

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Gazyvaro 1.000 mg concentraat voor oplossing voor infusie obinutuzumab

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?

Dit geneesmiddel wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van een aantal verschillende aandoeningen. Dit zijn:

- **Chronische lymfatische leukemie (CLL)**
 - 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 (FL)**
 - 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.
- **Lupus nefritis (LN)**
 - Gazyvaro wordt gebruikt in combinatie met mycofenolaatmofetil (MMF) voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis (nierontsteking veroorzaakt door lupus) van klasse III of IV, met of zonder gelijktijdige klasse V.

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.
- LN is een soort nierziekte waarbij het eigen immuunsysteem van het lichaam de nieren per ongeluk aanvalt.
 - Gazyvaro vermindert de hoeveelheid B-lymfocyten, dat zijn specifieke cellen van het immuunsysteem die betrokken zijn bij de oorzaak van sommige LN-symptomen.
 - Gazyvaro wordt samen met andere geneesmiddelen toegediend aan patiënten met LN. Hierdoor wordt de aanval van het immuunsysteem op gezonde niercellen vertraagd of gestopt.

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

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.

Overleg ook met uw arts als u denkt dat u binnenkort vaccinaties nodig heeft, waaronder vaccinaties die nodig zijn om naar andere landen te reizen. Sommige vaccins mogen niet tegelijk met Gazyvaro of in de maanden na toediening van Gazyvaro worden gegeven. Uw arts zal controleren of u eerst nog vaccinaties moet krijgen, voordat u Gazyvaro 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 tumorlysisyndroom. Tumorlysisyndroom 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 (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 binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor 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 uw 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 (CLL)

- 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 (FL)

- 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 behandelcyclus 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.

Lupus nefritis (LN)

U krijgt doses van 1.000 mg Gazyvaro als een intraveneuze infusie, zoals weergegeven in het onderstaande schema:

- Dosis 1 (eerste infusie): 1.000 mg
- Dosis 2 (week 2, twee weken na dosis 1): 1.000 mg
- Dosis 3 (week 24): 1.000 mg
- Dosis 4 (week 26, twee weken na dosis 3): 1.000 mg
- Dosis 5 (zes maanden na dosis 4, en daarna om de zes maanden): 1.000 mg

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 tumorlysisyndroom verlagen. Dit kunnen zijn:

- vloeistoffen
- geneesmiddelen tegen koorts
- geneesmiddelen tegen pijn (analgetica)
- geneesmiddelen om ontsteking te remmen (corticosteroïden)
- geneesmiddelen om allergische reacties tegen te gaan (antihistaminica)
- geneesmiddelen tegen tumorlysisyndroom (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:

A. Als u behandeld wordt voor chronische lymfatische leukemie (CLL) of folliculair lymfoom (FL)

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)

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 een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- 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 terugkomen 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

Als u een van deze tekenen krijgt na behandeling met Gazyvaro, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u vóór de Gazyvaro-behandeling infecties had die steeds terugkwamen of die erg lang aanhielden.

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 gebruikers)

- koorts
- longontsteking
- hoofdpijn
- gewrichtspijn, rugpijn
- zich zwak voelen
- zich moe voelen
- pijn in armen en benen
- 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 gebruikers)

- koortsblaasjes
- depressie, angst
- griep (influenza)
- gewichtstoename
- loopneus of verstopte neus
- eczeem
- pijn in de mond of keel
- spier- en botpijn in uw borst
- huidkanker (plaveiselcelcarcinoom, basaalcelcarcinoom)
- botpijn
- onregelmatige hartslag (atriumfibrilleren)
- problemen met plassen, urine-incontinentie
- hoge bloeddruk
- problemen met de spijsvertering (bijv. maagzuur), aambeien
- veranderingen in resultaten van bloedonderzoeken:
 - laag aantal lymfocyten (een type witte bloedcellen), koorts die samen gaat met een laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen)
 - verhoogd kalium, fosfaat of urinezuur – dit kan nierproblemen veroorzaken (maakt deel uit van tumorlyssyndroom)
 - verlaagd kalium
- een gat in de maag of darmen (gastro-intestinale perforatie, met name in gevallen waarbij de kanker de darmen aantast)

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

- abnormale coagulatie, inclusief een ernstige ziekte waarbij zich overal in het lichaam stolsels vormen (diffuse intravasculaire coagulatie)
- veranderingen in resultaten van bloedonderzoeken: lage concentraties van bepaalde antistoffen die het lichaam maakt om infecties te helpen bestrijden (immunoglobulinen)

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

B. Als u behandeld wordt voor lupus nefritis (LN)

Ernstige bijwerkingen

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 gezien van ernstigere infecties.

