

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 monoklonale 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 har 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 svælg

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

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

- unormal koagulation, inklusiv en alvorlig sygdom, hvor der dannes blodpropper over hele kroppen (dissemineret intravaskulær koagulation)
- ændringer i blodprøve-resultater: lavt antal immunglobuliner (antistoffer der hjælper med at bekæmpe infektioner)

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
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 Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Denne indlægsseddel blev senest ændret juni 2025

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://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. 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 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

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 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 med Gazyvaro alene
- Otte 21-dages behandlingsserier i kombination med cyclophosphamid, vincristin og prednison/prednisolon/methylprednisolon (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 4-6.

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

Gazyvaro skal administreres ved standardinfusionshastigheden i serie 1 (se tabel 5). Hos patienter, som ikke oplever grad ≥ 3 infusionsrelaterede reaktioner i serie 1, kan Gazyvaro administreres som en kort (ca. 90 minutter) infusion fra serie 2 og fremefter (se tabel 6).

Tabel 5 Follikulært lymfom: Standard-infusionshastigheder 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. eller 2.-8. 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)	

Tabel 6 Follikulært lymfom: Infusionshastighed ved kort infusion og anbefalinger i tilfælde af en infusionsrelateret reaktion opstod ved tidligere infusion

Behandlingsserie	Behandlingsdag	Infusionshastighed For håndtering af infusionsrelaterede reaktioner, der opstår under infusionen, se "Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner".
Behandlingsserie 2–6 eller 2–8	Dag 1 (1.000 mg)	Hvis ingen infusionsrelaterede reaktioner af grad ≥ 3 opstod under Serie 1: 100 mg/time i 30 minutter, dernæst 900 mg/time i ca. 60 minutter.
Vedligeholdelsesbehandling	Hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression (hvad end der opstår først)	Hvis der under den tidligere korte infusion opstod en infusionsrelateret reaktion af grad 1-2 med vedvarende symptomer eller en infusionsrelateret reaktion af grad 3, skal næste infusion af obinutuzumab administreres ved standardhastigheden (se tabel 5).

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 - 6). 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.

Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner opstået under kort infusion

- 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 infusionsrelateret reaktion opstod) og højst 400 mg/t.
Hvis patienten oplever en anden infusionsrelateret reaktion af grad 3 efter genoptagelse af infusionen, skal denne afbrydes og behandlingen skal seponeres permanent. Hvis patienten er i stand til at gennemføre infusionen uden yderligere infusionsrelaterede reaktioner af grad 3, skal den næste infusion gives ved standardhastigheden.
- 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 5-6).

Fortyndingsvejledning

Gazyvaro skal tilberedes af sundhedspersonalet ved aseptisk teknik. Hætteglasset må ikke rystes. Anvend en steril kanyler 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 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 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).

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 72 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 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.