

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gazyvaro 1000 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med 40 ml koncentrat indeholder 1000 mg obinutuzumab svarende til en koncentration før fortynding på 25 mg/ml.

Obinutuzumab er et Type II, humaniseret anti-CD20 monoklonalt antistof i IgG1-subgruppen, udledt ved humanisering af det parentale B-Ly1-museantistof og fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs til let brunlig væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)

Gazyvaro er i kombination med chlorambucil indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) og med co-morbiditet, der gør dem uegnede til fludarabinbaseret behandling i fuld dosis (se pkt. 5.1).

Follikulært lymfom (FL)

Gazyvaro er i kombination med kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro-vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som opnåede respons, indiceret til behandling af patienter med tidligere ubehandlet, fremskreden follikulært lymfom (FL) (se pkt. 5.1).

Gazyvaro er i kombination med bendamustin efterfulgt af Gazyvaro-vedligeholdelsesbehandling indiceret til behandling af patienter med follikulært lymfom, som ikke havde responderet på eller som progredierede under eller op til 6 måneder efter behandling med rituximab eller et behandlingsregime indeholdende rituximab.

4.2 Dosering og administration

Gazyvaro skal administreres under omhyggelig overvågning af en erfaren læge og i et miljø, hvor alle genoplivningsfaciliteter er umiddelbart tilgængelige.

Dosering

Profylakse og præmedicinering for tumorlysesyndrom

Patienter med høj tumorbyrde og/eller højt antal cirkulerende lymfocytter ($>25 \times 10^9/l$) og/eller nedsat nyrefunktion ($CrCl <70$ ml/min) anses for at være i risiko for tumorlysesyndrom og bør have profylaktisk behandling.

Profylakse bør bestå af tilstrækkelig hydrering og administration af uratsænkende middel (fx allopurinol) eller anden passende alternativ behandling, som fx uratoxidase (fx rasburikase), indledt 12–24 timer inden Gazyvaro infusion i henhold til standardpraksis (se pkt. 4.4). Patienten bør fortsætte med at få profylaktisk behandling inden hver efterfølgende infusion, hvis det skønnes nødvendigt.

Profylakse og præmedicinering for infusionsrelaterede reaktioner

Præmedicinering, der gives for at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner, er vist i tabel 1 (se også pkt. 4.4). Præmedicinering med kortikosteroider i den første behandlingsserie anbefales til patienter med follikulært lymfom og er obligatorisk til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (se tabel 1). Præmedicinering ved efterfølgende infusioner og anden præmedicinering skal administreres som beskrevet nedenfor.

Der kan, som et symptom på infusionsrelaterede reaktioner, opstå hypotension under intravenøs infusion af Gazyvaro. Det bør derfor overvejes at standse antihypertensiv behandling i 12 timer inden og under hver infusion af Gazyvaro samt i en time efter administration (se pkt. 4.4).

Tabel 1 Præmedicinering, der skal gives inden infusion af Gazyvaro med henblik på at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi og follikulært lymfom (se pkt. 4.4)

Dag i behandlingsserien	Patienter med behov for præmedicinering	Præmedicinering	Administration
1. serie: 1. dag gælder for kronisk lymfatisk leukæmi og follikulært lymfom	Alle patienter	Intravenøst kortikosteroid ⁴ (obligatorisk for kronisk lymfatisk leukæmi og anbefalet for follikulært lymfom)	Afsluttet mindst 1 time inden infusion af Gazyvaro
		Oralt analgetikum/anti-pyretikum ²	Mindst 30 minutter inden infusion af Gazyvaro
		Antihistamin ³	
1. serie: 2. dag gælder kun for kronisk lymfatisk leukæmi	Alle patienter	Intravenøst kortikosteroid ¹ (obligatorisk)	Afsluttet mindst 1 time inden infusion af Gazyvaro
		Oralt analgetikum/anti-pyretikum ²	Mindst 30 minutter inden infusion af Gazyvaro
		Antihistamin ³	
Alle efterfølgende infusioner gælder for kronisk lymfatisk leukæmi og follikulært lymfom	Patienter uden infusionsrelaterede reaktioner under den forudgående infusion	Oralt analgetikum/anti-pyretikum ²	Mindst 30 minutter inden infusion af Gazyvaro
	Patienter med en infusionsrelateret reaktion (grad 1 eller 2) under den forudgående infusion	Oralt analgetikum/anti-pyretikum ² Antihistamin ³	
	Patienter med grad 3 infusionsrelateret reaktion under forudgående infusion ELLER patienter med lymfocytaltal >25 x 10 ⁹ /l inden næste behandling	Intravenøst kortikosteroid ⁴	Afsluttet mindst 1 time inden infusion af Gazyvaro
		Oralt analgetikum/anti-pyretikum ² Antihistamin ³	Mindst 30 minutter inden infusion af Gazyvaro

¹100 mg prednison/prednisolon, 20 mg dexamethason eller 80 mg methylprednisolon
Hydrocortison må ikke anvendes, da det er vist at være ineffektivt til at reducere hyppigheden af infusionsrelaterede reaktioner.

² fx 1000 mg paracetamol

³ fx 50 mg diphenhydramin

⁴ Hvis et kortikosteroid indeholdende kemoterapi administreres på samme dag som Gazyvaro, kan kortikosteroid administreres som et oral lægemiddel, hvis det bliver administreret mindst 60 minutter før Gazyvaro, i hvilket tilfælde yderligere IV kortikosteroid som præmedicinering ikke er påkrævet.

Dosis

Kronisk lymfatisk leukæmi i kombination med chlorambucil¹

Hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi er den anbefalede dosis af Gazyvaro i kombination med chlorambucil angivet i tabel 2.

Behandlingsserie 1

Den anbefalede dosis af Gazyvaro i kombination med chlorambucil er 1000 mg administreret på 1. og 2. dag (eller fortsat på 1. dag), 8. dag og 15. dag i den første 28-dages behandlingsserie.

Der skal klargøres 2 infusionsposer til infusionen 1. dag og 2. dag (100 mg til 1. dag og 900 mg til 2. dag). Hvis pose nr. 1 administreres uden ændringer i infusionshastighed og uden afbrydelser, kan pose nr. 2 administreres samme dag (dosisforsinkelse ikke nødvendig, ingen gentagelse af præmedicinering) forudsat der er tid, forholdene opfylder kravene og medicinsk overvågning er tilgængelig under hele infusionen. Hvis der er ændringer i infusionshastigheden, eller infusionen afbrydes under de første 100 mg, skal pose nr. 2 administreres den følgende dag.

Behandlingsserie 2 – 6

Den anbefalede dosis af Gazyvaro i kombination med chlorambucil er 1000 mg administreret på 1. dag af hver serie.

Tabel 2 Gazyvaro-dosis, der skal administreres i 6 behandlingsserier, hver af 28 dages varighed hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi

Behandlingsserie	Behandlingsdag	Gazyvaro-dosis
1. serie	1. dag	100 mg
	2. dag (eller 1. dag fortsat)	900 mg
	8. dag	1000 mg
	15. dag	1000 mg
2.- 6. serie	1. dag	1000 mg

¹Se pkt. 5.1 for information om chlorambucil dosis

Varighed af behandling

Seks behandlingsserier, hver af 28 dages varighed.

Forsinkede eller manglende doser

Hvis planlagt behandling med Gazyvaro mangler eller er forsinket, skal dosis administreres så hurtigt som muligt; vent ikke til næste planlagte dosis. Det er vigtigt at overholde de planlagte dosisintervaller for Gazyvaro.

Follikulært lymfom

Hos patienter med follikulært lymfom er den anbefalede dosis af Gazyvaro i kombination med kemoterapi angivet i tabel 3.

Patienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom

Induktionsbehandling (i kombination med kemoterapi²)

Gazyvaro bør administreres med kemoterapi som følger:

- Seks 28-dages behandlingsserier i kombination med bendamustin² eller,

- Seks 21-dages behandlingsserier i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon (CHOP) efterfulgt af 2 yderligere behandlingsserier af Gazyvaro alene eller,
- Otte 21-dages behandlingsserier i kombination med cyclophosphamid, vincristin og prednisolon/prednisolon/methylprednisolon (CVP).

Vedligeholdelsesbehandling

Patienter, der opnår et komplet eller partielt respons på induktionsbehandling med Gazyvaro i kombination med kemoterapi (CHOP, CVP eller bendamustin), skal fortsætte vedligeholdelsesbehandling med Gazyvaro 1000 mg som monoterapi én gang hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression (hvad end, der opstår først).

Patienter med follikulært lymfom, som ikke responderede eller med sygdomsprogression under eller op til 6 måneder efter behandling med rituximab eller en rituximab-indeholdende behandling

Induktionsbehandling (i kombination med bendamustin²)

Gazyvaro bør administreres i seks 28-dages behandlingsserier i kombination med bendamustin².

Vedligeholdelsesbehandling

Patienter, som opnåede et komplet eller partiel respons på induktionsbehandlingen (dvs. de initiale 6 behandlingsserier) med Gazyvaro i kombination med bendamustin eller som har stabil sygdom, skal fortsætte i vedligeholdelsesbehandling med Gazyvaro 1000 mg som monoterapi én gang hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression (hvad end der opstår først).

Tabel 3 Follikulært lymfom: Gazyvaro-dosis, der skal administreres under induktionsbehandling efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling

Behandlingsserie	Behandlingsdag	Gazyvaro-dosis
1. serie	1. dag	1000 mg
	8. dag	1000 mg
	15. dag	1000 mg
2.- 6. serie eller 2. – 8. serie	1. dag	1000 mg
Vedligeholdelsesbehandling	Hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression (hvad end der opstår først)	1000 mg

²Se pkt. 5.1 for information om bendamustin dosis

Behandlingsvarighed

Induktionsbehandling på omkring seks måneder (seks behandlingsserier med Gazyvaro, hver af 28 dages varighed i kombination med bendamustin, eller otte behandlingsserier med Gazyvaro, hver af 21 dages varighed i kombination med CHOP eller CVP) efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling én gang hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression (hvad end, der opstår først).

Forsinkede eller manglende doser

Hvis en planlagt behandling med Gazyvaro mangler skal dosis administreres så hurtigt som muligt, der skal ikke udelades eller ventes til næste planlagte dosis.

Hvis der forekommer toksicitet før 1. behandlingsserie 8. dag eller 1. behandlingsserie 15. dag, og som kræver forsinkelse af behandling, bør disse doser gives efter toksiciteten er forsvundet. I sådanne

tilfælde vil alle efterfølgende besøg og begyndelsen af 2. behandlingsserie blive rykket for at tilpasses forsinkelsen i 1. behandlingsserie.

Under vedligeholdelsesbehandling skal det oprindelige doseringsskema for efterfølgende doser følges.

Dosisjustering under behandlingen (begge indikationer)

Der er ingen anbefalet dosisreduktion af Gazyvaro.

For håndtering af symptomatiske bivirkninger (inklusive infusionsrelaterede reaktioner), se afsnittet nedenfor (håndtering af infusionsrelaterede reaktioner eller pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (creatininclearance [CrCl] 30 - 89 ml/min) (se pkt. 5.2). Sikkerhed og virkning af Gazyvaro hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (CrCl <30 ml/min) er ikke klarlagt (se pkt. 4.8 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Sikkerhed og virkning af Gazyvaro hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke klarlagt. Der findes ingen specifikke dosisanbefalinger.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Gazyvaro hos børn og unge under 18 år gamle er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Gazyvaro skal gives intravenøst. Det skal gives som intravenøs infusion i separat infusionsslange efter fortynding (se pkt. 6.6). Infusioner med Gazyvaro må ikke gives som intravenøs stød- eller bolusdosis.

Se pkt. 6.6 for vejledning i fortynding af Gazyvaro inden brug.

Se tabel 4 og 5 for vejledning vedrørende infusionshastighed.

Tabel 4 Kronisk lymfatisk leukæmi: Standard-infusionshastighed, hvis der ikke ses infusionsrelaterede reaktioner/overfølsomhed, samt anbefalinger i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner opstået under den forudgående infusion

Behandlingsserie	Behandlingsdag	Infusionshastighed Infusionshastigheden kan øges forudsat patienten kan tolerere dette. For håndtering af infusionsrelateret reaktion, der opstår under infusionen, se "Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner".
1. serie	1. dag (100 mg)	Giv 25 mg/time over 4 timer. Infusionshastigheden må ikke øges.
	2. dag (eller 1. dag fortsat) (900 mg)	Hvis ingen infusionsrelateret reaktion opstod under den forudgående infusion, gives 50 mg/time. Infusionshastigheden kan øges i trin af 50 mg/time hver 30. minut til maksimalt 400 mg/time. Hvis patienten har oplevet en infusionsrelateret reaktion i den forudgående infusion, start med administration på 25 mg/time. Infusionshastigheden kan øges i intervaller på op til 50 mg/time hver 30. minut til maksimalt 400 mg/time.
	8. dag (1000 mg)	Hvis ingen infusionsrelateret reaktion opstod under den forudgående infusion, da slut-infusionshastigheden var 100mg/time eller højere, kan infusion startes ved 100 mg/time og øges i trin af 100 mg/time hver 30. minut til maksimalt 400 mg/time.
	15. dag (1000 mg)	
2.-6. serie	1. dag (1000 mg)	Hvis patienten har oplevet en infusionsrelateret reaktion i den forudgående infusion, start med administration på 50 mg/time. Infusionshastigheden kan øges i intervaller på op til 50 mg/time hver 30. minut til maksimalt 400 mg/time.

Tabel 5 Follikulært lymfom: Standard-infusionshastighed, hvis der ikke ses infusionsrelaterede reaktioner/overfølsomhed, samt anbefalinger i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner opstået under den forudgående infusion

Behandlingsserie	Behandlingsdag	Infusionshastighed Infusionshastigheden kan øges forudsat patienten kan tolerere dette. For håndtering af infusionsrelateret reaktion, der opstår under infusionen, se "Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner".
1. serie	1. dag (1000 mg)	Giv 50 mg/time. Infusionshastigheden kan øges i trin af 50 mg/time hver 30. minut til maksimalt 400 mg/time.
	8. dag (1000 mg)	Hvis ingen infusionsrelateret reaktion eller en infusionsrelateret reaktion af grad 1 opstod under den forudgående infusion, da slut-infusionshastighed var 100 mg/time eller højere, kan infusion startes ved 100 mg/time og øges i trin af 100 mg/time hver 30. minut til maksimalt 400 mg/time.
	15. dag (1000 mg)	
2.-6. serie	1. dag (1000 mg)	
Vedligeholdelsesbehandling	Hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression (hvad end, der opstår først)	Hvis patienten har oplevet en infusionsrelateret reaktion af grad 2 eller højere i den forudgående infusion, start med administration på 50 mg/time. Infusionshastigheden kan øges i intervaller på op til 50 mg/time hver 30. minut til maksimalt 400 mg/time.

Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner (begge indikationer)

Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner kan kræve midlertidig afbrydelse, nedsættelse af infusionshastighed eller seponering af Gazyvaro, som beskrevet nedenfor (se også pkt. 4.4).

- Grad 4 (livstruende): Infusionen skal afbrydes og behandlingen permanent seponeres.
- Grad 3 (svær): Infusionen skal midlertidigt afbrydes og symptomerne behandles. Når symptomerne er forsvundet, kan infusionen genoptages ved maksimalt halvdelen af den tidligere infusionshastighed (af den infusionshastighed, der anvendtes på det tidspunkt den infusionsrelaterede reaktion opstod). Hvis patienten ikke har symptomer på infusionsrelaterede reaktioner, kan infusionshastigheden fortsætte med de trinvis øgninger og intervaller, der gælder for denne dosis (se tabel 4 og 5). For patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, som får 1. dags (1. behandlingsserie) dosis over 2 dage, kan infusionshastigheden på 1. dag øges til 25 mg/time efter 1 time, men må ikke øges yderligere. Hvis patienten igen oplever infusionsrelaterede reaktioner af grad 3, skal infusionen afbrydes og behandlingen permanent seponeres.

- Grad 1-2 (mild til moderat): Infusionshastigheden skal reduceres og symptomerne behandles. Når symptomerne er forsvundet, og hvis patienten ikke oplever symptomer på infusionsrelaterede reaktioner, kan infusionshastigheden fortsætte med de trinvis øgninger og intervaller, der gælder for denne dosis (se tabel 4 og 5). For patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, der får 1. dags (behandlingsserie 1) dosis over 2 dage, kan infusionshastigheden øges til 25 mg/time efter 1 time, men må ikke øges yderligere.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Handelsnavnet og batchnummeret på det administrerede præparat skal registreres (eller anføres) tydeligt i patientens journal for at sikre sporbarheden af biologiske lægemidler.

Baseret på en subgruppeanalyse hos patienter med follikulært lymfom, som ikke tidligere var behandlet, er effekten hos patienter med FLIPI score 0-1 (lav risiko) på nuværende tidspunkt ikke fyldestgørende (se pkt. 5.1). Valg af behandling for disse patienter skal grundig overvejes med hensyntagen til den samlede sikkerhedsprofil for Gazyvaro plus kemoterapi samt den enkelte patients specifikke situation.

Infusionsrelaterede reaktioner

De hyppigst observerede bivirkninger hos patienter behandlet med Gazyvaro var infusionsrelaterede reaktioner, der primært opstod under infusionen af de første 1000 mg. Infusionsrelaterede reaktioner kan være relateret til cytokinfrigivelsessyndrom, som også har været rapporteret hos patienter behandlet med Gazyvaro. Hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, der profylaktisk fik kombineret behandling mod infusionsrelaterede reaktioner (tilstrækkeligt kortikosteroid, oralt analgetikum/antihistamin, udeladelse af antihypertensiv medicin om morgenen ved første infusion samt første dosis i 1. behandlingsserie, fordelt over 2 dage), som beskrevet i pkt. 4.2, sås nedsat incidens af infusionsrelaterede reaktioner af alle grader. Forekomst af infusionsrelaterede reaktioner af grad 3-4 (baseret på et relativt lille antal patienter) var ensartet før og efter at tiltagene initieredes. Forebyggende tiltag til reduktion af infusionsrelaterede reaktioner bør initieres (se pkt. 4.2). Forekomst og sværhedsgrad af infusionsrelaterede reaktioner faldt betydeligt efter de første 1000 mg var infunderet, og de fleste patienter oplevede ikke infusionsrelaterede reaktioner under efterfølgende infusioner af Gazyvaro (se pkt. 4.8).

