

UPUTSTVO ZA LEK

Gazyva[®], 1000 mg, koncentrat za rastvor za infuziju

obinutuzumab

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitćete:

1. Šta je lek Gazyva i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Gazyva
3. Kako se primenjuje lek Gazyva
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Gazyva
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Gazyva i čemu je namenjen

Šta je lek Gazyva

Lek Gazyva sadrži aktivnu supstancu obinutuzumab, koja pripada grupi lekova koji se zovu "monoklonska antitela". Antitela deluju tako što se vezuju za specifična ciljna mesta u Vašem telu.

Čemu je namenjen lek Gazyva

Lek Gazyva se može koristiti za lečenje dve različite vrste karcinoma (raka) kod odraslih.

- **Hronična limfocitna leukemija (koja se takođe naziva i „HLL“)**
 - Lek Gazyva se koristi kod pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju za HLL i koji imaju druge bolesti zbog kojih verovatno ne bi mogli da podnesu kompletnu dozu drugog leka za lečenje HLL koji se zove fludarabin.
 - Lek Gazyva se koristi zajedno sa lekom hlorambucil za lečenje karcinoma.
- **Folikularni limfom (koji se takođe naziva i „FL“)**
 - Lek Gazyva se koristi u kombinaciji sa hemioterapijom, nakon čega sledi terapija održavanja lekom Gazyva kod pacijenata kod kojih je postignut odgovor, indikovano je u terapiji pacijenata sa uznapredovalim FL, koji nisu prethodno lečeni.
 - Lek Gazyva u kombinaciji sa bendamustinom, nakon čega sledi terapija održavanja lekom Gazyva, se koristi u terapiji pacijenata sa FL, koji nisu odgovorili na terapiju ili je došlo do progresije bolesti tokom ili 6 meseci nakon terapije rituksimabom ili protokolom lečenja koji je uključivao rituksimab.

Kako lek Gazyva deluje

- HLL i FL su vrste karcinoma koji utiču na bele krvne ćelije koje se zovu „B-limfociti“. „B-limfociti“ koji su zahvaćeni karcinomom se brzo umnožavaju i predugo žive. Lek Gazyva se vezuje za ciljna mesta na površini ćelija „B limfocita“, koji su zahvaćeni karcinomom i uništava ih.
- Kada je lek Gazyva dat pacijentima sa HLL ili FL zajedno sa drugim lekovima za lečenje karcinoma – to usporava vreme potrebno da se bolest pogoršala.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek GAZYVA

Lek Gazyva ne smete primati:

- ako ste alergični na obinutuzumab ili bilo koju drugu pomoćnu supstancu ovog leka (navedenu u odeljku 6).

Ako niste sigurni, posavetujte se sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom pre nego što Vam daju lek Gazyva.

Upozorenja i mere opreza

Posavetujte se sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Gazyva ukoliko:

- imate bilo kakvu infekciju, ili ste imali infekciju u prošlosti koja je dugo trajala ili koja se stalno vraća;
- ste ikada uzimali, ili su Vam bili dati, lekovi koji utiču na Vaš imunski sistem (kao što je hemioterapija ili imunosupresivi);
- uzimate lekove za visok krvni pritisak ili lekove koji se koriste za razređivanje krvi - Vaš lekar će možda promeniti način uzimanja leka;
- ste ikada imali probleme sa srcem;
- ste ikada imali probleme sa mozgom (kao što su problemi sa pamćenjem, poteškoće u kretanju ili sa osećajima u sopstvenom telu, problemi sa vidom);
- ste ikada imali probleme sa disanjem ili plućima;
- ste ikada imali „hepatitis B“ (zapaljenje jetre);
- treba da primite vakcinu ili znate da ćete možda uskoro primiti vakcinu.

Ukoliko se bilo šta od napred navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), posavetujte se sa lekarom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Gazyva.

