

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Gazyvaro 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji obinutuzumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Gazyvaro i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Gazyvaro
3. Jak stosować lek Gazyvaro
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Gazyvaro
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Gazyvaro i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Gazyvaro

Lek Gazyvaro zawiera substancję czynną obinutuzumab, który należy do grupy leków zwanych „przeciwciałami monoklonalnymi”. Przeciwciała działają w wyniku przyłączenia się do swoistych receptorów w organizmie pacjenta.

W jakim celu stosuje się lek Gazyvaro

Lek Gazyvaro jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu dwóch różnych rodzajów nowotworu:

- **Przewlekła białaczka limfocytowa** (zwana również „PBL”)
 - Lek Gazyvaro jest stosowany u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni w związku z PBL i mają inne choroby, z powodu których jest mało prawdopodobne, że będą w stanie tolerować pełną dawkę innego leku przeciwnowotworowego o nazwie fludarabina.
 - Lek Gazyvaro jest stosowany w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym o nazwie chlorambucyl.
- **Chłoniak grudkowy** (zwany również „FL”)
 - Lek Gazyvaro jest stosowany u pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas żadnego leczenia z powodu chłoniaka grudkowego.
 - Lek Gazyvaro jest stosowany u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni przynajmniej raz lekiem o nazwie rytuksymab i u których podczas lub po tym leczeniu wystąpił nawrót choroby lub jej pogorszenie.
 - Na początku leczenia pacjentów z FL, lek Gazyvaro jest stosowany razem z innymi lekami przeciwnowotworowymi.
 - W późniejszym czasie lek Gazyvaro może być stosowany sam przez okres do 2 lat w ramach „leczenia podtrzymującego“.

Jak działa lek Gazyvaro

- PBL i FL to choroby nowotworowe wpływające na białe krwinki zwane „limfocytami B”. Zmienione nowotworowo „limfocyty B” rozmnażają się w zbyt szybkim tempie i żyją zbyt długo. Lek Gazyvaro wiąże się z powierzchnią „limfocytów B”, a następnie powoduje śmierć tych komórek.
- Podawanie leku Gazyvaro pacjentom z PBL lub FL razem z innymi lekami przeciwnowotworowymi powoduje wydłużenie czasu do pogorszenia się choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Gazyvaro

Kiedy nie stosować leku Gazyvaro:

- jeśli pacjent ma uczulenie na obinutuzumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości, przed przyjęciem leku Gazyvaro, należy porozmawiać o tym z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Gazyvaro należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma zakażenie lub miał w przeszłości długotrwałe lub powtarzające się zakażenia,
- jeśli pacjent kiedykolwiek przyjmował lub podawano mu leki wpływające na układ odpornościowy (takie jak chemioterapia, leki immunosupresyjne),
- jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie lub leki rozrzedzające krew - być może lekarz będzie musiał zmienić sposób ich stosowania,
- jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał chorobę serca,
- jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał zaburzenia mózgu (takie jak problemy z pamięcią, trudności w poruszaniu się, zaburzenia czucia, problemy ze wzrokiem),
- jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał zaburzenia oddychania lub chorobę płuc,
- jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał zapalenie wątroby typu B – rodzaj choroby wątroby,
- jeśli pacjent ma planowe szczepienie lub wie, że może potrzebować szczepienia w najbliższym czasie.

Jeżeli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy lub może dotyczyć pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce przed rozpoczęciem stosowania leku Gazyvaro.

Należy zwrócić uwagę na następujące działania niepożądane

Lek Gazyvaro może powodować ciężkie działania niepożądane, o których należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce. Należą do nich:

Reakcje związane z wlewem

- W przypadku wystąpienia którejkolwiek z reakcji wymienionych na początku punktu 4, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Reakcje związane z wlewem mogą wystąpić podczas wlewu lub do 24 godzin po zakończeniu wlewu.
- Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja związana z wlewem, może być konieczne wprowadzenie leczenia uzupełniającego lub spowolnienie czy wstrzymanie wlewu. Po ustąpieniu lub zmniejszeniu objawów, wlew można wznowić. Reakcje występują z większym prawdopodobieństwem podczas pierwszej infuzji. Lekarz może podjąć decyzję o zakończeniu leczenia lekiem Gazyvaro, jeżeli u pacjenta wystąpi silna reakcja na wlew.

