

## GAZYVARO® (obinutuzumab) produktinformation

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger

**Indikation(er):** *Kronisk lymfatisk leukæmi:* 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. *Follikulært lymfom:* 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. Gazyvaro er i kombination med bendamustin efterfulgt af Gazyvaro-vedligeholdelsesbehandling indiceret til behandling af patienter med follikulært lymfom (FL), som ikke havde responderet på eller som progredierede under eller op til 6 måneder efter behandling med rituximab eller et behandlingsregime indeholdende rituximab. **Dosering og administration\*:** *Kronisk lymfatisk leukæmi:* Anbefalet dosis af Gazyvaro i kombination med chlorambucil er 1000 mg administreret på 1. og 2. dag, 8. dag og 15. dag i den første 28-dages behandlingsserie. Efterfølgende behandlingsserier anbefales Gazyvaro 1000 mg administreret på 1. dag. Der gives 6 behandlingsserier, hver af 28 dages varighed. *Follikulært lymfom: Patienter med tidligere ubehandlet follikulært lymfom:* Gazyvaro bør administreres med kemoterapi i seks 28-dages behandlingsserier i kombination med bendamustin 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/methylprednisolon (CVP). Patienter, som opnår et komplet eller partiel respons på induktionsbehandlingen med Gazyvaro i kombination med kemoterapi (CHOP, CVP eller bendamustin) 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 med sygdomsprogression under eller op til 6 måneder efter behandling med rituximab eller en rituximab-indeholdende behandling:* kan fortsætte med vedligeholdelsesbehandling med Gazyvaro. *Ved induktionsbehandling* bør Gazyvaro administreres i seks 28-dages behandlingsserier i kombination med bendamustin. Patienter, som opnår 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). *Vedr administration og infusion af Gazyvaro henvises til det fulde produktresumé\*.*

**Profylakse 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. Patienten bør fortsætte med at få profylaktisk behandling inden hver efterfølgende infusion, hvis det skønnes nødvendigt.

**Profylakse og præmedicinering for infusionsrelaterede reaktioner:** 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. Præmedicinering med kortikosteroider i den første behandlingsserie anbefales til patienter med follikulært lymfom og er obligatorisk til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi. Yderlig vedr *Præmedicinering:* se det fulde produktresumé\*. **Kontraindikationer\*:** Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne. **Bivirkninger\*:** *Infusionsrelaterede:* 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. 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. Hos de fleste patienter, uafhængigt af indikationen, var infusionsrelaterede reaktioner lette til 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. De hyppigst indrapporterede symptomer ( $\geq 5\%$ ) associeret med en infusionsrelateret reaktion var kvalme, opkastning, diarre, 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 samt tumorlysesyndrom og anafylaksi. 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 efterfølgende infusion). *Ikke-infusionsrelaterede bivirkninger:* Svær og livstruende neutropeni, inklusive febril neutropeni, samt svær og livstruende trombocytopeni, inklusive akut trombocytopeni (opstået inden for 24 timer efter infusionen) er rapporteret under behandling med Gazyvaro. Tilfælde af sent indsættende neutropeni (28 dage efter endt behandling) eller forlænget neutropeni (varende mere end 28 dage efter behandlingen er gennemført/afbrudt) er også rapporteret. Der er også rapporteret dødelige hæmorrhagiske bivirkninger under 1. behandlingsserie hos patienter behandlet med Gazyvaro. Der er ikke påvist klar sammenhæng mellem trombocytopeni og hæmorrhagiske bivirkninger. Andre alvorlige bivirkninger indberettet under klinisk udvikling omfatter infektioner og, i meget sjældne tilfælde, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), samt tilfælde af reaktivering af hepatitis B hos patienter behandlet med Gazyvaro. Der har været rapporter om dødelige infektioner. Hos patienter med underliggende hjertesygdom er set arytmier (fx atrieflimren og takyarytmier), angina pectoris, akut koronarsyndrom, myokardieinfarkt og hjertesvigt ved behandling med Gazyvaro. Disse bivirkninger kan forekomme som en del af en infusionsrelateret reaktion og kan være dødelige. **Forsigtighedsregler\*:** 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 antal cirkulerende lymfocytter ved  $> 25 \times 10^9/l$ ) 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 CIRS-skalaen (Cumulative Illness Rating Scale) samt CrCl  $<70$  ml/min har højere risiko for infusionsrelaterede reaktioner, inklusive svære infusionsrelaterede reaktioner. 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. Patienter i akut risiko for hypertensiv krise bør evalueres for fordele og ulemper ved at afbryde deres antihypertensive behandling. Patienter, der oplever neutropeni, skal overvåges omhyggeligt med jævnlige blodprøver, indtil neutropenien forsvinder. Et hvert symptom på samtidig infektion skal behandles. Patienter med nedsat nyrefunktion (CrCl  $<50$  ml/min) har højere risiko for neutropeni. Patienterne skal monitoreres tæt for trombocytopeni, særligt i den første behandlingsserie. Brug af enhver samtidig behandling, der kan forværre trombocytopenirelaterede hændelser, fx trombocytæmmere og antikoagulantia, bør også tages i betragtning, særligt under den første behandlingsserie. Patienter med hjerte- og lungesygdom i anamnesen bør overvåges grundigt. Derudover bør disse patienter hydreres med forsigtighed for at undgå væskeoverskud. 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. Alle patienter bør screenes for hepatitis B, inden behandling med Gazyvaro påbegyndes. Patienter med aktiv hepatitis B bør ikke behandles med Gazyvaro. **Graviditet eller amning\*:** 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. Kvinder frarådes at amme under behandling med Gazyvaro og i 18 måneder efter behandlingen med Gazyvaro er afsluttet. Fertile kvinder skal anvende sikker prævention under behandling og i 18 måneder efter behandling med Gazyvaro. **Interaktioner\*:** Der er ikke udført interaktionsstudier. På grund af obinutuzumabs immunsupprimerende effekt frarådes vaccination med levende virusvacciner under behandling og indtil B-celleniveauet er normaliseret. Kombinationen af obinutuzumab og chlorambucil, bendamustin, CHOP eller CVP kan øge risikoen for neutropeni. **Pakninger, priser:** Infusionskoncentrat til fortynding til intravenøs behandling. Infusionskoncentratet findes i 50 ml hætteglas indeholdende 1000 mg Gazyvaro i 40 ml (25 mg/ml), pakning med 1 hætteglas V.nr. 571358. For dagsaktuelle priser henvises til [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk)

**Udlevering:** BEGR. ATC-kode: L01XC15

\*Disse afsnit er forkortet i forhold til det af Lægemiddelstyrelsen godkendte produktresumé.

Produktresuméet kan vederlagsfrit rekvireres hos Roche a/s, Industriholmen 59, 2650 Hvidovre, tlf. 36 39 99 99.

Dato for opdatering: 26.04.2018 SmPC dato: 06.04.2018