

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gazyvaro 1 000 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 40 ml de solution à diluer contient 1 000 mg d'obinutuzumab correspondant à une concentration avant dilution de 25 mg/ ml.

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé de type II, appartenant à la sous-classe des IgG1, obtenu par humanisation de l'anticorps murin parental B-Ly1 et produit dans les cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Liquide limpide, incolore à légèrement brunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Gazyvaro est indiqué en association avec le chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Gazyvaro doit être administré sous étroit contrôle d'un médecin expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation est immédiatement disponible.

Posologie

Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale

Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et l'administration d'uricosostatiques (par exemple, *allopurinol*) 12 à 24 heures avant l'instauration du traitement est recommandé chez les patients ayant un nombre élevé de lymphocytes circulants ($> 25 \times 10^9/l$) afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale (voir rubrique 4.4).

Prophylaxie et prémédication pour les réactions liées à la perfusion

Une hypotension, l'un des symptômes de réactions liées à la perfusion, peut se produire au cours des perfusions intraveineuses de Gazyvaro. La suspension des traitements antihypertenseurs doit donc être envisagée 12 heures avant chaque perfusion de Gazyvaro, ainsi que pendant toute la durée de la perfusion et pendant la première heure suivant la fin de l'administration (voir rubrique 4.4).

Tableau 1 Prémédication à administrer avant la perfusion de Gazyvaro afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4)

Jour du cycle de traitement	Patients nécessitant une prémédication	Prémédication	Administration
Cycle 1 : J1	Tous les patients	Corticoïde intraveineux ¹	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro
		Analgésique/antipyrétique oral ²	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro
		Antihistaminique ³	
Cycle 1 : J2	Tous les patients	Corticoïde intraveineux ¹	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro
		Analgésique/antipyrétique oral ²	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro
		Antihistaminique ³	
Cycle 1 : J8, J15 Cycles 2-6 : J1	Patients avec une réaction liée à la perfusion de grade 3 lors de la perfusion précédente OU Patients avec un nombre de lymphocytes > 25 x 10 ⁹ /l avant la prochaine administration	Corticoïde intraveineux ¹	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro
	Tous les patients	Analgésique/antipyrétique oral ²	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro
	Patients avec une réaction liée à la perfusion (grade 1 ou plus) lors de la perfusion précédente	Antihistaminique ³	

¹100 mg de prednisone/prednisolone ou 20 mg de dexaméthasone ou 80 mg de méthylprednisolone. L'hydrocortisone ne doit pas être utilisée car elle n'est pas efficace pour réduire les taux de réactions liées à la perfusion.

² par exemple, 1 000 mg de paracétamol

³ par exemple, 50 mg de diphenhydramine

Dose

La dose recommandée de Gazyvaro est présentée dans le tableau 2.

Cycle 1

La dose recommandée de Gazyvaro est de 1 000 mg administrés sur J1 et J2, à J8 et J15 du premier cycle de traitement de 28 jours. Deux poches de perfusion doivent être préparées pour la perfusion à J1 et J2 (100 mg à J1 et 900 mg à J2). Si la première poche a été entièrement perfusée sans modification de la vitesse de perfusion ni interruption de la perfusion, la seconde poche peut être administrée le

même jour (report de dose inutile, et pas de nécessité de répéter la prémédication) à condition de disposer de suffisamment de temps, de réunir les conditions nécessaires et de pouvoir assurer une surveillance médicale pendant toute la durée de la perfusion. En cas de modification de la vitesse de perfusion ou d'interruption de la perfusion au cours de l'administration des 100 premiers mg, la seconde poche doit être administrée le lendemain.

Cycles 2 à 6

La dose recommandée de Gazyvaro est de 1 000 mg administrés à J1 de chaque cycle de traitement.

Tableau 2 Dose de Gazyvaro à administrer pendant 6 cycles de traitement de 28 jours chacun

Cycle	Jour du traitement	Dose de Gazyvaro
Cycle 1	J1	100 mg
	J2 (ou J1 suite)	900 mg
	J8	1 000 mg
	J15	1 000 mg
Cycles 2 – 6	J1	1 000 mg

Durée du traitement

Six cycles de traitement de 28 jours chacun.

Report ou omission d'une dose

Si une dose prévue de Gazyvaro est omise, elle doit être administrée dès que possible, sans attendre la dose suivante prévue. L'intervalle prévu entre les administrations de Gazyvaro doit être maintenu.

Adaptations posologiques au cours du traitement

Aucune réduction de dose de Gazyvaro n'est recommandée.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [ClCr] 30 à 89 ml/min) (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité de Gazyvaro n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min).

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de Gazyvaro n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune recommandation posologique spécifique ne peut être faite.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Gazyvaro chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Gazyvaro est à utiliser par voie intraveineuse. Après dilution (voir rubrique 6.6), la solution de Gazyvaro doit être administrée en perfusion intraveineuse réservée à ce seul produit. Elle ne doit pas être injectée rapidement ni en bolus.

Pour les instructions relatives à la dilution de Gazyvaro avant l'administration, voir rubrique 6.6.

Les instructions sur la vitesse de perfusion sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 Vitesse de perfusion standard en l'absence de réactions liées à la perfusion/d'hypersensibilité

Cycle	Jour du traitement	Vitesse de perfusion
Cycle 1	J1 (100 mg)	Administrer à une vitesse de 25 mg/h sur 4 heures. Ne pas augmenter la vitesse de perfusion.
	J2 (ou J1 suite) (900 mg)	Administrer à une vitesse de 50 mg/h. La vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J8	Les perfusions peuvent être débutées à une vitesse de 100 mg/h et augmentées par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J15	
Cycles 2 – 6	J1	Les perfusions peuvent être débutées à une vitesse de 100 mg/h et augmentées par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

La prise en charge des réactions liées à la perfusion peut nécessiter l'interruption temporaire, la réduction de la vitesse de perfusion ou l'arrêt du traitement par Gazyvaro, comme mentionné ci-dessous (voir également rubrique 4.4).

- Grade 4 (menaçant le pronostic vital) : la perfusion doit être arrêtée et le traitement définitivement arrêté.
- Grade 3 (sévère) : la perfusion doit être arrêtée temporairement et les symptômes traités. Après la résolution complète des symptômes, la perfusion peut être reprise à une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale (vitesse au moment où la réaction liée à la perfusion s'est produite) et, si le patient ne présente plus aucun symptôme de réaction liée à la perfusion, l'augmentation de la vitesse de perfusion pourra être reprise selon les paliers et les intervalles appropriés pour la dose du traitement (voir le tableau 3). La vitesse de perfusion de J1 (cycle 1) pourra être de nouveau augmentée à 25 mg/h après 1 heure, mais elle ne pourra pas être augmentée au-delà de 25 mg/h. La perfusion doit être arrêtée et le traitement définitivement arrêté si le patient présente une seconde réaction liée à la perfusion de grade 3.
- Grade 1-2 (légère à modérée) : la vitesse de perfusion doit être réduite et les symptômes traités. La perfusion peut être poursuivie jusqu'à la disparition complète des symptômes et, si le patient ne présente plus aucun symptôme de réaction liée à la perfusion, l'augmentation de la vitesse de perfusion pourra être reprise selon les paliers et les intervalles appropriés pour la dose du traitement (voir le tableau 3). La vitesse de perfusion de J1 (cycle 1) pourra être de nouveau augmentée à 25 mg/h après 1 heure, mais elle ne pourra pas être augmentée au-delà de 25 mg/h.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité du produit administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

Réactions liées à la perfusion

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant Gazyvaro ont été des réactions liées à la perfusion, qui sont survenues principalement au cours de la perfusion des 1 000 premiers mg. Chez les patients ayant bénéficié des mesures combinées pour la prévention des réactions liées à la perfusion (glucocorticoïde approprié, analgésique/antihistaminique oral, suspension du traitement antihypertenseur le matin de la première perfusion et administration sur 2 jours de la dose de J1 du cycle 1) décrites à la rubrique 4.2, une diminution de l'incidence des réactions liées à la perfusion tout grade confondu a été observée. Les taux de réactions liées à la perfusion de grade 3-4 (basés sur un nombre relativement faible de patients) ont été similaires avant et après la mise en œuvre des mesures de minimisation du risque. Les mesures de minimisation du risque visant à réduire les réactions liées à la perfusion doivent être suivies (voir rubrique 4.2). L'incidence et la sévérité des symptômes liés à la perfusion diminuent considérablement après la perfusion des 1 000 premiers mg, la plupart des patients ne présentant aucune réaction liée à la perfusion lors des administrations suivantes de Gazyvaro (voir rubrique 4.8).

Chez la plupart des patients, les réactions liées à la perfusion ont été d'intensité légère à modérée et elles ont pu être prises en charge par le ralentissement ou l'interruption temporaire de la première perfusion, mais des réactions liées à la perfusion sévères ou menaçant le pronostic vital nécessitant un traitement symptomatique ont également été rapportées. Les réactions liées à la perfusion peuvent se présenter cliniquement comme des réactions allergiques médiées par les immunoglobulines E (IgE) (par exemple, anaphylaxie). Les patients ayant une masse tumorale importante, c'est-à-dire présentant un nombre élevé de lymphocytes périphériques dans la LLC [$> 25 \times 10^9/l$], peuvent être davantage exposés au risque de réactions sévères liées à la perfusion. Les patients atteints d'insuffisance rénale (ClCr < 50 ml/min) et les patients présentant à la fois un indice cumulatif de comorbidités (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) >6 et ClCr < 70 ml/min sont plus à risque de présenter des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions sévères liées à la perfusion (voir rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de relargage cytokinique ont également été rapportés avec Gazyvaro. Pour plus d'informations sur la prophylaxie, voir rubrique 4.2.