Obratite pažnju na sledeće neželjene reakcije

Lek Gazyva može da izazove ozbiljne neželjene reakcije o kojima morate odmah obavestiti Vašeg lekara ili medicinsku sestru. One uključuju:

Reakcije povezane sa primenom infuzije

- Odmah se posavetujte sa lekarom ili medicinskom sestrom ukoliko dobijete bilo koju od reakcija povezanih sa primenom infuzije navedenih na početku odeljka 4. Reakcije povezane sa primenom infuzije se mogu javiti tokom infuzije ili u roku od 24 sata nakon infuzije.
- Ukoliko dobijete reakcije povezane sa primenom infuzije, možda će Vam biti potrebno dodatno lečenje, ili će infuzija morati da se uspori ili zaustavi. Kada ovi simptomi nestanu, ili se poboljšaju, infuzija se može nastaviti. Ove reakcije se češće dešavaju tokom prve infuzije. Vaš lekar može odlučiti da prekine lečenje lekom Gazyva ukoliko dobijete snažnu reakciju na primenu infuzije.
- Pre svake infuzije leka Gazyva, dobićete lekove koji pomažu da se umanje moguće reakcije povezane sa primenom infuzije ili „sindrom lize ćelija tumora“. Sindrom lize ćelija tumora je potencijalna komplikacija opasna po život, koja je uzrokovana hemijskim poremećajem krvi zbog razlaganja umirućih ćelija kancera (videti odeljak 3).

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (koja se takođe naziva i „PML“)

- PML je veoma retka infekcija mozga opasna po život, prijavljena kod nekoliko pacijenata tokom primene leka Gazyva.
- Odmah se posavetujte sa lekarom ili medicinskom sestrom ako imate gubitak pamćenja, probleme sa govorom, poteškoće u hodaњу ili probleme sa vidom.
- Ako ste imali bilo koji od ovih simptoma pre uzimanja leka Gazyva, odmah obavestite svog lekara ako primetite bilo kakvu promenu u njima. Možda će Vam biti potrebno lečenje.

Infekcije

- Odmah se posavetujete sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom ako Vam se pojavi bilo koji znak infekcije nakon uzimanja leka Gazyva (videti „Infekcije“ u odeljku 4).

Deca i adolescenti

Nemojte davati lek Gazyva deci ili osobama mlađim od 18 godina. Razlog za ovo je nedostatak informacija o upotrebi ovog leka u ovim uzrasnim grupama.

Drugi lekovi i Gazyva

Posavetujte se sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom ukoliko uzimate, nedavno ste uzimali ili možda počnete da uzimate bilo koje druge lekove. Ovo uključuje lekove koji se izdaju bez recepta i lekove na biljnoj bazi.

Trudnoća

- Obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate da imate bebu. Oni će Vam pomoći da uporedite korist od nastavka primene leka Gazyva za Vas sa rizikom za Vašu bebu.

- Ako zatrudnite tokom uzimanja leka Gazyva, obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru što pre. To je važno jer lečenje lekom Gazyva može imati uticaj na Vaše ili bebino zdravlje.

Dojenje

- Ne smete dojititi tokom lečenja lekom Gazyva ili tokom 18 meseci nakon prestanka primene leka Gazyva. Razlog za ovo je to što mala količina ovog leka može dospeti u Vaše mleko.

Kontracepcija

- Koristite efikasan metod kontracepcije tokom lečenja lekom Gazyva.
- Nastavite da koristite efikasnu kontracepciju i tokom 18 meseci nakon prestanka primene leka Gazyva.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Gazyva verovatno neće uticati na Vašu sposobnost da vozite automobil, bicikl ili koristite bilo koji alat ili mašinu. Ako dobijete reakciju povezanu sa primenom infuzije (videti odeljak 4), nemojte upravljati vozilom, voziti bicikl ili rukovati mašinom dok se reakcija ne povuče.

3. Kako se primenjuje lek Gazyva

Lek Gazyva se primenjuje pod nadzorom lekara koji ima iskustva u takvom lečenju. Ovaj lek se primenjuje u venu (intravenski), putem infuzije tokom nekoliko sati.