Hos de fleste patienter, uafhængigt af indikationen, var infusionsrelaterede reaktioner lettetil moderate og kunne håndteres ved at nedsætte infusionshastigheden eller midlertidigt afbryde den første infusion, men der er også rapporteret svære og livstruende infusionsrelaterede reaktioner med behov for symptomatisk behandling. Infusionsrelaterede reaktioner kan være svære at skelne klinisk fra immunglobulin E (IgE)-medierede allergiske reaktioner (fx anafylaksi). Patienter med kronisk lymfatisk leukæmi og høj tumorbyrde og/eller højt antalcirkulerende lymfocytter ($>25 \times 10^9/l$) kan have øget risiko for svære infusionsrelaterede reaktioner.

Patienter med nedsat nyrefunktion ($CrCl < 50$ ml/min) og patienter med en en co-morbiditetsscore >6 på CIRIS-skalaen (Cumulative Illness Rating Scale) samt $CrCl < 70$ ml/min har højere risiko for infusionsrelaterede reaktioner, inklusive svære infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.8). For håndtering af infusionsrelaterede reaktioner, se pkt. 4.2 Dosering og administration.

Patienterne må ikke gives yderligere infusioner med Gazyvaro, hvis de oplever:

- akutte, livstruende respirations symptomer
- infusionsrelateret reaktion af grad 4 (dvs. livstruende) eller
- gentagelse af en grad 3 infusionsrelateret reaktion (forlænget/recidiverende) (efter genoptagelse af første infusion eller under en efterfølgende infusion).

Patienter med hjerte- eller lungesygdom skal omhyggeligt overvåges under hele infusionen og i perioden efter infusionen. Der kan forekomme hypotension under intravenøs infusion af Gazyvaro. Afbrudelse af antihypertensiv behandling 12 timer inden og under infusioner med Gazyvaro samt i 1 time efter infusionen bør derfor overvejes. Patienter i akut risiko for hypertensiv krise bør evalueres for fordele og ulemper ved at afbryde deres antihypertensive behandling.

Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner med hurtig (fx anafylaksi) og sen (fx serum-syge) indtræden er rapporteret hos patienter behandlet med Gazyvaro. Det kan klinisk være svært at skelne mellem overfølsomhed og infusionsrelaterede reaktioner. Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme efter tidligere eksponering og meget sjældent ved første infusion. Hvis en overfølsomhedsreaktion mistænkes under eller efter en infusion, skal infusionen afbrydes, og behandlingen permanent seponeres. Patienter med kendt overfølsomhed over for obinutuzumab må ikke behandles (se pkt. 4.3).

Tumorlysesyndrom

Der er rapporteret tumorlysesyndrom med Gazyvaro. Patienter der vurderes at være i risiko for tumorlysesyndrom (fx patienter med høj tumorbyrde og/eller højt antal cirkulerende lymfocytter [$>25 \times 10^9/l$]) og/eller nedsat nyrefunktion ($CrCl <70$ ml/min) bør have profylakse. Profylakse bør bestå af tilstrækkelig hydrering og administration af uratsænkende middel (fx allopurinol) eller anden passende alternativ behandling, som fx uratoxidase (fx rasburikase) indledt 12-24 timer inden infusion af Gazyvaro i henhold til standardpraksis (se pkt. 4.2). Alle patienter, som anses for at være i risiko, bør monitoreres nøje i de første dage af behandlingen med specielt fokus på nyrefunktion samt calcium- og urinsyre værdier. Enhver yderligere vejledning i henhold til standard praksis bør følges. Ved behandling af tumorlysesyndrom korrigeres elektrolytafvigelser, nyrefunktionen og væskebalancen monitoreres og understøttende behandling initieres hvis indiceret, inklusive dialyse.

Neutropeni

Svær og livstruende neutropeni, inklusive febril neutropeni, er rapporteret under behandling med Gazyvaro. Patienter der oplever neutropeni skal overvåges omhyggeligt med jævnlige blodprøver indtil neutropenien forsvinder. Hvis behandling er nødvendig, skal den administreres i overensstemmelse med lokale retningslinjer og administration af granulocytolonistimulerende faktorer (G-CSF) bør overvejes. Ethvert symptom på samtidig infektion skal behandles. Dosisforsinkelse bør overvejes i tilfælde af svær eller livstruende neutropeni. Det anbefales kraftigt, at patienter med svær neutropeni, der varer længere end 1 uge, får antimikrobiel profylakse gennem hele behandlingsperioden, indtil sværhedsgraden er nede på grad 1 eller 2. Antiviral og antimykotisk profylakse bør også overvejes (se pkt. 4.2). Sent indsættende neutropeni (28 dage efter endt behandling) eller forlænget neutropeni (varende mere end 28 dage efter behandlingen er gennemført/afbrudt) kan også forekomme. Patienter med nedsat nyrefunktion ($CrCl <50$ ml/min) har højere risiko for neutropeni (se pkt. 4.8).

Trombocytopeni

Der er set svær og livstruende trombocytopeni, inklusive akut trombocytopeni (opstået inden for 24 timer efter infusionen) ved behandling med Gazyvaro. Patienter med nedsat nyrefunktion ($CrCl <50$ ml/min) har højere risiko for trombocytopeni (se pkt. 4.8). Der er også rapporteret dødelige hæmoragiske bivirkninger under 1. behandlingsserie hos patienter behandlet med Gazyvaro. Der er ikke påvist klar sammenhæng mellem trombocytopeni og hæmoragiske bivirkninger.

Patienterne skal monitoreres tæt for trombocytopeni, særligt i den første behandlingsserie. Der bør jævnligt tages blodprøver, indtil bivirkningen forsvinder, og dosisforsinkelse bør overvejes ved svær eller livstruende trombocytopeni. Transfusion af blodprodukter (dvs. transfusion af blodplader), i overensstemmelse med klinisk praksis, kan overvejes af behandlende læge. Brug af enhver samtidig behandling, der kan forværre trombocytopenirelaterede hændelser, fx trombocythæmmere og antikoagulantia, bør også tages i betragtning, særligt under den første behandlingsserie.

Forværring af hjertesygdom

Der er hos patienter med underliggende hjertesygdom set arytmier (fx atrieflimren og takyarytmier), angina pectoris, akut koronarsyndrom, myokardieinfarkt og hjertesvigt under behandling med Gazyvaro (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger kan opstå som en del af en infusionsrelateret reaktion og kan være dødelige. Patienter med hjertesygdom i anamnesen bør derfor overvåges grundigt. Derudover bør disse patienter hydreres med forsigtighed for at undgå væskeoverskud.

Infektioner

Gazyvaro bør ikke administreres hvis patienten har en aktiv infektion, og der bør udvises forsigtighed når det overvejes at anvende Gazyvaro til patienter med recidiverende og kroniske infektioner i anamnesen. Svære bakterie, svampeinfektioner samt nye eller reaktiverede virale infektioner kan forekomme under og efter behandling med Gazyvaro. Der har været rapporter om dødelige infektioner. Patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, med en co-morbiditetsscore >6 på CIRS-skalaen (Cumulative Illness Rating Scale) samt CrCl <70 ml/min har højere risiko for infektioner, inklusive svære infektioner (se pkt. 4.8). I follikulært lymfom studier blev en høj forekomst af infektioner observeret i alle faser af studierne, herunder opfølgning; med den højeste forekomst af infektioner i vedligeholdelsesfasen. Under opfølgningsfasen er grad 3-5 infektioner observeret mere hos patienter, der fik Gazyvaro plus bendamustin i induktionsfasen.

Reaktivering af hepatitis B

Reaktivering af hepatitis B-virus (HBV), i nogle tilfælde medførende fulminant hepatitis, leversvigt og død, kan forekomme hos patienter behandlet med anti-CD20-antistoffer, inklusive Gazyvaro (se pkt. 4.8). Alle patienter bør screenes for hepatitis B, inden behandling med Gazyvaro påbegyndes. Dette bør som minimum omfatte hepatitis B-overfladeantigen (HBsAg)-status og hepatitis B-kerneantistof (HBcAb)-status. Disse kan, i overensstemmelse med lokale retningslinjer, suppleres med andre relevante markører. Patienter med aktiv hepatitis B bør ikke behandles med Gazyvaro. Patienter med positiv hepatitis B-serologi bør vurderes af en ekspert i leversygdomme, inden behandlingen påbegyndes og bør overvåges og behandles i overensstemmelse med lokal klinisk praksis for at forhindre reaktivering af hepatitis.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Der er rapporteret progressiv multifokal leukoencefalopati hos patienter behandlet med Gazyvaro (se pkt. 4.8). Progressiv multifokal leukoencefalopati-diagnose bør overvejes hos alle patienter med debuterende neurologiske manifestationer eller ændringer i allerede eksisterende neurologiske manifestationer. Symptomer på progressiv multifokal leukoencefalopati er uspecifikke og kan variere afhængigt af, hvilken del af hjernen der rammes. Motoriske symptomer involverende de kortikospinale baner (fx muskelsvaghed, lammelse og sanseforstyrrelser), sensoriske afvigelser, cerebellare symptomer og synsfeltdefekt er almindelige. Symptomer, der anses for kortikale (fx afasi eller visuel-rumlig desorientering) kan forekomme. Evaluering af progressiv multifokal leukoencefalopati inkluderer, men er ikke begrænset til, vurdering af en neurolog, MR (magnetisk resonans)-skanning af hjernen og lumbalpunktur (cerebrospinalvæskeanalyse for John Cunningham virus-DNA). Behandling med Gazyvaro bør afbrydes under udredning af eventuel progressiv multifokal leukoencefalopati og permanent seponeres, hvis progressiv multifokal leukoencefalopati bekræftes. Seponering eller reduktion af samtidig kemoterapi eller immunsuppressiv behandling bør overvejes. Patienten bør henvises til neurolog for udredning og behandling af progressiv multifokal leukoencefalopati.

Immunisering

Sikkerhed ved immunisering med levende eller svækkede virale vacciner efter behandling med Gazyvaro er ikke undersøgt, og vaccination med levende virusvacciner frarådes under behandling og indtil B-celleniveauet er normaliseret.

Obinutuzumab-eksponering in utero og vaccination af spædbørn med levende vacciner

Spædbørn, hvis mødre er behandlet med obinutuzumab under graviditeten, bør på grund af risiko for B-celledepletering monitoreres for dette, og vaccinationer med levende virusvacciner bør udsættes til spædbarnets B-celletal er inden for normalområdet. Sikkerhed ved vaccination og tidspunkt herfor, skal diskuteres med barnets læge (se pkt. 4.6).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier. Der er udført begrænsede sub-studier for lægemiddelinteraktion mellem Gazyvaro og bendamustin, CHOP-kemoterapi, fludarabin, cyclophosphamid (FC-kemoterapi) og chlorambucil. En risiko for interaktioner med andre samtidigt anvendte lægemidler kan ikke udelukkes.

Farmakokinetiske interaktioner

Obinutuzumab er ikke et substrat, en hæmmer eller en induktor af cytokrom P450 (CYP450), uridindiphosphatglucuronyltransferase (UGT)-enzymet og -transportere som P-glykoprotein. Der forventes derfor ingen farmakokinetisk interaktion med lægemidler, der vides at metaboliseres gennem disse enzymesystemer.

Administration sammen med Gazyvaro havde ingen effekt på farmakokinetikken af bendamustin, FC-kemoterapi, chlorambucil eller de enkelte komponenter i CHOP-kemoterapi. Yderligere var der ingen umiddelbare virkninger af bendamustin, FC-kemoterapi, chlorambucil eller CHOP-kemoterapi på Gazyvaros farmakokinetik.

Farmakodynamiske interaktioner

På grund af obinutuzumabs immunsupprimerende effekt frarådes vaccination med levende virusvacciner under behandling og indtil B-celleniveauet er normaliseret (se pkt. 4.4).

Kombinationen af obinutuzumab og chlorambucil, bendamustin, CHOP eller CVP kan øge risikoen for neutropeni (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal anvende sikker prævention under behandling og i 18 måneder efter behandling med Gazyvaro.

Graviditet

Et reproduktionsstudie med cynomolgusaber viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogen virkning, men medførte fuldstændig depletering af B-lymfocytter hos afkommet. Afkommets B-celletal og immunologiske funktion normaliseredes inden for 6 måneder efter fødslen.

Serumkoncentrationen af obinutuzumab hos afkommet svarede til de værdier, der sås hos deres mødre på 28. dagen efter fødslen, hvorimod koncentrationen i mælk på den samme dag var meget lave, hvilket tyder på, at obinutuzumab passerer blod-placenta-barrieren (se pkt. 5.3). Der er ingen data vedrørende brug af obinutuzumab til gravide kvinder. Gazyvaro bør ikke administreres til gravide kvinder med mindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

På grund af produktets farmakologiske egenskaber er B-celledepletering forventelig hos spædbørn, der har været eksponeret under graviditeten. Vaccination med levende virusvacciner bør udsættes hos spædbørn, hvis mødre er behandlet med obinutuzumab under graviditeten indtil spædbarnets B-celletal er inden for normalområdet (se pkt. 4.4).

Amning

Dyrestudier har påvist udskillelse af obinutuzumab i brystmælk (se pkt. 5.3).

Da humant immunglobulin G (IgG) udskilles i modermælk, og risiko for absorption og for at skade spædbarnet er ukendt, bør kvinder frarådes at amme under behandling med Gazyvaro og i 18 måneder efter behandlingen med Gazyvaro er afsluttet (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Der er ikke gennemført specifikke dyrestudier for at evaluere obinutuzumabs effekt på fertilitet. Der er i toksicitetsstudier med gentagne doser til cynomolgusaber ikke set negativ påvirkning af de mandlige eller kvindelige forplantningsorganer (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Gazyvaro påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Infusionsrelaterede reaktioner er meget almindelige under den første infusion af Gazyvaro og patienter, der oplever infusionsrelaterede symptomer bør frarådes at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der beskrives i dette afsnit, er identificeret under induktion, vedligeholdelse og opfølgning for indolent Non-Hodgkin lymfom, herunder follikulært lymfom; behandling og opfølgning af kronisk lymfatisk leukæmi i de 3 pivotale kliniske studier:

- BO21004/CLL11(N=781): Patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi
- BO21223/GALLIUM (N=1390): Patienter med tidligere ubehandlet indolent non-Hodgkin lymfom (86 % af patienterne havde follikulært lymfom)
- GAO4753g/GADOLIN (N=409): Patienter med indolent non-Hodgkin lymfom (81% af patienterne havde follikulært lymfom), som ikke havde responderet på eller som havde progredieret under eller op til 6 måneder efter behandling med rituximab eller et rituximab-indeholdende behandlingsregime.

I disse studier blev Gazyvaro undersøgt i kombination med chlorambucil hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi og med bendamustin, CHOP eller CVP efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling hos patienter med indolent non-Hodgkin lymfom. BO21223/GALLIUM og GAO4753g/GADOLIN studierne rekrutterede patienter med indolent non-Hodgkin lymfom herunder follikulært lymfom. Nedenstående analyse af bivirkninger er derfor blevet udført på hele studiepopulationen (dvs. indolent non-Hodgkin lymfom) for at give den mest omfattende information om sikkerheden.

I tabel 6 opsummeres de bivirkninger i de pivotale studier (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM og GAO4753g/GADOLIN), der forekom med en højere incidens (forskul $\geq 2\%$) sammenlignet med den relevante komparator arm i mindst et pivotalt studie hos:

- patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, der fik Gazyvaro plus chlorambucil, sammenlignet med chlorambucil alene eller rituximab plus chlorambucil (studie BO21004/CLL11)

- patienter med tidligere ubehandlet indolent non-Hodkin lymfom, der fik Gazyvaro plus kemoterapi (bendamustin, CHOP, CVP) efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der opnåede et respons, sammenlignet med rituximab plus kemoterapi efterfulgt af rituximab vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der opnåede et respons (studie BO21223/GALLIUM)
- patienter med indolent non-Hodkin lymfom, som ikke havde responderet på eller som havde progredieret under eller op til 6 måneder efter behandling med rituximab eller et rituximab-indeholdende behandlingsregime, der fik Gazyvaro plus bendamustin, efterfulgt af Gazyvaro som vedligeholdelsesbehandling hos nogle patienter, sammenlignet med bendamustin alene (studie GAO4753g/GADOLIN)

Incidenserne præsenteret i tabel 6 (alle grader og grad 3-5) er de højeste incidenser af den specifikke bivirkning rapporteret fra hvilket som helst af de tre studier.

Hypigheder defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$). Bivirkningerne præsenteres inden for hver gruppe efter alvorlighedsgrad i faldende rækkefølge.

