuzumab: 1000 mg/40 ml per hetteglass som tilsvarer en konsentrasjon på 25 mg/ml før fortykning.
- Andre innholdsstoffer er histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosedihydrat, poloksamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Gazyvaro ser ut og innholdet i pakningen

Gazyvaro er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, og er en fargeløs til svakt brunfarget væske. Gazyvaro er tilgjengelig i en pakningsstørrelse som inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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 Ireland)

Nederland

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

Norge

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Dosering

Gazyvaro skal administreres under tett oppfølging av en erfaren lege og i omgivelser hvor alt nødvendig gjenopplivningsutstyr er umiddelbart tilgjengelig.

Profylakse og premedisinering mot tumorlysesyndrom (TLS)

Pasienter med stor tumorbelastning og/eller et høyt antall sirkulerende lymfocytter ($> 25 \times 10^9/l$) og/eller nedsatt nyrefunksjon ($CrCl < 70$ ml/min) er antatt å ha en risiko for å utvikle TLS, og disse skal få profylaktisk behandling. Profylakse skal bestå av adekvat hydrering og administrering av hemmere av urinsyreproduksjon (f.eks. *allopurinol*), eller en egnet alternativ behandling som urat oksidase (f.eks. *rasburikase*) med oppstart 12-24 timer før oppstart av Gazyvaro infusjon i henhold til standard praksis. Alle risikopasienter skal monitoreres nøye i løpet av behandlingens første dager, spesielt med fokus på nyrefunksjon, kalium- og urinsyre verdier. Enhver retningslinje i henhold til vanlig praksis bør følges.

Profylakse og premedisinering mot infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

Premedisinering for å redusere risikoen for IRR er beskrevet i tabell 1. Premedisinering med kortikosteroid anbefales hos pasienter med FL og er obligatorisk for KLL-pasienter i den første syklusen (se tabell 1). Premedisinering for påfølgende infusjoner og annen premedisinering bør administreres som beskrevet nedenfor.

Hypotensjon, som et symptom på IRR, kan forekomme under intravenøs infusjon av Gazyvaro. Tilbakeholdelse av blodtrykkssenkende behandling i 12 timer før og gjennom hver Gazyvaro infusjon, samt i den første timen etter administrering, bør derfor vurderes.

Tabell 1 Premedisinering som skal administreres før infusjon av Gazyvaro for å redusere risiko for IRR hos KLL og FL-pasienter

Dag i behandlingssyklusen	Pasienter som krever premedisinering	Premedisinering	Administrering
Syklus 1: Dag 1 for KLL og FL	Alle pasienter	Intravenøs kortikosteroid ^{1,4} (obligatorisk for KLL, anbefalt for FL)	Fullført minst 1 time før Gazyvaro infusjon
		Peroral analgetika/antipyretika ²	Minst 30 minutter før Gazyvaro infusjon
		Antihistaminer ³	
Syklus 1: Dag 2 kun for KLL	Alle pasienter	Intravenøs kortikosteroid ¹ (obligatorisk)	Fullført minst 1 time før Gazyvaro infusjon
		Peroral analgetika/antipyretika ²	Minst 30 minutter før Gazyvaro infusjon
		Antihistaminer ³	
Alle påfølgende infusjoner for KLL og FL	Pasienter uten IRR ved forrige infusjon	Peroral analgetika/antipyretika ²	Minst 30 minutter før Gazyvaro infusjon
	Pasienter med IRR (grad 1 eller 2) ved forrige infusjon	Peroral analgetika/antipyretika ² Antihistaminer ³	
	Pasienter med grad 3 IRR ved forrige infusjon ELLER pasienter med lymfocytall > 25 x 10 ⁹ /l før neste behandling	Intravenøs kortikosteroid ^{1,4}	Fullført minst 1 time før Gazyvaro infusjon
		Peroral analgetika/antipyretika ² Antihistaminer ³	Minst 30 minutter før Gazyvaro infusjon

¹ 100 mg prednison/prednisolon eller 20 mg deksametason eller 80 mg metylprednisolon.

Hydrokortison skal ikke brukes da det ikke har vært effektivt i å redusere forekomsten av IRR.

² f.eks. 1000 mg paracetamol

³ f.eks. 50 mg difenhydramin

⁴ Hvis et kjemoterapiregime som inneholder kortikosteroid administreres på samme dag som Gazyvaro, kan kortikosteroidet administreres som et oralt legemiddel dersom det gis minst 60 minutter før Gazyvaro. I slike tilfeller er det ikke nødvendig med ytterligere intravenøs kortikosteroid som premedisinering.

