

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Gazyvaro 1.000 mg concentraat voor oplossing voor infusie Obinutuzumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Gazyvaro en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Gazyvaro en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Gazyvaro?

Gazyvaro bevat de werkzame stof obinutuzumab, dat behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam 'monoklonale antilichamen'. Antilichamen werken door zichzelf te hechten aan specifieke doelwitten in uw lichaam.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Gazyvaro kan bij volwassenen worden gebruikt voor de behandeling van twee verschillende soorten kanker.

- **Chronische lymfatische leukemie** (ook wel “CLL” genoemd)
 - Gazyvaro wordt gebruikt bij patiënten die nog niet eerder voor CLL zijn behandeld en die andere ziekten hebben waardoor het onwaarschijnlijk is dat zij een volledige dosis van een ander geneesmiddel voor de behandeling van CLL, genaamd fludarabine, zouden kunnen verdragen.
 - Gazyvaro wordt gebruikt samen met een ander geneesmiddel tegen kanker, genaamd chloorambucil.
- **Folliculair lymfoom** (ook wel “FL” genoemd)
 - Gazyvaro wordt gebruikt bij patiënten die nog niet eerder zijn behandeld voor FL.
 - Gazyvaro wordt gebruikt bij patiënten die ten minste één eerdere behandeling met een geneesmiddel genaamd rituximab hebben gehad en bij wie FL terug is gekomen of erger is geworden tijdens of na deze behandeling.
 - Aan het begin van de behandeling voor FL wordt Gazyvaro gebruikt samen met andere geneesmiddelen tegen kanker.
 - Gazyvaro kan daarna maximaal 2 jaar als monotherapie gebruikt worden als een “onderhoudsbehandeling”.

Hoe werkt Gazyvaro?

- CLL en FL zijn soorten kanker die een type witte bloedcellen genaamd “B-lymfocyten” aantast. De aangetaste B-lymfocyten vermenigvuldigen zich te snel en leven te lang. Gazyvaro bindt zich aan een doelwit op het oppervlak van de aangetaste “B-lymfocyten” en zorgt dat ze afsterven.
- Wanneer Gazyvaro samen met andere geneesmiddelen tegen kanker aan patiënten met CLL of FL wordt gegeven, verergert de ziekte minder snel.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u hier niet zeker van bent, neem dan voordat u Gazyvaro toegediend krijgt contact op met uw arts of verpleegkundige.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt in de volgende gevallen:

- als u een infectie heeft of in het verleden een langdurige of steeds terugkerende infectie heeft gehad
- als u ooit geneesmiddelen heeft genomen of toegediend heeft gekregen die uw immuunsysteem aantasten (zoals chemotherapie of immunosuppressiva)
- als u bloeddrukverlagende geneesmiddelen of bloedverdunders inneemt – het is mogelijk dat uw arts de wijze van inname van deze geneesmiddelen moet wijzigen
- als u ooit hartproblemen heeft gehad
- als u ooit hersenproblemen heeft gehad (zoals geheugenproblemen, problemen met bewegen of een veranderd gevoel in uw lichaam, problemen met het gezichtsvermogen)
- als u ooit ademhalingsproblemen of longproblemen heeft gehad
- als u ooit “hepatitis B” (een soort leverziekte) heeft gehad
- als het is gepland dat u een vaccin gaat krijgen of als u weet dat u in de nabije toekomst mogelijk een vaccin moet krijgen.

Indien een van de bovenstaande zaken op u van toepassing is (of als u hier niet zeker van bent), neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Gazyvaro toegediend krijgt.

Let op de volgende bijwerkingen

Gazyvaro kan ernstige bijwerkingen veroorzaken die u onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige moet vertellen. Dit zijn onder andere:

Infusiegerelateerde reacties

- Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de infusiegerelateerde reacties krijgt die aan het begin van rubriek 4 staan vermeld. Infusiegerelateerde reacties kunnen optreden tijdens de infusie of op enig moment tot 24 uur na de infusie.
- Als u een infusiegerelateerde reactie krijgt, is het mogelijk dat u aanvullende behandeling nodig heeft of de infusie moet worden vertraagd of gestopt. Wanneer de symptomen verdwijnen, of verminderen, kan de infusie worden hervat. Deze reacties doen zich vaker voor bij de eerste infusie. Als u een ernstige infusiegerelateerde reactie krijgt, kan uw arts besluiten om de Gazyvaro-behandeling te stoppen.
- Vóór elke infusie met Gazyvaro krijgt u geneesmiddelen die de kans verminderen op mogelijke infusiegerelateerde reacties of “tumorlyssyndroom”. Tumorlyssyndroom is een mogelijk levensbedreigende complicatie die wordt veroorzaakt door chemische veranderingen in het bloed als gevolg van de afbraak van afstervende kankercellen (zie rubriek 3).