Oversigt over bivirkninger

Tabel 6 Oversigt over bivirkninger indberettet med højere incidens (forskul $\geq 2\%$ versus komparator armen) hos patienter[#], der fik Gazyvaro plus kemoterapi*

Systemorganklasse Hypighed	Alle grader Gazyvaro + kemoterapi* (kronisk lymfatisk leukæmi, indolent non-Hodkin lymfom) efterfulgt af Gazyvaro- vedligeholdelsesbehandling (indolent non-Hodkin lymfom)	Grad 3-5[†] Gazyvaro + kemoterapi* (kronisk lymfatisk leukæmi, indolent non-Hodkin lymfom)efterfulgt af Gazyvaro- vedligeholdelsesbehandling (indolent non-Hodkin lymfom)
Infektioner og parasitære sygdomme		
Meget almindelig	Øvre luftvejsinfektion, sinusitis [§] , urinvejsinfektion, lungebetændelse [§] , herpes zoster [§] , nasofaryngitis	
Almindelig	Oral herpes, rinitis, faryngitis, lungeinfektion, influenza,	Urinvejsinfektion, lungebetændelse, lungeinfektion, øvre luftvejsinfektion, sinusitis, herpes zoster
Ikke almindelig		Nasofaryngitis, rinitis, influenza, oral herpes
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		
Almindelig	Planocellulært carcinom i huden, basalcellekarcinom	Planocellulært carcinom i huden, basalcellekarcimon
Blod og lymfesystem		
Meget almindelig	Neutropeni [§] , trombocytopeni, anæmi, leukopeni	Neutropeni, trombocytopeni
Almindelig	Febril neutropeni	Anæmi, leukopeni, febril neutropeni
Metabolisme og ernæring		
Almindelig	Tumorlysesyndrom, hyperuricæmi, hypokaliæmi	Tumorlysesyndrom, hypokaliæmi

Systemorganklasse Hyppighed	Alle grader Gazyvaro + kemoterapi* (kronisk lymfatisk leukæmi, indolent non-Hodgkin lymfom) efterfulgt af Gazyvaro- vedligeholdelsesbehandling (indolent non-Hodgkin lymfom)	Grad 3-5[†] Gazyvaro + kemoterapi* (kronisk lymfatisk leukæmi, indolent non-Hodgkin lymfom)efterfulgt af Gazyvaro- vedligeholdelsesbehandling (indolent non-Hodgkin lymfom)
Ikke almindelig		Hyperuricæmi
Psykiske forstyrrelser		
Meget almindelig	Søvnløshed	
Almindelig	Depression, angst	
Ikke almindelig		Søvnløshed, depression, angst
Nervesystemet		
Meget almindelig	Hovedpine	
Ikke almindelig		Hovedpine
Hjerte		
Almindelig	Atrieflimren	Atrieflimren
Vaskulære sygdomme		
Almindelig	Hypertension	Hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum		
Meget almindelig	Hoste [§]	
Almindelig	Nasal kongestion, rhinore orofaryngeal smerte	
Ikke almindelig		Hoste, orofaryngeal smerte
Mave-tarm-kanalen		
Meget almindelig	Diarré, forstoppelse [§]	
Almindelig	Dyspepsi, hæmorider	Diarré
Ikke almindelig		Forstoppelse, hæmorider
Hud og subkutane væv		
Meget almindelig	Alopeci, kløe	
Almindelig	Eksem	
Ikke almindelig		Kløe
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Meget almindelig	Artralgi, rygmerter, ekstremitetssmerter	
Almindelig	Muskuloskeletale brystsmerter, , knoglesmerter	Ekstremitetssmerter
Ikke almindelig		Artralgi, rygmerter, muskuloskeletale brystsmerter, knoglesmerter
Nyre og urinveje		
Almindelige	Dysuri, urininkontinens	
Ikke almindelig		Dysuri, urininkontinens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Meget almindelig	Pyreksi, asteni, træthed	
Almindelig	Brystsmerter	Pyreksi, asteni, træthed
Ikke almindelig		Brystsmerter
Undersøgelser		
Almindelig	Fald i leukocytter, fald i neutrofilocytter, vægtøgning	Fald i leukocytter, fald i neutrofilocytter

Systemorganklasse Hyppighed	Alle grader Gazyvaro + kemoterapi* (kronisk lymfatisk leukæmi, indolent non-Hodgkin lymfom) efterfulgt af Gazyvaro- vedligeholdelsesbehandling (indolent non-Hodgkin lymfom)	Grad 3-5[†] Gazyvaro + kemoterapi* (kronisk lymfatisk leukæmi, indolent non-Hodgkin lymfom) efterfulgt af Gazyvaro- vedligeholdelsesbehandling (indolent non-Hodgkin lymfom)
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		
Meget almindelig	Infusionsrelaterede reaktioner	Infusionsrelaterede reaktioner

Med en højere incidens (en forskel på $\geq 2\%$ mellem behandlingsarmene). Kun den højeste observerede frekvens i de kliniske forsøg er rapportet (baseret på studie BO21004/ tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi, BO21223/tidligere ubehandlet fremskreden indolent non-Hodgkin lymfom og GAO4753g/rituximab refraktær indolent non-Hodgkin lymfom).

[†] der er ikke set forskelle på $\geq 2\%$ i forekomst af bivirkning af grad 5 mellem behandlingsarmene

* Kemoterapi: chlorambucil i kronisk lymfatisk leukæmi; bendamustin, CHOP, CVP i indolent non-Hodgkin lymfom herunder follikulært lymfom

[§] Også observeret under vedligeholdelsesbehandlingen med mindst 2 % højere incidens i Gazyvaro-armen (BO21223)

I studie GAO4753g/GADOLIN fik patienterne i bendamustin-armen kun 6 måneder med induktionsbehandling, hvorimod patienterne i Gazyvaro plus bendamustin-armen fortsatte med Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling efter induktionsperioden.

I vedligeholdelsesperioden i studie GAO4753g/GADOLIN var de hyppigste bivirkninger hoste (20%), neutropeni (13%), øvre luftvejsinfektioner (12%), sinusitis (10%), diarré (10%), bronkitis (10%), kvalme (9%), træthed (9%), infusionsrelaterede reaktioner (8%), urinvejsinfektioner (7%), nasofaryngitis (7%), pyreksi (5%), artralgi (6%), opkastning (6%), udslæt (6%), lungebetændelse (5%), dyspnø (5%), og ekstremitetssmerter (5%). De hyppigste grad 3-5 bivirkninger var neutropeni (10%), febril neutropeni (2%) samt anæmi, trombocytopeni, lungebetændelse, sepsis, øvre luftvejsinfektioner og urinvejsinfektioner (alle på 1%).

Bivirkningsprofilen hos patienter med follikulært lymfom var i overensstemmelse med bivirkningsprofilen hos den samlede population med indolent non-Hodgkin lymfom i begge studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Incidenserne præsenteret i de følgende afsnit, hvis der henvises til indolent non-Hodgkin lymfom er den højeste incidens af den specifikke bivirkning rapporteret fra et af de 2 pivotale studier (BO21223/GALLIUM, GAO4753g / GADOLIN).

Infusionsrelaterede reaktioner

De hyppigst indrapporterede symptomer ($\geq 5\%$) associeret med en infusionsrelateret reaktion var kvalme, opkastning, diarré, hovedpine, svimmelhed, træthed, kulderystelser, pyreksi, hypotension, ansigtsrødme, hypertension, takykardi, dyspnø og ubehag i brystet. Der er også rapporteret respirations symptomer som bronkospasme, irritation i svælg og hals, stridor, larynxødem og kardielle symptomer som atrieflimren (se pkt. 4.4).

Kronisk lymfatisk leukæmi

Incidensen af infusionsrelaterede reaktioner var højere i Gazyvaro plus chlorambucil-armen end i rituximab plus chlorambucil-armen. Incidensen af infusionsrelaterede reaktioner var 66% ved infusionen af de første 1000 mg Gazyvaro (20% af patienterne oplevede en infusionsrelateret reaktion af grad 3-4). Ialt oplevede 7% af patienterne en infusionsrelateret reaktion, der medførte seponering af Gazyvaro. Incidensen af infusionsrelaterede reaktioner ved efterfølgende infusioner var 3% ved infusion af 2. dosis på 1000 mg og herefter 1%. Der er ikke indberettet infusionsrelaterede reaktioner af grad 3-5 efter den første infusion af 1000 mg i 1. behandlingsserie.

Hos patienter, som profylaktisk fik den anbefaledebehandling mod infusionsrelaterede reaktioner, som beskrevet i pkt. 4.2, blev der observeret en lavere incidens af infusionsrelaterede reaktioner af alle grader. Forekomsten af grad 3-4 infusionsrelaterede reaktioner (som forekom hos relativt få patienter) var den samme, før og efter tiltagene for at dæmpe infusionsrelaterede reaktioner blev indført.

Indolent non-Hodgkin lymfom inklusive follikulært lymfom

Infusionsrelaterede reaktioner af grad 3-4 forekom hos 12 % af patienterne. I 1. behandlingsserie var den overordnede incidens af infusionsrelaterede reaktioner højere hos patienter, der fik Gazyvaro plus kemoterapi sammenlignet med patienter i komparator armen. Hos patienter, der fik Gazyvaro plus kemoterapi, var incidensen af infusionsrelaterede reaktioner højst på 1. behandlingsdag og faldt gradvist med efterfølgende infusioner. Denne faldende tendens fortsatte under vedligeholdelsesbehandlingen med Gazyvaro alene. Efter 1. behandlingsserie var incidensen af infusionsrelaterede reaktioner i efterfølgende infusioner sammenlignelige mellem Gazyvaro og de relevante komparator-arme. Samlet oplevede 4% af patienterne en infusionsrelateret reaktion som medførte seponering af Gazyvaro.

Neutropeni og infektioner

Kronisk lymfatisk leukæmi

Incidensen af neutropeni var højere i Gazyvaro plus chlorambucil-armen (41%) end i rituximab plus chlorambucil-armen. Neutropenien forsvandt spontant eller ved hjælp af granulocytolonistimulerende faktorer. Incidensen af infektion var 38% i Gazyvaro plus chlorambucil-armen og 37% i rituximab plus chlorambucil-armen (bivirkninger af grad 3-5 indberettet for henholdsvis 12% og 14%, og dødelige bivirkninger for <1% i begge behandlingsarme). Der er også indberettet tilfælde af forlænget neutropeni (2% i Gazyvaro plus chlorambucil-armen og 4% i rituximab plus chlorambucil-armen) og sent forekommende neutropeni (16% i Gazyvaro plus chlorambucil-arm og 12% i rituximab plus chlorambucil-armen) (se pkt. 4.4).

Indolent non-Hodgkin lymfom inklusive follikulært lymfom

I Gazyvaro plus kemoterapi-armen var incidensen af grad 1-4 neutropeni (50 %) højere i forhold til komparator-armen, med en øget risiko under induktionsperioden. Incidensen af forlænget neutropeni og sent opstået neutropeni var hhv. 3 % og 8 %. Incidensen af infektioner var 81 % i Gazyvaro plus kemoterapi-armen (grad 3-5 reaktioner blev rapporteret hos hhv. 22% af patienterne og dødelige reaktioner blev rapporteret hos 3% af patienterne. Patienter, som fik G-CSF-profylakse havde en lavere incidens af grad 3-5 infektioner (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni og hæmorrhagiske bivirkninger

Kronisk lymfatisk leukæmi

Incidensen af trombocytopeni var højere i Gazyvaro plus chlorambucil-armen sammenlignet med rituximab plus chlorambucil-armen (16 % versus 7 %), særligt i den første behandlingsserie. Fire procent af patienterne behandlet med Gazyvaro plus chlorambucil oplevede akut trombocytopeni (forekom inden for 24 timer efter infusion af Gazyvaro) (se pkt. 4.4). Den totale incidens af hæmorrhagiske bivirkninger i Gazyvaro-armen svarede til den i rituximab-armen. Antallet af dødelige hæmorrhagiske bivirkninger balancerede behandlingsgrupperne imellem, dog rapporteredes alle bivirkninger i Gazyvaro-armen i 1. behandlingsserie. Der var ikke rapporteret trombocytopeni af grad 5. Der er ikke etableret klar sammenhæng mellem trombocytopeni og hæmorrhagiske bivirkninger.

Indolent non-Hodgkin lymfom inklusive follikulært lymfom

Incidensen af trombocytopeni var 15 %. Trombocytopeni forekom hyppigere i 1. behandlingsserie i Gazyvaro plus kemoterapi-armen. Trombocytopeni, der opstod under eller 24 timer efter endt infusion (akut trombocytopeni) blev observeret hyppigere hos patienter i Gazyvaro plus kemoterapi-armen end i komparator-armen. Incidensen af hæmorrhagiske bivirkninger var ens på tværs af alle behandlingsarme. Hæmorrhagiske bivirkninger og grad 3-5 hæmorrhagiske bivirkninger forekom hos hhv. 12 % og 4 % af patienterne. Mens fatale hæmorrhagiske bivirkninger forekom hos mindre end 1 % af patienterne; forekom ingen af de fatale bivirkninger under 1. behandlingsserie.

Særlige populationer

Ældre patienter

Kronisk lymfatisk leukæmi

I det pivotale studie, BO21004/CLL11 var 46% (156 ud af 336) af patienterne med kronisk lymfatisk leukæmi, der blev behandlet med Gazyvaro plus chlorambucil 75 år eller derover (medianalder var 74 år). Disse patienter oplevede flere alvorlige bivirkninger og bivirkninger medførende død end patienter <75 år.

Indolent non-Hodgkin lymfom inklusive follikulært lymfom

I de pivotale studier (BO21223/GALLIUM og GAO4753g/GADOLIN) med indolent non-Hodgkin lymfom oplevede patienter, som var 65 år eller derover mere alvorlige bivirkninger og bivirkninger medførende seponering eller død end patienter <65 år.

Nedsat nyrefunktion

Kronisk lymfatisk leukæmi

I det pivotale BO21004/CLL11-studie havde 27% (90 ud af 336) af patienterne behandlet med Gazyvaro plus chlorambucil moderat nedsat nyrefunktion (CrCl <50 ml/min). Disse patienter oplevede flere alvorlige bivirkninger og bivirkninger medførende død end patienter med CrCl ≥50 ml/min (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Patienter med CrCl <30 ml/min blev ekskluderet fra studiet (se pkt. 5.1).

Indolent non-Hodgkin lymfom inklusive follikulært lymfom

I de pivotale studier (BO21223/GALLIUM og GAO4753g/GADOLIN) med indolent non-Hodgkin lymfom, havde hhv. 5 % (35 ud af 698) og 7 % (14 ud af 204) af patienterne, der blev behandlet med Gazyvaro, moderat nedsat nyrefunktion (CrCl <50 ml/min). Disse patienter oplevede flere alvorlige bivirkninger, grad 3 til 5 bivirkninger og bivirkninger som førte til seponering (kun patienter i BO21223) end patienter med CrCl ≥ 50 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2). Patienter med CrCl <40 ml/min blev ekskluderet fra studierne (se pkt. 5.1).

Yderligere erfaringer vedrørende sikkerhed fra kliniske studier

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Der er indberettet progressiv multifokal leukoencefalopati hos patienter behandlet med Gazyvaro (se pkt. 4.4).

Reaktivering af hepatitis B

Der er indberettet tilfælde af reaktivering af hepatitis B hos patienter behandlet med Gazyvaro (se pkt. 4.4).

Perforation af mave-tarmkanalen

Der er indberettet tilfælde af gastrointestinal perforation hos patienter behandlet med Gazyvaro, hovedsageligt hos patienter med indolent non-Hodgkin lymfom. I de pivotale studier med indolent non-Hodgkin lymfom oplevede op til 1 % af patienterne gastrointestinal perforation.

Forværring af eksisterende hjertesygdom

Der er set tilfælde af arytmier (fx atrieflimren og takyarytmi), angina pectoris, akut koronarsyndrom, myokardieinfarkt og hjertesvigt ved behandling med Gazyvaro (se pkt. 4.4). Sådanne bivirkninger kan forekomme som en del af en infusionsrelateret reaktion og kan være fatale.

Laboratorieafgivelser

Der er set forbigående stigninger i levertal (aspartataminotransferase [ASAT], alaninaminotransferase [ALAT], alkalisk fosfatase) kort efter første infusion af Gazyvaro.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosis fra kliniske studier i mennesker. Der er i kliniske studier med Gazyvaro givet doser fra 50 mg til og med 2000 mg per infusion. Incidens og intensitet af bivirkninger indberettet i disse studier syntes ikke at være dosisafhængige.

Ved overdosering, bør infusionen straks afbrydes eller reduceres, og patienten overvåges nøje. Der bør overvejes om der er behov for jævnlig monitorering af blodværdier og for øget infektionsrisiko mens patienter er B-celle-depleterede.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC15

Virkningsmekanisme

Obinutuzumab er et rekombinant monoklonalt, humaniseret og glycoengineered Type II anti-CD20-antistof af IgG1-isotypen. Det er specifikt målrettet mod det ekstracellulære loop i CD20-transmembran-antigenet på overfladen af non-maligne og maligne præ-B- og modne B-lymfocytter, men ikke mod hæmatopoietiske stamceller, pro-B-celler, normale plasmaceller eller andet normalt væv. Glycoengineering af Fc-delen af obinutuzumab giver højere affinitet for FcγRIII-receptorerne på immune effektorceller som naturlige dræberceller, makrofager og monocytter sammenlignet med non-glycoengineered antistoffer.

I ikke-kliniske studier inducerer obinutuzumab direkte celledød og medierer antistofafhængig, cellulær cytotoxicitet og antistofafhængig cellulær fagocytose ved rekruttering af FcγRIII-positive immuneffektor-celler. Derudover medierer obinutuzumab *in-vivo* en mild grad af komplementafhængig cytotoxicitet. Obinutuzumab, et Type II-antistof, sammenlignet med Type I antistoffer i ækvivalent dosis, er karakteriseret ved øget induktion af direkte celledød med samtidig reduktion af komplementafhængig cytotoxicitet. Obinutuzumab, som er glycoengineered antistof, er karakteriseret ved forstærket antistofafhængig cellulær cytotoxicitet og fagocytose sammenlignet med de non-glycoengineered antistoffer i ækvivalent dosis. I dyremodeller medierer obinutuzumab potent B-celle-depletering og antitumor-effekt.

I det pivotale kliniske studie hos patienter med CLL (BO21004/CLL11), blev 91% (40 ud af 44) af de evaluerbare patienter behandlet med Gazyvaro B-celle-depleterede (defineret som CD19+ B-celletal $<0,07 \times 10^9/l$) i slutningen af behandlingsperioden og forblev depleterede igennem de første 6 måneder af opfølgingsperioden. Genopretning af B-celle værdier sås inden for 12-18 måneders opfølgning hos 35% (14 ud af 40) af patienterne uden progressiv sygdom og 13% (5 ud af 40) af patienterne med progressiv sygdom.

I det pivotale kliniske studie hos patienter med indolent non-Hodgkin lymfom (GAO4753/GADOLIN), var 97 % (171 ud af 176) af de evaluérbare patienter behandlet med Gazyvaro B-celle-depleterede i slutningen af behandlingsperioden, og 97 % (61 ud af 63) forblev depleterede i mere end 6 måneder fra den sidste dosis. Genopretning af B-celle værdier sås inden for 12-18 måneders opfølgning hos 11 % (5 ud af 46) af de evaluérbare patienter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kronisk lymfatisk leukæmi

Der er gennemført et fase III, internationalt klinisk multicenterstudie, ublindat, randomiseret, tre-armet, 2 stadier (BO21004/CLL11) for at undersøge virkning og sikkerhed af Gazyvaro plus chlorambucil (GC1b) sammenlignet med rituximab plus chlorambucil (RC1b) eller chlorambucil alene (C1b). Studiet inkluderede patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med co-morbiditet.

