

Notice : Information du patient

Gazyvaro 1 000 mg solution à diluer pour perfusion

Obinutuzumab

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

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

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

Que contient cette notice ?

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

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

Qu'est-ce que Gazyvaro ?

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

Dans quel cas Gazyvaro est-il utilisé ?

Gazyvaro peut être utilisé chez les patients adultes pour traiter deux types différents de cancer :

- **Leucémie lymphoïde chronique** (également appelée “LLC”)
 - Gazyvaro est utilisé chez les patients qui n'ont pas été précédemment traités pour la LLC et qui ont un état de santé faisant qu'il est peu probable qu'ils puissent tolérer une pleine dose d'un autre médicament utilisé pour traiter la LLC appelé fludarabine.
 - Gazyvaro est utilisé en association à un autre médicament contre le cancer appelé chlorambucil.
- **Lymphome folliculaire** (également appelé “LF”)
 - Gazyvaro est utilisé chez les patients qui n'ont pas été précédemment traités pour le LF.
 - Gazyvaro est utilisé chez les patients qui ont précédemment reçu au moins un traitement par un médicament appelé rituximab et chez qui le LF est réapparu ou s'est aggravé pendant ou après ce traitement.
 - Au début du traitement du LF, Gazyvaro est utilisé en association à d'autres médicaments contre le cancer.
 - Gazyvaro seul peut ensuite être utilisé pendant une période allant jusqu'à 2 ans en “traitement d'entretien”.

Comment Gazyvaro agit-il ?

- La LLC et le LF sont des types de cancer qui affectent les globules blancs appelés “lymphocytes B”. Les “lymphocytes B” anormaux se multiplient trop rapidement et vivent trop longtemps. Gazyvaro se lie aux récepteurs cibles à la surface des “lymphocytes B” anormaux et provoque leur destruction.
- L’administration de Gazyvaro en association à un autre médicament contre le cancer chez les patients atteints de LLC ou de LF a pour but de retarder la réapparition de leur maladie.

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

Vous ne devez pas recevoir Gazyvaro :

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

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Gazyvaro.

Avertissements et précautions

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

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

Si l’une des situations ci-dessus s’applique à vous (ou si vous avez un doute), demandez conseil à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Gazyvaro.

Attention aux effets indésirables suivants

Gazyvaro peut entraîner certains effets indésirables graves que vous devez immédiatement rapporter à votre médecin ou votre infirmier/ère. Il s’agit des effets suivants :

Réactions liées à la perfusion

- Prévenez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez l’une des réactions liées à la perfusion mentionnées au début de la rubrique 4. Les réactions liées à la perfusion peuvent se produire pendant la perfusion ou dans les 24 heures suivant la perfusion.
- Si vous présentez une réaction liée à la perfusion, vous pourriez avoir besoin d’un traitement supplémentaire, ou la perfusion pourrait devoir être ralentie ou arrêtée. Lorsque ces symptômes disparaîtront, ou s’amélioreront, la perfusion pourra être poursuivie. Il y a plus de risque que ces réactions se produisent au cours de la première perfusion. Votre médecin pourra décider d’arrêter le traitement par Gazyvaro si vous présentez une forte réaction liée à la perfusion.
- Avant chaque perfusion de Gazyvaro, vous recevrez des médicaments pour réduire les éventuelles réactions liées à la perfusion ou le “syndrome de lyse tumorale”. Le syndrome de lyse tumorale est une complication pouvant potentiellement engager le pronostic vital, provoquée par des modifications chimiques dans le sang dues à la destruction des cellules cancéreuses sous l’effet du traitement (voir rubrique 3).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (également appelée “LEMP”)

- La LEMP est une infection cérébrale très rare, qui engage le pronostic vital, et qui a été observée chez très peu de patients traités par Gazyvaro.
- Prévenez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous avez des pertes de mémoire, des difficultés pour parler, des difficultés pour marcher ou des problèmes de vue.
- Si vous aviez l'un de ces symptômes avant le traitement par Gazyvaro, prévenez immédiatement votre médecin en cas de modification de ce symptôme. Vous aurez peut-être besoin d'un traitement médical.