Si le patient présente une réaction liée à la perfusion, la perfusion doit être gérée en fonction du grade de la réaction. Pour les réactions liées à la perfusion de grade 4, la perfusion doit être arrêtée et le traitement définitivement arrêté. Pour les réactions liées à la perfusion de grade 3, la perfusion doit être arrêtée temporairement et un traitement symptomatique approprié doit être débuté. Pour les réactions liées à la perfusion de grade 1-2, la vitesse de perfusion doit être réduite et les symptômes traités de manière appropriée. Après résolution complète des symptômes, la perfusion peut être reprise à une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale, sauf après des réactions liées à la perfusion de grade 4. Si le patient ne développe pas le même événement indésirable avec la même sévérité, la vitesse de perfusion pourra être augmentée selon les paliers et les intervalles appropriés pour la dose du traitement. Si la vitesse de perfusion initiale n'est pas bien tolérée, les instructions relatives à la vitesse de perfusion à J1 et J2 du cycle 1 doivent être suivies (voir le tableau 3 à la rubrique 4.2).

Les patients ne doivent pas recevoir d'autres perfusions de Gazyvaro s'ils présentent :

- des symptômes respiratoires aigus menaçant le pronostic vital,
- une réaction liée à la perfusion de grade 4 (c'est-à-dire, menaçant le pronostic vital) ou,
- une seconde réaction liée à la perfusion de grade 3 (réaction prolongée/récidivante) (après la reprise de la première perfusion ou lors d'une perfusion ultérieure).

Les patients atteints de pathologie cardiaque ou pulmonaire préexistante doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion et après celle-ci. Une hypotension peut se produire au cours des perfusions intraveineuses de Gazyvaro. La suspension des traitements antihypertenseurs doit donc être envisagée 12 heures avant chaque perfusion de Gazyvaro, pendant toute la durée de la perfusion et pendant la première heure suivant la fin de l'administration. Les patients à risque aigu de crise hypertensive doivent être évalués afin de déterminer les bénéfices et les risques associés à la suspension de leur traitement antihypertenseur.

Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés chez des patients traités par Gazyvaro. L'hypersensibilité peut être difficile à distinguer d'une réaction liée à la perfusion. En cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité au cours de la perfusion (par exemple, symptômes se produisant généralement après une nouvelle exposition au produit mais très rarement pendant la première perfusion), la perfusion doit être arrêtée et le traitement définitivement arrêté. Les patients avec une hypersensibilité connue à l'obinutuzumab médiée par les IgE ne doivent plus recevoir ce traitement (voir rubrique 4.3).

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté avec Gazyvaro. Les patients considérés à risque de syndrome de lyse tumorale (par exemple, les patients ayant une masse tumorale importante c'est-à-dire présentant un nombre élevé de lymphocytes circulants [$> 25 \times 10^9/l$]) doivent recevoir un traitement prophylactique adapté de la lyse tumorale par uricostatiques (par exemple, allopurinol) et une hydratation 12 à 24 heures avant la perfusion de Gazyvaro (voir rubrique 4.2). Le traitement du syndrome de lyse tumorale repose sur la correction des anomalies électrolytiques, la surveillance de la fonction rénale et de la balance hydrique et l'administration de soins de support, y compris une dialyse si nécessaire.

Neutropénie

Des cas de neutropénie sévère ou menaçant le pronostic vital, y compris de neutropénie fébrile, ont été rapportés au cours du traitement par Gazyvaro. Les patients qui développent une neutropénie doivent être étroitement surveillés par des examens biologiques réguliers jusqu'à la résolution de la neutropénie. Si un traitement est nécessaire, il doit être administré conformément aux recommandations locales et l'administration de facteurs de croissance granulocytaire doit être envisagée. Les signes éventuels d'infection concomitante doivent être traités de manière appropriée. Des reports de doses doivent être envisagés dans le cas de neutropénie sévère ou menaçant le pronostic vital. Il est vivement recommandé que les patients présentant une neutropénie sévère et durable (>1 semaine) reçoivent une prophylaxie antibiotique pendant toute la période de traitement jusqu'à une diminution de la sévérité de la neutropénie à un grade 1 ou 2. Une prophylaxie antivirale et antifongique doit être envisagée. Des cas de neutropénie tardive (survenant plus de 28 jours après la fin du traitement) ou de neutropénie prolongée (durant plus de 28 jours après la fin/l'arrêt du traitement) ont également été rapportés. Les patients atteints d'insuffisance rénale (ClCr < 50 ml/min) sont plus à risque de présenter une neutropénie (voir rubrique 4.8).

Thrombopénie

Des cas de thrombopénie sévère ou menaçant le pronostic vital, y compris de thrombopénie aiguë (survenant au cours des 24 heures suivant la perfusion), ont été observés au cours du traitement par Gazyvaro. Les patients atteints d'insuffisance rénale (ClCr < 50 ml/min) sont plus à risque de présenter une thrombopénie (voir rubrique 4.8). Des événements hémorragiques fatals ont également été rapportés au cours du cycle 1 chez des patients traités par Gazyvaro. Il n'a pas été établi de relation claire entre la thrombopénie et les événements hémorragiques.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de rechercher une éventuelle thrombopénie, notamment au cours du premier cycle ; des examens biologiques réguliers doivent être effectués jusqu'à la disparition de la thrombopénie et des reports de dose doivent être envisagés en cas de thrombopénie sévère ou menaçant le pronostic vital. La transfusion de produits sanguins (transfusion de plaquettes) selon les pratiques des établissements de soins est laissée à la discrétion du médecin. L'utilisation de tous les traitements concomitants susceptibles d'aggraver les événements liés à une thrombopénie, tels que les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants, doit également être prise en compte, notamment au cours du premier cycle.

Aggravation de pathologies cardiaques préexistantes

Chez les patients présentant une pathologie cardiaque sous-jacente, des arythmies (telles que fibrillation auriculaire et tachyarythmie), un angor, un syndrome coronarien aigu, un infarctus du myocarde et une insuffisance cardiaque ont été observés sous traitement par Gazyvaro (voir rubrique 4.8). Ces événements peuvent se produire dans le contexte d'une réaction liée à la perfusion et peuvent être fatals. Les patients avec un antécédent de pathologie cardiaque doivent donc être étroitement surveillés. De plus, ces patients doivent être hydratés avec prudence afin d'éviter une surcharge volémique potentielle.

Infections

Gazyvaro ne doit pas être administré en cas d'infection active et la prudence est recommandée lors de l'utilisation de Gazyvaro chez des patients présentant des antécédents d'infection chronique ou récurrente. Des infections graves bactériennes, fongiques et virales, nouvelles ou réactivées, peuvent se produire pendant et après la fin du traitement par Gazyvaro. Des infections fatales ont été rapportées. Les patients présentant à la fois un indice CIRS >6 et CICr < 70 ml/min sont plus à risque de développer des infections, y compris des infections sévères (voir rubrique 4.8).

Réactivation d'hépatite B

Des cas de réactivation d'hépatite B, entraînant dans certains cas une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et un décès, peuvent se produire chez les patients traités par anticorps anti-CD20 dont Gazyvaro (voir rubrique 4.8). Un dépistage du virus de l'hépatite B doit être réalisé chez tous les patients avant l'instauration du traitement par Gazyvaro. Ce dépistage devra au moins porter sur la recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs) et de l'anticorps dirigé contre la capsid du virus de l'hépatite B (Ac anti-HBc). Ces tests sérologiques peuvent être complétés par la recherche d'autres marqueurs appropriés conformément aux recommandations locales. Les patients avec une hépatite B active ne doivent pas être traités par Gazyvaro. Les patients avec une sérologie positive de l'hépatite B doivent consulter un médecin spécialisé en hépatologie avant l'instauration du traitement et doivent être surveillés et pris en charge conformément aux pratiques médicales habituelles afin de prévenir une réactivation du virus de l'hépatite B.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée parmi les patients traités par Gazyvaro (voir rubrique 4.8). Le diagnostic de LEMP doit être envisagé chez tout patient présentant pour la première fois des manifestations neurologiques ou une modification de manifestations neurologiques préexistantes. Les symptômes de la LEMP ne sont pas spécifiques et peuvent varier selon la région du cerveau atteinte. Les symptômes moteurs (par exemple, faiblesse musculaire, paralysie) et sensitifs avec une atteinte des faisceaux cortico-spinaux, les anomalies sensorielles, les symptômes cérébelleux et les anomalies du champ visuel sont fréquents. Certains signes/symptômes considérés comme "corticaux" (par exemple, aphasie ou désorientation visio-spatiale) peuvent se produire. L'évaluation de la LEMP inclut, mais n'est pas limitée à une consultation chez un neurologue, une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et une ponction lombaire (recherche de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien). Le traitement par Gazyvaro doit être suspendu pendant la recherche d'une éventuelle LEMP et définitivement arrêté en cas de LEMP confirmée. L'arrêt ou la réduction d'une chimiothérapie ou d'un traitement immunosuppresseur concomitant éventuel doit également être envisagé. Le patient doit être adressé à un neurologue pour l'évaluation et le traitement de la LEMP.

Immunisation

La sécurité d'emploi d'une immunisation par des vaccins vivants atténués, après un traitement par Gazyvaro, n'a pas été étudiée et la vaccination par des vaccins vivants n'est pas recommandée au cours du traitement et tant que la déplétion lymphocytaire B persiste.

Exposition in utero à l'obinutuzumab et vaccination des nouveau-nés par des vaccins vivants atténués

En raison d'une éventuelle déplétion en lymphocytes B chez les nouveau-nés de mères exposées à l'obinutuzumab pendant la grossesse, les taux de lymphocytes B des nouveau-nés doivent être surveillés et leur vaccination par vaccins vivants atténués doit être reportée jusqu'à ce que leurs taux de lymphocytes B soient normalisés (voir rubrique 4.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Interactions pharmacocinétiques

L'obinutuzumab n'est pas un substrat, ni un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450), de l'uridine diphosphate glucuronyltransférase (UGT), des transporteurs tels que la glycoprotéine-P. Par conséquent, aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue avec des médicaments connus pour être métabolisés par ces systèmes enzymatiques.