Patienterne skulle inden inklusion have verificeret CD20+ CLL samt opfylde én eller begge af følgende mål for andre samtidige sygdomme: en co-morbiditetsscore (CIRS) på mere end 6 eller nedsat nyrefunktion svarende til CrCl <70 ml/min. Patienter med nedsat leverfunktion (grad 3 ved NCI's definition (ASAT/ALAT >5 x øvre grænseværdi i >2 uger; bilirubin >3 x øvre grænseværdi) og nedsat nyrefunktion (CrCl <30 ml/min) kunne ikke deltage i studiet. Patienter med nedsat funktion af ét eller flere individuelle organer svarende til en score på 4 vurderet ved CIRS, undtagen øjne, øre, næse, hals og svælg, kunne heller ikke deltage i studiet.

Ialt 781 patienter randomiseredes i forholdet 2:2:1 til behandling med Gazyvaro plus chlorambucil, rituximab plus chlorambucil og chlorambucil alene. Stadie 1a sammenlignede Gazyvaro plus chlorambucil med chlorambucil alene hos 356 patienter, og stadie 2 sammenlignede Gazyvaro plus chlorambucil med rituximab plus chlorambucil hos 663 patienter.

De fleste patienter fik Gazyvaro intravenøst med en initial dosis på 1000 mg, administreret på 1. dag, 8. dag og 15. dag i den første behandlingsserie. For at mindske forekomsten af infusionsrelaterede reaktioner hos patienterne, udarbejdedes en ændring til protokollen, og 140 patienter fik herefter den første Gazyvaro-dosis over 2 dage (1. dag [100 mg] og 2. dag [900 mg]) (se pkt. 4.2 og 4.4). I de efterfølgende behandlingsserier (2.-6. serie) fik patienterne Gazyvaro 1000 mg på 1. dag. Chlorambucil blev givet oralt, 0,5 mg/kg kropsvægt, på 1. dag og 15. dag i alle behandlingsserierne (1-6).

Demografiske data og *baseline*-karakteristika var ligeligt fordelt mellem behandlingsarmene. De fleste patienter var kaukasere (95%) og mænd (61%). Medianalder var 73 år; 44% var 75 år eller ældre. Ved *baseline* havde 22% af patienterne Binet stadie A, 42% havde Binet stadie B og 36% havde Binet stadie C.

Medianværdien for co-morbiditetsscore var 8, og 76% af de inkluderede patienter havde en co-morbiditetsscore over 6. Median-CrCl var 62 ml/min, og 66% af alle patienterne havde en CrCl <70 ml/min. 42% af patienterne havde både en CrCl <70 ml/min og en co-morbiditetsscore over 6. 34% af patienterne blev inkluderet på co-morbiditetsscore alene, og 23% af patienterne havde kun nedsat nyrefunktion.

De hyppigst indberettede andre samtidige sygdomme (med en *cut-off* på 30% eller derover) i MedDRA-systemet var: Vaskulære sygdomme (73%), hjertesygdomme (46%), sygdomme i mave-tarm-kanalen (38%), stofskifte- og ernærings sygdomme (40%), sygdomme i nyrer og urinveje (38%), sygdomme i knogler, led, muskler og bindevæv (33%).

Effektresultaterne hos patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi er opsummeret i tabel 7. Kaplan-Meier kurver for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse er vist i figur 1-4.

Tabel 7 Resumé af effektresultater i studie BO21004/CLL11

	Stadie 1a		Stadie 2	
	Chlorambucil N118	Gazyvaro + Chlorambucil N=238	Rituximab + Chlorambucil N=330	Gazyvaro + Chlorambucil N=333
	22,8 måneders median- observationstid ^g		18,7 måneders median- observationstid ^g	
Primært endepunkt				
Investigator-vurderet progressionsfri overlevelse^a				
Antal (%) patienter med hændelse	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Median tid til hændelse (måneder)	11,1	26,7	15,2	26,7
<i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p-værdi (stratificeret log-rank test ^b)	<0,0001		<0,0001	
Vigtigste sekundære endepunkter				
Uafhængig komité-vurderet progressionfri overlevelse^a				
Antal (%) patienter med hændelse	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Median tid til hændelse (måneder)	11,2	27,2	14,9	26,7
<i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p-værdi (stratificeret log-rank test ^b)	<0,0001		<0,0001	
Responstrate ved behandlingsafslutning				
Antal patienter inkluderet 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%)
Forskel i responstrate, (95% konfidensinterval)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p-værdi (Chi-i anden-test)	<0,0001		0,0001	
Antal patienter med fuldstændigt respons ^c (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
Molekylær remission ved behandlingsafslutning				
Antal patienter inkluderet 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%)
Forskel i MRD-forekomst, (95% KI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
Hændelsesfri overlevelse				
Antal (%) patienter med hændelse	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Mediantid til hændelse (måneder)	10,8	26,1	14,3	26,1
<i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p-værdi (stratificeret log-rank test ^b)	<0,0001		<0,0001	

	Stadie 1a		Stadie 2	
	Chlorambucil N118	Gazyvaro + Chlorambucil N=238	Rituximab + Chlorambucil N=330	Gazyvaro + Chlorambucil N=333
	22,8 måneders median- observationstid ^g		18,7 måneders median- observationstid ^g	
Tid til ny anti-leukæmisk behandling				
Antal (%) patienter med hændelse	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Median tid til hændelse (måneder)	14,8	NR	30,8	NR
<i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p-værdi (stratificeret log-rank test ^b)	<0,0001		<0,0018	
Samlet overlevelse				
Antal (%) patienter med hændelse	57 (48,3%)	93 (39,1%)	147 (44,5%)	121 (36,3%)
Mediantid til hændelse (måneder)	66,7	NR	73,1	NR
<i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
p-værdi (stratificeret log-rank test ^b)	0,0196		0,0245	

MRD: Minimal restsygdom, NR: Ikke nået

^a Defineret som tid fra randomisering til første tegn på progression, recidiv eller død af alle årsager, vurderet af investigator

^b Stratificeret ved Binet-stadie ved *baseline*

^c Inkluderer 11 patienter i GClb-armen med fuldstændigt respons med ufuldstændig knoglemarvsremission

^d Blod- og knoglemarv tilsammen

^e MRD-negativitet defineres som et resultat under 0,0001

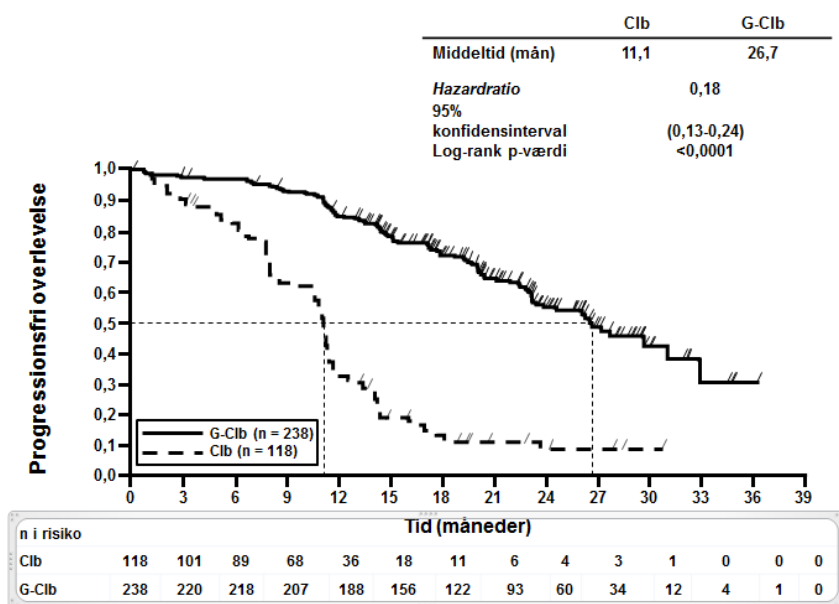
^f Inkluderer MRD-positive patienter og patienter, der har oplevet progression eller er døde inden behandlingen er afsluttet

^g Median observationstid for samlet overlevelse svarer til 62,5 måneders median observationstid i studie 1a og til 59,4 måneders median observationstid i studie 2

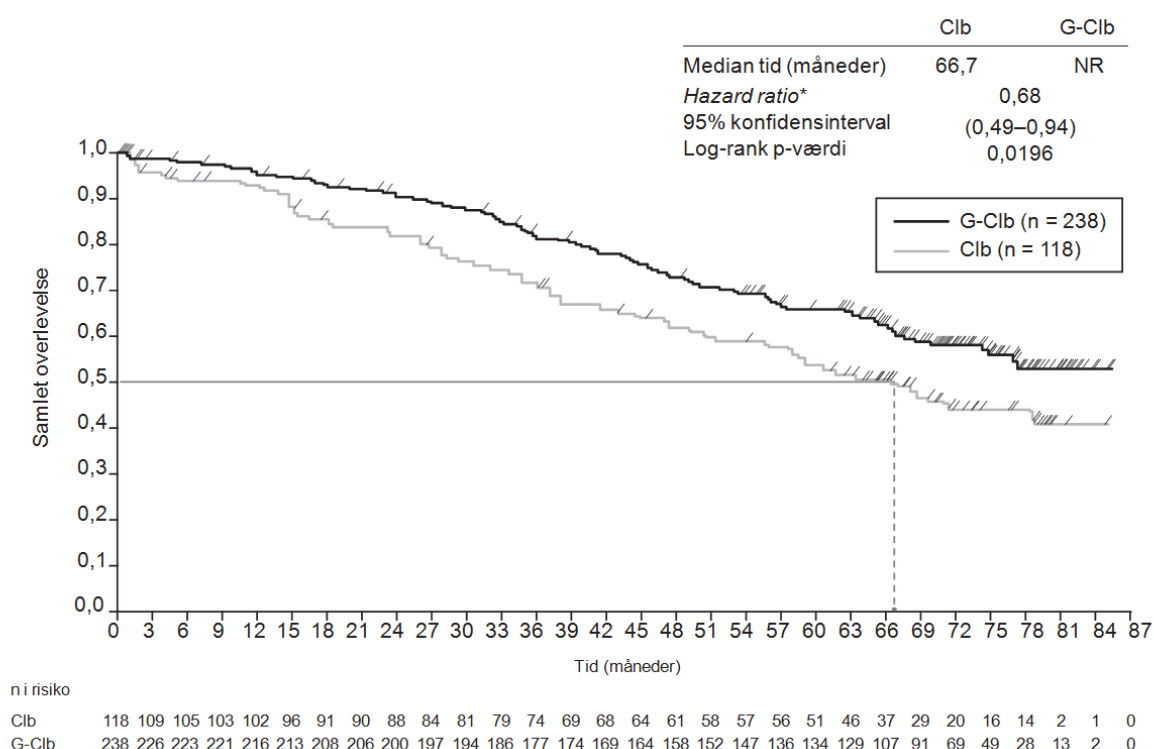
Resultater fra subgruppeanalyser

Resultater fra progressionsfri overlevelse-subgruppeanalysen (dvs. køn, alder, Binet-stadie, CrCl, CIRS-score, beta2-mikroglobulin, IGVH-status, kromosomforandringer, lymfocytaltal ved *baseline*) var i overensstemmelse med resultaterne fra den overordnede ITT-population (*Intent-to-Treat*). Risiko for sygdomsprogression eller død var (alle subgrupper) reduceret i gruppen, der fik Gazyvaro plus chlorambucil (GClb) sammenlignet med gruppen, der fik rituximab plus chlorambucil (RClb) og gruppen, der kun fik chlorambucil (Clb) undtagen i den subgruppe af patienter med deletion 17p. I den lille subgruppe af patienter med deletion 17p sås kun positiv tendens sammenlignet med Clb (HR=0,42, p=0,0892)). Der var ingen fordele observeret sammenlignet med RClb. I subgrupperne spændte reduktionen af risiko for sygdomsprogression eller død fra 92% til 58% for GClb versus Clb og fra 72% til 29% for GClb versus RClb

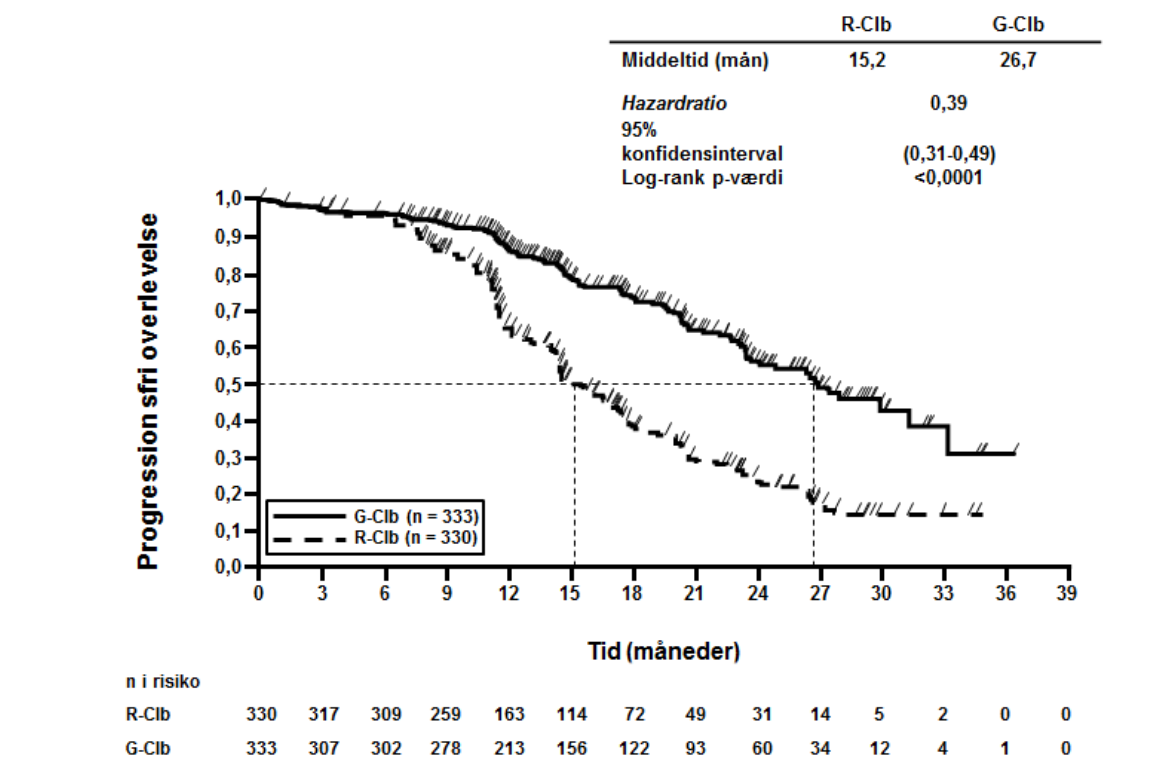
Figur 1. Kaplan-Meier-kerne over investigator-vurderet progressionsfri overlevelse fra stadie 1a hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (studie BO21004/CLL11)



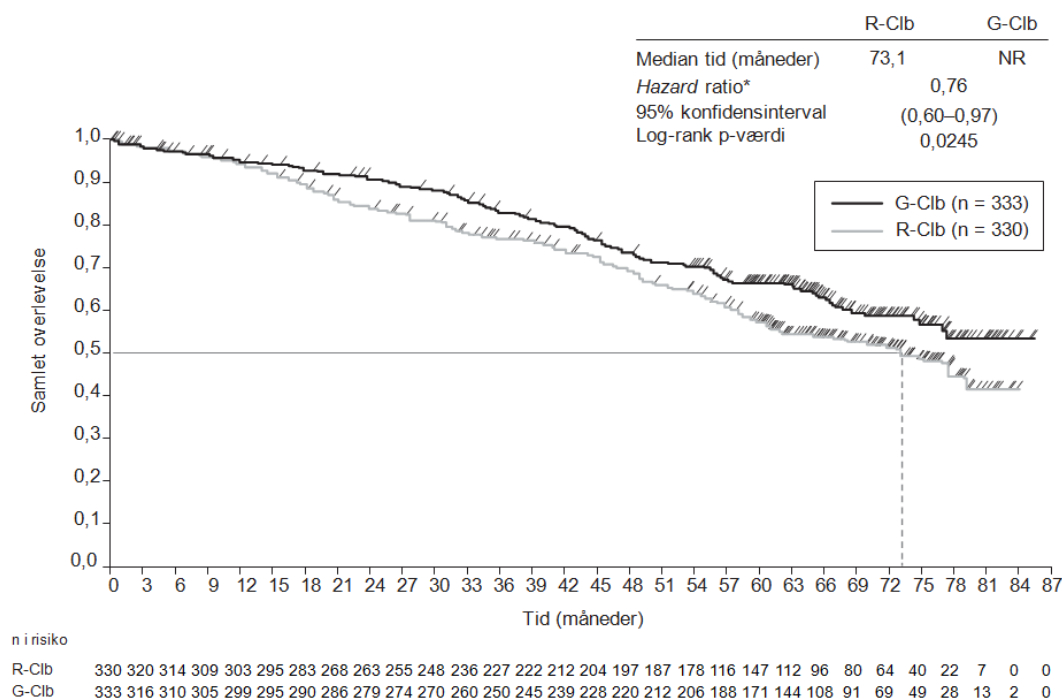
Figur 2. Kaplan-Meier-kerne over samlet overlevelse fra stadie 1a hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (studie BO21004/CLL11)



Figur 3. Kaplan-Meier-kurve over investigator-vurderet progressionsfri overlevelse fra stadie 2 hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (studie BO21004/CLL11)



Figur 4. Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse fra stadie 2 hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (studie BO21004/CLL11)



NR, ikke nået
 * Stratificeret efter Binet stadie ved *baseline*

Livskvalitet

I QLQC30- og QLQ-CLL-16-spørgeskemaerne, der blev udfyldt i behandlingsperioden, sås ingen betydelige forskelle i nogen af underkategorierne. Data fra opfølgingsperioden, især for den gruppe der kun fik chlorambucil, er begrænset. Der er dog til dato ikke observeret tydelige forskelle i livskvalitet i opfølgingsperioden.

Vurderinger af helbredsrelateret livskvalitet, særligt af træthed i behandlingsperioden, har ikke vist statistisk signifikante forskelle. Dette tyder på, at tillæg af Gazyvaro til chlorambucil ikke øger patienternes oplevelse af træthed.

Follikulært lymfom

Tidligere ubehandlet follikulært lymfom (studie BO21223/GALLIUM)

I et open-label, multicenter, randomiseret fase III klinisk studie (BO21223/GALLIUM), blev 1202 patienter med tidligere ubehandlet grad 1-3a fremskreden (stadie II bulky sygdom, stadie III/IV) follikulært lymfom evalueret. Patienter med follikulært lymfom grad 3b blev ekskluderet fra studiet. Patienterne blev randomiseret 1: 1 til at få enten Gazyvaro (n = 601 patienter) eller rituximab (n = 601 patienter) i kombination med kemoterapi (bendamustin, CHOP eller CVP), efterfulgt af Gazyvaro eller rituximab vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der opnåede komplet eller partiel respons.