Infections

- Prévenez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez des signes d'infection après votre traitement par Gazyvaro (voir "Infections" à la rubrique 4).

Enfants et adolescents

Ne pas administrer Gazyvaro aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans car aucune information n'est disponible dans ces groupes d'âge.

Autres médicaments et Gazyvaro

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

Grossesse

- Prévenez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez de l'être. Ils vous aideront à évaluer les bénéfices de la poursuite du traitement par Gazyvaro par rapport aux risques pour votre bébé.
- Si vous tombez enceinte au cours du traitement par Gazyvaro, prévenez votre médecin ou votre infirmier/ère le plus rapidement possible. Cette précaution est due au fait que le traitement par Gazyvaro peut affecter votre santé ou celle de votre bébé.

Allaitement

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

Contraception

- Utilisez une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Gazyvaro.
- Continuez à utiliser une contraception efficace pendant 18 mois après l'arrêt du traitement par Gazyvaro.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Gazyvaro ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules, à faire de la bicyclette ou à utiliser des outils ou des machines. Toutefois, si vous présentez une réaction liée à la perfusion (voir rubrique 4), vous ne devrez ni conduire de véhicules ni rouler à bicyclette ni utiliser des outils ou des machines tant que les symptômes persistent.

3. Comment Gazyvaro est administré ?

Comment Gazyvaro est administré ?

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

Traitement par Gazyvaro

Leucémie lymphoïde chronique

- Vous recevrez 6 cycles de traitement par Gazyvaro en association à un autre médicament contre le cancer appelé chlorambucil. Chaque cycle dure 28 jours.
- Le Jour 1 de votre premier cycle, vous recevrez une partie de votre première dose de Gazyvaro soit 100 milligrammes (mg) très lentement. Votre médecin ou infirmier/ère vous surveillera attentivement pour vérifier que vous ne présentez pas de réaction liée à la perfusion.
- Si vous ne présentez pas de réaction liée à la perfusion après les 100 mg de votre première dose, vous pourrez recevoir le reste de votre première dose (900 mg) le même jour.
- Si vous présentez une réaction liée à la perfusion après les 100 mg de votre première dose, vous recevrez le reste de votre première dose le Jour 2.

Un schéma type est présenté ci-dessous.

Cycle 1 – il comportera 3 doses de Gazyvaro sur 28 jours :

- Jour 1 – une partie de votre première dose (100 mg)
- Jour 2 ou Jour 1 (suite) – le reste de votre première dose (900 mg)
- Jour 8 – pleine dose (1 000 mg)
- Jour 15 – pleine dose (1 000 mg)

Cycles 2, 3, 4, 5 et 6 – ils comporteront une seule dose de Gazyvaro sur 28 jours :

- Jour 1 – pleine dose (1 000 mg).

Lymphome folliculaire

- Lors de la “phase d’induction”, vous recevrez 6 ou 8 cycles de traitement par Gazyvaro en association à d’autres médicaments contre le cancer- chaque cycle dure 28 ou 21 jours en fonction des autres médicaments contre le cancer qui sont administrés avec Gazyvaro.
- Cette “phase d’induction” sera suivie en principe d’une “phase d’entretien” – au cours de laquelle vous recevrez Gazyvaro tous les 2 mois jusqu’à progression de votre maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans. En fonction de l’évaluation de votre maladie à la fin de la “phase d’induction”, votre médecin décidera si vous recevrez ou non cette “phase d’entretien”.
- Un schéma type est présenté ci-dessous.

Phase d’induction

Cycle 1 - il comportera 3 doses de Gazyvaro sur 28 ou 21 jours en fonction des autres médicaments contre le cancer qui sont administrés avec Gazyvaro :

- Jour 1 – pleine dose (1 000 mg)
- Jour 8 – pleine dose (1 000 mg)
- Jour 15 – pleine dose (1 000 mg).