Terapija lekom Gazyva

Hronična limfocitna leukemija

- Primićete 6 ciklusa leka Gazyva u kombinaciji sa drugim lekom za lečenje raka koji se zove hlorambucil. Svaki ciklus traje 28 dana.
- Prvog dana Vašeg prvog ciklusa, primićete deo Vaše prve doze od 100 mg leka Gazyva veoma sporo i Vaš lekar/medicinska sestra će Vas pažljivo pratiti zbog reakcija povezanih sa primenom infuzije.
- Ako se ne pojavi reakcija povezana sa primenom infuzije nakon infuzije malog dela Vaše prve doze, istog dana možete primiti i ostatak Vaše prve doze (900 mg).
- Ako se pojavi reakcija povezana sa primenom infuzije nakon infuzije malog dela Vaše prve doze, ostatak prve doze primićete drugog dana.

Uobičajen raspored primene je prikazan je u niže navedenom tekstu:

Ciklus 1 – uključuje tri doze leka Gazyva tokom 28 dana:

- Dan 1 – deo Vaše prve doze (100 mg)
- Dan 2 ili dan 1 (nastavak) – ostatak prve doze 900 mg
- Dan 8 – puna doza (1000 mg)
- Dan 15 – puna doza (1000 mg)

Ciklusi 2, 3, 4, 5 i 6 – primenjuje se samo jedna doza leka Gazyva tokom 28 dana:

- Dan 1 – puna doza (1000 mg)

Folikularni limfom

- Primićete 6 ili 8 ciklusa leka Gazyva u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje karcinoma – svaki ciklus traje 28 ili 21 dan, u zavisnosti od toga koji od drugih lekova za lečenje karcinoma je primenjen zajedno sa lekom Gazyva.
- Ova indukciona terapija će biti praćena „terapijom održavanja“ – tokom tog vremena, primaćete lek Gazyva na svaka 2 meseca tokom 2 godine sve dok ne dođe do progresije Vaše bolesti. Na

osnovu statusa bolesti nakon indukcijske terapije Vaš lekar će odlučiti da li ćete nastaviti sa terapijom održavanja.

- Uobičajen raspored primene je prikazan ispod.

Indukcijska terapija

Ciklus 1 - uključuje tri doze leka Gazyva tokom 28 ili 21 dana u zavisnosti od toga koji je od drugih lekova za lečenje karcinoma primenjen sa lekom Gazyva:

- Dan 1 – puna doza (1000 mg)
- Dan 8 – puna doza (1000 mg)
- Dan 15 – puna doza (1000 mg)

Ciklusi 2 - 6 ili 2 - 8 – primenjuje se samo jedna doza leka Gazyva tokom 28 ili 21 dana u zavisnosti od toga koji je od drugih lekova za lečenje karcinoma primenjen sa lekom Gazyva:

- Dan 1 – puna doza (1000 mg)

Terapija održavanja

- Puna doza (1000 mg) jednom na svaka 2 meseca tokom 2 godine sve dok ne dođe do progresije Vaše bolesti

Lekovi koje ćete primiti pre svake infuzije

Pre svake infuzije leka Gazyva, primićete lekove koji će pomoći u smanjenju mogućnosti da razvijete reakcije povezane sa primenom infuzije ili sindrom lize ćelija tumora. Ovo može da uključi:

- tečnosti
- lekove koji ublažavaju groznicu
- lekove koji ublažavaju bolove (analgetici)
- lekove koji ublažavaju zapaljenje (kortikosteroidi)
- lekove koji ublažavaju alergijske reakcije (antihistaminici)
- lekove za sprečavanje pojave sindroma lize ćelija tumora (kao što je alopurinol).

Ako ste zaboravili da primite lek GAZYVA

Ako propustite zakazani termin, zakažite sledeći što je pre moguće. Da bi lek bio što je moguće efikasniji, veoma je važno da pratite raspored doziranja.