Gazyvaro blev administreret ved intravenøs infusion som en dosis på 1000 mg på dag 1, 8 og 15 i 1. behandlingsserie, og på dag 1 i efterfølgende behandlingsserier. I alt blev seks behandlingsserier med Gazyvaro (hver 28. dag) givet i kombination med seks behandlingsserier af bendamustin, og i alt otte behandlingsserier af Gazyvaro (hver 21. dag) blev givet i kombination med seks behandlingsserier af CHOP eller otte behandlingsserier af CVP. Gazyvaro blev administreret før kemoterapi. Bendamustin blev administreret intravenøst på dag 1 og 2 for alle behandlingsserier (behandlingsserier 1-6) ved 90 mg/m²/dag, når administreret i kombination med Gazyvaro. Standard dosering af CHOP og CVP blev givet. Efter behandlingsserier 6-8, i kombination med kemoterapi, modtog responderende patienter Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling hver 2. måned indtil sygdomsprogression eller i op til 2 år.

De demografiske data og *baseline*-karakteristika af patientpopulationen var velafbalancerede mellem behandlingsarmene; median alder var 59 år, 81 % var kaukasere, 53 % var kvinder, 79% havde en FLIPI score på ≥ 2 og 7 % havde stadie II (bulky), 35 % havde stadie III og 57 % havde stadie IV sygdom, 44 % havde bulky sygdom (> 7 cm), 34% havde mindst et B-symptom ved *baseline* og 97% havde en ECOG performancestatus på 0-1 ved *baseline*. 57 % fik bendamustin, 33 % fik CHOP, og 10 % fik CVP kemoterapi.

Effektresultater for patienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom er opsummerede i tabel 8. Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse er vist i figur 5.

Tabel 8 Resumé af effektresultater hos patienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom i BO21223 (GALLIUM) studiet

	Rituximab + Kemoterapi efterfulgt af rituximab vedligeholdelsesbehandling N=601	Gazyvaro + Kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling N=601
	34 måneders median observationstid	35 måneders median observationstid
Primært endepunkt		
Progressionsfri overlevelse vurderet af investigator		
Antal (%) patienter med hændelse	144 (24,0 %)	101 (16,8 %)
<i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,66 (0,51; 0,85)	
p- værdi (stratificeret log-rank test*)	0,0012	
3-årig estimat af progressionsfri overlevelse (95% konfidensinterval)	73,3 (68,8;77,2)	80,0 (75,9; 83,6)
Vigtige endepunkter		
Progressionsfri overlevelse vurderet af en uafhængig komité		
Antal (%) patienter med hændelse	125 (20,8 %)	93 (15,5 %)
<i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,71 (0,54; 0,93)	
p-værdi (stratificeret log-rank test*)	0,0138	
Tid indtil næste anti-lymfom behandling[#]		
Antal (%) patienter med hændelse	111 (18,5 %)	80 (13,3 %)
<i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,68 (0,51; 0,91)	
p- værdi (stratificeret log-rank test*)	0,0094	
Samlet overlevelse[#]		
Antal (%) patienter med hændelse	46 (7,7 %)	35 (5,8 %)
<i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,75 (0,49; 1.17) [¶]	
p- værdi (stratificeret log-rank test*)	0,21 [¶]	

	Rituximab + Kemoterapi efterfulgt af rituximab vedligeholdelsesbehandling N=601	Gazyvaro + Kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling N=601
Samlet responsrate** ved endt induktionsbehandling† (investigator-vurderet, CT)#		
Respondere (%) (komplet respons/partielt respons)	522 (86,9%)	532 (88,5%)
Forskel i responsrate (%) (95% konfidensinterval)	1,7% (-2,1%; 5,5%)	
p-værdi (Cochran-Mantel-Haenszel test)	0,33	
Komplet respons	143 (23,8%)	117 (19,5%)
Partielt respons	379 (63,1%)	415 (69,1%)

* Stratificeringsfaktorer var kemoterapi, FLIPI risikogruppe for follikulært lymfom og geografiske områder

§ Signifikansniveau ved denne interim effekt analyse: 0,012

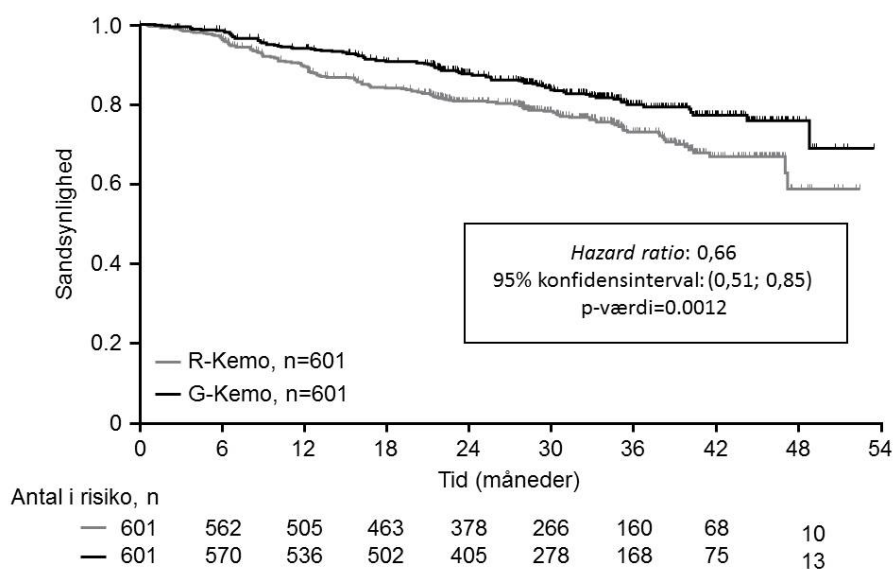
¶ Data er endnu ikke fuldstændige. Median var ikke nået ved tidspunktet af analyse

ikke justeret for multipel testing

** Vurderet per modificerede Cheson 2007 kriterier

† Endt induktionsbehandling = endt induktionsfase, inkluderer ikke monoterapi vedligeholdelsesbehandling

Figur 5. Kaplan-Meier-kurve over progressionsfri overlevelse, vurderet af en investigator, hos patienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom (studie BO21223/GALLIUM)



R-Kemo: Rituximab plus kemoterapi, G-Kemo: Gazyvaro plus kemoterapi

Resultater af analyser af subgrupper

Resultaterne frasubgruppe analyser (ikke justeret for multipel testing) var generelt i overensstemmelse med de resultater, der ses i follikulært lymfom populationen, hvilket støtter robustheden af det samlede resultat. De evaluerede subgrupper inkluderede IPI, FLIPI, bulky sygdom, B-symptomer ved *baseline*, Ann Arbor stadie og ECOG ved *baseline*. Der blev ikke observeret nogen forskel mellem Gazyvaro

plus kemoterapi og rituximab plus kemoterapi hos patienter med FLIPI score 0-1 (lav risiko) (investigator-vurderet progressionsfri overlevelse *hazard ratio* 1,17 (95 % konfidensinterval 0,63; 2,19; 40 tilfælde af progressionsfri overlevelse). Denne subgruppe omfattede 21% (253/1202) af follikulært lymfom *intention-to-treat*-populationen og udgjorde 16,3 % (40/245) af progressionsfri overlevelse tilfældene. Desuden var de eksplorative subgruppe analyser af progressionsfri overlevelse på tværs af kemoterapi behandlinger (bendamustin, CHOP og CVP) i overensstemmelse med resultaterne observeret i Gazyvaro plus kemoterapi populationen. Observeret *hazard ratio* hos kemoterapi subgrupper var som følger; CHOP (n = 398): *hazard ratio* 0,77 (95% konfidensinterval: 0,50, 1,20), CVP (n = 118): *hazard ratio* 0,63 (95% konfidensinterval: 0,32, 1,21), og bendamustin (n = 686): *hazard ratio* 0,61 (95 % konfidensinterval: 0,43, 0,86).

Patient-rapporterede resultater

Baseret på FACT-Lym spørgeskema indsamlet under behandlings- og opfølgingsfaser, oplevede patienter i begge behandlings-arme klinisk betydningsfulde forbedringer i lymfom symptomer, som defineret ved et ≥ 3 point stigning fra *baseline* i Lymfom sub-skala, en ≥ 6 point stigning fra *baseline* i FACT Lym *Trial Outcome Index* og en ≥ 7 point stigning fra *baseline* i FACT-Lym total score. EQ-5D nytteværdi score var både under behandling og opfølgning ens ved *baseline*. Ingen betydningsfulde forskelle blev set mellem armene i HRQOL eller målt sundhedsstatus.

På grund af det open-label design bør de patient-rapporterede resultater fortolkes med forsigtighed.

Patienter med follikulært lymfom, som ikke responderede eller som fik sygdomsprogression under eller op til 6 måneder efter behandling med rituximab eller en behandling indeholdende rituximab (studie GAO4753g/GADOLIN)

I et, ublindet, randomiseret klinisk fase III-multicenterstudie (GAO4753g /GADOLIN), blev 396 patienter med indolent non-Hodgkin lymfom undersøgt. Patienterne havde ikke responderet under behandling eller havde progredieret indenfor 6 måneder efter den sidste behandling med rituximab eller et behandlingsregime indeholdende rituximab (inklusiv rituximab i monoterapi som en del af induktions- eller vedligeholdelsesbehandling). Patienterne blev randomiseret 1:1 til at få enten bendamustin alene (n=202) eller Gazyvaro i kombination med bendamustin (n=194) i seks behandlingsserier, hver af 28 dages varighed. Patienterne i Gazyvaro plus bendamustin-armen, som ikke havde sygdomsprogression (dvs. patienter med komplet respons, partielt respons eller stabil sygdom) ved slutningen af induktionsperioden, fortsatte med at få Gazyvaro-vedligeholdelsesbehandling én gang hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression (afhængigt af hvad der opstod først). Patienterne var stratificeret udfra region, subgruppe af indolent non-Hodgkin lymfom (follikulært *versus* ikke-follikulært), rituximab-refraktær type (hvorvidt patienten var refraktær over for tidligere rituximab monoterapi eller rituximab i kombination med kemoterapi) samt antallet af tidligere behandlinger (≤ 2 *versus* > 2).

De demografiske karakteristika og *baseline*-karakteristika var velbalancerede mellem behandlingsarmene (medianalder 63 år, størstedelen var kaukasere (88%) og mænd (58%)). Størstedelen af patienterne havde follikulært lymfom (81%). Mediantiden fra den initiale diagnose var 3 år. Det mediane antal tidligere behandlinger var 2 (interval fra 1–10), hvor 44% af patienterne tidligere havde fået 1 behandling og 34% af patienterne tidligere havde fået 2 behandlinger.

Gazyvaro blev givet som intravenøs infusion med en dosis på 1000 mg, administreret på dag 1, 8 og 15 i den første behandlingsserie samt på dag 1 i 2.-6. behandlingsserie. Hos patienter, som ikke havde sygdomsprogression, blev Gazyvaro givet én gang hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression (afhængigt af hvad der opstod først). Bendamustin blev givet intravenøst på dag 1 og 2 for alle behandlingsserier (serie 1-6) i en dosis på 90 mg/m²/dag, når det blev indgivet i kombination med Gazyvaro, og i en dosis på 120 mg/m²/dag, når det blev indgivet alene. Hos patienter behandlet med Gazyvaro plus bendamustin fik 79,4% alle 6 behandlingsserier sammenlignet med 66,7% af patienterne, der kun fik bendamustin.

Den primære analyse baseret på vurdering af en uafhængig komité viste en statistisk signifikant reduktion på 45% i risikoen for sygdomsprogression eller død hos patienter med indolent non-

Hodgkin lymfom der fik Gazyvaro plus bendamustin efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med patienter, der kun fik bendamustin. Risikoreduktionen for sygdoms-progression eller død, som ses hos patienter med indolent non-Hodgkin lymfom, er drevet af subgruppen af patienter med follikulært lymfom.

Størstedelen af patienterne i studie GAO4753g havde follikulært lymfom (81,1%). Effektræsultater fra den primære analyse i populationen med follikulært lymfom er vist i tabel 9 og figur 6 og 8. 11,6 % af patienterne havde marginal zone lymfom og 7,1 % havde småcellet lymfocytært lymfom. I populationen, der ikke havde follikulært lymfom, var *hazard ratio* for progressionsfri overlevelse, vurderet af en uafhængig komité, 0,94 (95% konfidensinterval, 0,49; 1,90). Der kan ikke drages definitive konklusioner vedrørende effekten hos de 2 sub-populationer, marginal zone lymfom og småcellet lymfocytært lymfom.

Ved den endelige analyse var den mediane observationstid for patienter med follikulært lymfom i bendamustin-armen 45,9 måneder (interval: 0-100,9 måneder), og for patienter med follikulært lymfom i Gazyvaro plus bendamustin-armen var den 57,3 måneder (interval: 0,4-97,6 måneder), hvilket repræsenterer yderligere 25,6 måneder og 35,2 måneders median opfølgning i henholdsvis bendamustin- og Gazyvaro+bendamustin-armen, siden den primære analyse. Der er kun rapporteret investigator-vurderede endepunkter i den endelige analyse, da vurderinger af den uafhængige komité ikke fortsatte. Generelt vurderede investigator, at effektræsultaterne var i overensstemmelse med hvad der blev observeret i den primære analyse. Den samlede overlevelse hos patienter med follikulært lymfom var stabil med længere opfølgning (se figur 7); *hazard-ratioen* for risikoen for død var 0,71 (95% konfidensinterval, 0,51; 0,98).

Tabel 9 Resumé af den primære effektræsultat analyse hos patienter med follikulært lymfom (FL)[#] i GAO4753g /GADOLIN-studiet

	Bendamustin N=166	Gazyvaro + bendamustin efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling N=155
	20 måneders median observationstid	22 månedersmedian observationstid
<i>Primært endepunkt</i>		
Progressionsfri overlevelse vurderet af en uafhængig komité		
Antal (%) patienter med hændelse	90 (54,2%)	54 (34,8%)
Median tid til hændelse (måneder, 95% konfidensinterval)	13,8 (11,4; 16,2)	NR (22,5; -)
<i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,48 (0,34; 0,68)	
p-værdi (stratificeret log-rank test,*)	<0,0001	
<i>Sekundære endepunkter</i>		
Investigator-vurderet progressionsfri overlevelse		
Antal (%) patienter med hændelse	102 (61,4%)	62 (40,0%)
Median til til hændelse (måneder, 95% konfidensinterval)	13,7 (11,0; 15,5)	29,2 (17,5; -)
<i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,48 (0,35; 0,67)	
p-værdi (stratificeret log-rank test,*)	<0,0001	

	Bendamustin N=166	Gazyvaro + bendamustin efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling N=155
	20 måneders median observationstid	22 månedersmedian observationstid
Bedste samlede respons (vurderet af en uafhængig komité)[§]		
Antal patienter inkluderet i analysen	161	153
Respondere (%) (komplet respons/partielt respons)	124 (77,0%)	122 (79,7%)
Forskel i responsrate (95% konfidensinterval)	2,72 (-6,74; 12,18)	
p-værdi (Cochran-Mantel-Haenszel test)	0,6142	
Komplet respons (%)	31 (19,3%)	24 (15,7%)
Partielt respons (%)	93 (57,8%)	98 (64,1%)
Stabil sygdom (%)	18 (11,2%)	13 (8,5%)
Responsvarighed (vurderet af en uafhængig komité)		
Antal patienter inkluderet i analysen	127	122
Antal (%) patienter med hændelse	74 (58,3%)	36 (29,5%)
Median (måneder) responsvarighed (95% konfidensinterval)	11,9 (8,8; 13,6)	NR (25,4;-)
<i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,36 (0,24; 0,54)	
Samlet overlevelse (data er endnu ikke fuldstændige)		
Antal (%) patienter med hændelse	36 (21,7%)	25 (16,1%)
Mediantid til hændelse (måneder)	NR	NR
<i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,71 (0,43; 1,19)	
p-værdi (stratificeret log-rank test,*)	0,1976	

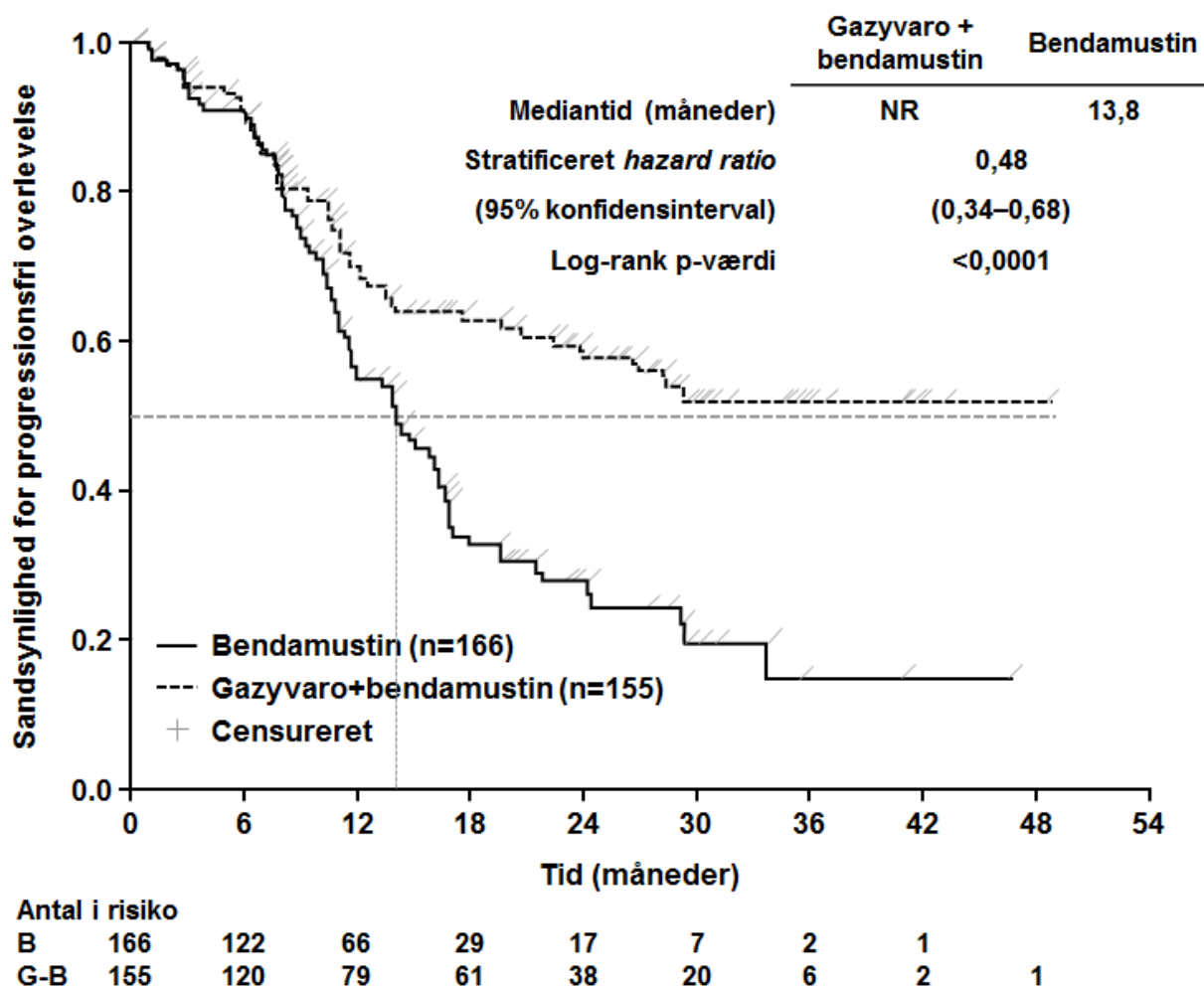
NR = Ikke nået (*Not Reached*)

Patienter med follikulært lymfom, som ikke responderede eller som fik sygdomsprogression under eller op til 6 måneder efter behandling med rituximab eller en behandling indeholdende rituximab

*Stratificeringsfaktorer for analysen var refraktær type (rituximab monoterapi *versus* rituximab + kemoterapi) og antal tidligere behandlinger (≤ 2 *versus* >2). Follikulær *versus* non-follikulær var også en stratificeringsfaktor for studiet men er ikke en stratificeringsfaktor i subgruppe-analysen af patienter med follikulært lymfom.