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (ook wel “PML” genoemd)

- PML is een zeer zeldzame en levensbedreigende herseninfectie waarvan melding werd gedaan bij zeer weinig patiënten na het gebruik van Gazyvaro.
- Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u geheugenverlies, spraakproblemen, loopproblemen of problemen met het gezichtsvermogen ondervindt.
- Als u een van deze symptomen al had vóór de behandeling met Gazyvaro moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u veranderingen in deze symptomen opmerkt. Het kan zijn dat u medische behandeling nodig heeft.

Infecties

- Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u symptomen van infectie krijgt na uw behandeling met Gazyvaro (zie “Infecties” in rubriek 4).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Gazyvaro niet aan kinderen of jongeren tot 18 jaar, omdat er geen informatie is over het gebruik bij deze leeftijdsgroepen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Gazyvaro nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit omvat ook geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen en kruidengeneesmiddelen.

Zwangerschap

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Zij zullen u helpen het voordeel van het voortzetten van het gebruik van Gazyvaro af te wegen tegen het risico voor uw baby.
- Als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Gazyvaro, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts of verpleegkundige. De reden hiervoor is dat behandeling met Gazyvaro gevolgen kan hebben voor uw gezondheid of de gezondheid van u baby.

Borstvoeding

- U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Gazyvaro of tot 18 maanden na het stoppen van uw behandeling met Gazyvaro. De reden hiervoor is dat kleine hoeveelheden van dit geneesmiddel kunnen overgaan in de moedermelk.

Anticonceptie

- Gebruik een betrouwbare anticonceptiemethode tijdens behandeling met Gazyvaro.
- Blijf deze betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken tot 18 maanden na uw laatste behandeling met Gazyvaro.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat Gazyvaro een effect heeft op uw vermogen om te rijden, te fietsen, of om gereedschappen te gebruiken of machines te bedienen. Als u echter een infusiegerelateerde reactie (zie rubriek 4) krijgt, mag u niet rijden, fietsen, gereedschappen gebruiken of machines bedienen tot de reactie is verdwenen.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Hoe wordt dit middel toegediend?

Gazyvaro wordt toegediend onder de supervisie van een arts die ervaring heeft met dit soort behandelingen. Het wordt via een ader toegediend als een druppelinfuus (intraveneus) gedurende meerdere uren.

De Gazyvaro-behandeling

Chronische lymfatische leukemie

- U krijgt 6 behandelcycli met Gazyvaro in combinatie met een ander geneesmiddel tegen kanker, genaamd chloorambucil. Elke cyclus duurt 28 dagen.
- Op dag 1 van uw eerste cyclus krijgt u een deel van uw eerste Gazyvaro-dosis, namelijk 100 milligram (mg), zeer langzaam toegediend. Uw arts/verpleegkundige zal nauwlettend toezicht op u houden in verband met infusiegerelateerde reacties.
- Als u geen infusiegerelateerde reactie krijgt na het kleine deel van uw eerste dosis, is het mogelijk dat u de rest van uw eerste dosis (900 mg) op dezelfde dag krijgt.
- Als u echter wel een infusiegerelateerde reactie krijgt na het kleine deel van uw eerste dosis, krijgt u de rest van uw eerste dosis op dag 2.

Hieronder ziet u een typisch toedieningsschema.

Cyclus 1 - dit bevat drie Gazyvaro-doseringen in de 28 dagen:

- Dag 1 – deel van uw eerste dosis (100 mg)
- Dag 2 of dag 1 (vervolg) – rest van eerste dosis (900 mg)
- Dag 8 – volledige dosis (1.000 mg)
- Dag 15 – volledige dosis (1.000 mg).

Cycli 2, 3, 4, 5 en 6 – dit zal slechts één Gazyvaro-dosering per 28 dagen zijn:

- Dag 1 – volledige dosis (1.000 mg).