Cycles 2 à 6 ou 2 à 8 – ils comporteront une seule dose de Gazyvaro sur 28 ou 21 jours en fonction des autres médicaments contre le cancer qui sont administrés avec Gazyvaro :

- Jour 1 – pleine dose (1 000 mg).

Phase d’entretien

- Pleine dose (1 000 mg) une fois tous les 2 mois jusqu’à progression de votre maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans.

Médicaments administrés avant chaque perfusion

Avant chaque perfusion de Gazyvaro, vous recevrez des médicaments afin de diminuer le risque de présenter des réactions liées à la perfusion ou de syndrome de lyse tumorale. Ces médicaments pourront être les suivants :

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

Si vous oubliez un traitement par Gazyvaro

Si vous manquez un rendez-vous, prenez-en un autre le plus rapidement possible. En effet, pour que ce médicament soit le plus efficace possible, il est important de respecter le schéma de traitement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Effets indésirables graves

Réactions liées à la perfusion

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des symptômes suivants au cours de votre perfusion ou dans les 24 heures suivant votre perfusion :

Les plus fréquemment rapportés :

- nausées
- fatigue
- étourdissements
- maux de tête
- diarrhée
- fièvre, bouffées de chaleur ou frissons
- vomissements
- essoufflement
- diminution ou augmentation de la pression artérielle
- rapidité des battements cardiaques
- gêne thoracique

Moins fréquemment rapportés :

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

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

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

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

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- pertes de mémoire
- difficultés pour parler
- difficultés pour marcher
- problèmes de vue

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

Infections

Vous pourrez avoir un risque plus élevé de contracter une infection pendant et après le traitement par Gazyvaro. Il s'agit souvent de rhumes, mais des cas d'infections plus sévères ont été observés. La réapparition d'un type de maladie du foie, appelé « hépatite B », a également été rapportée chez des patients ayant déjà souffert d'hépatite B par le passé.

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez des signes d'infection pendant et après votre traitement par Gazyvaro. Ces signes sont les suivants :

- fièvre
- toux
- douleurs thoraciques
- fatigue
- éruption douloureuse
- angine
- brûlure lorsque vous urinez
- sensation de faiblesse ou de malaise général.

Si vous aviez des infections à répétition ou chroniques avant le début du traitement par Gazyvaro, prévenez votre médecin.

Autres effets indésirables :

Prévenez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent (pouvant concerner plus d'1 personne sur 10)

- fièvre
- infection pulmonaire
- maux de tête
- douleurs articulaires, douleurs dorsales
- sensation de faiblesse
- diarrhée, constipation
- insomnie
- perte de cheveux, démangeaisons
- infection urinaire, inflammation du nez et de la gorge, zona
- changements dans les analyses de sang :
 - anémie (diminution du nombre de globules rouges)
 - diminution du nombre de tous les types de globules blancs (combinés)
 - diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles (un type de globules blancs)
 - diminution du nombre de plaquettes (un type de cellules sanguines qui aident votre sang à coaguler)
- infections des voies aériennes supérieures (infections du nez, de la gorge, sinusites), toux.

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

- yeux rouges
- boutons de fièvre
- dépression, anxiété

- sueurs nocturnes
- grippe
- prise de poids
- douleurs dans les ganglions
- écoulement ou obstruction nasal(e)
- eczéma
- inflammation du nez ou de la gorge
- douleurs dans la bouche ou dans la gorge
- douleurs musculaires et osseuses dans la poitrine
- cancer de la peau (carcinome épidermoïde cutané)
- douleurs osseuses, douleurs dans les bras et les jambes
- irrégularité des battements cardiaques (fibrillation auriculaire), crise cardiaque
- problèmes pour uriner, incontinence urinaire
- problèmes de digestion (par exemple, brûlures d'estomac), inflammation de l'intestin, hémorroïdes
- changements dans les analyses de sang :
 - diminution du nombre de lymphocytes (un type de globules blancs)
 - augmentation du potassium, du phosphate ou de l'acide urique, pouvant entraîner des problèmes rénaux (faisant partie du syndrome de lyse tumorale)
 - diminution du potassium