§ Bedste respons i de første 12 behandlingsmåneder.

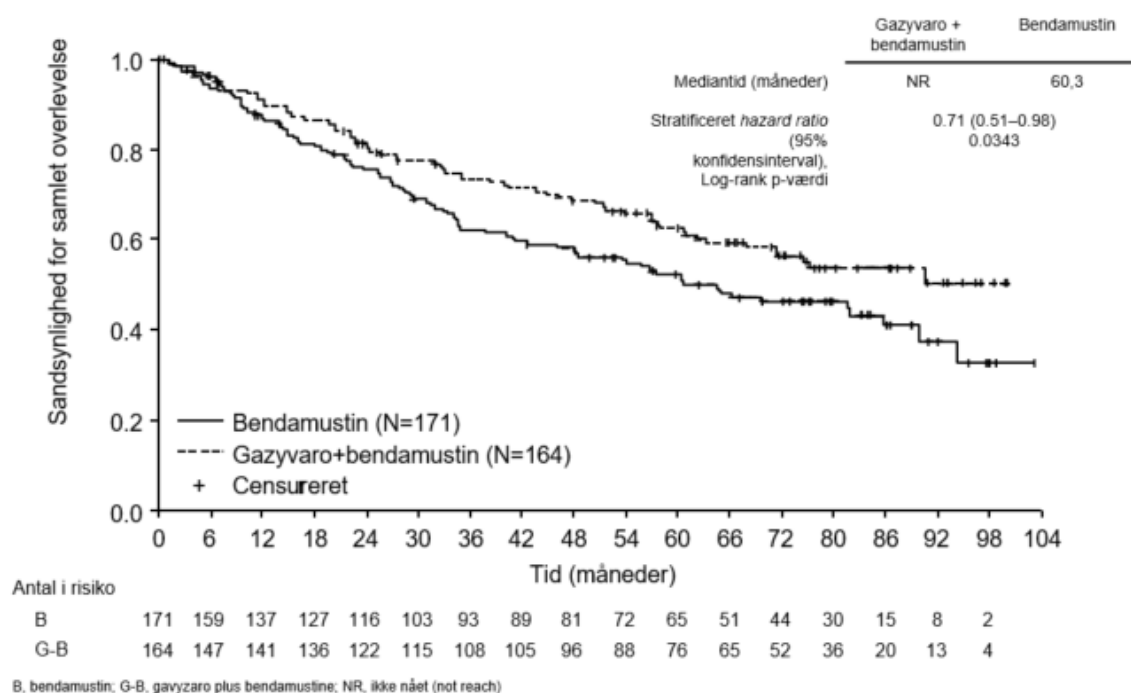
Figur 6. Kaplan-Meier-kurve over progressionsfri overlevelse, vurderet af en uafhængig komité, hos patienter med follikulært lymfom[#] (GAO4753g /GADOLIN-studiet)



B = Bendamustin, G-B = Gazyvaro plus bendamustin, NR = Ikke nået (*not reached*)

[#] Patienter med follikulært lymfom, som ikke responderede eller som fik sygdomsprogression under eller op til 6 måneder efter behandling med rituximab eller en behandling indeholdende rituximab

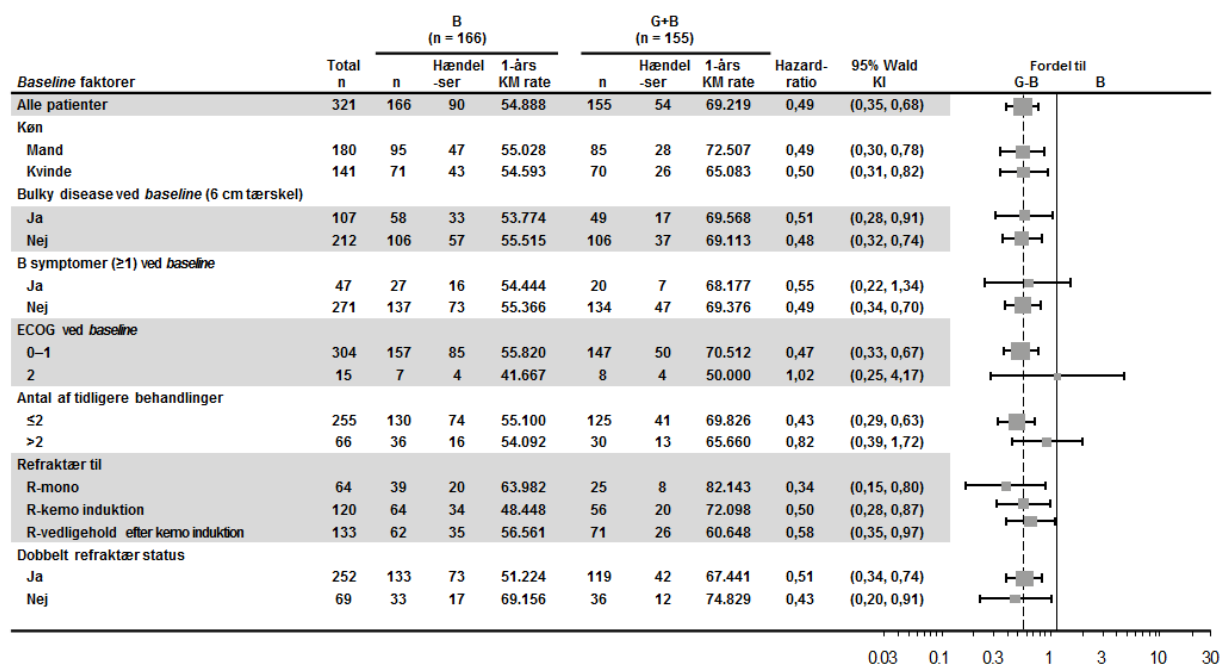
Figur 7. Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse hos patienter med follikulært lymfom ved endelig analyse (GAO4753g /GADOLIN-studiet)



Resultater fra sub-gruppe analyser

Resultater fra sub-gruppe analyser var generelt i overensstemmelse med de resultater, der er set hos patienterne med follikulært lymfom. Dette understøtter robustheden af det overordnede resultat.

Figur 8. Progressionsfri overlevelse, vurderet af en uafhængig komité, i patient-sub-grupper hos patienter med follikulært lymfom*# (GAO4753g /GADOLIN-studiet)



Ustratificeret *hazardratio* er vist. X-aksen med logaritmsk skala.
 B = bendamustin, KI = Konfidensinterval, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group,
 G-B = Gazyvaro plus bendamustin. KM = Kaplan-Meier, R-kemo = rituximab plus kemoterapi,
 R-vedligehold = rituximab vedligeholdelsesbehandling, R-mono = rituximab monoterapi

*Præ-specificerede analyser udført på *intention-to-treat* populationen blev gentaget på follikulært lymfom populationen. Analyser af dobbeltrefraktær status (dvs. uden respons eller med sygdomsprogression under eller inden for 6 måneder efter den sidste dosis af et behandlingsregime indeholdende et alkylende middel), var eksplorative.

Patienter med follikulært lymfom, som ikke responderede eller som fik sygdomsprogression under eller op til 6 måneder efter behandling med rituximab eller en behandling indeholdende rituximab

Patient-rapporterede resultater

På grund af det open-label design bør de patient-rapporterede resultater fortolkes med forsigtighed. Baseret på FACT-Lym spørgeskemaet samt EQ-5D indeks-skalaen, der blev indsamlet under behandlingen og i opfølgingsperioderne, blev helbredsrelateret livskvalitet generelt opretholdt i det pivotale studie uden betydningsfuld forskel mellem behandlingsarmene. Hos patienterne med follikulært lymfom forsinkede tillæg af Gazyvaro til bendamustin dog tiden til forværring af helbredsrelateret livskvalitet målt med FACT-Lym med en *Trial Outcome Index* score på 2,2 måneder (mediantid på 5,6 måned *versus* 7,8 måned for henholdsvis bendamustin og Gazyvaro plus bendamustin, *hazard ratio* = 0,83; 95% konfidensinterval 0,60; 1,13).

Immunogenicitet

Resultater fra immunogenicitets-test er meget afhængige af flere faktorer, inklusive test-følsomhed og -specificitet, testmetode, testens robusthed over for mængden af cirkulerende Gazyvaro/antistoffer i blodet, håndtering af prøver, tidspunkt for prøvetagning, samtidig behandling med andre lægemidler og underliggende sygdom. Sammenligning af forekomst af antistoffer mod Gazyvaro med forekomst af antistoffer mod andre lægemidler kan derfor være vildledende.

Patienter i det pivotale studie BO21004/CLL11 med kronisk lymfatisk leukæmi blev på forskellige tidspunkter testet for anti-terapeutiske-antistoffer (ATA) mod Gazyvaro. Blandt patienter behandlet med Gazyvaro var 8 ud af 140 patienter i den randomiserede fase og 2 ud af 6 patienter i indkøringsfasen positive for ATA ved opfølgningen efter 12 måneder. Ingen af disse patienter oplevede anafylaktiske eller allergiske reaktioner, der vurderedes at være forbundet med ATA, ligesom det kliniske respons heller ikke var påvirket.

Der blev ikke observeret post-*baseline Human Anti-Human Antibody* (HAHA) hos patienter med indolent non-Hodgkin lymfom behandlet i studie GAO4753g / GADOLIN. I BO21223 / GALLIUM studiet udviklede 1/565 patienter (0,2 % af patienterne med en post-*baseline* vurdering) HAHA ved endt induktion. Mens den kliniske betydning af HAHA ikke er kendt, kan en potentiel sammenhæng mellem HAHA og klinisk forløb ikke udelukkes.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Gazyvaro i alle subgrupper af den pædiatriske population ved kronisk lymfatisk leukæmi og follikulært lymfom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er udviklet en farmakokinetisk populationsmodel til at analysere farmakokinetiske data fra 469 patienter med indolent non-Hodgkin lymfom, 342 patienter med kronisk lymfatisk leukæmi og 130 patienter med diffust storcellet B-celle lymfom fra fase I-, fase II- og fase III-studier, som har været behandlet med obinutuzumab alene eller i kombination med kemoterapi.

Absorption

Obinutuzumab administreres intravenøst og derfor er absorptionen ikke relevant. Der er ikke gennemført studier med andre administrationsveje. Fra den farmakokinetiske populationsmodel var den estimerede mediane C_{max} og AUC(τ) efter infusion på dag 1 i 6. behandlingsserie henholdsvis 465,7 $\mu\text{g/ml}$ og 8.961 $\mu\text{g}\cdot\text{døgn/ml}$ hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi og 539,3 $\mu\text{g/ml}$ og 10.956 $\mu\text{g}\cdot\text{døgn/ml}$ hos patienter med indolent non-Hodgkin lymfom.

Fordeling

Efter intravenøs administration svarer fordelingsvolumen af det centrale kompartment (hhv. 2,98 l hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi og 2,97 l hos patienter med indolent non-Hodgkin lymfom) nogenlunde til serumvolumen. Dette indikerer, at fordelingen i stort omfang er begrænset til plasma og interstitiel væske.

Biotransformation

Obinutuzumabs metabolisme er ikke direkte undersøgt. Antistoffer udskilles primært ved katabolisme.

Elimination

Clearance af obinutuzumab var ca. 0,11 l/dag hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi og 0,08 l/dag hos patienter med indolent non-Hodgkin lymfom med en median halveringstid på 26,4 dage hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi og 36,8 dage hos patienter med indolent non-Hodgkin lymfom. Elimination af obinutuzumab omfatter 2 parallelle metaboliseringsveje, der beskriver clearance, en lineær clearancevej og en non-lineær clearancevej, der ændrer sig som funktion aftiden. Under den initiale behandling, er den non-lineære, tidsvarierende clearance dominerende og dermed den primære clearancevej. Som behandlingen skrider frem, mindskes betydningen af denne clearancevej, og den lineære clearancevej kommer til at dominere. Dette indikerer target-medieret-lægemedel-disposition (TMDD), hvor den initiale overflod af CD20-celler forårsager hurtig fjernelse af obinutuzumab fra cirkulationen. Når størstedelen af CD20-cellerne er bundet til obinutuzumab, mindskes dog TMDD betydning for farmakokinetikken.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske-forhold

I den farmakokinetiske populationsanalyse fandtes køn at være et kovariat, hvilket forklarer noget af variabiliteten patienterne imellem, med en 22% større *steady-state*-clearance (CL_{ss}) og et 19% større fordelingsvolumen (V) hos mænd. Populationsanalyse af data ved 6. cyklus har dog vist, at forskellene i eksponeringen ikke er signifikante (med en estimeret median-AUC og $-C_{max}$ hos kronisk lymfatisk leukæmi-patienter på henholdsvis 11282 $\mu\text{g}\cdot\text{døgn/ml}$ og 578,9 $\mu\text{g/ml}$ for kvinder og 8451 $\mu\text{g}\cdot\text{døgn/ml}$ og 432,5 $\mu\text{g/ml}$ for mænd i 6. behandlingsserie og med et estimeret median-AUC og $-C_{max}$ hos patienter med indolent non-Hodgkin lymfom på hhv. 13172 $\mu\text{g}\cdot\text{døgn/ml}$ og 635,7 $\mu\text{g/ml}$ for

kvinder og 9769 $\mu\text{g}\cdot\text{døgn}/\text{ml}$ og 481,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for mænd), og der dermed ikke er grund til at justere dosis på baggrund af køn.

Ældre

Den farmakokinetiske populationsanalyse af obinutuzumab viste, at alder ikke påvirker obinutuzumabs farmakokinetik. Der sås ingen signifikant forskel i obinutuzumabs farmakokinetik blandt patienter <65 år (n=375), patienter mellem 65 og 75 år (n=265) og patienter >75 år (n=171).

Pædiatrisk population

Der er ikke gennemført studier vedrørende obinutuzumabs farmakokinetik hos pædiatriske patienter.

Nedsat nyrefunktion

Den farmakokinetiske populationsanalyse af obinutuzumab viste, at creatininclearance ikke påvirker obinutuzumabs farmakokinetik. Obinutuzumabs farmakokinetik hos patienter med let (CrCl 50-89 ml/min, n=464) eller middelsvær (CrCl 30 to 49 ml/min, n=106) nedsat nyrefunktion svarede til den hos patienter med normal nyrefunktion (CrCl \geq 90 ml/min, n=383). Farmakokinetiske data fra patienter med svær nedsat nyrefunktion (CrCl 15-29 ml/min) er begrænsede (n=8), og der kan derfor ikke gives dosisbefalinger.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført formelle farmakokinetiske studier med patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Obinutuzumabs carcinogene potentiale er ikke undersøgt.

Der er ikke gennemført specifikke dyrestudier, der har undersøgt obinutuzumabs virkning på fertiliteten. I toksicitetsstudier med gentagne doser til cynomolgusaber, påvirkede obinutuzumab ikke forplantningsorganerne, hverken hos hanner eller hunner.

Et styrket præ- og postnalt udviklingstoksicitetsstudie (ePPND) med drægtige cynomolgusaber viste ingen tegn på teratogen virkning. Ugentlig intravenøs dosering af obinutuzumab, i doser af 25 og 50 mg/kg (2-5 gange den kliniske eksponering baseret på C_{max} og AUC), fra 20 dage post-coitus til fødsel medførte dog fuldstændig depletering af B-celler hos det nyfødte afkom. Afkommets værdier på 28. dag postpartum tyder på, at obinutuzumab passerer blod-placenta-barrieren. Serumkoncentrationer hos nyfødte på 28. dag postpartum lå inden for samme område som de maternelle serumkoncentrationer, hvorimod koncentrationer i mælken samme dag var meget lave (mindre end 0,5% af de tilsvarende maternelle serumkoncentrationer). Dette tyder på, at eksponeringen må have fundet sted i uterus. B-celleværdier steg til normale niveauer og den immunologiske funktion reetableredes inden for 6 måneder postpartum.