Folliculair lymfoom

- U krijgt 6 of 8 behandelcycli met Gazyvaro in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker. Elke cyclus duurt 28 of 21 dagen, afhankelijk van welke andere geneesmiddelen tegen kanker samen met Gazyvaro worden gegeven.
- Deze inductiebehandeling wordt gevolgd door een onderhoudsbehandeling. Tijdens deze behandeling krijgt u Gazyvaro elke 2 maanden gedurende maximaal 2 jaar toegediend, zolang uw ziekte niet erger wordt. Op basis van uw ziektebeeld na de eerste behandelcycli zal uw arts bepalen of u een onderhoudsbehandeling krijgt.
- Hieronder ziet u een typisch toedieningsschema.

Inductie fase

Cyclus 1 – dit bevat drie Gazyvaro-doseringen in de 28 of 21 dagen, afhankelijk van welke andere geneesmiddelen tegen kanker samen met Gazyvaro worden gegeven:

- Dag 1 – volledige dosis (1.000 mg)
- Dag 8 – volledige dosis (1.000 mg)
- Dag 15 – volledige dosis (1.000 mg).

Cycli 2-6 of 2-8 – dit zal slechts één Gazyvaro-dosering per 28 of 21 dagen zijn, afhankelijk van welke andere geneesmiddelen tegen kanker samen met Gazyvaro worden gegeven.:

- Dag 1 – volledige dosis (1.000 mg).

Onderhoudsbehandeling

- Volledige dosis (1.000 mg) eenmaal per 2 maanden gedurende maximaal 2 jaar, zolang uw ziekte niet erger wordt.

Geneesmiddelen die vóór elke infusie worden toegediend

Vóór elke infusie met Gazyvaro krijgt u geneesmiddelen die de kans op het krijgen van infusiegerelateerde reacties of tumorlyssyndroom verlagen. Dit kunnen zijn:

- vloeistoffen
- geneesmiddelen tegen koorts
- geneesmiddelen tegen pijn (analgetica)

- geneesmiddelen om ontsteking te remmen (corticosteroiden)
- geneesmiddelen om allergische reacties tegen te gaan (antihistaminica)
- geneesmiddelen tegen tumorlyssyndroom (zoals allopurinol)

Heeft u een Gazyvaro-behandeling gemist?

Wanneer u een afspraak heeft gemist, maak dan zo spoedig mogelijk een nieuwe afspraak. Om te zorgen dat een behandeling met dit geneesmiddel zo effectief mogelijk is, is het namelijk heel belangrijk om het doseerschema te volgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen werden gemeld met dit geneesmiddel:

Ernstige bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u tijdens of in de 24 uur na het krijgen van uw infusie een of meer van de volgende verschijnselen krijgt:

Meest voorkomend:

- misselijkheid
- vermoeidheid
- duizeligheid
- hoofdpijn
- diarree
- koorts, blozen of rillingen
- braken
- kortademigheid
- lage of hoge bloeddruk
- zeer snelle hartslag
- ongemakkelijk gevoel op de borst

Minder vaak voorkomend:

- onregelmatige hartslag
- zwelling van de keel of de luchtwegen
- piepende ademhaling, ademhalingsproblemen, een drukkend gevoel op de borst of keelirritatie

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de hierboven vermelde verschijnselen krijgt.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

PML is een zeer zeldzame en levensbedreigende herseninfectie waarvan melding werd gedaan na het gebruik van Gazyvaro.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u last krijgt van

- geheugenverlies
- spraakproblemen
- loopproblemen
- problemen met uw gezichtsvermogen

Als u een of meer van deze verschijnselen al had vóór de behandeling met Gazyvaro, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u veranderingen in deze verschijnselen opmerkt. Het kan zijn dat u medische behandeling nodig heeft.

Infecties

Het kan zijn dat u tijdens en na behandeling met Gazyvaro vatbaarder wordt voor infecties. Vaak is dat een verkoudheid, maar er zijn gevallen geweest van ernstigere infecties. Het terugkeren van een bepaalde soort leverziekte, genaamd “hepatitis B”, werd ook gemeld bij patiënten die hepatitis B in het verleden hadden gehad.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u tijdens en na uw Gazyvaro-behandeling tekenen van een infectie krijgt. Dit kunnen zijn:

- koorts
- hoesten
- pijn op de borst
- vermoeidheid
- pijnlijke uitslag
- keelpijn
- een brandend gevoel bij het plassen
- zich zwak of algemeen onwel voelen

Vertel het uw arts wanneer u chronische of opnieuw optredende infecties heeft gehad vóór de Gazyvaro-behandeling.