Peu fréquent (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100)

- trou dans l'estomac ou les intestins (perforation gastro-intestinale, notamment dans les cas où le cancer affecte le tube digestif)

Si vous remarquez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, prévenez votre médecin ou votre infirmier/ère.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration (voir ci-dessous). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Pour la Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: patientinfo@fagg-afmps.be

Pour la France

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm)

et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Site internet: www.anism.sante.fr

Pour le Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

5. Comment conserver Gazyvaro

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

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Gazyvaro

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

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

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est avril 2018.

Autres sources d'informations

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

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

Posologie

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

Prophylaxie et prémédication du syndrome de lyse tumorale

Les patients ayant une masse tumorale importante et/ou un nombre élevé de lymphocytes circulants ($> 25 \times 10^9/l$) et/ou une insuffisance rénale ($ClCr < 70 \text{ ml/min}$) sont considérés à risque de syndrome de lyse tumorale et doivent recevoir un traitement prophylactique. Le traitement prophylactique doit consister en une hydratation appropriée et en l'administration d'uricostatiques (par exemple, *allopurinol*), ou d'une alternative thérapeutique appropriée telle qu'une urate oxydase (par exemple, *rasburicase*) démarrant 12 à 24 heures avant le début de la perfusion de Gazyvaro conformément à la pratique courante. Tous les patients considérés à risque doivent être attentivement surveillés pendant les premiers jours du traitement avec une attention particulière sur la fonction rénale, les taux de potassium et d'acide urique. Toute recommandation supplémentaire doit être suivie conformément à la pratique courante.

Prophylaxie et prémédication pour les réactions liées à la perfusion

La prémédication à administrer afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion est mentionnée dans le tableau 1. Une prémédication par corticoïdes est recommandée pour les patients atteints de lymphome folliculaire (LF) et elle est obligatoire pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) au cours du premier cycle (voir tableau 1). La prémédication pour les perfusions suivantes et les autres prémédications doivent être administrées comme décrit ci-dessous.

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

Tableau 1 Prémédication à administrer avant la perfusion de Gazyvaro afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion chez les patients atteints de LLC et de LF

Jour du cycle de traitement	Patients nécessitant une prémédication	Prémédication	Administration
Cycle 1 : J1 pour la LLC et le LF	Tous les patients	Corticoïde intraveineux ^{1,4} (obligatoire pour la LLC, recommandé pour le LF)	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro
		Analgésique/antipyrétique oral ²	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro
		Antihistaminique ³	
Cycle 1 : J2 pour la LLC uniquement	Tous les patients	Corticoïde intraveineux ¹ (obligatoire)	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro
		Analgésique/antipyrétique oral ²	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro
		Antihistaminique ³	
Toutes les perfusions suivantes pour la LLC et le LF	Patients sans réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente	Analgésique/antipyrétique oral ²	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro
	Patients ayant eu une réaction liée à la perfusion (grade 1 ou 2) lors de la perfusion précédente	Analgésique/antipyrétique oral ² Antihistaminique ³	
	Patients ayant eu une réaction liée à la perfusion de grade 3 lors de la perfusion précédente OU	Corticoïde intraveineux ^{1,4}	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro
	Patients avec un nombre de lymphocytes > 25 x 10 ⁹ /l avant la prochaine administration	Analgésique/antipyrétique oral ² Antihistaminique ³	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro

¹ 100 mg de prednison/prednisolone ou 20 mg de dexaméthasone ou 80 mg de méthylprednisolone.

L'hydrocortisone ne doit pas être utilisée car elle n'est pas efficace pour réduire les taux de réactions liées à la perfusion.