Der er i et 26-ugers studie med cynomolgusaber set allergiske reaktioner, som blev tilskrevet, at det humaniserede antistof blev opfattet som fremmed i cynomolgusaber (0,7-6 gange den kliniske eksponering baseret på C_{max} og AUC ved steady-state efter ugentlig administration af henholdsvis 5, 25 og 50 mg/kg). Fund inkluderede akutte anafylaktiske eller anafylaktoide reaktioner og en øget prævalens af systemisk inflammation og infiltrater i overensstemmelse med immunkompleksmedierede allergiske reaktioner, fx arteritis/periarteritis, glomerulonefritis og serøse/adventitial inflammation. Disse reaktioner medførte uplanlagt afslutning af 6/36 dyrs behandling med obinutuzumab under behandlings- og remissionsfaser; disse forandringer var delvist reversible. Der er ikke observeret nyretoksicitet med årsagssammenhæng med obinutuzumab hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Histidin
Histidinhydrochloridmonohydrat
Trehalosedihydrat
Poloxamerer 188
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Efter fortynding

Produktet er efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning til injektion i koncentrationer på 0,4-20 mg/ml vist at være kemisk og fysisk holdbart i 24 timer ved 2-8°C efterfulgt af 48 timer (inklusive infusionstid) ved ≤30°C.

Af mikrobiologiske årsager bør den tilberedte infusionsopløsning anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er det brugers ansvar at opbevaringstid og -forhold overholdes inden brug. Dette bør ikke være mere 24 timer ved 2-8°C, med mindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Må ikke fryses.

Hætteglasset opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

40 ml koncentrat i 50 ml hætteglas (klart type I-glas) med prop (butylgummi).
Pakningsstørrelse med 1 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Fortyndingsvejledning

Gazyvaro skal tilberedes af sundhedspersonalet ved aseptisk teknik. Hætteglasset må ikke rystes. Anvend en steril kanyle og sprøjte for at klargøre Gazyvaro.

2.- 6. behandlingsserie ved kronisk lymfatisk leukæmi og alle behandlingsserier ved follikulært lymfom
Træk 40 ml koncentrat op af hætteglasset og fortynd i polyvinylchlorid (PVC)- eller non-PVC polyolefininfusionspose indeholdende natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning til injektion.

Udelukkende 1. behandlingsserie ved kronisk lymfatisk leukæmi

For at være sikker på at kunne kende forskel på de to infusionsposer til den initiale dosis på 1000 mg, anbefales det at bruge poser af forskellig størrelse til 100 mg-dosen, der skal gives på 1. dag i 1. behandlingsserie, og til 900 mg-dosen, der skal gives på 1. dag 1 (fortsat) eller 2. dag. For at tilberede de to infusionsposer trækkes 40 ml koncentrat op af hætteglasset - de 4 ml tilsættes en 100 ml PVC- eller non-PVC polyolefininfusionspose, de resterende 36 ml tilsættes en 250 ml-infusionspose; begge af PVC eller non-PVC polyolefin indeholdende natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske. Begge infusionsposer mærkes tydeligt. Se pkt. 6.3 for opbevaringsbetingelser for infusionsposer.

Gazyvaro-dosis, der skal gives	Mængde Gazyvaro koncentrat	Størrelse PVC- eller non-PVC-polyolefininfusionspose
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Andre fortyndingsmidler, fx glucose (5%) injektionsvæske må ikke bruges (se pkt. 6.2).

Posen vendes forsigtigt for at blande opløsningen og for at undgå, at der dannes skum. Den fortyndede opløsning må ikke rystes eller fryses.

Parenterale lægemidler skal efterses for partikler og misfarvning inden brug.

Der er ikke set uforlignelighed mellem Gazyvaro, fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske i koncentrationer fra 0,4 mg/ml til 20,0 mg/ml, og:

- PVC, polyethylen (PE)-, polypropylen- eller polyolefinposer
- PVC, polyurethan (PUR)- eller PE-infusionssæt
- Valgfri, indbyggede filtre med polyethersulfonoverflade (PES), 3-vejshaner lavet af polycarbonat (PC) eller katetre lavet af polyetheruretan (PEU).

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/937/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. juli 2014

Dato for seneste fornyelse: 02. april 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

8. januar 2021

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Tyskland

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelsagentur's hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gazyvaro 1000 mg, koncentrat til infusionsvæske, opløsning
obinutuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Ét hætteglas med 40 ml koncentrat indeholder 1000 mg obinutuzumab svarende til en koncentration på 25 mg/ml før fortynding.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Histidin
Histidinhydrochloridmonohydrat
Trehalosedihydrat
Poloxamerer 188
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1000 mg/40 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Til intravenøs anvendelse efter fortynding
Hætteglasset må ikke rystes

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i køleskab
Må ikke fryses
Opbevares i den ydre æske for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/937/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Gazyvaro 1000 mg, koncentrat til infusionsvæske, opløsning
obinutuzumab
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til intravenøs anvendelse efter fortynding

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1000 mg/40 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Gazyvaro 1000 mg koncentrat til opløsning til infusion obinutuzumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Gazyvaro
3. Sådan får du Gazyvaro
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Gazyvaro?

Gazyvaro indeholder det aktive stof obinutuzumab, som tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes monoclonale antistoffer. Antistofferne virker ved at sætte sig fast bestemte steder i kroppen.

Hvad bruges Gazyvaro til?

Gazyvaro kan bruges til at behandle to forskellige former for kræft hos voksne

- **Kronisk lymfatisk leukæmi (også kaldet "CLL")**
 - Gazyvaro bruges til patienter som ikke tidligere har været behandlet for kronisk lymfatisk leukæmi, og som har andre sygdomme, som gør, at de sandsynligvis ikke vil kunne tåle en fuld dosis af fludarabin, der er et andet lægemiddel som bruges til kronisk lymfatisk leukæmi.
 - Gazyvaro bruges sammen med chlorambucil, et andet lægemiddel mod kræft
- **Follikulært lymfom (også kaldet "FL")**
 - Gazyvaro bruges til patienter, som ikke tidligere har været behandlet for follikulært lymfom
 - Gazyvaro bruges til patienter, som tidligere har fået mindst en behandling med et andet lægemiddel, kaldet rituximab, og hvor sygdommen er kommet igen eller blevet værre under eller efter behandlingen.
 - I starten af behandlingen af follikulært lymfom, bruges Gazyvaro sammen med andre lægemidler mod kræft.
 - Gazyvaro kan derefter bruges alene i op til 2 år. Dette kaldes vedligeholdelsesbehandling.

Hvordan virker Gazyvaro?

- Kronisk lymfatisk leukæmi og follikulært lymfom er begge kræfttyper i blodet, der påvirker den type hvide blodlegemer, der hedder B lymfocytter. De påvirkede B-lymfocytter deler sig for hurtigt og lever for længe. Gazyvaro bindes til et bestemt sted på overfladen af de påvirkede B-lymfocytter og forårsager, at de dør.
- Gazyvaro gives sammen med anden medicin mod kræft til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi og follikulært lymfom for at forsinke en forværring af sygdommen.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Gazyvaro

Du får ikke Gazyvaro, hvis:

- du er allergisk over for obinutuzumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i afsnit 6).

Hvis du ikke er sikker, skal du spørge lægen eller sundhedspersonalet før du får Gazyvaro.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får Gazyvaro, hvis:

- du har en infektion eller tidligere har haft en infektion, som varede i lang tid eller som bliver ved med at komme tilbage
- du tidligere er behandlet med medicin, der påvirker immunsystemet (fx kemoterapi eller lægemidler, der hæmmer immunsystemet)
- du får medicin mod forhøjet blodtryk eller blodfortyndende medicin – måske vil lægen ændre på hvordan du skal tage din medicin
- du tidligere har haft hjerteproblemer
- du tidligere har haft neurologiske (hjerne) problemer (såsom problemer med hukommelsen, eller problemer med at bevæge dig eller med, følesansen eller synet)
- du tidligere haft haft vejrtrækningsproblemer eller problemer med lungerne
- du tidligere har haft hepatitis B, som er en leversygdom
- du snart skal vaccineres eller ved, at du måske får brug for at blive vaccineret i den nærmeste fremtid.

Hvis ét eller flere af ovenstående punkter gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med lægen eller sundhedspersonalet, inden du får Gazyvaro.

Vær særlig opmærksom på følgende bivirkninger

Gazyvaro kan give alvorlige bivirkninger, som du straks skal informere lægen eller sundhedspersonalet om. Disse inkluderer:

Infusionsrelaterede reaktioner

- Kontakt straks lægen eller sundhedspersonalet, hvis du oplever en eller flere af de reaktioner på infusionen, der er nævnt i starten af afsnit 4. De infusionsrelaterede reaktioner kan opstå under infusionen eller op til 24 timer efter infusionen.
- Hvis du får en infusionsrelateret reaktion, kan du få behov for yderligere behandling eller måske skal infusionen gives langsommere eller stoppes. Når symptomerne forsvinder, eller bedres, kan infusionen fortsætte. Det er mest sandsynligt, at reaktionerne opstår under den første infusion. Hvis reaktionen har været meget kraftig, kan lægen vælge helt at stoppe behandlingen med Gazyvaro.

- Inden hver infusion af Gazyvaro, vil du få medicin der mindsker risikoen for infusionsrelaterede reaktioner og for en bestemt komplikation, der kan være livstruende som benævnes tumorlysesyndrom. Tumorlysesyndrom forårsages af kemiske ændringer i blodet, der kan opstå, når de døende kræftceller nedbrydes (se afsnit 3).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (også kaldet ”PML”)

- Progressiv multifokal leukoencefalopati er en meget sjælden, men livstruende hjernebetændelse, der er set hos meget få patienter, der har fået Gazyvaro.
- Hvis du oplever dårlig hukommelse, problemer med at tale, besvær med at gå eller problemer med synet, skal du straks kontakte lægen eller sundhedspersonalet.
- Hvis du har haft nogen af disse symptomer inden behandlingen med Gazyvaro, skal du straks kontakte lægen hvis symptomerne ændrer sig. Du kan have brug for medicinsk behandling.

Infektioner

- Hvis du oplever tegn på infektion efter behandling med Gazyvaro skal du straks kontakte lægen eller sundhedspersonalet (se under afsnit 4, ”Infektioner”).

Børn og unge

Børn eller unge under 18 år må ikke få Gazyvaro. Der er ingen information om brug af denne medicin i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Gazyvaro

Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også anden medicin, der kan købes uden recept, samt naturmedicin.

Graviditet

- Hvis du er gravid, har mistanke om at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du kontakt lægen eller sundhedspersonalet. De vil hjælpe dig med at vurdere din gavn af behandlingen i forhold til barnets risiko ved at du får Gazyvaro.
- Hvis du bliver gravid under din behandling med Gazyvaro, skal du kontakte lægen eller sundhedspersonalet hurtigst muligt, da behandling med Gazyvaro kan påvirke dit og barnets helbred.

Amning

- Du må ikke amme mens du er i behandling med Gazyvaro og i 18 måneder efter, du har stoppet behandlingen med Gazyvaro, da små mængder af medicinen kan udskilles i mælken.

Prævention

- Du skal bruge sikker prævention mens du er i behandling med Gazyvaro
- Du skal fortsætte med at bruge sikker prævention i 18 måneder, efter du har stoppet behandlingen med Gazyvaro.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Gazyvaro vil sandsynligvis ikke påvirke din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene værktøj eller maskiner. Hvis du oplever en reaktion på infusionen (se afsnit 4), må du ikke køre motorkøretøj, cykle eller betjene værktøj og/eller maskiner, før reaktionen er forsvundet.

3. Sådan får du Gazyvaro

Hvordan Gazyvaro gives

Gazyvaro gives under opsyn af en læge, som har erfaring i denne behandling. Det gives over flere timer i et drop (infusion i en vene).

Gazyvaro behandling

Kronisk lymfatisk leukæmi

- Du vil få 6 behandlingsserier med Gazyvaro i kombination med chlorambucil, et andet lægemiddel mod kræft. Hver serie varer 28 dage.
- På 1. dag i den første behandlingsserie, starter du med at få en mindre del af din første Gazyvaro-dosis. Du vil få 100 mg Gazyvaro meget langsomt, mens lægen/sundhedspersonalet overvåger dig for infusionsrelaterede reaktioner.
- Hvis du ikke oplever en reaktion på infusionen på den mindre del af din første dosis, kan du få resten af din første dosis (900 mg) samme dag.
- Hvis du oplever en infusionsrelateret reaktion på den mindre del af din første dosis, får du resten af din første dosis på dag 2.

Nedenfor kan du se et typisk skema:

Første behandlingsserie. Dette vil inkludere 3 doser af Gazyvaro i løbet af 28 dage:

- 1. dag – første del af din 1. dosis (100 mg)
- 2. dag eller 1. dag (fortsat) – anden del af 1. dosis (900 mg)
- 8. dag – fuld dosis (1000 mg)
- 15. dag – fuld dosis (1000 mg)

Efterfølgende behandlingsserier - 2, 3, 4, 5 og 6. Der vil kun være 1 dosis af Gazyvaro i løbet af 28 dage:

- 1. dag – fuld dosis (1000 mg)

Follikulært lymfom

- Du vil få 6 eller 8 behandlingsserier med Gazyvaro i kombination med andre lægemidler mod kræft. Hver serie varer 28 eller 21 dage afhængigt af hvilke andre lægemidler mod kræft, der gives sammen med Gazyvaro.
- Du vil herefter få Gazyvaro hver anden måned i op til 2 år, så længe din sygdom ikke bliver værre. Dette kaldes vedligeholdelsesbehandling og efterfølger induktionsfasen. Baseret på din sygdomsstatus efter de initiale behandlingsserier vil din læge beslutte, om du vil modtage behandling i vedligeholdelsesfasen.
- Nedenfor kan du se et typisk skema:

Induktionsfase

Første behandlingsserie. Dette vil inkludere 3 doser af Gazyvaro i løbet af 28 eller 21 dage afhængigt af hvilke andre lægemidler mod kræft, der gives sammen med Gazyvaro:

- 1. dag – fuld dosis (1000 mg)
- 8. dag – fuld dosis (1000 mg)
- 15. dag – fuld dosis (1000 mg)

Efterfølgende behandlingsserier – 2-6 eller 2-8. Der vil kun være én dosis af Gazyvaro i løbet af 28 eller 21 dage afhængigt af hvilke andre lægemidler mod kræft, der gives sammen med Gazyvaro:

- 1. dag – fuld dosis (1000 mg)

Vedligeholdelsesfase

- Fuld dosis (1000 mg) en gang hver anden måned i op til 2 år, så længe din sygdom ikke bliver værre.

Medicin, der gives før hver infusion

Inden hver infusion af Gazyvaro, vil du få medicin, der mindsker risikoen for infusionsrelaterede reaktioner og for tumorlysesyndrom. Disse omfatter:

- væske
- medicin mod feber
- medicin mod smerter
- medicin mod betændelseslignende reaktioner (inflammation) (kortikosteroid)
- medicin mod allergi (antihistamin)
- medicin til at forhindre tumorlysesyndrom (såsom allopurinol)

Hvis du mangler en behandling med Gazyvaro

Hvis du ikke kan komme til en behandlingsaftale, skal du lave en ny aftale så hurtigt som muligt. For at dette lægemiddel er så effektivt som muligt, er det meget vigtigt at følge behandlingsplanen.

Hvis du har spørgsmål til hvordan denne medicin bruges, skal du kontakte lægen eller sundhedspersonalet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger har været rapporteret med dette lægemiddel:

Alvorlige bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner

Kontakt straks lægen eller sundhedspersonalet, hvis du oplever én eller flere af følgende symptomer under infusionen eller op til 24 timer efter infusionen.

Oftest indberettet:

- kvalme
- træthed
- svimmelhed
- hovedpine
- diarré
- feber, ansigtsrødme eller kulderystelser
- opkastning
- åndenød
- lavt eller højt blodtryk
- hurtig hjerterytme (puls)
- ubehag i brystet

Indberettet mindre ofte:

- uregelmæssigt hjerteslag (puls)
- hævelse af svælg eller luftveje
- hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær, trykken for brystet eller irritation i svælget

Hvis du oplever et eller flere af ovenstående punkter, skal du straks kontakte lægen eller sundhedspersonalet.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati er en meget sjælden og livstruende hjernebetændelse, der er set ved brug af Gazyvaro.

Kontakt straks lægen, hvis du oplever

- dårlig hukommelse
- problemer med at tale
- besvær med at gå
- synsforstyrrelser

Hvis du har haft nogen af disse symptomer inden behandlingen med Gazyvaro, skal du straks kontakte lægen, hvis de ændrer sig. Du kan have brug for medicinsk behandling.

Infektioner

Du vil måske lettere få infektioner under og efter behandling med Gazyvaro. Det vil ofte være forkølelse, men der er set tilfælde af mere alvorlige infektioner. Det er i visse tilfælde sket, at hepatitis B, en type leverbetændelse, er kommet igen hos patienter, der tidligere har haft hepatitis B.

Kontakt straks lægen eller sundhedspersonalet, hvis du under og efter en behandling med Gazyvaro oplever tegn på infektion. Dette inkluderer:

- feber
- hoste
- smerter i brystet
- træthed
- smertefuldt udslæt
- ondt i halsen
- brændende smerter når du lader vandet
- følelse af svaghed eller utilpashed

Fortæl lægen, hvis du inden din behandling med Gazyvaro startede, har haft kroniske infektioner eller infektioner, der flere gange er kommet tilbage.

Andre bivirkninger

Fortæl lægen eller sundhedspersonalet hvis du oplever nogen af de følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan påvirke mere end 1 ud af 10 patienter)

- feber
- lungeinfektion• hovedpine
- ledsmerter, smerter i ryg
- svaghedsfølelse
- træthedsfølelse
- smerter i arme og ben
- diarré, forstoppelse
- søvnløshed
- hårtab, kløe
- urinvejsinfektion, næse og svælg inflammation, helvedesild

- ændringer i blodprøve-resultater:
 - blodmangel (lavt antal af røde blodlegemer)
 - lavt antal af lle typer hvide blodlegemer (kombineret)
 - lavt antal af neutrofilocytter (en type hvide blodlegemer)
 - lavt antal af blodplader (som hjælper blodet med at størkne)
- infektion i de øvre luftveje (næse, svælg, strube og bihuler), hoste

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter)

- forkølelsessår
- depression, angst
- influenza
- vægtøgning
- løbende eller stoppet næse
- eksem
- smerter i mund eller svælg
- muskel- og knoglesmerter i brystet
- hudkræft (planocellulært karcinom i huden, basalcellekarcinom)
- knoglesmerter
- uregelmæssige hjerteslag (atrieflimren)
- problemer med vandladningen, urininkontinens
- forhøjet blodtryk
- problemer med fordøjelsen (fx halsbrand eller sure opstød), hæmorider
- ændringer i blodprøve-resultater:
 - lavt antal af lymfocytter (en type hvide blodlegemer), feber i forbindelse med lavt antal af neutrofiler (en type hvide blodlegemer)
 - forhøjet niveau af kalium, fosfat eller urinsyre, som kan give nyreproblemer (del af tumorlyse-syndrom)
- reduceret niveau af kalium

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter)

- hul i mavesækken eller tarmene (gastrointestinal perforation. Specielt hos patienter, hvor kræften også påvirker mave-tarm systemet)

Fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet hvis du oplever nogen af de nævnte bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejersken eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen (se detaljer nedenfor). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

Lægemiddelstyrelsen
 Axel Heides Gade 1
 DK-2300 København S
 Websted: www.meldenbivirkning.dk

5. Opbevaring

Gazyvaro opbevares af sundhedspersonalet på hospitalet eller klinikken.