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

- niezen
- loopneus of vocht dat van de neus naar de keel loopt
- koorts
- hoesten
- pijn op de borst
- vermoeidheid
- huiduitslag
- keelpijn
- een brandend gevoel bij het plassen
- griepachtige symptomen, zich zwak of algemeen onwel voelen

Als u een van deze tekenen krijgt na behandeling met Gazyvaro, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u vóór de Gazyvaro-behandeling infecties had die steeds terugkwamen of erg lang aanhielden.

Neutropenie

Bij neutropenie heeft u een laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcel) in uw bloed. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de onderstaande bijwerkingen krijgt:

- koorts of koude rillingen
- hoesten
- keelpijn
- zweertjes in de mond als gevolg van infecties
- veranderde uitslagen van bloedtests

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:

- misselijkheid
- vermoeidheid
- duizeligheid of flauwvallen
- hoofdpijn
- diarree
- koorts, blozen of rillingen
- overgeven
- kortademigheid of moeilijk ademen
- lage of hoge bloeddruk
- zeer snelle hartslag
- ongemakkelijk gevoel op de borst
- buikpijn of buikklachten
- roodheid, zwelling of afscheiding
- gewrichtspijn, pijnlijke spieren

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

PML is een zeer zeldzame en levensbedreigende herseninfectie die werd gemeld na het gebruik van Gazyvaro bij andere indicaties.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de onderstaande bijwerkingen krijgt:

- geheugenverlies
- spraakproblemen
- loopproblemen
- problemen met uw gezichtsvermogen

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

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 gebruikers)

- ontsteking van de longen (bronchitis)
- veranderingen in bloedsuitslagen: lage concentraties van bepaalde antistoffen die het lichaam maakt om infecties te bestrijden (immunoglobulinen)

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

- longontsteking (pneumonie)
- virale infectie van de mond (koortsblaasjes) of de geslachtsdelen (herpes simplex)

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 (zie hieronder voor details). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

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 vindt u 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.
- De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren 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. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze 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 injectieflacon overeenkomend met een concentratie voorafgaand aan verdunning van 25 mg/ml
- De andere stoffen in dit middel zijn histidine, 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 injectieflacon.

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 over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in maart 2026

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://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. TLS wordt niet beschouwd als een mogelijk of geïdentificeerd risico bij LN-patiënten.

Profylaxe en premedicatie tegen infusiegerelateerde reacties (IRR's)

Premedicatie om het risico op IRR's te verlagen, staat vermeld in tabel 1. Corticosteroïde premedicatie wordt aanbevolen voor patiënten met FL en is vereist voor patiënten met CLL in de eerste cyclus en voor patiënten met LN (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

| Indicatie/Dag van behandeling/Cyclus | 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 |
| LN | Alle patiënten | Intraveneus corticosteroïde ⁵ | Afgerond tussen 30 en 60 minuten vóór de infusie met Gazyvaro |
| | | Oraal analgeticum/antipyreticum ⁶ | |
| | | Antihistaminica ³ | <i>Vanaf dosis 6 mogen intraveneuze corticosteroïden alleen worden toegediend aan patiënten die een IRR hebben ervaren bij de voorgaande infusie</i> |

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.

⁵ 80 mg IV methylprednisolon

⁶ 650-1.000 mg acetaminofen/paracetamol

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 toe te dienen gedurende 6 behandelcycli van elk 28 dagen voor patiënten met CLL

| Cyclus | Behandel dag | 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 met chemotherapie als volgt 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 en 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 gedeeltelijke 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 1.000 mg 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).

Lupus nefritis

De aanbevolen dosering van Gazyvaro is 1.000 mg intraveneus toegediend (zie tabel 4).

Tabel 4 Dosis Gazyvaro voor patiënten met lupus nefritis

| Dosisnummer | Behandeldag | Dosis |
|---------------------------|------------------------------------|----------|
| 1 | Eerste infusie | 1.000 mg |
| 2 | Week 2 (twee weken na dosis 1) | 1.000 mg |
| 3 | Week 24 | 1.000 mg |
| 4 | Week 26 (twee weken na dosis 3) | 1.000 mg |
| 5* en daaropvolgend | Elke 6 maanden | 1.000 mg |

*Dosis 5 moet zes maanden na dosis 4 worden toegediend

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 voorafgaand aan toediening, zie hieronder. Instructies over de infusiesnelheid staan vermeld in tabel 4-9.