Andere bijwerkingen

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u een of meerdere van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen)

- koorts
- longontsteking
- hoofdpijn
- gewrichtspijn, rugpijn
- zich zwak voelen
- diarree, obstipatie
- slapeloosheid
- haaruitval, jeuk
- urineweginfecties, neus- en keelontsteking, gordelroos
- veranderingen in resultaten van bloedonderzoeken:
 - bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen)
 - laag aantal van alle types witte bloedcellen (gecombineerd)
 - laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen)
 - laag aantal bloedplaatjes (een type bloedcel die uw bloed helpt te stollen)
- infectie van de bovenste luchtwegen (infectie van de neus, keelholte, strottenhoofd en bijholtes), hoesten

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen)

- ontsteking van het oog
- koortsblaasjes
- depressie, angst
- nachtelijk zweten
- griep (influenza)
- gewichtstoename
- lymfeknooppijn
- loopneus of verstopte neus

- eczeem
- neus- of keelontsteking
- pijn in de mond of keel
- spier- en botpijn in uw borst
- huidkanker (plaveiselcelcarcinoom)
- botpijn, pijn in de armen en benen
- onregelmatige hartslag (atriumfibrilleren), hartaanval
- problemen met plassen, urine-incontinentie
- problemen met de spijsvertering (bijv. maagzuur), ontsteking van de darmen, aambeien
- veranderingen in resultaten van bloedonderzoeken:
 - laag aantal lymfocyten (een type witte bloedcellen)
 - verhoogd kalium, fosfaat of urinezuur – dit kan nierproblemen veroorzaken (maakt deel uit van tumorlyssyndroom)
 - verlaagd kalium

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen)

- een gat in de maag of darmen (gastro-intestinale perforatie, met name in gevallen waarbij de kanker de darmen aantast).

Vertel het uw arts als u een of meerdere bijwerkingen krijgt die hierboven zijn beschreven.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Gazyvaro zal door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden bewaard in het ziekenhuis of de kliniek. De bewaarcondities zijn als volgt:

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaar de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw arts of verpleegkundige zal alle geneesmiddelen die niet meer worden gebruikt, verwijderen. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit geneesmiddel is obinutuzumab: 1.000 mg/40 ml per flacon overeenkomend met een concentratie voorafgaand aan verdunning van 25 mg/ml
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, trehalosedihydraat, poloxameer 188 en water voor injecties.

Hoe ziet Gazyvaro eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Gazyvaro is een concentraat voor oplossing voor infusie en is een kleurloze tot lichtbruine vloeistof. Gazyvaro wordt geleverd in een verpakking met 1 glazen flacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Frankrijk

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Dosering

Gazyvaro moet worden toegediend onder nauwlettend toezicht van een ervaren arts in een omgeving waar volledige reanimatiefaciliteiten direct beschikbaar zijn.

Profylaxe en premedicatie tegen tumorlyssyndroom (TLS)

Patiënten met een hoge tumorlast en/of een hoog aantal circulerende lymfocyten ($> 25 \times 10^9/l$) en/of een verminderde nierfunctie ($CrCl < 70$ ml/min) worden beschouwd als risicopatiënten voor TLS en moeten profylaxe krijgen. Profylaxe moet, volgens de standaardprocedures, bestaan uit adequate hydratatie en toediening van uricostatica (bijv. *allopurinol*), of een geschikte alternatieve behandeling zoals bijvoorbeeld uraatoxidase (bijv. *rasburicase*), te starten 12–24 uur vóór de start van de Gazyvaro-infusie. Alle patiënten die worden beschouwd als risicopatiënten moeten nauwgezet worden gevolgd gedurende de eerste dagen van de behandeling, waarbij er specifieke aandacht moet zijn voor de nierfunctie, kalium- en urinezuurwaarden. Alle andere richtlijnen in de standaardprocedures moeten worden gevolgd.

Profylaxe en premedicatie tegen infusiegerelateerde reacties (IRR's)

Premedicatie om het risico op IRR's te verminderen, staat vermeld in tabel 1. Corticosteroïde premedicatie wordt aanbevolen voor patiënten met folliculair lymfoom (FL) en is vereist voor patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) in de eerste cyclus (zie tabel 1). Premedicatie voor volgende infusies en andere premedicatie moet worden toegediend zoals hieronder beschreven.