Ukoliko imate bilo kakvih dodatnih pitanja u vezi sa upotrebom ovog leka, posavetujte se sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek. Sledeća neželjena dejstva prijavljena su tokom primene ovog leka:

Ozbiljna neželjena dejstva

Reakcije povezane sa primenom infuzije

Odmah se posavetujte sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom ako primetite bilo šta od sledećih simptoma tokom Vaše infuzije ili u roku od 24 sata nakon infuzije.

Najčešće prijavljivana:

- mučnina;
- umor;
- vrtoglavica;

- glavobolja;
- proliv;
- povišena telesna temperatura, crvenilo ili drhtavica;
- povraćanje;
- nedostatak daha;
- nizak ili visok krvni pritisak;
- ubrzan rad srca
- nelagodnost u grudima.

Manje često prijavljivana:

- nepravilni otkucaji srca;
- oticanje grla i disajnih puteva;
- zviždanje u grudima, teško disanje, stezanje u grudima ili iritacija grla.

Ukoliko imate neku od navedenih reakcija, odmah se posavetujte sa lekarom ili medicinskom sestrom.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

PML je veoma retka infekcija mozga opasna po život koja je prijavljena tokom primene leka Gazyva.

Odmah se posavetujte sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom ako primetite

- gubitak pamćenja;
- poteškoće prilikom govora;
- poteškoće pri hodaњу;
- probleme sa Vašim vidom.

Ukoliko ste imali bilo koji od ovih simptoma pre lečenja lekom Gazyva, odmah obavestite svog lekara ako primetite bilo kakve promene u njima. Možda će Vam biti potrebno lečenje.

Infekcije

Tokom i nakon terapije lekom Gazyva možda ćete biti skloniji infekcijama. To su često prehlade, ali je bilo slučajeva i težih infekcija. Takođe su prijavljeni slučajevi ponovne pojave „hepatitis B“ (zapaljenje jetre), kod pacijenata koji su ranije imali hepatitis B.

Odmah obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ukoliko dobijete bilo kakav znak infekcije, tokom ili nakon terapije lekom Gazyva. Ovo uključuje:

- povišenu telesnu temperaturu;
- kašalj;
- bol u grudima;
- umor;
- osip praćen bolom;
- bol u grlu;
- bol i peckanje prilikom mokrenja;
- osećaj opšte slabosti i lošeg stanja.

Recite Vašem lekaru ako ste pre terapije lekom Gazyva imali dugotrajne infekcije ili infekcije koje su se stalno vraćale.

Druga neželjena dejstva:

Obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ako primetite bilo koje od navedenih neželjenih dejstava:

Veoma česta (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- povišena telesna temperatura;
- infekcija pluća;

- glavobolja;
- bol u zglobovima, bol u leđima;
- slabost;
- osećaj zamora;
- bol u rukama i nogama;
- proliv, zatvor;
- nesanica;
- opadanje kose, svrab;
- infekcija mokraćnih puteva, zapaljenje grla i nosa, herpes zoster;
- promene u krvnoj slici:
 - anemija (nizak broj crvenih krvnih ćelija);
 - nizak broj svih vrsta belih krvnih ćelija (zajedno);
 - nizak broj neutrofila (vrsta belih krvnih ćelija);
 - nizak broj trombocita (vrsta krvnih ćelija koje pomažu u zgrušavanju krvi);
- infekcija gornjih disajnih puteva (infekcija nosa, ždrela, grla i sinusa), kašalj.

Česta (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- herpes na ustima;
- depresija, anksioznost (uznemirenost);
- grip;
- dobijanje na težini;
- curenje nosa ili zapušten nos;
- ekcem;
- bol u ustima ili grlu;
- bol u mišićima ili kostima grudnog koša;
- karcinom kože (karcinom skvamoznih ćelija, karcinom bazalnih ćelija);
- bol u kostima;
- nepravilan rad srca (atrijalna fibrilacija);
- problemi sa mokrenjem, nemogućnost zadržavanja mokraće;
- povišen krvni pritisak;
- problemi sa varenjem (npr. gorušica), hemoroidi;
- promene u krvnoj slici:
 - nizak broj limfocita (vrsta belih krvnih ćelija), groznica povezana sa niskim brojem neutrofila (vrsta belih krvnih ćelija);
 - povišena vrednost kalijuma, fosfata ili mokraćne kiseline – što može izazvati probleme sa funkcijom bubrega (deo sindroma lize ćelija tumora).
 - snižena vrednost kalijuma
- pucanje zida želuca ili creva (gastrointestinalna perforacija, pogotovo u slučajevima gde karcinom zahvati gastrointestinalne organe).