Dose

Kronisk lymfatisk leukemi (i kombinasjon med klorambucil¹)

For pasienter med KLL er den anbefalte dosen av Gazyvaro i kombinasjon med klorambucil vist i tabell 2.

Syklus 1

Den anbefalte dosen av Gazyvaro i kombinasjon med klorambucil er 1000 mg administrert over dag 1 og dag 2 (eller uavbrutt på dag 1), og på dag 8 og dag 15 av den første 28 dagers behandlingssyklusen. To infusjonsposer bør klargjøres til infusjonen på dag 1 og 2 (100 mg for dag 1 og 900 mg for dag 2). Hvis den første posen blir administrert uten endring av infusjonshastigheten eller avbrudd, kan den andre posen administreres på samme dag (ikke nødvendig å utsette administrasjon av neste dose, ingen repetisjon av premedisinering), under forutsetning av at passende tid, forhold og medisinsk tilsyn er tilgjengelig under infusjonen. Hvis det er gjort noen modifisering av infusjonshastigheten eller avbrudd i løpet av den første 100 mg dosen, må den andre posen administreres den påfølgende dagen.

Syklus 2-6

Den anbefalte dosen av Gazyvaro i kombinasjon med klorambucil er 1000 mg administrert på dag 1 i hver syklus.

Tabell 2 Dose av Gazyvaro som skal administreres til pasienter med KLL i løpet av 6 behandlingssykluser hver av 28 dagers varighet

Syklus	Behandlingsdag	Dose av Gazyvaro
Syklus 1	dag 1	100 mg
	dag 2 (eller dag 1 uavbrutt)	900 mg
	dag 8	1000 mg
	dag 15	1000 mg
Syklus 2-6	dag 1	1000 mg

¹Klorambucil gis peroralt i en dose på 0,5 mg per kg kroppsvekt på dag 1 og dag 15 i alle behandlingssykluserne

Behandlingsvarighet

Seks behandlingssykluser, hver av 28 dagers varighet.

Follikulært lymfom

For pasienter med FL er den anbefalte dosen av Gazyvaro i kombinasjon med kjemoterapi vist i tabell 3.

Pasienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom

Induksjon (i kombinasjon med kjemoterapi²)

Gazyvaro bør administreres med kjemoterapi som følgende:

- Seks 28-dagers sykluser i kombinasjon med bendamustin² eller
- Seks 21-dagers sykluser i kombinasjon med syklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednisolon (CHOP), etterfulgt av 2 ekstra sykluser med Gazyvaro alene eller
- Åtte 21-dagers sykluser i kombinasjon med syklofosfamid, vinkristin, og predison/ prednisolon/ metylprednisolon (CVP).

Vedlikehold

Pasienter som oppnår en komplett eller partiell respons på induksjonsbehandling med Gazyvaro i kombinasjon med kjemoterapi bør fortsette å motta vedlikeholdsbehandling med Gazyvaro 1000 mg som monoterapi én gang hver 2. måned i 2 år eller inntil sykdomsprogresjon (avhengig av det som inntreffer først).

Pasienter med follikulært lymfom som ikke responderte eller som fikk sykdomsprogresjon under eller opp til 6 måneder etter behandling med rituksimab eller et regime inneholdende rituksimab

Induksjon (i kombinasjon med bendamustin²)

Gazyvaro bør administreres i seks 28-dagers sykluser i kombinasjon med bendamustin².

Vedlikehold

Pasienter som oppnådde en fullstendig eller partiell respons på induksjonsbehandling (dvs. de 6 første behandlingssykluserne) med Gazyvaro i kombinasjon med bendamustin eller som har stabil sykdom,

bør fortsette å få vedlikeholdsbehandling med Gazyvaro 1000 mg monoterapi én gang annenhver måned i 2 år eller inntil sykdomsprogresjon (avhengig av det som inntreffer først).

Tabell 3 Follikulært lymfom: Dose av Gazyvaro som skal administreres i løpet av induksjonsbehandling, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling

Syklus	Behandlingsdag	Dose av Gazyvaro
Syklus 1	Dag 1	1000 mg
	Dag 8	1000 mg
	Dag 15	1000 mg
Syklus 2–6 eller 2-8	Dag 1	1000 mg
Vedlikehold	Hver 2. måned i to år eller inntil sykdomsprogresjon (avhengig av det som inntreffer først)	1000 mg

² Bendamustin gis intravenøst på dag 1 og 2 i alle behandlingssykluser (syklus 1-6) ved 90 mg/m²/dag; CHOP og CVP iht. til standard regime.