Hypotensie, als symptoom van IRR's, kan optreden tijdens intraveneuze infusies met Gazyvaro. Daarom moet worden overwogen om geen antihypertensieve behandelingen te geven gedurende 12 uur vóór en tijdens elke infusie met Gazyvaro, en gedurende het eerste uur na de toediening.

Tabel 1 Premedicatie toe te dienen vóór infusie met Gazyvaro om het risico op IRR's te verminderen bij patiënten met CLL en FL

| Dag van behandelcyclus | Patiënten die premedicatie nodig hebben | Premedicatie | Toediening |
|--|--|---|--|
| Cyclus 1: Dag 1 voor CLL en FL | Alle patiënten | Intraveneus corticosteroïde ^{1,4} (vereist voor CLL, aanbevolen voor FL) | Afgerond ten minste 1 uur vóór de infusie met Gazyvaro |
| | | Oraal analgeticum/antipyreticum ² | Ten minste 30 minuten vóór de infusie met Gazyvaro |
| | | Antihistaminicum ³ | |
| Cyclus 1: Dag 2 alleen voor CLL | Alle patiënten | Intraveneus corticosteroïde ¹ (vereist) | Afgerond ten minste 1 uur vóór de infusie met Gazyvaro |
| | | Oraal analgeticum/antipyreticum ² | Ten minste 30 minuten vóór de infusie met Gazyvaro |
| | | Antihistaminicum ³ | |
| Alle volgende infusies voor CLL en FL | Patiënten zonder IRR tijdens het vorige infuus | Oraal analgeticum/antipyreticum ² | Ten minste 30 minuten vóór de infusie met Gazyvaro |
| | Patiënten met een IRR (graad 1 of 2) bij het vorige infuus | Oraal analgeticum/antipyreticum ² Antihistaminicum ³ | |
| | Patiënten met een graad 3 IRR bij het vorige infuus OF Patiënten met een lymfocytenaantal van > 25 x 10 ⁹ /l vóór de volgende behandeling | Intraveneus corticosteroïde ^{1,4} | Afgerond ten minste 1 uur vóór de infusie met Gazyvaro |
| | | Oraal analgeticum/antipyreticum ² Antihistaminicum ³ | Ten minste 30 minuten vóór de infusie met Gazyvaro |

¹ 100 mg prednison/prednisolon of 20 mg dexamethason of 80 mg methylprednisolon. Hydrocortison mag niet worden gebruikt omdat het niet effectief was in het verminderen van het aantal IRR's.

² bijv. 1.000 mg acetaminofen/paracetamol

³ bijv. 50 mg difenhydramine

⁴ Wanneer een corticosteroïde-bevattende chemotherapie op dezelfde dag als Gazyvaro wordt toegediend, kan de corticosteroïde oraal worden toegediend mits deze ten minste 60 minuten vóór Gazyvaro wordt gegeven. In dat geval is er geen aanvullende intraveneuze toediening van corticosteroïde als premedicatie nodig.

Dosis

Chronische lymfatische leukemie (in combinatie met chloorambucil¹)

Voor patiënten met CLL is de aanbevolen dosis Gazyvaro in combinatie met chloorambucil vermeld in tabel 2.

Cyclus 1

De aanbevolen dosis Gazyvaro in combinatie met chloorambucil is 1.000 mg toegediend op dag 1 en 2 (of op dag 1, vervolg), en op dag 8 en dag 15 van de eerste 28-daagse behandelcyclus. Er moeten twee infusiezakken worden klaargemaakt voor de infusie op dag 1 en 2 (100 mg voor dag 1 en 900 mg voor dag 2). Indien de eerste zak zonder wijzigingen in de infusiesnelheid of zonder onderbrekingen in zijn geheel kon worden toegediend, mag de tweede zak op dezelfde dag worden toegediend (geen uitstel van de dosis nodig, geen herhaling van de premedicatie) op voorwaarde dat voldoende tijd, juiste omstandigheden en medisch toezicht beschikbaar zijn gedurende de hele infusie. Indien er wijzigingen

worden aangebracht in de infusiesnelheid of onderbrekingen zijn tijdens de eerste 100 mg, moet de tweede zak op de volgende dag worden toegediend.

Cycli 2 - 6

De aanbevolen dosis Gazyvaro in combinatie met chloorambucil is 1.000 mg toegediend op dag 1 van elke cyclus.