² par exemple, 1 000 mg de paracétamol

³ par exemple, 50 mg de diphénhydramine

⁴ Si un protocole de chimiothérapie contenant un corticoïde est administré le même jour que Gazyvaro, le corticoïde peut être administré par voie orale s'il est administré au moins 60 minutes avant Gazyvaro, auquel cas, une prémédication par un corticoïde IV supplémentaire n'est pas nécessaire.

Dose

Leucémie lymphoïde chronique (en association au chlorambucil¹)

Pour les patients atteints de LLC, la dose recommandée de Gazyvaro en association au chlorambucil est présentée dans le tableau 2.

Cycle 1

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

Cycles 2 à 6

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

Tableau 2 Dose de Gazyvaro à administrer pendant 6 cycles de traitement de 28 jours chacun pour les patients atteints de LLC

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

¹ Le chlorambucil est administré par voie orale à la dose de 0,5 mg/kg à J1 et J15 de tous les cycles de traitement.

Durée du traitement

Six cycles de traitement de 28 jours chacun.

Lymphome folliculaire

Pour les patients atteints de LF, la dose recommandée de Gazyvaro en association à la chimiothérapie est présentée dans le tableau 3.

Patients atteints de lymphome folliculaire non précédemment traités

Induction (en association à la chimiothérapie²)

Gazyvaro doit être administré avec la chimiothérapie de la manière suivante :

- Six cycles de 28 jours en association à la bendamustine² ou
- Six cycles de 21 jours en association à cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone (CHOP), suivis de 2 cycles supplémentaires de Gazyvaro seul ou
- Huit cycles de 21 jours en association à cyclophosphamide, vincristine et prednisone/ prednisolone/ méthylprednisolone (CVP).

Entretien

Les patients en réponse complète ou partielle après traitement d'induction par Gazyvaro en association à la chimiothérapie doivent continuer à recevoir Gazyvaro seul en traitement d'entretien, 1 000 mg tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans.

Patients atteints de lymphome folliculaire en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab

Induction (en association à la bendamustine²)

Gazyvaro doit être administré en 6 cycles de 28 jours en association à la bendamustine².

Entretien

Les patients en réponse complète ou partielle ou avec une maladie stable après le traitement d'induction par Gazyvaro en association à la bendamustine (c'est-à-dire 6 cycles de traitement initiaux) doivent continuer à recevoir Gazyvaro seul en traitement d'entretien, 1 000 mg tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans.

Tableau 3 Lymphome folliculaire : Dose de Gazyvaro à administrer pendant le traitement d'induction suivi du traitement d'entretien

Cycle	Jour du traitement	Dose de Gazyvaro
Cycle 1	J1	1 000 mg
	J8	1 000 mg
	J15	1 000 mg
Cycles 2 – 6 ou 2 – 8	J1	1 000 mg
Entretien	Tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans	1 000 mg

² La bendamustine est administrée par voie intraveineuse à J1 et J2 de tous les cycles de traitement (cycles 1 à 6) à la dose de 90 mg/m²/jour ; CHOP et CVP selon les protocoles habituels.

Durée du traitement

Traitement d'induction d'environ six mois (6 cycles de traitement par Gazyvaro de 28 jours chacun, en cas d'association à la bendamustine ou 8 cycles de traitement par Gazyvaro de 21 jours chacun en cas d'association à CHOP ou CVP), suivi d'un traitement d'entretien une fois tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans.

Mode d'administration

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

Pour les instructions sur la dilution de Gazyvaro avant l'administration, voir ci-dessous.

Les instructions sur la vitesse de perfusion sont présentées dans les tableaux 4 et 5.