Behandlingsvarighet

Induksjonsbehandling på omtrent 6 måneder (seks behandlingssykluser med Gazyvaro, hver av 28 dagers varighet, ved kombinasjon med bendamustin, eller åtte behandlingssykluser med Gazyvaro, hver på 21 dagers varighet ved kombinasjon med CHOP eller CVP) etterfulgt av vedlikehold én gang annenhver måned i 2 år eller inntil sykdomsprogresjon (avhengig av det som inntreffer først).

Administrasjonsmåte

Gazyvaro er til intravenøs bruk. Det bør gis som en intravenøs infusjon gjennom en separat slange etter fortykning. Gazyvaro infusjoner skal ikke administreres som en intravenøs push eller bolus.

For instruksjoner vedrørende fortykning av Gazyvaro før administrering, se nedenfor. Instruksjoner vedrørende infusjonshastighet er vist i tabell 4 og 5.

Kronisk lymfatisk leukemi

Tabell 4 Kronisk lymfatisk leukemi: Standard infusjonshastighet ved fravær av IRR/hypersensitivitet og anbefalinger i tilfelle en IRR forekom ved forrige infusjon

Syklus	Behandlingsdag	Infusjonshastighet Infusjonshastigheten kan økes forutsatt at pasienten tolererer det. For håndtering av IRR som forekom under infusjon, henvises til "Håndtering av IRR"
Syklus 1	Dag 1 (100 mg)	Administreres ved 25 mg/time over 4 timer. Infusjonshastigheten skal ikke økes.
	Dag 2 (eller dag 1 uavbrutt) (900 mg)	Dersom ingen IRR oppsto ved forrige infusjon, administrer ved 50 mg/time. Infusjonshastigheten kan økes trinnvis med 50 mg/time hvert 30. minutt til en maksimal hastighet på 400 mg/time. Hvis pasienten opplevde en IRR ved forrige infusjon, start med administrering på 25 mg/time. Infusjonshastigheten kan økes trinnvis med opp til 50 mg/time hvert 30. minutt til en maksimumshastighet på 400 mg/time.
	Dag 8 (1000 mg)	Dersom ingen IRR oppsto ved forrige infusjon når den endelige infusjonshastigheten var 100 mg/time eller raskere, kan infusjonene startes ved en hastighet på 100 mg/time og økes trinnvis med 100 mg/time hvert 30. minutt til maksimalt 400 mg/time.
	Dag 15 (1000 mg)	
Syklus 2-6	Dag 1 (1000 mg)	Hvis pasienten opplevde en IRR ved forrige infusjon, administrer som 50 mg/time. Infusjonshastigheten kan økes trinnvis med 50 mg/time hvert 30. minutt til en maksimumshastighet på 400 mg/time.

Follikulært lymfom (FL)

Tabell 5 Follikulært lymfom: Standard infusjonshastighet ved fravær av IRR/hypersensitivitet og anbefalinger i tilfelle en IRR forekom ved forrige infusjon

Syklus	Behandlingsdag	Infusjonshastighet
Syklus 1	Dag 1 (1000 mg)	Administreres ved 50 mg/time. Infusjonshastigheten kan økes trinnvis med 50 mg/time hvert 30. minutt til maksimalt 400 mg/time.
	Dag 8 (1000 mg)	Dersom ingen IRR eller dersom en IRR grad 1 oppsto ved forrige infusjon når den endelige infusjonshastigheten var 100 mg/time eller raskere, kan infusjonene startes med en hastighet på 100 mg/time og økes trinnvis med 100 mg/time hvert 30. minutt til maksimalt 400 mg/time.
	Dag 15 (1000 mg)	
Syklus 2–6 eller 2-8	Dag 1 (1000 mg)	Hvis pasienten opplevde en IRR av grad 2 eller høyere under forrige infusjon, administrer ved 50 mg/time. Infusjonshastigheten kan økes trinnvis med 50 mg/time hvert 30. minutt til en maksimumshastighet på 400 mg/time.
Vedlikehold	Hver 2. måned i 2 år eller inntil sykdomsprogresjon (avhengig av det som inntreffer først)	

Håndtering av IRR (alle indikasjoner)

Håndtering av IRR kan kreve midlertidig avbrytelse av behandling, reduksjon av infusjonshastigheten, eller seponering av Gazyvaro behandling som beskrevet nedenfor.