- Każdorazowo przed wlewem leku Gazyvaro, pacjent otrzyma leki, które pomogą zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji na wlew lub „zespołu rozpadu guza”. Zespół rozpadu guza jest potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem spowodowanym zmianami chemicznymi we krwi w wyniku rozpadu umierających komórek nowotworowych (patrz punkt 3).

Postępująca encefalopatia wieloogniskowa (zwana również PML)

- U pacjentów leczonych lekiem Gazyvaro obserwowano przypadki wystąpienia PML, która jest bardzo rzadko występującą, groźną dla życia infekcją mózgu.
- Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpi utrata pamięci, problemy z mówieniem, trudności w chodzeniu lub problemy ze wzrokiem.
- Jeżeli którykolwiek z tych objawów występował przed zastosowaniem leku Gazyvaro, należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o wszelkich zmianach tych objawów. Może być konieczne leczenie pacjenta.

Zakażenia

- W przypadku wystąpienia objawów zakażenia po leczeniu lekiem Gazyvaro należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce (patrz „Zakażenia” w punkcie 4).

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku Gazyvaro dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma informacji o stosowaniu leku w powyższej grupie wiekowej.

Lek Gazyvaro a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to także leków zakupionych bez recepty i leków ziołowych.

Ciąża

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, musi powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Lekarz pomoże rozważyć korzyści związane z kontynuacją leczenia lekiem Gazyvaro u matki, biorąc pod uwagę ryzyko dla nienarodzonego dziecka.
- Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Gazyvaro, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce, gdyż leczenie lekiem Gazyvaro może mieć wpływ na zdrowie pacjentki lub dziecka.

Karmienie piersią

- Nie należy karmić piersią w czasie leczenia Gazyvaro lub przez 18 miesięcy po jego zakończeniu. Niewielkie ilości leku Gazyvaro mogą przenikać do mleka kobiecego.

Antykoncepcja

- Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie trwania leczenia lekiem Gazyvaro.
- Należy kontynuować stosowanie skutecznej metody antykoncepcji przez 18 miesięcy po zakończeniu przyjmowania leku Gazyvaro.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne by stosowanie leku Gazyvaro wpływało na zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub jazdę na rowerze. W przypadku wystąpienia reakcji związanej z

wlewem (patrz punkt 4), nie należy prowadzić pojazdów, w tym roweru, ani obsługiwać maszyn do czasu jej ustąpienia.

3. Jak stosować lek Gazyvaro

Jak podawany jest lek Gazyvaro

Lek Gazyvaro jest podawany pod nadzorem lekarza, który ma doświadczenie w stosowaniu takiego leczenia. Lek jest podawany we wlewie dożylnym przez okres kilku godzin.

Terapia lekiem Gazyvaro

Przewlekła białaczka limfocytowa

- Pacjentowi zostanie podanych 6 cykli leku Gazyvaro w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym o nazwie chlorambucyl. Każdy z cykli trwa 28 dni.
- W dniu 1. pierwszego cyklu, pacjentowi zostanie podana bardzo powoli część pierwszej dawki leku Gazyvaro, wynosząca 100 mg. Pacjent będzie cały czas monitorowany przez lekarza lub pielęgniarkę, czy nie występują u niego reakcje związane z wlewem.
- Jeżeli po podaniu małej części pierwszej dawki nie wystąpi reakcja na wlew, pacjent może otrzymać pozostałą część pierwszej dawki (900 mg) jeszcze tego samego dnia.
- W przypadku wystąpienia reakcji związanej z wlewem, po podaniu małej części pierwszej dawki, pacjent otrzyma pozostałą część pierwszej dawki w dniu 2.

Przykładowy harmonogram podawania przedstawiono poniżej.

Cykl pierwszy – w okresie 28 dni podane zostaną trzy dawki leku Gazyvaro:

- Dzień 1. – część pierwszej dawki (100 mg)
- Dzień 2. lub Dzień 1. (kontynuacja) – pozostała część pierwszej dawki (900 mg)
- Dzień 8. – pełna dawka (1000 mg)
- Dzień 15. – pełna dawka (1000 mg).