Interactions pharmacodynamiques

La vaccination par des vaccins vivants atténués n'est pas recommandée au cours du traitement et tant que la déplétion lymphocytaire B persiste, en raison de l'effet immunosuppresseur de l'obinutuzumab (voir rubrique 4.4).

L'association de l'obinutuzumab au chlorambucil peut augmenter la neutropénie (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Gazyvaro et jusqu'à 18 mois après son arrêt.

Grossesse

Une étude sur la reproduction conduite chez le singe *Cynomolgus* n'a pas révélé d'effet embryofœtotoxique ni tératogène, mais a entraîné une déplétion complète en lymphocytes B dans la descendance ; chez celle-ci, les numérations des lymphocytes B se sont normalisées et la fonction immunitaire a été rétablie dans les 6 mois suivant la naissance. De plus, les concentrations sériques de l'obinutuzumab dans la descendance étaient similaires à celles observées chez les femelles au 28^{ème} jour post partum, suggérant que l'obinutuzumab traverse le placenta (voir rubrique 5.3).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'obinutuzumab chez la femme enceinte. Gazyvaro ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel d'une telle utilisation.

En cas d'exposition pendant la grossesse, une déplétion en lymphocytes B peut être attendue chez les nouveau-nés en raison des propriétés pharmacologiques du produit. Par conséquent, les taux de lymphocytes B doivent être surveillés chez ces nouveau-nés. Chez ces enfants, les vaccinations par vaccins vivants atténués doivent être reportées tant que la déplétion en lymphocytes B persiste (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Les études chez l'animal ont montré que l'obinutuzumab passe dans le lait maternel (voir rubrique 5.3).

Dans la mesure où les immunoglobulines G (IgG) humaines passent dans le lait maternel et où le potentiel d'absorption et d'effets délétères pour le nouveau-né n'est pas connu, les femmes ne doivent

pas allaiter pendant le traitement par Gazyvaro et jusqu'à 18 mois après l'administration de la dernière dose.

Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez l'animal pour évaluer l'effet de l'obinutuzumab sur la fertilité. Aucun effet indésirable n'a été observé sur les organes reproducteurs chez les mâles ou les femelles dans les études de toxicité à doses répétées chez le singe Cynomolgus (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Gazyvaro n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les réactions liées à la perfusion sont très fréquentes au cours de la première perfusion de Gazyvaro et les patients qui présentent des symptômes liés à la perfusion ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines tant que les symptômes persistent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés au cours du traitement et du suivi des patients dans l'étude clinique pivot, BO21004/CLL11, dans laquelle Gazyvaro a été administré en association avec le chlorambucil vs le chlorambucil seul (étape 1a) ou le rituximab plus chlorambucil (étape 2). Parmi les patients traités par Gazyvaro en association avec le chlorambucil, 81 % ont reçu les 6 cycles de traitement par rapport à 89 % des patients dans le bras rituximab plus chlorambucil et 67 % des patients dans le bras chlorambucil seul.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant Gazyvaro ont été des réactions liées à la perfusion, qui sont survenues lors du premier cycle chez la plupart d'entre eux (voir rubrique 4.4). L'incidence des symptômes liés à la perfusion a diminué considérablement, de 65 % lors de la perfusion des 1 000 premiers mg de Gazyvaro à moins de 3 % lors des perfusions ultérieures.

Une neutropénie et une thrombopénie sont survenues chez respectivement 41 % et 15 % des patients au cours de l'étude pivot, avec une incidence d'infections de grade 3 à 5 de 16 % dans le bras Gazyvaro plus chlorambucil (voir rubrique 4.4).

D'autres effets indésirables graves, notamment syndrome de lyse tumorale, événements cardiaques et, dans de très rares cas, LEMP, ont été rapportés au cours du développement clinique (voir rubrique 4.4).

Le tableau 4 résume les effets indésirables survenus avec une incidence plus élevée (différence ≥ 2 %) chez les patients recevant Gazyvaro plus chlorambucil vs chlorambucil seul ou rituximab plus chlorambucil.

Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau résumé des effets indésirables

Tableau 4 Résumé des effets indésirables rapportés avec une incidence plus élevée (différence $\geq 2\%$) chez les patients recevant Gazyvaro plus chlorambucil vs chlorambucil seul ou rituximab plus chlorambucil (étude BO21004/CLL11)*

Fréquence	Tout grade % Gazyvaro+ chlorambucil	Grade 3 à 5 [†] % Gazyvaro+ chlorambucil
Infections and infestations		
Fréquent	Infection urinaire, rhinopharyngite, herpès buccal, rhinite‡, pharyngite	Infection urinaire
Peu fréquent		Rhinopharyngite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		
Fréquent	Carcinome épidermoïde cutané	Carcinome épidermoïde cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Neutropénie, thrombopénie, anémie	Neutropénie, thrombopénie
Fréquent	Leucopénie	Anémie, leucopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Fréquent	Syndrome de lyse tumorale, hyperuricémie	Syndrome de lyse tumorale
Peu fréquent		Hyperuricémie
Affections cardiaques		
Fréquent	Fibrillation auriculaire	
Peu fréquent		Fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		
Fréquent	Hypertension	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Fréquent	Toux	
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Diarrhée	
Fréquent	Constipation	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Fréquent	Alopécie	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Fréquent	Arthralgie, douleurs dorsales, douleurs thoraciques musculo-squelettiques	
Peu fréquent		Arthralgie, douleurs dorsales, douleurs thoraciques musculo-squelettiques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fièvre	
Peu fréquent		Fièvre
Investigations		
Fréquent	Diminution du nombre de globules blancs‡, diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles, prise de poids	Diminution du nombre de globules blancs‡, diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Très fréquent	Réactions liées à la perfusion	Réactions liées à la perfusion

* Tout grade ou grade 3 à 5.

† Aucun effet indésirable de grade 5 n'a été observé avec une différence $\geq 2\%$ entre les bras de traitement

‡ Si cet événement a été rapporté avec une différence $\geq 2\%$ entre les bras de traitement de l'étape 1 de l'étude, il n'était plus rapporté avec une différence $\geq 2\%$ entre les bras de traitement dans les données actualisées de l'étape 1 ni dans celles de l'étape 2.

Description de certains effets indésirables

Réactions liées à la perfusion

L'incidence des réactions liées à la perfusion était plus élevée dans le bras Gazyvaro plus chlorambucil par rapport à celle observée dans le bras rituximab plus chlorambucil. L'incidence des réactions liées à la perfusion a été de 65 % lors de la perfusion des 1 000 premiers mg de Gazyvaro (20 % des patients ont présenté une réaction liée à la perfusion de grade 3 à 5, aucun événement fatal n'a été rapporté). Dans l'ensemble, 7 % des patients ont présenté une réaction liée à la perfusion conduisant à l'arrêt de Gazyvaro. L'incidence des réactions liées à la perfusion lors des perfusions ultérieures a été de 3 % lors de la deuxième dose de 1 000 mg et de 1 % par la suite. Aucune réaction liée à la perfusion de grade 3 à 5 n'a été rapportée après la perfusion des 1 000 premiers mg du cycle 1.

Les symptômes les plus fréquemment associés aux réactions liées à la perfusion ont été les suivants : nausées, frissons, hypotension, fièvre, vomissements, dyspnée, bouffées vasomotrices, hypertension, céphalées, tachycardie et diarrhée. Des symptômes respiratoires et cardiaques, tels que bronchospasme, irritation du larynx et de la gorge, sifflement respiratoire, œdème laryngé et fibrillation auriculaire, ont également été rapportés (voir rubrique 4.4).

Neutropénie et infections

L'incidence des neutropénies a été plus élevée dans le bras Gazyvaro plus chlorambucil par rapport au bras rituximab plus chlorambucil, la neutropénie se résolvant spontanément ou avec l'utilisation de facteurs de croissance granulocytaire. L'incidence d'infection a été de 38 % dans le bras Gazyvaro plus chlorambucil et de 37 % dans le bras rituximab plus chlorambucil (des événements de grade 3 à 5 étant rapportés chez respectivement 12 % et 14 % des patients et des événements fatals chez < 1 % des patients dans les deux bras de traitement). Des cas de neutropénie prolongée (2 % dans le bras Gazyvaro plus chlorambucil et 4 % dans le bras rituximab plus chlorambucil) et de neutropénie tardive (16 % dans le bras Gazyvaro plus chlorambucil et 12 % dans le bras rituximab plus chlorambucil) ont également été rapportés (voir rubrique 4.4).

Thrombopénie

L'incidence des thrombopénies a été plus élevée dans le bras Gazyvaro plus chlorambucil que dans le bras rituximab plus chlorambucil, notamment au cours du premier cycle. Quatre pour cent des patients traités par Gazyvaro plus chlorambucil ont présenté une thrombopénie aiguë (survenant au cours des 24 heures suivant la perfusion de Gazyvaro) (voir rubrique 4.4). L'incidence globale des événements hémorragiques a été similaire dans le bras traité par Gazyvaro et dans le bras traité par le rituximab. Les nombres d'événements hémorragiques fatals ont été équilibrés entre les bras de traitement ; en revanche, tous les événements chez les patients traités par Gazyvaro ont été rapportés au cours du cycle 1. Il n'a pas été établi de relation claire entre la thrombopénie et les événements hémorragiques.

Populations particulières

Patients âgés

Dans l'étude pivot, 46 % (156 sur 336) des patients atteints de LLC traités par Gazyvaro plus chlorambucil étaient âgés de 75 ans ou plus (l'âge médian était de 74 ans). Ces patients ont présenté plus d'événements indésirables graves et d'événements indésirables d'issue fatale que les patients âgés < 75 ans.

Insuffisance rénale

Dans l'étude pivot, 27 % (90 sur 336) des patients atteints de LLC traités par Gazyvaro plus chlorambucil présentaient une insuffisance rénale modérée (CICr < 50 ml/min). Ces patients ont présenté plus d'événements indésirables graves et d'événements indésirables d'issue fatale que les patients avec une CICr ≥ 50 ml/min.