Tabel 2 De dosis Gazyvaro toegediend gedurende 6 behandelcycli van elk 28 dagen voor patiënten met CLL

| Cyclus | Behandeldag | Dosis Gazyvaro |
|-----------|---------------------------|----------------|
| Cyclus 1 | Dag 1 | 100 mg |
| | Dag 2 (of dag 1, vervolg) | 900 mg |
| | Dag 8 | 1.000 mg |
| | Dag 15 | 1.000 mg |
| Cycli 2–6 | Dag 1 | 1.000 mg |

¹ Chloorambucil 0,5 mg/kg lichaamsgewicht wordt oraal toegediend op dag 1 en 15 van alle behandelcycli

Behandelingsduur

Zes behandelcycli van elk 28 dagen.

Folliculair lymfoom

Voor patiënten met FL is de aanbevolen dosis Gazyvaro in combinatie met chemotherapie vermeld in tabel 3.

Patiënten met nog niet eerder behandeld folliculair lymfoom

Inductie (in combinatie met chemotherapie²)

Gazyvaro moet als volgt met chemotherapie worden toegediend:

- Zes 28-dagen cycli in combinatie met bendamustine² of,
- Zes 21-dagen cycli in combinatie met cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednisolon (CHOP), gevolgd door 2 additionele cycli van alleen Gazyvaro of,
- Acht 21-dagen cycli in combinatie met cyclofosfamide, vincristine, prednison/prednisolon/methylprednisolon (CVP).

Onderhoudsbehandeling

Patiënten met een complete of gedeeltelijke respons op de inductiebehandeling met Gazyvaro in combinatie met chemotherapie moeten eenmaal per 2 maanden gedurende 2 jaar of tot ziekteprogressie (afhankelijk van wat zich het eerst voordoet) 1.000 mg Gazyvaro monotherapie blijven ontvangen als onderhoudsbehandeling.

Patiënten met folliculair lymfoom die niet reageerden of progressie vertoonden tijdens of tot 6 maanden na rituximab of een rituximab-bevattende behandeling

Inductie (in combinatie met bendamustine²)

Gazyvaro moet in zes 28-dagen cycli in combinatie met bendamustine² worden toegediend.

Onderhoudsbehandeling

Patiënten met een complete of gedeelte respons op de inductiebehandeling (d.w.z. de eerste 6 behandelcycli) met Gazyvaro in combinatie met bendamustine of bij wie de ziekte stabiel is, moeten Gazyvaro monotherapie blijven ontvangen als onderhoudsbehandeling eenmaal per 2 maanden gedurende 2 jaar of tot ziekteprogressie (afhankelijk van wat zich het eerst voordoet).

Tabel 3 Folliculair lymfoom: De dosis Gazyvaro toe te dienen gedurende inductiebehandeling gevolgd door onderhoudsbehandeling

| Cyclus | Behandeldag | Dosis Gazyvaro |
|-----------------------|---|----------------|
| Cyclus 1 | Dag 1 | 1.000 mg |
| | Dag 8 | 1.000 mg |
| | Dag 15 | 1.000 mg |
| Cycli 2-6 of 2-8 | Dag 1 | 1.000 mg |
| Onderhoudsbehandeling | Elke 2 maanden gedurende 2 jaar of tot ziekteprogressie (afhankelijk van wat zich het eerst voordoet) | 1.000 mg |

² Bendamustine 90 mg/m²/dag wordt intraveneus toegediend op dag 1 en 2 van alle behandelcycli (cycli 1-6), CHOP en CVP wordt toegediend volgens standaardbehandeling

Behandelingsduur

Inductiebehandeling van ongeveer zes maanden (6 behandelcycli met Gazyvaro van elk 28 dagen wanneer in combinatie met bendamustine, of 8 behandelcycli met Gazyvaro, van elk 21 dagen wanneer in combinatie met CHOP of CVP) gevolgd door onderhoudsbehandeling eenmaal per 2 maanden gedurende 2 jaar of tot ziekteprogressie (afhankelijk van wat zich het eerst voordoet).

Wijze van toediening

Gazyvaro is bestemd voor intraveneus gebruik. Het moet, na verdunning, worden toegediend als een intraveneuze infusie via een aparte intraveneuze lijn. Gazyvaro-infusies mogen niet worden uitgevoerd als een intraveneuze push of bolusinjectie.

Voor instructies over de verdunning van Gazyvaro vóór toediening, zie hieronder. Instructies over de snelheid van infusie zijn vermeld in tabel 4 en 5.