- Grad 4 (livstruende): Infusjonen må stoppes og behandlingen må seponeres permanent.
- Grad 3 (alvorlig): Infusjonen må stoppes midlertidig og symptomene behandles. Når symptomene har opphørt kan infusjonen startes opp igjen ved maksimalt halv hastighet i forhold til tidligere hastighet (hastigheten som ble brukt på tidspunktet der IRR inntraff) og, dersom pasienten ikke opplever noen IRR symptomer, kan den trinnvise økningen av infusjonshastigheten gjenopptas ved passende intervaller for behandlingsdosen (se tabell 4 og 5). For KLL-pasienter som får dosen for dag 1 (syklus 1) fordelt på to dager, kan infusjonshastigheten for dag 1 igjen økes opptil 25 mg/time etter 1 time, men skal ikke økes ytterligere. Infusjonen må stoppes og behandlingen må seponeres permanent hvis pasienten opplever et neste tilfelle av en grad 3 IRR.
- Grad 1-2 (mild til moderat): Infusjonshastigheten må reduseres og symptomene behandles. Når symptomene har opphørt kan infusjonen fortsettes og, dersom pasienten ikke opplever noen symptomer på IRR, kan den trinnvise økningen av infusjonshastigheten gjenopptas ved passende intervaller for behandlingsdosen (se tabell 4 og 5). For KLL-pasienter som får dosen for dag 1 (syklus 1) fordelt på to dager, kan infusjonshastigheten for dag 1 igjen økes til opptil 25 mg/time etter 1 time, men skal ikke økes ytterligere.

Bruksanvisning for fortynning

Gazyvaro skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk. Ikke rist hetteglasset.

Ved KLL-syklus 2 – 6 og alle FL-sykluser

Trekk opp 40 ml konsentrat fra hetteglasset og fortynn i polyvinylklorid (PVC)- eller non-PVC polyolefin infusjonsposer som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Kun KLL – syklus 1

For å sikre differensiering av de to infusjonsposene for startdosen på 1000 mg, anbefales det å bruke poser med forskjellige størrelser, for å skille mellom 100 mg-dosen for syklus 1 dag 1 og 900 mg-dosen for syklus 1 dag 1 (uavbrutt) eller dag 2. For å klargjøre de 2 infusjonsposene, trekk opp 40 ml konsentrat fra hetteglasset og fortynn 4 ml i en 100 ml PVC- eller non-PVC polyolefin infusjonspose, og resterende 36 ml i en 250 ml PVC- eller non-PVC polyolefin infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Merk tydelig hver infusjonspose.

Dose av Gazyvaro som skal administreres	Nødvendig mengde av Gazyvaro konsentrat	Størrelse på PVC- eller non-PVC polyolefin infusjonspose
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Ingen uforlikelighet er observert mellom Gazyvaro, i konsentrasjonsområder fra 0,4 mg/ml til 20,0 mg/ml etter fortynning av Gazyvaro med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, og:

- PVC, polyetylen (PE), polypropylen eller polyolefin poser
- PVC, polyuretan (PUR) eller PE infusjonssett
- valgfrie "in-line" filtre med produkt kontaktoverflater av polyetersulfon (PES), en 3-veiskran laget av polykarbonat (PC), og katetre laget av polyeteruretan (PEU).

Ikke bruk andre oppløsningsmidler, som glukose (5 %) oppløsning.

For å unngå overdreven skumdannelse, skal posen vendes forsiktig for å blande oppløsningen. Den fortynnete oppløsningen skal ikke ristes eller fryses.

Legemidler til parenteral bruk skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering.

Kjemisk og fysikalsk stabilitet etter fortynning har blitt demonstrert i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved konsentrasjoner på 0,4 mg/ml til 20 mg/ml i 24 timer ved 2 °C til 8 °C, og deretter i 48 timer (inkludert infusjonstid) ved ≤ 30 °C.

Av mikrobiologiske hensyn skal ferdig tilberedt infusjonsvæske, oppløsning, brukes umiddelbart. Om løsningen ikke benyttes umiddelbart, er oppbevaringstid og –betingelser før bruk brukerens eget ansvar. Dette vil normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynningen er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.