Cykle 2, 3, 4, 5 i 6 – w okresie 28 dni podana zostanie tylko jedna dawka leku Gazyvaro:

- Dzień 1. – pełna dawka (1000 mg).

Chłoniak grudkowy

- Pacjent otrzyma 6 lub 8 cykli leczenia lekiem Gazyvaro w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi - każdy cykl trwa 28 lub 21 dni w zależności od tego, jakie leki przeciwnowotworowe będą podawane razem z lekiem Gazyvaro.
- Po tej fazie leczenia indukcyjnego rozpocznie się faza „leczenia podtrzymującego” – w tym czasie pacjent będzie otrzymywał lek Gazyvaro co 2 miesiące w okresie do 2 lat, o ile wcześniej nie wystąpi progresja choroby. Na podstawie oceny stanu choroby po zakończeniu początkowych cykli leczenia lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent będzie otrzymywał leczenie podtrzymujące.
- Typowy schemat dawkowania przedstawiono poniżej.

Faza leczenia indukcyjnego

Cykl 1 - w okresie 28 lub 21 dni, w zależności od tego, jakie leki przeciwnowotworowe pacjent będzie otrzymywał razem z lekiem Gazyvaro, podane zostaną trzy dawki leku Gazyvaro:

- Dzień 1 – pełna dawka (1000 mg)
- Dzień 8 – pełna dawka (1000 mg)
- Dzień 15 – pełna dawka (1000 mg).

Cykle 2-6 lub 2-8 – w okresie 28 lub 21 dni, w zależności od tego, jakie leki przeciwnowotworowe pacjent będzie otrzymywał razem z lekiem Gazyvaro, podana zostanie tylko jedna dawka leku Gazyvaro:

- Dzień 1 – pełna dawka (1000 mg).

Faza leczenia podtrzymującego

- Pełna dawka (1000 mg) co 2 miesiące w okresie do 2 lat, o ile wcześniej nie wystąpi progresja choroby.

Leki podawane przed każdym wlewem

Przed każdym wlewem leku Gazyvaro pacjent otrzyma leki zmniejszające prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji związanych z wlewem lub zespołu rozpadu guza. Mogą to być między innymi:

- płyny
- leki obniżające gorączkę
- leki przeciwbólowe (analgetyki)
- leki zmniejszające zapalenie (kortykosteroidy)
- leki zmniejszające reakcję uczuleniową (leki przeciwhistaminowe)
- leki zapobiegające zespołowi rozpadu guza (takie jak allopurinol).

Pominięcie podania leku Gazyvaro

Jeżeli pacjent nie przyjdzie na wizytę w wyznaczonym terminie, powinien zgłosić się na kolejną wizytę tak szybko, jak to jest możliwe. Ważne jest stosowanie tego leku według ustalonego schematu, w celu osiągnięcia jego najwyższej możliwej skuteczności.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania tego leku:

Ciężkie działania niepożądane

Reakcje związane z wlewem

Jeśli którykolwiek z poniższych objawów wystąpi podczas wlewu lub w czasie do 24 godzin po podaniu tego leku, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:

Najczęściej zgłaszane:

- nudności
- zmęczenie
- zawroty głowy
- ból głowy
- biegunka
- gorączka, uderzenia gorąca lub dreszcze
- wymioty
- brak tchu
- niskie lub wysokie ciśnienie krwi
- bardzo szybkie bicie serca
- uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej

Rzadziej zgłaszane:

- nieregularne bicie serca
- obrzęk gardła lub dróg oddechowych
- świszczący oddech, trudności w oddychaniu, uczucie ściskania w klatce piersiowej, podrażnienie gardła

Jeżeli wystąpią którekolwiek z objawów wymienionych powyżej, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. PML)

PML jest bardzo rzadko występującym i zagrażającym życiu zakażeniem mózgu zgłaszanym podczas stosowania leku Gazyvaro.

Jeżeli wystąpi którykolwiek z objawów wymienionych poniżej, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:

- utrata pamięci
- trudności w mówieniu
- trudności w chodzeniu
- problemy ze wzrokiem

Jeżeli którykolwiek z tych objawów występował przed zastosowaniem leku Gazyvaro, należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o wszelkich zmianach tych objawów. Może być konieczne leczenie pacjenta.