Povremena (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

- poremećaj koagulacije, uključujući ozbiljan poremećaj kod kojeg nastaju krvni ugrušci po celom telu (diseminovana intravaskularna koagulacija)
- odstupanja u nalazima pri ispitivanju krvi: niska vrednost imunoglobulina (antitela koja pomažu u borbi protiv infekcija)

Obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ako primetite bilo koje od gore pomenutih neželjenih dejstava.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Gazyva

Lek Gazyva čuvaju zdravstveni radnici u bolnici ili na klinici. Uslovi čuvanja leka su sledeći:

- Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece
- Nemojte koristiti lek nakon isteka roka upotrebe navedenog na pakovanju. Rok upotrebe odnosi se na poslednji dan navedenog meseca
- Lek čuvati u frižideru (od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.
- Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti

Lekovi se ne smeju odlagati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Vaš zdravstveni radnik će ukloniti sve lekove koji se više ne koriste. Ove mere će pomoći u očuvanju životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Gazyva

- Aktivna supstanca je obinutuzumab: 1000 mg/40 ml po bočici, što odgovara koncentraciji od 25 mg/ml pre razblaživanja.
- Pomoćne supstance su: histidin; histidin hidrohlorid, monohidrat; trehaloza, dihidrat; poloksamer 188 i voda za injekcije.

Kako izgleda lek Gazyva i sadržaj pakovanja

Lek Gazyva je koncentrat za rastvor za infuziju te bistra, bezbojna do svetlo smeđa tečnost. Lek Gazyva je dostupan u pakovanju koje sadrži 1 staklenu bočicu.

Unutrašnje pakovanje: 40 ml koncentrata se nalazi u staklenoj bočici od 50 ml (providno staklo tipa I) koja je zatvorena butil gumenim čepom.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa lekom i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

ROCHE DOO BEOGRAD
Vladimira Popovića 8a
Beograd-Noví Beograd

Proizvođač:

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG,
Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Švajcarska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Februar, 2026.

Režim izdavanja leka:

Lek se izdaje uz ograničeni lekarski recept.
Samo bolnička primena.

Broj i datum dozvole:

000934174 2025 od 12.02.2026.

SLEDEĆE INFORMACIJE SU NAMENJENE SAMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Doziranje

Lek Gazyva se mora primenjivati pod strogim nadzorom iskusnog lekara i u okruženju gde je odmah dostupna kompletna oprema za reanimaciju.

Profilaksa i premedikacija za sindrom lize ćelija tumora (TLS)

Smatra se da pacijenti sa velikim tumorskim opterećenjem i/ili velikim brojem cirkulišućih limfocita ($> 25 \times 10^9/l$) i/ili oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $[CrCl] < 70$ ml/min) poseduju rizik za razvoj sindroma lize ćelija tumora i stoga bi trebalo da primaju profilaksu. Profilaksa bi trebalo da se sastoji od odgovarajuće hidratacije i primene urikostatika (npr. alopurinola), ili druge prikladne terapije, kao što je urat oksidaza (npr. razburikaza) i trebalo bi je započeti 12-24 časa pre početka infuzije leka Gazyva u skladu sa uobičajenom praksom. Trebalo bi sve pacijente koji se smatraju izloženi riziku pažljivo pratiti tokom prvih dana lečenja, sa posebnim fokusom na funkciju bubrega, vrednost kalijuma i mokraćne kiseline. Potrebno je slediti sve dodatne smernice u skladu sa standardnom praksom.