Leucémie lymphoïde chronique

Tableau 4 Leucémie lymphoïde chronique : Vitesse de perfusion standard en l'absence de réactions liées à la perfusion/d'hypersensibilité et recommandations en cas de réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente

Cycle	Jour du traitement	Vitesse de perfusion
Cycle 1	J1 (100 mg)	Administer à une vitesse de 25 mg/h sur 4 heures. Ne pas augmenter la vitesse de perfusion.
	J2 (ou J1 suite) (900 mg)	<p>Sans réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, administrer à une vitesse de 50 mg/h.</p> <p>La vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.</p> <p>Si le patient a présenté une réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, débiter l'administration à une vitesse de 25 mg/h. La vitesse de perfusion pourra être augmentée par paliers d'au maximum 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.</p>
	J8 (1 000 mg)	Sans réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, lorsque la vitesse finale de la perfusion était ≥ 100 mg/h, les perfusions peuvent être débutées à une vitesse de 100 mg/h et augmentées par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J15 (1 000 mg)	
Cycles 2 – 6	J1 (1 000 mg)	Si le patient a présenté une réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, administrer à une vitesse de 50 mg/h. La vitesse de perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Lymphome folliculaire (LF)

Tableau 5 Lymphome folliculaire : Vitesse de perfusion standard en l'absence de réactions liées à la perfusion/d'hypersensibilité et recommandations en cas de réaction liée à la perfusion, lors de la perfusion précédente

Cycle	Jour du traitement	Vitesse de perfusion
		La vitesse de perfusion peut être augmentée à condition que cela puisse être toléré par le patient. Pour la prise en charge des réactions liées à la perfusion qui surviennent lors de la perfusion, voir "Prise en charge des réactions liées à la perfusion".
Cycle 1	J1 (1 000 mg)	Administrer à une vitesse de 50 mg/h. La vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J8 (1 000 mg)	Sans réaction liée à la perfusion ou en cas de réaction liée à la perfusion de grade 1 lors de la perfusion précédente, lorsque la vitesse finale de la perfusion était ≥ 100 mg/h, les perfusions peuvent être débutées à une vitesse de 100 mg/h et augmentées par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J15 (1 000 mg)	
Cycles 2 – 6 ou 2 – 8	J1 (1 000 mg)	
Entretien	Tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans	Si le patient a présenté une réaction liée à la perfusion de grade ≥ 2 lors de la perfusion précédente, administrer à une vitesse de 50 mg/h. La vitesse de perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Prise en charge des réactions liées à la perfusion (toutes indications)

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

- Grade 4 (menaçant le pronostic vital) : la perfusion doit être arrêtée et le traitement définitivement arrêté.
- Grade 3 (sévère) : la perfusion doit être arrêtée temporairement et les symptômes traités. Après la résolution complète des symptômes, la perfusion peut être reprise à une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale (vitesse au moment où la réaction liée à la perfusion s'est produite) et, si le patient ne présente plus aucun symptôme de réaction liée à la perfusion, l'augmentation de la vitesse de perfusion pourra être reprise selon les paliers et les intervalles appropriés pour la dose du traitement (voir les tableaux 4 et 5). Pour les patients atteints de LLC recevant la dose de J1 (cycle 1) répartie sur deux jours, la vitesse de perfusion de J1 pourra être de nouveau augmentée à 25 mg/h après 1 heure, mais elle ne pourra pas être augmentée au-delà de 25 mg/h.

La perfusion doit être arrêtée et le traitement définitivement arrêté si le patient présente une seconde réaction liée à la perfusion de grade 3.

- Grade 1-2 (légère à modérée) : la vitesse de perfusion doit être réduite et les symptômes traités. La perfusion peut être poursuivie jusqu'à la disparition complète des symptômes et, si le patient ne présente plus aucun symptôme de réaction liée à la perfusion, l'augmentation de la vitesse de perfusion pourra être reprise selon les paliers et les intervalles appropriés pour la dose du traitement (voir les tableaux 4 et 5). Pour les patients atteints de LLC recevant la dose de J1 (cycle 1) répartie sur deux jours, la vitesse de perfusion de J1 pourra être de nouveau augmentée à 25 mg/h après 1 heure, mais elle ne pourra pas être augmentée au-delà de 25 mg/h.

Instructions pour la dilution

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

Pour les cycles 2 à 6 dans la LLC et pour tous les cycles dans le LF

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

LLC uniquement – cycle 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Élimination

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