Zakażenia

U pacjentów podczas stosowania lub po zastosowaniu leku Gazyvaro istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia. Często są to przeziębienia, jednak były przypadki cięższych zakażeń. Zgłaszano przypadki ponownego wystąpienia choroby wątroby zwanej „wirusowym zapaleniem wątroby typu B” u pacjentów, którzy chorowali na nią w przeszłości.

Należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów zakażenia podczas lub po zastosowaniu leku Gazyvaro, na przykład:

- gorączki
- kaszlu
- bólu w klatce piersiowej
- uczucia zmęczenia
- bolesnej wysypki
- bólu gardła
- piekącego bólu podczas oddawania moczu
- osłabienia lub złego ogólnego samopoczucia

Jeśli przed rozpoczęciem leczenia lekiem Gazyvaro u pacjenta występowały nawracające lub przewlekłe zakażenia, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne działania niepożądane

Jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- gorączka
- zakażenie płuc
- ból głowy
- ból stawów, ból pleców

- osłabienie
- uczucie zmęczenia
- ból rąk i nóg
- biegunka, zaparcia
- bezsenność
- wypadanie włosów, świąd
- zakażenie układu moczowego, zapalenie nosa i gardła, półpasiec
- zmiany w badaniu krwi:
 - niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek)
 - mała liczba wszystkich rodzajów białych krwinek (łącznie)
 - mała liczba neutrofilów (rodzaj białych krwinek)
 - mała liczba płytek krwi (rodzaj krwinek wspomagających krzepnięcie krwi)
- zakażenie górnych dróg oddechowych (zakażenie nosa, gardła, krtani i zatok), kaszel

Częste (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów)

- opryszczka
- depresja, lęk
- grypa
- zwiększenie masy ciała
- katar lub zatkany nos
- wyprysk
- ból w jamie ustnej lub gardle
- ból mięśni i kości w klatce piersiowej
- rak skóry (rak kolczystokomórkowy, rak podstawnokomórkowy)
- ból kości
- nieregularne bicie serca (migotanie przedsionków)
- trudności z oddawaniem moczu, nietrzymanie moczu
- zwiększone ciśnienie krwi
- zaburzenia trawienne (np. zgaga), hemoroidy
- zmiany w badaniu krwi:
 - mała liczba limfocytów (rodzaj białych krwinek), gorączka związana ze zmniejszoną liczbą neutrofilów (rodzaj białych krwinek)
 - zwiększone stężenie potasu, fosforu lub kwasu moczowego, co może powodować zaburzenia nerek (występuje w zespole rozpadu guza)
 - zmniejszenie stężenia potasu

Niezbyt częste (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów)

- otwór w ścianie żołądka lub jelit (perforacja żołądkowo-jelitowa, zwłaszcza wówczas, gdy zmiany nowotworowe występują w obrębie przewodu pokarmowego)
- zaburzenia krzepnięcia, w tym poważna choroba, w której w całym ciele powstają zakrzepy (rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe)

Jeśli pacjent zauważy którekolwiek z powyższych działań niepożądanych, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać również bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” (szczegółowe informacje poniżej). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

5. Jak przechowywać lek Gazyvaro

Lek Gazyvaro będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub przychodni. Szczegółowe informacje dotyczące przechowywania:

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Lekarz lub pielęgniarka usuną leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Gazyvaro

- Substancją czynną leku jest obinutuzumab: 1000 mg obinutuzumabu w fiolce 40 ml, co odpowiada stężeniu 25 mg/ml przed rozcieńczeniem.
- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodoru jednowodzian, trehalozy dwuwodzian, poloksamer 188 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Gazyvaro i co zawiera opakowanie

Lek Gazyvaro jest koncentratem do sporządzania roztworu do wlewu. Jest płynem bezbarwnym do lekko brązowego. Gazyvaro jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 szklaną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Polska

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: kwiecień 2022

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Dawkowanie

Gazyvaro należy podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji.