Opbevaringsbetingelser er følgende:

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter udløbsdatoen, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevar medicinen i køleskab (2°C-8°C). Må ikke fryses.
- Hætteglasset skal opbevares i æsken for at beskytte mod lys.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller i skraldespanden. Lægen eller sundhedspersonalet smider eventuelle medicinrester ud.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Gazyvaro indeholder:

- Det aktive indholdsstof er obinutuzumab: 1000 mg/40 ml per hætteglas svarende til en koncentration på 25 mg/ml inden fortynding.
- Øvrige indholdsstoffer er histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, trehalosedihydrat, poloxamerer 188 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Gazyvaro er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning og er en farveløs til let brunlig væske. Gazyvaro fås i pakker med 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Danmark

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret januar 2021

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Dosering

Gazyvaro skal administreres under omhyggelig overvågning af erfaren læge og i et miljø, hvor alle genoplivningsfaciliteter er umiddelbart tilgængelige.

Profylakse og præmedicinering for tumorlysesyndrom

Patienter med høj tumorbyrde og/eller højt antal cirkulerende lymfocytter ($>25 \times 10^9/l$) og/eller nedsat nyrefunktion ($CrCl <70$ ml/min) er anset for at være i risiko for tumorlysesyndrom og bør have profylaktisk behandling.

Profylakse bør bestå af tilstrækkelig hydrering og administration af uratsænkende middel (fx allopurinol) eller anden passende alternativ behandling, som fx uratoxidase (fx rasburikase), indledt 12-24 timer inden infusion af Gazyvaro i henhold til standardpraksis. Alle patienter, som anses for at være i risiko skal monitoreres nøje i de første dage af behandlingen med specielt fokus på nyrefunktion samt kalcium- og urinsyre værdier. Enhver yderligere vejledning i henhold til standardpraksis bør følges.

Profylakse og præmedicinering for infusionsrelaterede reaktioner

Præmedicinering, der gives for at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner, er vist i tabel 1 (se også pkt. 4.4). Præmedicinering med kortikosteroider i første behandlingsserie anbefales til patienter med follikulært lymfom og er obligatorisk til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (se tabel 1). Præmedicinering ved efterfølgende infusioner og anden præmedicinering skal administreres som beskrevet nedenfor.

Der kan, som et symptom på infusionsrelaterede reaktioner, opstå hypotension under intravenøs infusion af Gazyvaro. Det bør derfor overvejes at standse antihypertensiv behandling i 12 timer inden og under hver infusion af Gazyvaro samt i den første time efter administration.

Tabel 1 Præmedicinering, der skal gives inden infusion af Gazyvaro med henblik på at reducere risiko for infusionsrelaterede reaktioner hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi og follikulært lymfom

Dag i behandlingsserien	Patienter med behov for præmedicinering	Præmedicinering	Administration
1. serie: 1. dag gælder for kronisk lymfatisk leukæmi og follikulært lymfom	Alle patienter	Intravenøst kortikosteroid ^{1,4} (obligatorisk for kronisk lymfatisk leukæmi og anbefalet for follikulært lymfom)	Afsluttet mindst 1 time inden infusion af Gazyvaro
		Oralt analgetikum/anti-pyretikum ²	Mindst 30 minutter inden infusion af Gazyvaro
		Antihistamin ³	
1. serie: 2. dag gælder kun for kronisk lymfatisk leukæmi	Alle patienter	Intravenøst kortikosteroid ¹ (obligatorisk)	Afsluttet mindst 1 time inden infusion af Gazyvaro
		Oralt analgetikum/anti-pyretikum ²	Mindst 30 minutter inden infusion af Gazyvaro
		Antihistamin ³	
Alle efterfølgende infusioner gælder for kronisk lymfatisk leukæmi og follikulært lymfom	Patienter uden infusionsrelateret reaktion under den forudgående infusion	Oralt analgetikum/anti-pyretikum ²	Mindst 30 minutter inden infusion af Gazyvaro
	Patienter med en infusionsrelateret reaktion (grad 1 eller 2) under den forudgående infusion	Oralt analgetikum/anti-pyretikum ² Antihistamin ³	
	Patienter med grad 3 infusionsrelateret reaktion under forudgående infusion ELLER patienter med lymfocytal $>25 \times 10^9/l$ inden næste behandling	Intravenøst kortikosteroid ⁴	Afsluttet mindst 1 time inden infusion af Gazyvaro
		Oralt analgetikum/anti-pyretikum ² Antihistamin ³	Mindst 30 minutter inden infusion af Gazyvaro

¹100 mg prednison/prednisolon, 20 mg dexamethason eller 80 mg methylprednisolon
Hydrocortison må ikke anvendes, da det er vist at være ineffektivt til at reducere hyppigheden af infusionsrelaterede reaktioner.

² fx 1000 mg paracetamol

³ fx 50 mg diphenhydramin

⁴ Hvis et kortikosteroid indeholdende kemoterapi administreres på samme dag som Gazyvaro, kan kortikosteroid administreres som et oral lægemiddel, hvis det bliver administreret mindst 60 minutter før Gazyvaro, i hvilket tilfælde yderligere IV corticosteroid som præmedicinering ikke er påkrævet.

Dosis

Kronisk lymfatisk leukæmi (i kombination med chlorambucil¹)

Hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi er den anbefalede dosis af Gazyvaro i kombination med chlorambucil angivet i tabel 2.

Behandlingsserie 1

Den anbefalede dosis af Gazyvaro i kombination med chlorambucil er 1000 mg administreret på 1. og 2. dag (eller fortsat på 1. dag), 8. dag og 15. dag i den første 28-dages behandlingsserie.

Der skal klargøres 2 infusionsposer til infusionen 1. dag og 2. dag (100 mg til 1. dag og 900 mg til 2. dag). Hvis pose nr. 1 administreres uden ændringer i infusionshastighed og uden afbrydelser, kan pose nr. 2 administreres samme dag (dosisforsinkelse ikke nødvendig, ingen gentagelse af præmedicinering) forudsat der er tid, forholdene opfylder kravene og medicinsk overvågning er tilgængelig under hele infusionen. Hvis der er ændringer i infusionshastigheden, eller infusionen afbrydes under de første 100 mg, skal pose nr. 2 administreres den følgende dag.

Behandlingsserie 2 -6

Den anbefalede dosis af Gazyvaro i kombination med chlorambucil er 1000 mg administreret på 1. dag af hver serie.

Tabel 2 Gazyvaro-dosis der skal administreres i 6 behandlingsserier, hver af 28 dages varighed hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi

Behandlingsserie	Behandlingsdag	Gazyvaro-dosis
1. serie	1. dag	100 mg
	2. dag (eller 1. dag fortsat)	900 mg
	8. dag	1000 mg
	15. dag	1000 mg
2. – 6. Serie	1. dag	1000 mg

¹Chlorambucil gives oralt i en dosis på 0,5 mg/kg kropsvægt på 1. behandlingsdag og på 15. behandlingsdag i alle behandlingsserier

Behandlingsvarighed

Seks behandlingsserier, hver af 28 dages varighed.

Follikulært lymfom

Hos patienter med follikulært lymfom er den anbefalede dosis af Gazyvaro i kombination med kemoterapiangivet i tabel 3.

Patienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom

Induktionsbehandling (i kombination med kemoterapi²)

Gazyvaro bør administreres med kemoterapi som følger:

- Seks 28-dages behandlingsserier i kombination med bendamustin² eller
- Seks 21-dages behandlingsserier i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison (CHOP), efterfulgt af 2 yderligere behandlingsserier med Gazyvaro alene
- Otte 21-dages behandlingsserier i kombination med cyclophosphamid, vincristin og prednison/prednison/methylprednison (CVP).

Vedligeholdelsesbehandling

Patienter som opnåede et komplet eller partielt respons på induktionsbehandling med Gazyvaro i kombination med kemoterapi skal fortsætte i vedligeholdelsesbehandling med Gazyvaro 1000 mg som monoterapi én gang hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression (hvad end, der opstår først).

Patienter med follikulært lymfom, som ikke responderede eller som fik sygdomsprogression under eller op til 6 måneder efter behandling med rituximab eller en behandling indeholdende rituximab

Induktionsbehandling (i kombination med bendamustin²)

Gazyvaro skal administreres i seks 28-dages behandlingsserier i kombination med bendamustin.

Vedligeholdelsesbehandling

Patienter som opnår et komplet eller partielt respons på induktionsbehandlingen (dvs. de initiale 6 behandlingsserier), med Gazyvaro i kombination med bendamustin eller som har en stabil sygdom skal fortsætte med at få Gazyvaro 1000 mg som monoterapi vedligeholdelsesbehandling én gang hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression (hvad end, der opstår først).

Tabel 3 Follikulært lymfom: Gazyvaro-dosis, der skal administreres under induktionsbehandling efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling

Behandlingsserie	Behandlingsdag	Gazyvaro-dosis
1. serie	1. dag	1000 mg
	8. dag	1000 mg
	15. dag	1000 mg
2.- 6. eller 2.– 8. serie	1. dag	1000 mg
Vedligeholdelsesbehandling	Hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression (hvad end, der opstår først)	1000 mg

²Bendamustin gives intravenøst på 1. og 2. behandlingsdag i alle behandlingsserier (serie 1-6) i en dosis på 90 mg/m²/dag, CHOP og CVP i henhold til standardbehandling

Behandlingsvarighed

Induktionsbehandling på omkring 6 måneder (seks behandlingsserier med Gazyvaro, hver af 28 dages varighed i kombination med bendamustin, eller otte behandlingsserier med Gazyvaro, hver af 21 dages varighed i kombination med CHOP eller CVP) efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling én gang hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression (hvad end, der opstår først).

Administration

Gazyvaro skal gives intravenøst. Det skal gives som intravenøs infusion i separat infusionslange efter fortynding. Infusioner med Gazyvaro må ikke gives som intravenøs stød- eller bolusdosis.

For instruktioner vedrørende fortynding af Gazyvaro før administration, se forinden. Instruktioner vedrørende infusionshastigheden er vist i tabel 4 og 5.

Kronisk lymfatisk leukæmi

Tabel 4 Kronisk lymfatisk leukæmi: Standard-infusionshastigheder hvis der ikke ses infusionsrelaterede reaktioner/overfølsomhed og anbefalinger i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner opstået under forudgående infusion

Behandlingsserie	Behandlingsdag	Infusionshastighed Infusionshastigheden kan øges forudsat patienten kan tolerere dette. For håndtering af infusionsrelateret reaktion, der opstår under infusionen, se "Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner".
1. serie	1. dag (100 mg)	Giv 25 mg/time over 4 timer. Infusionshastigheden må ikke øges.
	2. dag (eller 1. dag fortsat) (900 mg)	Hvis ingen infusionsrelateret reaktion opstod under den forudgående infusion, gives 50 mg/time. Infusionshastigheden kan øges i trin af 50 mg/time hver 30. minut til maksimalt 400 mg/time. Hvis patienten har oplevet en infusionsrelateret reaktion i den forudgående infusion, start med administration på 25 mg/time. Infusionshastigheden kan øges i intervaller på op til 50 mg/time hver 30. minut til maksimalt 400 mg/time.
	8. dag (1000 mg)	Hvis ingen infusionsrelateret reaktion opstod under den forudgående infusion, da slut-infusionshastigheden var 100 mg/time eller højere, kan infusion startes ved 100 mg/time og øges i trin af 100 mg/time hver 30. minut til maksimalt 400 mg/time.
	15. dag (1000 mg)	
2.-6. serie	1. dag (1000 mg)	Hvis patienten har oplevet en infusionsrelateret reaktion i den foregående infusion, start med administration på 50 mg/time. Infusionshastigheden kan øges i intervaller på op til 50 mg /time hver 30. minut til maksimalt 400 mg/time.

Follikulært lymfom

Tabel 5 Follikulært lymfom: Standard-infusionshastigheder hvis der ikke ses infusionsrelaterede reaktioner/overfølsomhed og anbefalinger i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner opstået under forudgående infusion

Behandlingsserie	Behandlingsdag	Infusionshastighed
		Infusionshastigheden kan øges forudsat patienten kan tolerere dette For håndtering af infusionsrelateret reaktion, der opstår under infusionen, se "Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner".
1. serie	1. dag (1000 mg)	Giv 50 mg/time. Infusionshastigheden kan øges i trin af 50 mg/time hver 30. minut til maksimalt 400 mg/time.
	8. dag (1000 mg)	Hvis ingen infusionsrelateret reaktion eller en infusionsrelateret reaktion af grad 1 opstod under den forudgående infusion, da slut-infusionshastigheden var 100 mg/time eller højere, kan infusion startes ved 100 mg/time og øges i trin af 100 mg/time hver 30. minut til maksimalt 400 mg/time.
	15. dag (1000 mg)	
2.-6. serie	1. dag (1000 mg)	Hvis patienten har oplevet en infusionsrelateret reaktion af grad 2 eller højere i den forudgående infusion, start med administration på 50 mg/time. Infusionshastigheden kan øges i intervaller på op til 50 mg/time hver 30. minut til maksimalt 400 mg/ time.
Vedligeholdelsesbehandling	Hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression (hvad end, der opstår først)	

Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner (begge indikationer)

Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner kan kræve midlertidig afbrydelse, nedsættelse af infusionshastighed eller seponering af Gazyvaro, som beskrevet nedenfor.

- Grad 4 (livstruende): Infusionen skal afbrydes og behandlingen permanent seponeres.
- Grad 3 (svær): Infusionen skal midlertidigt afbrydes og symptomerne behandles. Når symptomerne er forsvundet, kan infusionen genoptages ved maksimalt halvdelen af den tidligere infusionshastighed (af den infusionshastighed, der anvendtes på det tidspunkt den infusionsrelaterede reaktion opstod). Hvis patienten ikke har symptomer på infusionsrelaterede reaktioner, kan infusionshastigheden fortsætte med de trinvis øgninger og intervaller, der gælder for denne dosis (se tabel 4 og 5). For patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, der får 1. dags dosis (behandlingsserie 1) over to dage, kan infusionshastigheden på 1. dag (behandlingsserie 1) øges til 25 mg/time efter 1 time, men må ikke øges yderligere. Hvis patienten igen oplever infusionsrelateret reaktion af grad 3, skal infusionen afbrydes og behandlingen permanent seponeres.
- Grad 1-2 (mild til moderat): Infusionshastigheden skal reduceres og symptomerne behandles. Når symptomerne er forsvundet, og hvis patienten ikke oplever symptomer på infusionsrelaterede reaktioner, kan infusionshastigheden fortsætte med de trinvis øgninger og intervaller, der gælder for denne dosis (se tabel 4 og 5). Hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, der får 1. dags dosis (behandlingsserie 1) over 2 dage, kan infusionshastigheden på 1. dag (behandlingsserie 1) øges til 25 mg/time efter 1 time, men må ikke øges yderligere.

Fortyndingsvejledning

Gazyvaro skal tilberedes af sundhedspersonalet ved aseptisk teknik. Hætteglasset må ikke rystes. Anvend en steril kanyle og sprøjte for at klargøre Gazyvaro.

2.- 6. behandlingsserie ved kronisk lymfatisk leukæmi og alle behandlingsserier ved follikulært lymfom
Træk 40 ml koncentrat op af hætteglasset og fortynd i povinylchlorid (PVC)- eller non-PVC polyolefininfusionspose indeholdende natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning til injektion.

Udelukkende 1. behandlingsserie ved kronisk lymfatisk leukæmi

For at være sikker på at kunne kende forskel på de to infusionsposer til den initiale dosis på 1000 mg, anbefales det at bruge poser af forskellig størrelse til 100 mg-dosen, der skal gives på 1. dag 1 i 1. behandlingsserie, og 900 mg-dosen, der skal gives på 1. dag (fortsat) eller 2. dag. For at tilberede de to infusionsposer trækkes 40 ml koncentrat op af hætteglasset - de 4 ml tilsættes en 100 ml-polyolefininfusionspose, de resterende 36 ml tilsættes en 250 ml-infusionspose; begge poser skal være af PVC eller non-PVC polyolefin, indeholdende natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske. Begge infusionsposer mærkes tydeligt.

Gazyvaro-dosis, der skal gives	Mængde Gazyvaro koncentrat	Størrelse PVC- eller non-PVC-polyolefininfusionspose
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Der er ikke set uforlidelighed mellem Gazyvaro, fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske i koncentrationer fra 0,4 mg/ml til 20,0 mg/ml, og:

- PVC, polyethylen (PE)-, polypropylen- eller polyolefinposer
- PVC, polyurethan (PUR)- eller PE-infusionssæt
- Valgfri, indbyggede filtre med polyethersulfonoverflade (PES), 3-vejshaner lavet af polycarbonat (PC) eller katetre lavet af polyetheruretan (PEU).

Andre fortyndingsmidler, fx glucose (5%) injektionsvæske må ikke bruges.

Posen vendes forsigtigt for at blande opløsningen og for at undgå, at der dannes skum. Den fortyndede opløsning må ikke rystes eller fryses.

Parenterale lægemidler skal efterses for partikler og misfarvning inden brug.

Produktet er efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning til injektion i koncentrationer på 0,4-20 mg/ml vist at være kemisk og fysisk holdbart i 24 timer ved 2-8°C efterfulgt af 48 timer (inklusive infusionstid) ved $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

Af mikrobiologiske årsager bør den tilberedte infusionsopløsning anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er det brugers ansvar at opbevaringstid og -forhold overholdes inden brug. Dette bør ikke være mere end 24 timer ved 2-8°C, med mindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.