Chronische lymfatische leukemie (CLL)

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

| Cyclus | Behandel dag | Infusiesnelheid |
|-----------|--|--|
| 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)

Gazyvaro moet in cyclus 1 worden toegediend met de standaard infusiesnelheid (zie tabel 6). Bij patiënten die tijdens cyclus 1 geen infusiegerelateerde reacties (IRR's) van graad ≥ 3 kregen, kan Gazyvaro vanaf cyclus 2 worden toegediend als een kortdurende infusie (ongeveer 90 minuten) (SDI) (zie tabel 7).

Tabel 6 Folliculair lymfoom: Standaard infusiesnelheid en aanbevelingen in geval van een IRR tijdens de vorige infusie

| Cyclus | Behandel dag | Infusiesnelheid |
|-----------------------|---|--|
| 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) | 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 |
| Onderhoudsbehandeling | Elke 2 maanden gedurende 2 jaar of tot ziekteprogressie (afhankelijk van wat zich het eerst voordoet) | |

Tabel 7 Folliculair lymfoom: Kortdurende infusiesnelheid (SDI) en aanbevelingen in geval van een IRR tijdens de vorige infusie

| Cyclus | Behandeldag | Infusiesnelheid Voor behandeling van IRR's die optreden tijdens de infusie, zie Behandeling van IRR's. |
|-----------------------|---|---|
| Cyclus 2-6 of 2-8 | Dag 1 (1.000 mg) | Wanneer er geen IRR van graad ≥ 3 optrad tijdens cyclus 1: 100 mg/uur gedurende 30 minuten, vervolgens 900 mg/uur gedurende ongeveer 60 minuten. |
| Onderhoudsbehandeling | Elke 2 maanden gedurende 2 jaar of tot ziekteprogressie (afhankelijk van wat zich het eerst voordoet) | Wanneer een IRR van graad 1-2 met aanhoudende symptomen of een IRR van graad 3 optrad tijdens de vorige SDI-infusie, dien dan de volgende infusie obinutuzumab toe met de standaard snelheid (zie tabel 6). |

Lupus nefritis (LN)

De eerste Gazyvaro-infusie moet worden toegediend met de standaard infusiesnelheid van dosis 1 (zie tabel 8).

Patiënten die tijdens de vorige infusie geen infusiegerelateerde reacties van graad ≥ 3 kregen, kunnen Gazyvaro krijgen als een kortdurende infusie (ongeveer 90 minuten) vanaf dosis 2 (zie tabel 9), met voortzetting van de premedicatie.

Tabel 8 Lupus nefritis: Standaard infusiesnelheid

| Dosisnummer | Tijdstip van behandeling | Infusiesnelheid |
|---------------------|---|---|
| 1 | Eerste infusie (1.000 mg) | Toediening met een snelheid van 50 mg/uur. De infusiesnelheid kan iedere 30 minuten worden verhoogd in stappen van 50 mg/uur tot een maximum van 400 mg/uur. Voor behandeling van IRR's die optreden tijdens de infusie, zie Behandeling van IRR's. |
| 2 | Week 2 - twee weken na dosis 1 (1.000 mg) | Toediening met een snelheid van 100 mg/uur. De infusiesnelheid kan iedere 30 minuten worden verhoogd in stappen van 100 mg/uur tot een maximum van 400 mg/uur. |
| 3 | Week 24 (1.000 mg) | |
| 4 | Week 26 - twee weken na dosis 3 (1.000 mg) | |
| 5* en daaropvolgend | Elke 6 maanden (1.000 mg) | |

*Dosis 5 moet zes maanden na dosis 4 worden toegediend

Tabel 9 Lupus nefritis: Snelheid van kortdurende infusie (SDI) en aanbevelingen in het geval van een IRR bij de vorige infusie

| Dosisnummer | Infusiesnelheid |
|-------------|--|
| 1 | Zie tabel 8 |
| 2 en daarna | Indien geen IRR van graad 3 of hoger tijdens de vorige infusie: 100 mg/uur gedurende 30 minuten, daarna 900 mg/uur gedurende ongeveer 60 minuten. Als er tijdens de vorige SDI een IRR van graad 1-2 met aanhoudende symptomen of een IRR van graad 3 of hoger optrad, dien Gazyvaro dan toe met de standaard infusiesnelheid (zie tabel 8). |

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.