Informations de sécurité supplémentaires issues des études cliniques

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients traités par Gazyvaro (voir rubrique 4.4).

Réactivation d'hépatite B

Des cas de réactivation d'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités par Gazyvaro (voir rubrique 4.4).

Aggravation de pathologies cardiaques préexistantes

Des cas d'arythmie (telles que fibrillation auriculaire et tachyarythmie), un angor, un syndrome coronarien aigu, un infarctus du myocarde et une insuffisance cardiaque ont été observés sous traitement par Gazyvaro (voir rubrique 4.4). Ces événements peuvent se produire dans le contexte d'une réaction liée à la perfusion et peuvent être fatals.

Anomalies biologiques

Une élévation transitoire des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase [ASAT], alanine aminotransférase [ALAT], phosphatases alcalines) a été observée peu de temps après la première perfusion de Gazyvaro.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V*](#)

4.9 Surdosage

On ne dispose d'aucune expérience de surdosage dans les études cliniques chez l'Homme. Dans les études cliniques de Gazyvaro, des doses comprises entre 50 mg et 2 000 mg par perfusion ont été administrées. L'incidence et l'intensité des effets indésirables rapportés au cours de ces études n'ont pas été dose-dépendantes.

La perfusion doit être interrompue immédiatement ou la dose réduite chez les patients présentant un surdosage et ceux-ci doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Une surveillance régulière de la numération formule sanguine et du risque accru d'infections devra être envisagée pendant la période de déplétion en lymphocytes B.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : L01XC15

Mécanisme d'action

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 recombinant humanisé de type II, modifié par glyco-ingénierie, appartenant à la sous-classe des IgG1. Il cible spécifiquement la boucle extracellulaire de l'antigène transmembranaire CD20 présent à la surface des lymphocytes pré-B et B matures, malins et non malins, mais absent de la surface des cellules souches hématopoïétiques, des cellules pro-B, des plasmocytes normaux et des autres tissus normaux. La glyco-ingénierie du fragment Fc de l'obinutuzumab se traduit par une affinité plus élevée pour les récepteurs FcγRIII à la surface des cellules immunitaires effectrices, telles que les cellules tueuses naturelles (NK), les macrophages et les monocytes, par rapport aux anticorps non modifiés par glyco-ingénierie.

Dans les études non cliniques, l'obinutuzumab induit une mort cellulaire directe et intervient dans la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et dans la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP) par le recrutement de cellules immunitaires effectrices présentant les récepteurs FcγRIII. De plus, in vivo l'obinutuzumab intervient dans une faible mesure dans la cytotoxicité

dépendante du complément (CDC). Comparativement aux anticorps de type I à dose équivalente, l'obinutuzumab, anticorps de type II, entraîne une induction plus prononcée de la mort cellulaire directe et une induction concomitante moins prononcée de la CDC. L'obinutuzumab, anticorps modifié par glyco-ingénierie, est caractérisé par une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) renforcée comparativement aux anticorps non modifiés par glyco-ingénierie à dose équivalente. Dans des modèles animaux, l'obinutuzumab entraîne une déplétion en lymphocytes B et une efficacité antitumorale très marquées.

Dans l'étude clinique pivot BO21004/CLL11, 91 % (40 sur 44) des patients évaluable traités par Gazyvaro présentaient une déplétion en lymphocytes B (définie par un nombre de lymphocytes B CD19+ < 0,07 x 10⁹/l) à la fin de la période de traitement, déplétion qui s'est maintenue au cours des 6 premiers mois du suivi. La reconstitution lymphocytaire B a été observée au terme d'un suivi compris entre 12 et 18 mois chez 35 % (14 sur 40) des patients sans progression de la maladie et chez 13 % (5 sur 40) des patients avec une progression de la maladie.

Efficacité et sécurité clinique

Une étude clinique de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, en ouvert, en deux étapes et à trois bras (BO21004/CLL11), évaluant l'efficacité et la tolérance de Gazyvaro plus chlorambucil (G-Clb) vs rituximab plus chlorambucil (R-Clb) ou chlorambucil (Clb) seul, a été conduite chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non préalablement traitée présentant des comorbidités.

Avant l'inclusion, les patients devaient avoir une LLC CD20+ documentée et l'un ou les deux critères suivants de comorbidité : score de comorbidité CIRS > 6 ou diminution de la fonction rénale évaluée par une ClCr < 70 ml/min. Les patients avec une fonction hépatique altérée (résultats du bilan hépatique selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute de grade 3 (ASAT, ALAT > 5 x LSN pendant > 2 semaines ; bilirubine > 3 x LSN) et une fonction rénale altérée (ClCr < 30 ml/min) ont été exclus. Les patients avec un score de 4 selon la définition de l'indice CIRS pour au moins un organe/système, à l'exception du Système classe-organe yeux, oreilles, nez, gorge et larynx, ont été exclus.

Au total, 781 patients ont été randomisés selon un rapport de 2/2/1 pour recevoir Gazyvaro plus chlorambucil, le rituximab plus chlorambucil ou le chlorambucil seul. L'étape 1a a comparé Gazyvaro plus chlorambucil au chlorambucil seul chez 356 patients et l'étape 2 a comparé Gazyvaro plus chlorambucil au rituximab plus chlorambucil chez 663 patients. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 5 et dans les figures 1 à 3.

Chez la plupart des patients, Gazyvaro a été administré par voie intraveineuse sous forme d'une dose initiale de 1 000 mg, administrée à J1, J8 et J15 du premier cycle de traitement. Afin de réduire le taux des réactions liées à la perfusion chez les patients, le protocole de l'étude clinique a été amendé et 140 patients ont reçu la première dose de Gazyvaro administrée sur 2 jours (J1 [100 mg] et J2 [900 mg]) (voir rubriques 4.2 et 4.4). Lors de chaque cycle de traitement ultérieur (cycles 2 à 6), les patients ont reçu Gazyvaro 1 000 mg à J1 uniquement. Le chlorambucil a été administré par voie orale à raison de 0,5 mg/kg de poids corporel à J1 et J15 de tous les cycles de traitement (1 à 6).

Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. La majorité des patients étaient caucasiens (95 %) et de sexe masculin (61 %). L'âge médian était de 73 ans, 44 % étant âgés de 75 ans ou plus. A l'inclusion, 22 % des patients avaient un stade Binet A, 42 % un stade Binet B et 36 % un stade Binet C.

Le score de comorbidité médian était de 8 et 76 % des patients inclus avaient un score de comorbidité supérieur à 6. La ClCr estimée médiane était de 62 ml/min et 66 % des patients avaient une ClCr < 70 ml/min. Quarante-deux pour cent des patients inclus avaient à la fois une ClCr < 70 ml/min et un score de comorbidité > 6. Trente-quatre pour cent des patients ont été inclus sur le seul score de comorbidité et 23 % des patients sur la seule altération de la fonction rénale.

Les comorbidités les plus fréquemment rapportées (en utilisant une valeur seuil de 30 % ou plus) relevaient des classes de systèmes d'organes MedDRA suivantes : affections vasculaires (73 %), affections cardiaques (46 %), affections gastro-intestinales (38 %), troubles du métabolisme et de la nutrition (40 %), affections du rein et des voies urinaires (38 %), affections musculo-squelettiques et systémiques (33 %).

Tableau 5 Résumé des résultats d'efficacité de l'étude BO21004/CLL11

	Etape 1a		Etape 2	
	Chlorambucil N = 118	Gazyvaro + chlorambucil N = 238	Rituximab + chlorambucil N = 330	Gazyvaro + chlorambucil N = 333
	Durée de suivi médiane de 22,8 mois		Durée de suivi médiane de 18,7 mois	
Critère d'évaluation principal				
SSP évaluée par l'investigateur (SSP-INV)^a				
Nombre de patients (%) avec un événement	96 (81,4 %)	93 (39,1 %)	199 (60,3 %)	104 (31,2 %)
Durée médiane de la SSP (mois)	11,1	26,7	15,2	26,7
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,18 [0,13 ; 0,24]		0,39 [0,31 ; 0,49]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Principaux critères d'évaluation secondaires				
SSP évaluée par l'IRC (SSP-IRC)^a				
Nombre de patients (%) avec un événement	90 (76,3 %)	89 (37,4 %)	183 (55,5 %)	103 (30,9 %)
Durée médiane de la SSP (mois)	11,2	27,2	14,9	26,7
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,19 [0,14 ; 0,27]		0,42 [0,33 ; 0,54]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Taux de réponse à la fin du traitement				
Nb. de patients inclus dans l'analyse	118	238	329	333
Répondeurs (%)	37 (31,4 %)	184 (77,3 %)	214 (65,0 %)	261 (78,4 %)
Non-répondeurs (%)	81 (68,6 %)	54 (22,7 %)	115 (35,0 %)	72 (21,6 %)
Différence du taux de réponse (IC à 95 %)	45,95 [35,6 ; 56,3]		13,33 [6,4 ; 20,3]	
Valeur de <i>p</i> (test du Chi ²)	< 0,0001		0,0001	
Nb. de répondeurs complets ^c (%)	0 (0,0 %)	53 (22,3 %)	23 (7,0 %)	69 (20,7 %)
Rémission moléculaire à la fin du traitement^d				
Nb. de patients inclus dans l'analyse	90	168	244	239
MRD négative ^e (%)	0 (0 %)	45 (26,8 %)	6 (2,5 %)	61 (25,5 %)
MRD positive ^f (%)	90 (100 %)	123 (73,2 %)	238 (97,5 %)	178 (74,5 %)
Différence des taux de MRD (IC à 95 %)	26,79 [19,5 ; 34,1]		23,06 [17,0 ; 29,1]	
Survie sans événement				
Nb. (%) de patients avec un événement	103 (87,3 %)	104 (43,7 %)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Délai médian avant l'événement (mois)	10,8	26,1	14,3	26,1
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,19 [0,14 ; 0,25]		0,43 [0,34 ; 0,54]	