Chronische lymfatische leukemie (CLL)

Tabel 4 Chronische lymfatische leukemie: Standaard infusiesnelheid bij afwezigheid van IRR's/overgevoeligheid en aanbevelingen in geval van een IRR tijdens de vorige infusie

| Cyclus | Behandeldag | Infusiesnelheid De infusiesnelheid mag verhoogd worden, mits de patiënt dit kan verdragen. Voor behandeling van IRR's die optreden tijdens de infusie, zie "Behandeling van IRR's". |
|------------------|--|---|
| Cyclus 1 | Dag 1 (100 mg) | Toediening met 25 mg/uur gedurende 4 uur. Verhoog de infusiesnelheid niet. |
| | Dag 2 (of dag 1, vervolg) (900 mg) | Wanneer er geen IRR optrad tijdens de vorige infusie, toediening met 50 mg/uur. De infusiesnelheid kan iedere 30 minuten worden verhoogd in stappen van 50 mg/uur tot een maximale snelheid van 400 mg/uur. Wanneer de patiënt een IRR had tijdens de vorige infusie, start dan de toediening met 25 mg/uur. De infusiesnelheid kan iedere 30 minuten worden verhoogd in stappen van 50 mg/uur tot een maximale snelheid van 400 mg/uur. |
| | Dag 8 (1.000 mg) | Wanneer er geen IRR optrad tijdens de vorige infusie, waarbij de uiteindelijke infusiesnelheid 100 mg/uur of sneller was, kunnen de infusies worden gestart met een snelheid van 100 mg/uur en iedere 30 minuten verhoogd in stappen van 100 mg/uur tot een maximale snelheid van 400 mg/uur. |
| | Dag 15 (1.000 mg) | |
| Cycli 2-6 | Dag 1 (1.000 mg) | Wanneer de patiënt een IRR had tijdens de vorige infusie, toediening met 50 mg/uur. De infusiesnelheid kan iedere 30 minuten worden verhoogd in stappen van 50 mg/uur tot een maximale snelheid van 400 mg/uur. |

Folliculair lymfoom (FL)

Tabel 5 Folliculair lymfoom: Standaard infusiesnelheid bij afwezigheid van IRR's/overgevoeligheid en aanbevelingen in geval van een IRR tijdens de vorige infusie

| Cyclus | Behandeldag | Infusiesnelheid De infusiesnelheid mag verhoogd worden, mits de patiënt dit kan verdragen. Voor behandeling van IRR's die optreden tijdens de infusie, zie "Behandeling van IRR's". |
|------------------------------|---|--|
| Cyclus 1 | Dag 1 (1.000 mg) | Toediening met 50 mg/uur. De infusiesnelheid kan iedere 30 minuten worden verhoogd in stappen van 50 mg/uur tot een maximum van 400 mg/uur |
| | Dag 8 (1.000 mg) | Wanneer er geen IRR of een IRR van graad 1 optrad tijdens de vorige infusie, waarbij de uiteindelijke infusiesnelheid 100 mg/uur of sneller was, kunnen de infusies worden gestart met een snelheid van 100 mg/uur en iedere 30 minuten verhoogd in stappen van 100 mg/uur tot een maximale snelheid van 400 mg/uur. |
| | Dag 15 (1.000 mg) | |
| Cycli 2-6 of 2-8 | Dag 1 (1.000 mg) | |
| Onderhoudsbehandeling | Elke 2 maanden gedurende 2 jaar of tot ziekteprogressie (afhankelijk van wat zich het eerst voordoet) | Wanneer de patiënt een IRR van graad 2 of hoger had tijdens de vorige infusie, toediening met 50 mg/uur. De infusiesnelheid kan iedere 30 minuten worden verhoogd in stappen van 50 mg/uur tot een maximum van 400 mg/uur |

Behandeling van IRR's (alle indicaties)

Voor de behandeling van IRR's kan een tijdelijke onderbreking, vermindering van de infusiesnelheid of stopzetting van de behandeling met Gazyvaro nodig zijn, zoals hieronder beschreven.