Chronische lymfatische leukemie (CLL) en folliculair lymfoom (FL)

- 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 de infusie opnieuw worden gestart met 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 5-7). 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 voortgezet 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 5-7). 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.

IRR's die optreden tijdens SDI

- 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 de infusie opnieuw worden gestart met ten hoogste de helft van de vorige snelheid (de snelheid die werd gebruikt op het tijdstip van optreden van de IRR) met een maximum van 400 mg/uur. De infusie moet worden gestopt en de behandeling moet permanent worden gestaakt als de patiënt bij hervatting van de infusie een tweede IRR van graad 3 krijgt. Als de patiënt de infusie kan afronden zonder nieuwe IRR's van graad 3, moet de volgende infusie worden gegeven met een snelheid die niet hoger is dan de standaard snelheid.
- Graad 1-2 (licht tot matig ernstig): De infusiesnelheid moet worden verlaagd en de symptomen moeten worden behandeld. Zodra de symptomen verholpen zijn en de patiënt geen IRR symptomen meer ondervindt, kan de infusie worden voortgezet en kan de verhoging van de infusiesnelheid worden hervat met de stappen en intervallen passend bij de behandelingsdosis (zie tabel 5-6).

Lupus nefritis

- 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 de infusie opnieuw worden gestart met 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 verdere IRR-symptomen ondervindt, kan de verhoging van de infusiesnelheid worden hervat met de stappen en intervallen passend bij de behandelingsdosis (zie tabel 8 en 9).

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 verlaagd tot de helft van de snelheid die werd gebruikt op het moment van de reactie en de symptomen moeten worden behandeld. Zodra de symptomen verholpen zijn, kan de infusie worden voortgezet met de verlaagde infusiesnelheid gedurende nog eens 30 minuten. Indien de patiënt geen verdere IRR-symptomen ondervindt, kan de verhoging van de infusiesnelheid worden hervat met de stappen en intervallen passend bij de behandelingsdosis (zie tabel 8 en 9).

IRR's die optreden tijdens SDI:

- 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 de infusie opnieuw worden gestart met ten hoogste de helft van de vorige snelheid (de snelheid die werd gebruikt op het tijdstip van optreden van de IRR) met een maximum van 400 mg/uur.

De infusie moet worden gestopt en de behandeling moet permanent worden gestaakt als de patiënt bij hervatting van de infusie een tweede IRR van graad 3 krijgt. Als de patiënt de infusie kan afronden zonder nieuwe IRR's van graad 3, moet de volgende infusie worden gegeven met een snelheid die niet hoger is dan de standaard snelheid (zie tabel 8).

- Graad 1-2 (licht tot matig ernstig): de infusiesnelheid moet worden verlaagd en de symptomen moeten worden behandeld. Na het verdwijnen van de symptomen, kan de infusie worden voortgezet. Indien de patiënt geen verdere IRR-symptomen ondervindt, kan de verhoging van de infusiesnelheid worden hervat met de stappen en intervallen passend bij de behandelingsdosis (zie tabel 8 en 9). Indien de patiënt aanhoudende symptomen ervaart, of als er een IRR van graad 3 of hoger optrad tijdens de vorige 90 minuten durende infusie, dien dan alle volgende Gazyvaro-infusies toe met de standaard infusiesnelheid (zie tabel 8).

Instructies voor verdunning

Gazyvaro moet met aseptische technieken worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De injectieflacon niet schudden. Gebruik een steriele naald en spuit om Gazyvaro te bereiden.

Voor CLL-cycli 2-6, alle FL-cycli en gedurende de hele behandeling van LN

Trek 40 ml Gazyvaro vloeibaar concentraat op uit de injectieflacon 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 injectieflacon 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.

Tabel 10 Verdunning van Gazyvaro (alleen CLL)

| Behandeldag | Toe te dienen dosis Gazyvaro | Vereiste hoeveelheid Gazyvaro-concentraat | Grootte van PVC- of non-PVC-polyolefine infusiezak |
|-----------------------------------|------------------------------|---|--|
| Cyclus 1 dag 1 | 100 mg | 4 ml | 100 ml |
| Cyclus 1 dag 1 (vervolg) of dag 2 | 900 mg | 36 ml | 250 ml |
| Cyclus 1 dag 8 en daarna | 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 72 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.