	Etape 1a		Etape 2	
	Chlorambucil N = 118	Gazyvaro + chlorambucil N = 238	Rituximab + chlorambucil N = 330	Gazyvaro + chlorambucil N = 333
	Durée de suivi médiane de 22,8 mois		Durée de suivi médiane de 18,7 mois	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié ^b)	< 0,0001		< 0,0001	
Délai avant un nouveau traitement antileucémique				
Nb. (%) de patients avec un événement	65 (55,1 %)	51 (21,4 %)	86 (26,1 %)	55 (16,5%)
Durée médiane de l'événement (mois)	14,8	-	30,8	-
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,24 [0,16 ; 0,35]		0,59 [0,42 ; 0,82]	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié ^b)	< 0,0001		< 0,0018	
Survie globale				
Nb. (%) de patients avec un événement	24 (20,3 %)	22 (9,2 %)	41 (12,4 %)	28 (8,4 %)
Délai médian avant l'événement (mois)	NA	NA	NA**	NA**
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,41 [0,23 ; 0,74]		0,66 [0,41 ; 1,06] **	
Valeur de <i>p</i> (test du log-rank, stratifié ^b)	0,0022		0,0849**	

SSP : survie sans progression ; IC : intervalle de confiance ; MRD (Minimal Residual Disease) : maladie résiduelle minimale

^a Définie comme le temps entre la randomisation et la première survenue d'une progression, d'une rechute ou du décès toutes causes confondues, selon l'évaluation de l'investigateur

^b stratifié en fonction du stade Binet à l'inclusion

^c Inclut 11 patients du bras G-Clb avec une réponse complète mais une reconstitution médullaire incomplète

^d Sang et moelle osseuse combinés

^e Négativité de la MRD définie comme un résultat < 0,0001

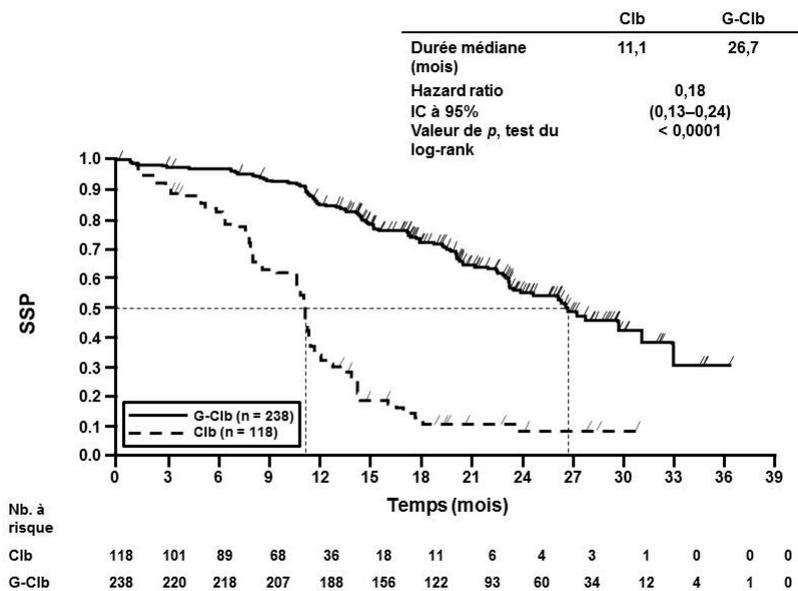
^f Inclut des patients avec MRD positive et des patients ayant présenté une progression de la maladie ou décédés avant la fin du traitement

NA = non atteint

** Données pas encore matures

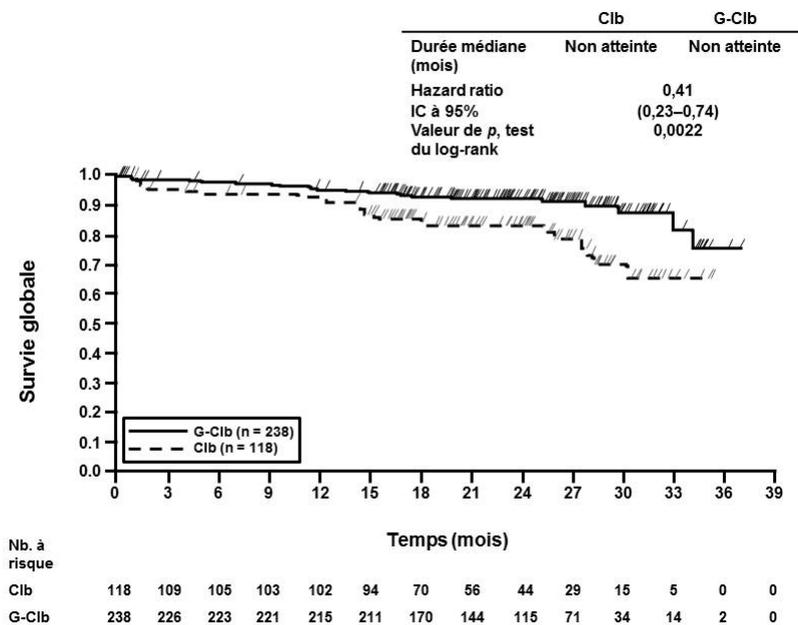
La survie globale pour l'étape 1a est présentée en figure 2. Les données de survie globale pour l'étape 2 ne sont pas encore matures et continuent à être suivies. Les résultats de l'analyse en sous-groupes de la SSP (sous-groupes selon le sexe, l'âge, le stade Binet, la ClCr, le score CIRS, le taux de bêta2-microglobuline, le statut IGVH, les anomalies chromosomiques, le nombre de lymphocytes à l'inclusion) ont été cohérents avec les résultats observés dans la population générale en intention de traiter. Le risque de progression de la maladie ou de mortalité a été plus faible dans le bras G-Clb vs le bras R-Clb et le bras Clb pour tous les sous-groupes, à l'exception du sous-groupe de patients présentant une délétion 17p. Dans ce petit sous-groupe de patients présentant une délétion 17p, seule une tendance positive a été observée en comparaison au bras Clb (HR = 0,42, *p* = 0,0892) ; aucun bénéfice n'a été observé en comparaison au bras R-Clb. Pour les sous-groupes, la réduction du risque de progression de la maladie ou du décès est comprise entre 92% et 58% pour G-Clb versus Clb et entre 72% et 29% pour G-Clb versus R-Clb.

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par l'investigateur lors de l'étape 1a



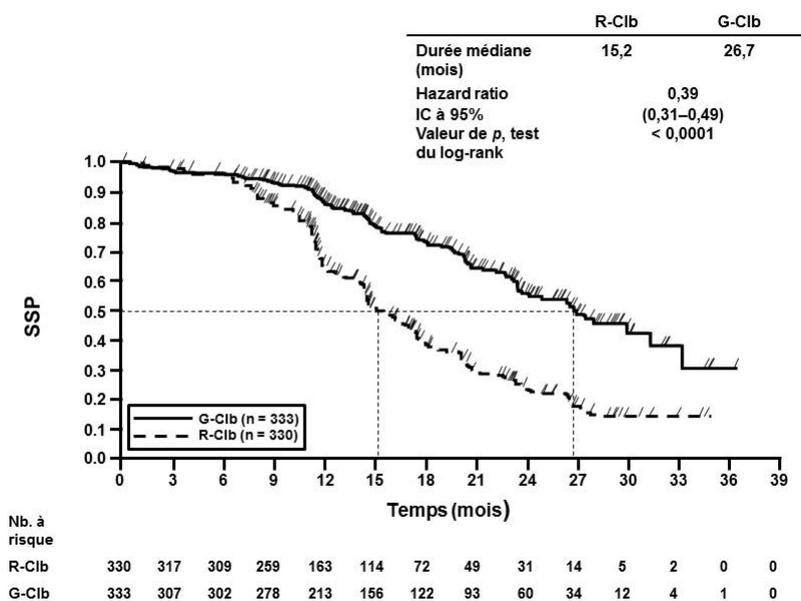
IC, intervalle de confiance ; SSP, survie sans progression

Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale lors de l'étape 1a



IC, intervalle de confiance

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par l'investigateur lors de l'étape 2



IC, intervalle de confiance ; SSP, survie sans progression

Qualité de vie

Dans les questionnaires QLQC30 et QLQ-CLL-16 renseignés au cours de la période de traitement, aucune différence substantielle n'a été observée pour chacune des sous-échelles. Les données obtenues au cours du suivi, notamment pour le bras chlorambucil seul, sont limitées. Toutefois, aucune différence notable de qualité de vie au cours du suivi n'a été identifiée à ce jour.

Les évaluations de la qualité de vie liée à la santé, portant spécifiquement sur la fatigue tout au long de la période de traitement, ne montrent aucune différence statistiquement significative, suggérant que l'ajout de Gazyvaro au traitement par chlorambucil n'augmente pas la fatigue ressentie par les patients.

Immunogénicité

Les anticorps dirigés contre le traitement par Gazyvaro ont été recherchés chez les patients de l'étude pivot BO21004/CLL11 à de multiples temps d'évaluation. A 12 mois de suivi, chez les patients traités par Gazyvaro, la recherche d'anticorps dirigés contre le traitement s'est avérée positive pour 8 patients randomisés sur 140 et 2 patients de la phase préliminaire sur 6. Parmi ces patients, aucun n'a présenté de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité considérée comme liée aux anticorps dirigés contre le traitement et dans aucun cas la réponse clinique n'a été affectée.

Les résultats des essais d'immunogénicité dépendent fortement de plusieurs facteurs, dont la sensibilité et la spécificité du dosage, la méthode de dosage, la robustesse du dosage vis-à-vis des quantités de Gazyvaro dans la circulation, la manipulation des échantillons, le moment de prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et les pathologies sous-jacentes. Pour toutes ces raisons, la comparaison de l'incidence d'anticorps anti-Gazyvaro avec l'incidence d'anticorps dirigés contre d'autres produits peut être d'interprétation trompeuse.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Gazyvaro dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant une leucémie lymphoïde chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Un modèle d'analyse pharmacocinétique (PK) de population a été développé afin d'analyser les données PK chez les 678 patients atteints de lymphome non-hodgkinien (LNH) ou de LLC ayant reçu l'obinutuzumab dans des études de phase I, de phase II et de phase III. Ce modèle d'analyse PK de population a été utilisé pour décrire les caractéristiques PK de l'obinutuzumab chez les patients atteints de LLC.