Profilaktyka i premedykacja - zespołu rozpadu guza (ZRG)

U pacjentów z dużą masą guza i(lub) z dużą liczbą krążących limfocytów ($> 25 \times 10^9/l$) i(lub) z zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 70 \text{ ml/min}$) występuje ryzyko ZRG i powinni oni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i podawania leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) lub odpowiednich alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczanowa (np. rasburykaza) i powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu leku Gazyvaro, zgodnie z obowiązującymi standardami. Wszyscy pacjenci, u których występuje ryzyko ZRG, powinni być uważnie monitorowani podczas pierwszych dni terapii ze zwróceniem szczególnej uwagi na czynność nerek, stężenie potasu i kwasu moczowego. Ponadto powinny być przestrzegane wszystkie wytyczne, stosowane w praktyce klinicznej.

Profilaktyka i premedykacja - Reakcje związane z wlewem (IRR)

Premedykacja mająca na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem została opisana w Tabeli 1. Premedykacja kortykosteroidami jest zalecana u pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL) i obowiązkowa u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) w pierwszym cyklu (patrz Tabela 1). Premedykacja w kolejnych wlewach i inna powinna być podawana zgodnie z zaleceniami przedstawionymi poniżej.

Podczas dożylnego podawania leku Gazyvaro może wystąpić niedociśnienie tętnicze, jako reakcja związana z wlewem. Z tego względu należy rozważyć przerwanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii i podczas każdego wlewu leku Gazyvaro, jak również w pierwszej godzinie po jego podaniu.

Tabela 1 Premedykacja przed rozpoczęciem wlewu leku Gazyvaro w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z wlewem u pacjentów z PBL i FL

Dzień cyklu leczenia	Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Podanie
Cykl 1: Dzień 1 w PBL i FL	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylnie ^{1, 4} (obowiązkowe w PBL, zalecane w FL)	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem leku Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem leku Gazyvaro
		Leki przeciwhistaminowe ³	
Cykl 1: Dzień 2 tylko w PBL	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylnie ¹ (obowiązkowe)	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem leku Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem leku Gazyvaro
		Leki przeciwhistaminowe ³	
Wszystkie kolejne wlewy w PBL i FL	Pacjenci, u których podczas poprzedzającego wlewu nie wystąpiła reakcja związana z wlewem	Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
	Pacjenci, u których podczas poprzedzającego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem (stopnia 1 lub 2)	Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	
	Pacjenci, u których podczas poprzedzającego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem stopnia 3 LUB pacjenci ze stwierdzoną przed kolejnym wlewem liczbą limfocytów $>25 \times 10^9/l$	Kortykosteroidy dożylnie ^{1, 4}	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro

¹100 mg prednizonu/prednizolonu lub 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu. Nie należy stosować hydrokortyzonu, ponieważ lek ten nie powoduje zmniejszenia częstości występowania reakcji związanych z wlewem.

² np. 1000 mg acetaminofenu/paracetamolu

³ np. 50 mg difenhydraminy

⁴ Jeśli schemat chemioterapii zawierający kortykosteroidy jest podawany tego samego dnia co produkt Gazyvaro, kortykosteroid można podać jako doustny produkt leczniczy, jeśli nastąpi to przynajmniej 60 minut przed podaniem produktu Gazyvaro i wówczas nie ma konieczności dodatkowego dożylnego podania kortykosteroidu w ramach premedykacji.

Dawka

Przewlekła białaczka limfocytowa (w skojarzeniu z chlorambucylem¹)

Zalecane dawki leku Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem zalecane dla pacjentów z PBL przedstawiono w Tabeli 2.

Cykl 1

Zalecaną dawkę 1000 mg leku Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem podaje się w 1. i 2. dniu, (lub kontynuacji Dnia 1.), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.

Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwa worki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania zawartości pierwszego worka nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugi worek leku można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania) i bez powtórzenia premedykacji, pod warunkiem zapewnienia właściwych warunków, odpowiedniego czasu i nadzoru personelu medycznego podczas trwania infuzji. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugi worek leku należy podać następnego dnia.

Cykle 2 – 6

Zalecana dawka 1000 mg leku Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem podawana w dniu 1. każdego cyklu.