- Graad 4 (levensbedreigend): De infusie moet worden gestopt en de behandeling moet permanent worden gestaakt.
- Graad 3 (ernstig): De infusie moet tijdelijk worden gestopt en de symptomen moeten worden behandeld. Na het verdwijnen van de symptomen kan het infuus opnieuw worden gestart bij ten hoogste de helft van de vorige snelheid (de snelheid die werd gebruikt op het tijdstip van optreden van de IRR) en, indien de patiënt geen IRR-symptomen ondervindt, kan de verhoging van de infusiesnelheid worden hervat met de stappen en intervallen passend bij de behandelingsdosis (zie tabel 4 en 5). Bij CLL-patiënten die de dag 1 dosis (cyclus 1) verdeeld over 2 dagen ontvangen, kan de infusiesnelheid op dag 1 na 1 uur weer worden verhoogd tot 25 mg/uur, maar mag niet verder worden verhoogd. De infusie moet worden gestopt en de behandeling moet permanent worden gestaakt als de patiënt een tweede IRR van graad 3 krijgt.

- Graad 1–2 (licht tot matig-ernstig): De infusiesnelheid moet worden verminderd en de symptomen moeten worden behandeld. Nadat de symptomen verdwenen zijn, kan de infusie worden hervat en, indien de patiënt geen IRR-symptomen ondervindt, kan de verhoging van de infusiesnelheid worden hervat met de stappen en intervallen passend bij de behandelingsdosis (zie tabel 4 en 5). Bij CLL-patiënten die de dag 1 dosis (cyclus 1) verdeeld over 2 dagen ontvangen, kan de infusiesnelheid op dag 1 na 1 uur weer worden verhoogd tot 25 mg/uur, maar mag niet verder worden verhoogd.

Instructies voor verdunning

Gazyvaro moet met aseptische technieken worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De flacon niet schudden.

Voor CLL-cycli 2-6 en alle FL-cycli

Trek 40 ml Gazyvaro vloeibaar concentraat op uit de flacon en verdun dit in infusiezakken van polyvinylchloride (PVC) of non-PVC-polyolefine met 0,9%-natriumchlorideoplossing voor injectie (9 mg/ml).

Alleen voor CLL-cyclus 1

Om de twee infusiezakken voor de initiële dosis van 1.000 mg te kunnen onderscheiden, wordt aanbevolen zakken van een verschillende grootte te gebruiken om het verschil te zien tussen de dosis van 100 mg voor dag 1 van cyclus 1 en de dosis van 900 mg voor dag 1 (vervolg) of dag 2 van cyclus 1. Trek ter bereiding van de 2 infusiezakken 40 ml concentraat uit de flacon op en verdun 4 ml in een infusiezak van PVC of non-PVC-polyolefine van 100 ml en de resterende 36 ml in een infusiezak van PVC of non-PVC-polyolefine van 250 ml met 0,9%-natriumchlorideoplossing voor injectie (9 mg/ml). Zorg dat elke infusiezak duidelijk gemerkt is.

| Toe te dienen dosis Gazyvaro | Vereiste hoeveelheid Gazyvaro-concentraat | Grootte van PVC- of non-PVC-polyolefine infusiezak |
|-------------------------------------|--|---|
| 100 mg | 4 ml | 100 ml |
| 900 mg | 36 ml | 250 ml |
| 1.000 mg | 40 ml | 250 ml |

Er werden geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Gazyvaro in concentraties van 0,4 mg/ml tot 20,0 mg/ml na verdunning van Gazyvaro met 0,9%-natriumchlorideoplossing voor injectie (9 mg/ml) en:

- zakken van PVC, polyethyleen (PE), polypropyleen of polyolefine
- infusiesets van PVC, polyurethaan (PUR) of PE
- optionele inline-filters met productcontactoppervlakken van polyethersulfon (PES), een 3-weg infusiekraantje van polycarbonaat (PC) en katheters van polyetherurethaan (PEU).

Gebruik geen andere oplosmiddelen zoals glucoseoplossing (5%).

Keer de zak voorzichtig om, zodat de oplossing wordt gemengd zonder overmatige schuimvorming. De verdunde oplossing niet schudden of invriezen.

Parenterale geneesmiddelen moeten vóór de toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring.

Na verdunning werd een chemische en fysieke stabiliteit aangetoond in 0,9%-natriumchloride-oplossing voor injectie (9 mg/ml) bij concentraties van 0,4 mg/ml tot 20 mg/ml gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C en daarna 48 uur (inclusief infusietijd) bij kamertemperatuur ($\leq 30^{\circ}\text{C}$).

Vanuit een microbiologisch standpunt dient de verdunde infusievloeistof onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijd tijdens gebruik en voorwaarden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dit zou normaliter niet langer mogen zijn dan

24 uur bij 2°C –8°C, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische voorwaarden is gebeurd.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.