Absorption

L'obinutuzumab est administré par voie intraveineuse, l'absorption n'est donc pas pertinente. Aucune étude n'a été conduite sur d'autres voies d'administration. D'après le modèle PK de population, après la perfusion à J1 du cycle 6 chez les patients atteints de LLC, la valeur médiane estimée de la C_{max} a été de 473,2 µg/ml et la valeur de l'ASC(τ) de 9516 µg•j/ml.

Distribution

Après l'administration intraveineuse, le volume de distribution du compartiment central (2,76 l) est proche du volume sérique, ce qui indique que la distribution se limite en grande partie au plasma et au liquide interstitiel.

Biotransformation

Le métabolisme de l'obinutuzumab n'a pas été directement étudié. Les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme.

Élimination

La clairance de l'obinutuzumab au cycle 6 chez les patients atteints de LLC est d'environ 0,083 l/jour, avec une $t_{1/2}$ d'élimination médiane de 30,3 jours. L'élimination de l'obinutuzumab se fait selon un modèle de clairance dépendant du temps, avec deux voies parallèles de clairance, une voie de clairance linéaire et une voie de clairance non linéaire qui évolue en fonction du temps. Lors de l'instauration du traitement, la voie de clairance non linéaire dépendante du temps est prédominante et représente la voie de clairance majeure. A mesure que le traitement est poursuivi, l'impact de cette voie diminue et la voie de clairance linéaire prédomine. Cela témoigne d'une élimination liée à la cible (*target mediated drug disposition*, TMDD), où l'abondance initiale des cellules CD20 entraîne une déplétion rapide en obinutuzumab. Toutefois, lorsque la majorité des cellules CD20 sont liées à l'obinutuzumab, l'impact de la TMDD sur la PK est réduit.

Relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe s'est révélé être une covariable expliquant une partie de la variabilité inter-patients, avec une clairance à l'état d'équilibre (CL_{ss}) plus élevée de 22 % et un volume de distribution (V) plus élevé de 18 % chez les hommes. Les résultats de l'analyse de population ont toutefois montré que les différences d'exposition ne sont pas significatives (avec des valeurs médianes estimées pour l'ASC et la C_{max} de respectivement 11282 µg•j/ml et 578,9 µg/ml chez les femmes et de 8451 µg•j/ml et 432,5 µg/ml chez les hommes au cycle 6), indiquant qu'aucune adaptation posologique selon le sexe du patient n'est nécessaire.

Patients âgés

L'analyse pharmacocinétique de population de l'obinutuzumab a montré que l'âge n'affecte pas la pharmacocinétique de l'obinutuzumab. Aucune différence significative n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'obinutuzumab entre les patients âgés < 65 ans (n = 265), les patients âgés de 65 à 75 ans (n = 197) et les patients âgés > 75 ans (n = 128).

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de l'obinutuzumab dans la population pédiatrique.

Insuffisance rénale

L'analyse pharmacocinétique de population de l'obinutuzumab a montré que la clairance de la créatinine n'affecte pas la pharmacocinétique de l'obinutuzumab. La pharmacocinétique de l'obinutuzumab chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr 50 à 89 ml/min, n = 306) ou modérée (ClCr 30 à 49 ml/min, n = 72) a été similaire à celle chez les patients avec une fonction rénale normale (ClCr \geq 90 ml/min, n = 207). Les données pharmacocinétiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr 15 à 29 ml/min) sont limitées (n = 5), aucune recommandation posologique ne peut donc être faite.

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été conduite chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude n'a été réalisée pour établir le potentiel carcinogène de l'obinutuzumab.

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez l'animal pour évaluer l'effet de l'obinutuzumab sur la fertilité. Dans les études de toxicité à doses répétées chez le singe *Cynomolgus*, l'obinutuzumab n'a eu aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs chez les mâles ou chez les femelles.

Une étude de toxicité sur le développement pré et postnatal de type ePPND (*enhanced pre and postnatal development*) chez des singes *Cynomolgus* femelles gravides n'a pas mis en évidence d'effet tératogène. Cependant, l'administration hebdomadaire d'obinutuzumab à compter du jour 20 post coïtum jusqu'à la mise bas a entraîné la déplétion complète en lymphocytes B dans la descendance pour des doses hebdomadaires d'obinutuzumab administrées par voie intraveineuse de 25 et 50 mg/kg (exposition 2 à 5 fois supérieure à celle expérimentée chez l'Homme d'après la C_{max} et l'ASC). Cette exposition de la descendance à J28 postpartum suggère que l'obinutuzumab peut traverser la barrière hémato-placentaire. Les concentrations dans le sérum des nouveau-nés à J28 postpartum ont été comprises dans l'intervalle des concentrations dans le sérum maternel, tandis que les concentrations dans le lait le même jour étaient très faibles (< 0,5 % des concentrations sériques maternelles correspondantes), suggérant que l'exposition des nouveau-nés a dû se produire *in utero*. La numération lymphocytaire B s'est normalisée et la fonction immunitaire rétablie dans les 6 mois postpartum.

Dans une étude de 26 semaines chez le singe *Cynomolgus*, des réactions d'hypersensibilité ont été observées et attribuées à la reconnaissance de l'anticorps humanisé comme étranger chez les singes *Cynomolgus* (exposition 0,7 à 6 fois supérieure à celle expérimentée chez l'Homme d'après la C_{max} et l'ASC à l'état d'équilibre après l'administration hebdomadaire de 5, 25 et 50 mg/kg). Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes aiguës et une prévalence accrue d'inflammation systémique et d'infiltrats compatibles avec des réactions d'hypersensibilité à complexes immuns, telles que, artérite/péri-artérite, glomérulonéphrite et inflammation séreuse/adventitielle ont été observées. Ces réactions ont entraîné l'arrêt prématuré de l'étude chez 6/36 animaux traités par l'obinutuzumab pendant les phases de traitement et de récupération ; ces modifications ont été partiellement réversibles. Aucune toxicité rénale ayant une relation de causalité avec l'obinutuzumab n'a été observée chez l'Homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Tréhalose dihydraté
Poloxamère 188
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments que ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

3 ans.

Après dilution

Après dilution, la stabilité physico-chimique a été démontrée dans une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) à des concentrations de 0,4 mg/ml à 20 mg/ml pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 48 heures supplémentaires (y compris le temps de perfusion) à une température ≤ 30 °C.

Sur le plan microbiologique, la solution diluée pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation jusqu'à l'emploi sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

40 ml de solution à diluer dans un flacon de 50 ml (en verre incolore de type I) avec bouchon (en caoutchouc butyle). Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la dilution

Gazyvaro doit être préparé par un professionnel de santé dans des conditions d'asepsie. Ne pas agiter le flacon.

Prélever 40 ml de solution à diluer dans le flacon et diluer dans les poches de perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyoléfine non-PVC contenant une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %).

Afin de bien distinguer les deux poches de perfusion pour l'administration de la dose initiale de 1 000 mg, il est recommandé d'utiliser des poches de taille différente de manière à distinguer la dose de 100 mg pour J1 du cycle 1 et la dose de 900 mg pour J1 (suite) ou J2 du cycle 1. Pour préparer les 2 poches de perfusion, prélever 40 ml de solution à diluer dans le flacon et diluer 4 ml dans une poche de perfusion en PVC ou en polyoléfine non-PVC de 100 ml et les 36 ml restants dans une poche de perfusion en PVC ou en polyoléfine non-PVC de 250 ml contenant une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %). Etiqueter clairement chaque poche de perfusion. Pour les conditions de conservation des poches de perfusion voir rubrique 6.3.

Dose de Gazyvaro à administrer	Quantité nécessaire de Gazyvaro solution à diluer	Taille de la poche de perfusion en PVC ou en polyoléfine non-PVC
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Ne pas utiliser d'autres diluants tels qu'une solution glucosée (5 %) (voir rubrique 6.2).

Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de manière à éviter la formation excessive de mousse. La solution diluée ne doit pas être agitée ni congelée.

Avant toute administration, les médicaments destinés à la voie parentérale doivent faire l'objet d'un contrôle visuel à la recherche de particules ou d'un changement de couleur.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Gazyvaro, à des concentrations comprises entre 0,4 mg/ml et 20,0 mg/ml après dilution de Gazyvaro avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) et :

- les poches en PVC ou polyéthylène (PE) ou polypropylène ou polyoléfine
- les tubulures de perfusion en PVC ou polyuréthane (PUR) ou PE
- les filtres intégrés optionnels ayant des surfaces en contact avec le produit en polyéthersulfone (PES), des robinets de perfusion 3 voies en polycarbonate (PC) et des cathéters en polyétheruréthane (PEU).

Elimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/937/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE
BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA
LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 8 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion de risque (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Le demandeur soumettra les données matures de survie globale de l'étape 2 de l'étude BO21004/CLL11 afin de confirmer le bénéfice du groupe G-Clb pour ce critère d'évaluation. Les analyses de survie globale en sous-groupes chez les patients fragiles (« frail ») et chez les patients en meilleur état général malgré l'existence de comorbidités (« unfit ») seront également soumises.	31 Janvier 2016
Le demandeur soumettra les données matures de survie globale de l'étape 1a de l'étude BO21004/CLL11 dans la population en intention de traiter (ITT), et dans les sous-groupes de patients ZAP70 positifs et patients ZAP70 négatifs.	31 Janvier 2016

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gazyvaro 1 000 mg solution à diluer pour perfusion
Obinutuzumab

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de 40 ml de solution à diluer contient 1 000 mg d'obinutuzumab, correspondant à une concentration avant dilution de 25 mg/ml

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Tréhalose dihydraté
Poloxamère 188
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 000 mg/40 ml
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse après dilution
Ne pas agiter le flacon

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/937/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Gazyvaro 1 000 mg solution à diluer pour perfusion
Obinutuzumab
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 000 mg/40 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Gazyvaro 1 000 mg solution à diluer pour perfusion

Obinutuzumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Gazyvaro et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Gazyvaro
3. Comment Gazyvaro est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Gazyvaro
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Gazyvaro et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Gazyvaro ?