Tabela 2 Dawkowanie leku Gazyvaro przez 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni u pacjentów z PBL

Cykl	Dzień leczenia	Dawka leku Gazyvaro
Cykl 1	Dzień 1	100 mg
	Dzień 2 (lub kontynuacja Dnia 1)	900 mg
	Dzień 8	1000 mg
	Dzień 15	1000 mg
Cykle 2 – 6	Dzień 1	1000 mg

¹ Chlorambucyl jest podawany doustnie w dawce 0,5 mg/kg mc. w dniu 1. i dniu 15. wszystkich cykli

Czas trwania leczenia

Sześć cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni.

Chłoniak grudkowy

Dawkę produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią zalecaną dla pacjentów z FL przedstawiono w Tabeli 3.

Pacjenci z wcześniej nieleczonym chłoniakiem grudkowym

Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z chemioterapią²)

Gazyvaro należy podawać z chemioterapią według następującego schematu:

- Sześć 28-dniowych cykli w skojarzeniu z bendamustyną² lub
- Sześć 21-dniowych cykli w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną, prednizolonem (CHOP), a następnie 2 dodatkowe cykle leczenia produktem leczniczym Gazyvaro w monoterapii lub

- Osiem 21-dniowych cykli w skojarzeniu z cyklofosfamidem, winkrystyną i prednizonem/prednizolonem/metyloprednizolonem (CVP).

Leczenie podtrzymujące

Pacjenci, u których wystąpi całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie indukcyjne produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią powinni kontynuować przyjmowanie dawki 1000 mg produktu Gazyvaro w monoterapii jako leczenie podtrzymujące raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze).

Pacjenci z chłoniakiem grudkowym, bez odpowiedzi na leczenie lub z progresją choroby podczas lub do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem leczenia zawierającym rytuksymab

Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z bendamustyną²)

Produkt leczniczy Gazyvaro należy podawać w sześciu 28-dniowych cyklach w skojarzeniu z bendamustyną².

Leczenie podtrzymujące

Pacjenci, u których wystąpi całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie indukcyjne (tj. pierwszych 6 cykli leczenia) produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną lub pacjenci, u których choroba jest stabilna powinni kontynuować przyjmowanie dawki 1000 mg produktu Gazyvaro w monoterapii jako leczenia podtrzymującego raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze).

Tabela 3 Chłoniak grudkowy: Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro podczas leczenia indukcyjnego, po którym następuje faza leczenia podtrzymującego

Cykl	Dzień cyklu	Dawka produktu leczniczego Gazyvaro
Cykl 1	Dzień 1.	1000 mg
	Dzień 8.	1000 mg
	Dzień 15.	1000 mg
Cykle 2–6 lub 2-8	Dzień 1.	1000 mg
Leczenie podtrzymujące	Co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze)	1000 mg

² Bendamustyna jest podawana dożylnie w dniu 1. i 2. wszystkich cykli (cykle 1-6) w dawce 90 mg/m²/dobę; CHOP i CVP według standardowych schematów

Czas trwania leczenia

Leczenie indukcyjne trwające około sześciu miesięcy (sześć cykli leczenia produktem leczniczym Gazyvaro, z których każdy trwa 28 dni, w przypadku leczenia skojarzonego z bendamustyną lub osiem cykli leczenia produktem leczniczym Gazyvaro, z których każdy trwa 21 dni, w przypadku leczenia skojarzonego z CHOP lub CVP), a następnie dawka podtrzymująca podawana co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze).

Metoda podania

Lek Gazyvaro jest przeznaczony do podawania dożylnego. Lek należy podawać po uprzednim rozcieńczeniu we wlewie dożylnym, przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać leku w dożylnym wstrzyknięciu lub bolusie.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu Gazyvaro przed podaniem, patrz poniżej.
Instrukcje dotyczące prędkości podawania wlewu znajdują się w Tabelach 4-6.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Tabela 4 Przewlekła białaczka limfocytowa: Standardowa prędkość wlewu w przypadku braku nadwrażliwości/reakcji związanych z wlewem (IRR) oraz zalecenia w przypadku, gdy IRR wystąpiły podczas poprzedniego wlewu