Gazyvaro contient la substance active appelée obinutuzumab, qui appartient à un groupe de médicaments appelés "anticorps monoclonaux". Les anticorps agissent en se liant à des cibles spécifiques situées dans votre organisme.

Dans quel cas Gazyvaro est-il utilisé ?

Gazyvaro est utilisé en association avec un autre médicament anticancéreux appelé chlorambucil pour traiter la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

La LLC est un cancer du sang qui affecte un type de globule blanc appelé "lymphocyte B". Les lymphocytes B affectés se multiplient trop rapidement et vivent trop longtemps. Cela signifie qu'il y a trop de ces lymphocytes B anormaux en circulation dans votre sang. La LLC peut également provoquer une augmentation de volume de vos ganglions lymphatiques. Ceux-ci font partie d'un réseau de vaisseaux qui cheminent dans l'ensemble de votre corps et qui sont remplis d'un liquide aqueux clair appelé "lymphe".

Gazyvaro est utilisé chez les patients adultes qui :

- n'ont pas été précédemment traités pour la LLC, et
- ont un état de santé qui fait qu'il est peu probable qu'ils puissent tolérer une pleine dose d'un autre médicament anticancéreux appelé fludarabine.

Comment Gazyvaro agit-il ?

Gazyvaro se lie aux récepteurs cibles à la surface des "lymphocytes B" et provoque leur destruction. Il est administré avec le chlorambucil chez les personnes atteintes de LLC pour aider à retarder l'aggravation de leur maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Gazyvaro ?

Vous ne devez pas recevoir Gazyvaro :

- si vous êtes allergique à l'obinutuzumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Vérifiez auprès de votre médecin ou infirmier/ère en cas de doute.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Gazyvaro :

- si vous avez une infection, une infection qui évolue depuis longtemps ou qui récidive
- si vous avez déjà pris des médicaments pouvant affecter votre système immunitaire (tels qu'une chimiothérapie ou des immunosuppresseurs)
- si vous prenez des médicaments contre l'hypertension ou des médicaments pour fluidifier le sang – votre médecin pourrait vous demander de modifier la façon de prendre ces médicaments
- si vous avez déjà eu des problèmes cardiaques
- si vous avez déjà eu des problèmes neurologiques (perte de mémoire, difficultés dans vos mouvements ou sensations, troubles visuels)
- si vous avez déjà eu des problèmes respiratoires ou pulmonaires
- si vous avez déjà eu une maladie du foie appelée hépatite B
- si vous devez être vacciné maintenant ou dans un avenir proche.

Si l'une des situations ci-dessus s'applique à vous (ou si vous avez un doute), demandez conseil à votre médecin ou votre infirmier/ère avant que Gazyvaro ne vous soit administré.

Réactions liées à la perfusion

Prévenez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez l'une des réactions liées à la perfusion mentionnées au début de la rubrique 4. Les réactions liées à la perfusion peuvent se produire pendant la perfusion ou à tout moment dans les 24 heures suivant la perfusion.

Si vous présentez une réaction liée à la perfusion, vous pourriez avoir besoin d'un traitement supplémentaire, ou la perfusion pourrait devoir être ralentie ou arrêtée. Lorsque ces symptômes disparaîtront, ou s'amélioreront, la perfusion pourra être poursuivie. Il y a moins de risque que ces réactions se produisent au cours de la deuxième perfusion et des perfusions suivantes. Votre médecin pourra décider de ne pas poursuivre le traitement par Gazyvaro si vous présentez une forte réaction liée à la perfusion.

Avant chaque perfusion de Gazyvaro, vous recevrez des médicaments pour réduire les éventuelles réactions liées à la perfusion ou une complication pouvant potentiellement engager le pronostic vital, connue sous le nom de syndrome de lyse tumorale, qui est provoqué par des perturbations chimiques dans le sang dues à la destruction des cellules cancéreuses sous l'effet du traitement (voir rubrique 3).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection cérébrale très rare, qui engage le pronostic vital, et qui a été rapportée avec Gazyvaro.

Prévenez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous avez des pertes de mémoire, des difficultés à vous exprimer, des difficultés pour marcher ou une perte de vision. Si vous aviez ces symptômes avant le traitement par Gazyvaro, prévenez immédiatement votre médecin en cas de modification de ces symptômes. Vous aurez peut-être besoin d'un traitement médical.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans car aucune information n'est disponible dans ces groupes d'âge.

Autres médicaments et Gazyvaro

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Cela s'applique aux médicaments de phytothérapie et aux médicaments obtenus sans ordonnance.

Contraception

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant toute la durée du traitement par Gazyvaro et pendant les 18 mois qui suivent la dernière administration de Gazyvaro.

Grossesse

Vous devez indiquer à votre médecin ou à votre infirmier/ère si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez de l'être. Si vous êtes enceinte, votre médecin évaluera les bénéfices du traitement par Gazyvaro pour vous par rapport aux risques pour votre bébé. Si vous tombez enceinte au cours du traitement par Gazyvaro, prévenez votre médecin ou votre infirmier/ère le plus rapidement possible car le traitement par Gazyvaro peut avoir des conséquences pour votre santé ou celle de votre bébé.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par Gazyvaro et pendant les 18 mois qui suivent votre dernière administration de Gazyvaro. Cette précaution est due au fait que de petites quantités de Gazyvaro peuvent passer dans votre lait.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Gazyvaro ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules, à faire de la bicyclette ou à utiliser des outils ou des machines. Toutefois, les réactions liées à la perfusion sont très fréquentes au cours de la première perfusion. Si vous présentez une réaction liée à la perfusion (voir rubrique 4), vous ne devrez ni conduire de véhicules ni utiliser de machines tant que les symptômes persistent.

3. Comment Gazyvaro est administré ?

Gazyvaro est administré sous contrôle d'un médecin expérimenté dans ce type de traitement. Il est administré dans une veine (voie intraveineuse) sous forme de perfusion sur plusieurs heures.

Posologie de Gazyvaro

Vous recevrez 6 cycles de traitement par Gazyvaro. Chaque cycle dure 28 jours. Le Jour 1 de votre premier cycle, vous recevrez 100 mg de Gazyvaro très lentement et votre médecin vous surveillera attentivement. Si vous ne présentez pas de réaction liée à la perfusion au cours de la perfusion, vous pourrez recevoir le reste de votre première dose (900 mg) le même jour. En revanche, si vous présentez une réaction liée à la perfusion, vous recevrez le reste de votre première dose le Jour 2. Un schéma type est présenté ci-dessous.

Votre premier cycle :

- Jour 1 – 100 mg
- Jour 2 ou Jour 1 (suite) – 900 mg
- Jour 8 – 1 000 mg
- Jour 15 – 1 000 mg

Vos cycles suivants, 2, 3, 4, 5 et 6 :

- Jour 1 – 1 000 mg.

Médicaments administrés avant chaque perfusion

Avant chaque perfusion de Gazyvaro, vous recevrez des médicaments afin de réduire les éventuelles réactions liées à la perfusion ou le syndrome de lyse tumoral. Ces médicaments pourront être les suivants :

- liquides
- médicaments pour réduire les réactions allergiques (antihistaminiques)
- médicaments pour réduire l'inflammation (corticoïdes)
- antidouleur (analgésiques)
- médicaments pour réduire la fièvre
- médicaments pour prévenir le syndrome de lyse tumorale (tel que l'allopurinol).

Si vous oubliez de recevoir Gazyvaro

Pour que le traitement anticancéreux soit pleinement efficace, il est très important de respecter le schéma de traitement. Par conséquent, si vous manquez un rendez-vous, prenez-en un autre le plus rapidement possible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés avec ce médicament :

Réactions liées à la perfusion (très fréquentes – peuvent concerner plus d'1 personne sur 10) : prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'une des réactions suivantes au cours des 24 heures qui suivent votre perfusion :

Les plus fréquemment rapportées :

- maux de tête
- fièvre, bouffées vasomotrices ou frissons
- état nauséux, vomissements
- essoufflement
- diminution ou augmentation de la pression artérielle
- rapidité des battements cardiaques
- diarrhée

Moins fréquemment rapportées :

- respiration sifflante, difficultés respiratoires, oppression thoracique ou irritation de la gorge
- gonflement de la gorge et des voies aériennes
- irrégularité des battements cardiaques

Si vous présentez l'une des réactions ci-dessus, prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection cérébrale très rare, qui met votre vie en danger, et qui a été rapportée avec Gazyvaro.

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez les symptômes suivants :

- pertes de mémoire
- difficultés à vous exprimer

- difficultés pour marcher
- perte de vision

Si vous aviez ces symptômes avant le traitement par Gazyvaro, prévenez immédiatement votre médecin en cas de modification de ceux-ci. Vous aurez peut-être besoin d'un traitement médical.

Infections

Vous pourrez contracter des infections plus facilement après le traitement par Gazyvaro. Il s'agit souvent de rhumes, mais des cas d'infections plus sévères ont été observés. La réactivation d'une hépatite B, une maladie du foie, a également été rapportée chez des patients ayant déjà souffert d'hépatite B par le passé.

Prévenez votre médecin si, après votre traitement par Gazyvaro, vous présentez des symptômes d'infection, par exemple :

- fièvre
- toux
- angine
- brûlure lorsque vous urinez
- sensation de faiblesse ou de malaise général.