Cykl	Dzień leczenia	Prędkość wlewu Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana, o ile pacjent będzie to tolerował. Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz „Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem”.
Cykl 1	Dzień 1 (100 mg)	Podawać 25 mg/godzinę przez 4 godziny. Nie zwiększać prędkości wlewu.
	Dzień 2 (lub kontynuacja Dnia 1) (900 mg)	Jeżeli podczas poprzedzającego wlewu nie wystąpiła IRR, podawać 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę. Jeśli podczas poprzedniego wlewu u pacjenta wystąpiła IRR, należy rozpocząć podawanie leku z prędkością 25 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 8 (1000 mg)	Jeżeli podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła IRR przy ostatecznej prędkości wynoszącej 100 mg/godzinę lub więcej, lek można podawać z prędkością początkową wlewu 100 mg/godzinę i stopniowo ją zwiększać o 100 mg/godzinę co kolejne 30 min. do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 15 (1000 mg)	
Cykle 2 – 6	Dzień 1 (1000 mg)	Jeśli podczas poprzedniego wlewu u pacjenta wystąpiła IRR, należy rozpocząć podawanie leku z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.

Chłoniak grudkowy (FL)

Lek Gazyvaro w Cyklu 1 należy podawać we wlewie ze standardową prędkością (patrz Tabela 5). U pacjentów, u których podczas Cyklu 1 wystąpiły reakcje związane z wlewem stopnia ≥ 3 , lek Gazyvaro może być podawany we wlewie o krótkim (około 90-minutowym) czasie trwania, począwszy od Cyklu 2 (patrz Tabela 6).

Tabela 5 Chłoniak grudkowy: Standardowa prędkość wlewu oraz zalecenia w przypadku, gdy IRR wystąpiły podczas poprzedniego wlewu

Cykl	Dzień leczenia	Prędkość wlewu Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana, o ile pacjent będzie to tolerował. Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz „Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem”.
Cykl 1	Dzień 1 (1000 mg)	Podawać z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę
	Dzień 8 (1000 mg)	Jeżeli podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła IRR lub jeśli podczas poprzedniego wlewu wystąpiła IRR stopnia 1 przy ostatecznej prędkości wynoszącej 100 mg/godzinę lub większej, produkt można podawać z prędkością początkową wlewu 100 mg/godzinę i stopniowo ją zwiększać o 100 mg/godzinę co kolejne 30 min. do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę
	Dzień 15 (1000 mg)	
Cykle 2–6 lub 2-8	Dzień 1 (1000 mg)	
Leczenie podtrzymujące	Co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze)	Jeśli podczas poprzedniego wlewu u pacjenta wystąpiła IRR stopnia 2 lub wyższego, należy rozpocząć podawanie leku z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.

Tabela 6 Chłoniak grudkowy: Prędkość wlewu o krótkim czasie trwania i zalecenia w przypadku wystąpienia IRR podczas poprzedniego wlewu

Cykl	Dzień cyklu	Prędkość wlewu Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz „Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem”.
Cykle 2-6 lub 2-8	Dzień 1 (1000 mg)	Jeśli podczas Cyklu 1 nie wystąpiła IRR stopnia ≥ 3 : 100 mg/godzinę przez 30 minut, następnie 900 mg/godzinę przez około 60 minut.
Leczenie podtrzymujące	Co 2 miesiące przez 2 lata lub do czasu progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze)	Jeśli podczas poprzedniego wlewu o krótkim czasie trwania wystąpiła IRR stopnia 1-2 z utrzymującymi się objawami lub IRR stopnia 3, kolejny wlew obinutuzumabu należy podać ze standardową prędkością wlewu (patrz Tabela 5).

Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem (wszystkie wskazania)

Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewami może wymagać czasowego przerwania podawania, zmniejszenia prędkości wlewu lub zakończenia leczenia lekiem Gazyvaro, w sposób określony poniżej.

- Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy bezwzględnie zakończyć wlew i leczenie lekiem Gazyvaro.
- Stopień 3 (ciężkie): Należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem), a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki leczenia (patrz Tabele 4 i 5). U pacjentów z PBL otrzymujących leczenie z dnia 1 w dawce podzielonej na dwa dni (Cykl 1), prędkość wlewu można ponownie zwiększyć jedynie do 25 mg/godzinę po 1 godzinie. Należy bezwzględnie zakończyć wlew i całkowicie zakończyć leczenie lekiem Gazyvaro, jeżeli u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3.
- Stopień 1 - 2 (łagodne do umiarkowanych): Prędkość wlewu musi być zmniejszona a objawy leczone. Po ustąpieniu objawów wlew można kontynuować, a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki leczenia (patrz Tabele 4 i 5). U pacjentów z PBL otrzymujących leczenie z dnia 1. (Cykl 1) w dawce podzielonej na 2 dni, prędkość wlewu w dniu 1. można ponownie zwiększyć jedynie do 25 mg/godzinę po 1 godzinie, jednak nie więcej.

Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem występujących podczas wlewu przyspieszonego

- Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- Stopień 3 (ciężkie): Należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem) i nie większej niż 400 mg/godzinę. Jeśli po wznowieniu wlewu u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3, należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie. Jeśli pacjent jest zdolny do ukończenia wlewu bez późniejszego wystąpienia reakcji związanych z wlewem stopnia 3, kolejny wlew należy podać z prędkością nie większą niż standardowa.

- Stopień 1-2 (łagodne do umiarkowanych): Należy zmniejszyć prędkość podawania wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można kontynuować, a jeżeli u pacjenta nie występują żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki (patrz Tabele 5-6).

Sposób rozcieńczania

Lek Gazyvaro powinien być przygotowywany przez fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej. Nie wstrząsać fiolką. Do przygotowania leku Gazyvaro należy użyć sterylnej igły i strzykawki.

Cykle 2 – 6 w PBL i wszystkie cykle w FL

Pobrać 40 ml koncentratu z fiolki i rozcieńczyć w worku infuzyjnym z chlorku poliwinylu (PCW) lub w niezawierającym PCW (bez PCW) worku z poliolefin, w których znajduje się roztwór do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu.

Tylko PBL – Cykl 1

W celu odróżnienia worków infuzyjnych dla początkowej dawki 1000 mg, zaleca się stosowanie worków w różnych rozmiarach: jeden dla dawki 100 mg na 1. dzień cyklu 1, drugi dla dawki 900 mg na 1. dzień (kontynuacja) lub 2. dzień cyklu 1. W celu przygotowania 2 worków infuzyjnych, należy pobrać 40 ml koncentratu z fiolki i rozcieńczyć 4 ml koncentratu w 100 ml worku infuzyjnym z PCW lub z poliolefin bez PCW, zawierającym roztwór do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9 %) chlorku sodu, a pozostałe 36 ml w 250 ml worku infuzyjnym z PCW lub z poliolefin bez PCW, zawierającym roztwór do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9 %) chlorku sodu. Każdy worek infuzyjny należy wyraźnie oznaczyć.

Dawka leku Gazyvaro, którą należy podać	Wymagana ilość płynnego koncentratu leku Gazyvaro	Wielkość worka infuzyjnego z PCW lub poliolefin bez PCW
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy lekiem Gazyvaro w stężeniu od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml po rozcieńczeniu leku Gazyvaro roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) a:

- workami z polichlorku winylu (PCW) lub polietylenu (PE), polipropylenu lub poliolefin
- zestawami do infuzji z PCW lub poliuretanu (PUR) lub PE
- opcjonalnymi filtrami w linii infuzyjnej z powierzchnią kontaktującą się z lekiem wykonaną z polieterosulfonu (PES), z trójnikiem z kurkami zamykającymi wykonanym z poliwęglanu (PC), z cewnikami wykonanymi z polieterouretanu (PEU).

Nie stosować innych rozcieńczalników, np. 5% roztworu glukozy.

Worek należy delikatnie odwrócić w celu wymieszania zawartości i uniknięcia nadmiernego pienienia. Rozcieńczonego leku nie należy potrząsać ani zamrażać.

Przed podaniem leków parenteralnie należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany do infuzji lek nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił zabarwienia.

Po rozcieńczeniu lek zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) w stężeniach od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C i następne 48 godzin (włączając czas wlewu) w temperaturze ≤ 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia gotowy roztwór do infuzji powinien być zastosowany natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu przed użyciem odpowiada osoba podająca lek i nie może być on przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, chyba że rozcieńczenie leku miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Usuwanie

Wszelkie resztki niewykorzystanego leku lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.