Les autres effets indésirables comprennent :

Très fréquent (pouvant concerner plus d'une personne sur 10)

- fièvre
- diarrhée
- dans les analyses de sang :
 - diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles (un type de globules blancs)
 - diminution du nombre de plaquettes (un type de cellules sanguines qui aident votre sang à coaguler)
 - anémie (diminution du nombre de globules rouges)

Fréquent (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10)

- infection urinaire
- boutons de fièvre
- écoulement nasal
- inflammation du nez et/ou de la gorge
- toux
- douleurs articulaires ou dorsales
- douleurs musculaires et osseuses dans la poitrine
- prise de poids
- irrégularité des battements cardiaques (fibrillation auriculaire)
- perte de cheveux
- cancer de la peau (carcinome épidermoïde cutané)
- constipation
- dans les analyses de sang :
 - diminution du nombre de lymphocytes (un type de globules blancs)
 - diminution du nombre de tous les types de globules blancs (combinés)
 - augmentation du potassium, du phosphate ou de l'acide urique, pouvant entraîner des problèmes rénaux (faisant partie du syndrome de lyse tumorale)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#)

décrit en [Annexe V](#)*. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Gazyvaro

Gazyvaro sera conservé par le professionnel de santé à l'hôpital ou à la clinique. Les conditions de conservation sont détaillées ci-dessous :

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
- Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à un professionnel de santé d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Gazyvaro

- La substance active est l'obinutuzumab : 1 000 mg/ 40 ml par flacon correspondant à une concentration avant dilution de 25 mg/ml.
- Les autres composants sont : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, tréhalose dihydraté, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Gazyvaro et contenu de l'emballage extérieur

Gazyvaro est une solution à diluer pour perfusion, incolore à légèrement brunâtre. Gazyvaro se présente dans une boîte contenant 1 flacon en verre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume-Uni

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Posologie

Gazyvaro doit être administré sous étroit contrôle d'un médecin expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation est immédiatement disponible.

Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale

Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et l'administration d'uricostatiques (par exemple, *allopurinol*) 12 à 24 heures avant l'instauration du traitement est recommandé chez les patients ayant un nombre élevé de lymphocytes circulants ($> 25 \times 10^9/l$) afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale.

Prophylaxie et prémédication pour les réactions liées à la perfusion

Une hypotension, l'un des symptômes de réactions liées à la perfusion, peut se produire au cours des perfusions intraveineuses de Gazyvaro. La suspension des traitements antihypertenseurs doit donc être envisagée 12 heures avant chaque perfusion de Gazyvaro, ainsi que pendant toute la durée de la perfusion et pendant la première heure suivant la fin de l'administration.

Tableau 1 Prémédication à administrer avant la perfusion de Gazyvaro afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion

Jour du cycle de traitement	Patients nécessitant une prémédication	Prémédication	Administration
Cycle 1 : J1	Tous les patients	Corticoïde intraveineux ¹	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro
		Analgésique/antipyrétique oral ²	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro
		Antihistaminique ³	
Cycle 1 : J2	Tous les patients	Corticoïde intraveineux ¹	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro
		Analgésique/antipyrétique oral ²	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro
		Antihistaminique ³	
Cycle 1 : J8, J15 Cycles 2-6 : J1	Patients avec une réaction liée à la perfusion de grade 3 lors de la perfusion précédente OU Patients avec un nombre de lymphocytes > 25 x 10 ⁹ /l avant la prochaine administration	Corticoïde intraveineux ¹	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro
	Tous les patients	Analgésique/antipyrétique oral ²	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro
Patients avec une réaction liée à la perfusion (grade 1 ou plus) lors de la perfusion précédente	Antihistaminique ³		

¹100 mg de prednisone/prednisolone ou 20 mg de dexaméthasone ou 80 mg de méthylprednisolone. L'hydrocortisone ne doit pas être utilisée car elle n'est pas efficace pour réduire les taux de réactions liées à la perfusion.

² par exemple, 1 000 mg de paracétamol

³ par exemple, 50 mg de diphénhydramine

Dose

La dose recommandée de Gazyvaro est présentée dans le tableau 2.

Cycle 1

La dose recommandée de Gazyvaro est de 1 000 mg administrés sur J1 et J2, à J8 et J15 du premier cycle de traitement de 28 jours. Deux poches de perfusion doivent être préparées pour la perfusion à J1 et J2 (100 mg à J1 et 900 mg à J2). Si la première poche a été entièrement perfusée sans modification de la vitesse de perfusion ni interruption de la perfusion, la seconde poche peut être administrée le même jour (report de dose inutile, et pas de nécessité de répéter la prémédication) à condition de disposer de suffisamment de temps, de réunir les conditions nécessaires et de pouvoir assurer une surveillance médicale pendant toute la durée de la perfusion. En cas de modification de la vitesse de perfusion ou d'interruption de la perfusion au cours de l'administration des 100 premiers mg, la seconde poche doit être administrée le lendemain.

Cycles 2 à 6

La dose recommandée de Gazyvaro est de 1 000 mg administrés à J1 de chaque cycle de traitement.

Tableau 2 Dose de Gazyvaro à administrer pendant 6 cycles de traitement de 28 jours chacun

Cycle	Jour du traitement	Dose de Gazyvaro
Cycle 1	J1	100 mg
	J2 (ou J1 suite)	900 mg
	J8	1 000 mg
	J15	1 000 mg
Cycles 2 – 6	J1	1 000 mg

Mode d'administration

Gazyvaro est à utiliser par voie intraveineuse. Après dilution, la solution de Gazyvaro doit être administrée en perfusion intraveineuse réservée à ce seul produit. Elle ne doit pas être injectée rapidement ni en bolus.

Tableau 3 Vitesse de perfusion standard en l'absence de réactions liées à la perfusion/d'hypersensibilité

Cycle	Jour du traitement	Vitesse de perfusion
Cycle 1	J1 (100 mg)	Administrer à une vitesse de 25 mg/h sur 4 heures. Ne pas augmenter la vitesse de perfusion.
	J2 (ou J1 suite) (900 mg)	Administrer à une vitesse de 50 mg/h. La vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J8	Les perfusions peuvent être débutées à une vitesse de 100 mg/h et augmentées par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J15	
Cycles 2 – 6	J1	

La prise en charge des réactions liées à la perfusion peut nécessiter l'interruption temporaire, la réduction de la vitesse de perfusion ou l'arrêt du traitement par Gazyvaro, comme mentionné ci-dessous.

- Grade 4 (menaçant le pronostic vital) : la perfusion doit être arrêtée et le traitement définitivement arrêté.
- Grade 3 (sévère) : la perfusion doit être arrêtée temporairement et les symptômes traités. Après la résolution complète des symptômes, la perfusion peut être reprise à une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale (vitesse au moment où la réaction liée à la perfusion s'est produite) et, si le patient ne présente plus aucun symptôme de réaction liée à la perfusion, l'augmentation de la vitesse de perfusion pourra être reprise selon les paliers et les intervalles appropriés pour la dose du traitement (voir le tableau 3). La vitesse de perfusion de J1 (cycle 1) pourra être de nouveau augmentée à 25 mg/h après 1 heure, mais elle ne pourra pas être augmentée au-delà de 25 mg/h. La perfusion doit être arrêtée et le traitement définitivement arrêté si le patient présente une seconde réaction liée à la perfusion de grade 3.

- Grade 1-2 (légère à modérée) : la vitesse de perfusion doit être réduite et les symptômes traités. La perfusion peut être poursuivie jusqu'à la disparition complète des symptômes et, si le patient ne présente plus aucun symptôme de réaction liée à la perfusion, l'augmentation de la vitesse de perfusion pourra être reprise selon les paliers et les intervalles appropriés pour la dose du traitement (voir le tableau 3). La vitesse de perfusion de J1 (cycle 1) pourra être de nouveau augmentée à 25 mg/h après 1 heure, mais elle ne pourra pas être augmentée au-delà de 25 mg/h.

Instructions pour la dilution

Gazyvaro doit être préparé par un professionnel de santé dans des conditions d'asepsie. Ne pas agiter le flacon.

Prélever 40 ml de solution à diluer dans le flacon et diluer dans les poches de perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyoléfine non-PVC contenant une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %).

Afin de bien distinguer les deux poches de perfusion pour l'administration de la dose initiale de 1 000 mg, il est recommandé d'utiliser des poches de taille différente de manière à distinguer la dose de 100 mg pour J1 du cycle 1 et la dose de 900 mg pour J1 (suite) ou J2 du cycle 1. Pour préparer les 2 poches de perfusion, prélever 40 ml de solution à diluer dans le flacon et diluer 4 ml dans une poche de perfusion en PVC ou en polyoléfine non-PVC de 100 ml et les 36 ml restants dans une poche de perfusion en PVC ou en polyoléfine non-PVC de 250 ml contenant une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %). Etiqueter clairement chaque poche de perfusion.

Dose de Gazyvaro à administrer	Quantité nécessaire de Gazyvaro solution à diluer	Taille de la poche de perfusion en PVC ou en polyoléfine non-PVC
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1 000 mg	40 ml	250 ml

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Gazyvaro, à des concentrations comprises entre 0,4 mg/ml et 20,0 mg/ml après dilution de Gazyvaro avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) et :

- les poches en PVC ou polyéthylène (PE) ou polypropylène ou polyoléfine
- les tubulures de perfusion en PVC ou polyuréthane (PUR) ou PE
- les filtres intégrés optionnels ayant des surfaces en contact avec le produit en polyéthersulfone (PES), des robinets de perfusion 3 voies en polycarbonate (PC) et des cathéters en polyétheruréthane (PEU).

Ne pas utiliser d'autres diluants tels qu'une solution glucosée (5 %).

Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de manière à éviter la formation excessive de mousse. La solution diluée ne doit pas être agitée ni congelée.

Avant toute administration, les médicaments destinés à la voie parentérale doivent faire l'objet d'un contrôle visuel à la recherche de particules ou d'un changement de couleur.

Après dilution, la stabilité physico-chimique a été démontrée dans une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) à des concentrations de 0,4 mg/ml à 20 mg/ml pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 48 heures supplémentaires (y compris le temps de perfusion) à une température ≤ 30 °C.

Sur le plan microbiologique, la solution diluée pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation jusqu'à l'emploi sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.