Profilaksa i premedikacija za reakcije povezane sa primenom infuzije (RPI)

Premedikacija u cilju smanjenja rizika od RPI navedena je u Tabeli 1. Premedikacija kortikosteroidima se preporučuje pacijentima sa FL i obavezna je za pacijente sa HLL u prvom ciklusu (videti Tabelu 1). Premedikaciju za naredne infuzije i drugu premedikaciju treba primeniti kako je opisano u nastavku.

Hipotenzija se može javiti kao simptom reakcija povezanih sa primenom infuzije tokom primene intravenske infuzije leka Gazyva. Stoga, upotrebu antihipertenzivnih lekova treba obustaviti 12 sati pre infuzije leka Gazyva, tokom celokupnog trajanja infuzije, kao i tokom prvog sata nakon završetka infuzije.

Tabela 1 Premedikacija koju treba primeniti pre infuzije leka Gazyva u cilju smanjenja rizika od RPI kod pacijenata sa HLL i FL

Dan u terapijskom ciklusu	Pacijenti kojima je potrebna premedikacija	Premedikacija	Primena
Ciklus 1: Dan 1 kod HLL i FL	Svi pacijenti	Intravenski kortikosteroid ^{1,4} (obavezno kod HLL, preporučuje se kod FL)	Završiti primenu najkasnije 1 sat pre infuzije leka Gazyva
		Oralni analgetik/antipiretik ²	Najmanje 30 minuta pre infuzije leka Gazyva
		Antihistaminik ³	
Ciklus 1: Dan 2 samo kod HLL	Svi pacijenti	Intravenski kortikosteroid ¹ (obavezno)	Završiti primenu najmanje 1 sat pre infuzije leka Gazyva
		Oralni analgetik/antipiretik ²	Najmanje 30 minuta pre infuzije leka Gazyva
		Antihistaminik ³	
Sve naredne infuzije kod HLL i FL	Pacijenti bez RPI tokom prethodne infuzije	Oralni analgetik/antipiretik ²	Najmanje 30 minuta pre infuzije leka Gazyva
	Pacijenti sa RPI (prvog ili drugog stepena) tokom prethodne infuzije	Oralni analgetik/antipiretik ² Antihistaminik ³	
	Pacijenti sa RPI trećeg stepena tokom prethodne infuzije ILI	Intravenski kortikosteroid ^{1,4}	Završiti primenu najmanje 1 sat pre infuzije leka Gazyva
	Pacijenti sa brojem limfocita >25 x 10 ⁹ /l pre sledeće primene leka	Oralni analgetik/antipiretik ² Antihistaminik ³	Najmanje 30 minuta pre infuzije leka Gazyva

¹ 100 mg prednizona/prednizolona ili 20 mg deksametazona ili 80 mg metilprednizolona;

Hidrokortizon se ne sme koristiti jer se nije pokazao efikasnim u smanjenju stope RPI

² npr. 1000 mg acetaminofena/paracetamola

³ npr. 50 mg difenhidramina

⁴ Ukoliko se hemioterapijski protokol koji uključuje kortikosteroide primenjuje istog dana kada i lek Gazyva, kortikosteroid se može upotrebiti oralno najmanje 60 minuta pre primene leka Gazyva i u tom slučaju premedikacija dodatnim IV kortikosteroidima nije potrebna.

Doza

Hronična limfocitna leukemija (u kombinaciji sa hlorambucilom¹)

Za pacijente sa HLL, preporučena doza leka Gazyva u kombinaciji sa hlorambucilom je prikazana u Tabeli 2.

Ciklus 1

Preporučena doza leka Gazyva u kombinaciji sa hlorambucilom je 1000 mg, koja se primenjuje 1. i 2. dana (ili u nastavku 1. dana), kao i 8. i 15. dana prvog ciklusa lečenja u trajanju od 28 dana.

Za infuziju koja se primenjuje 1. i 2. dana potrebno je pripremiti dve kese za infuziju (100 mg za 1. i 900 mg za 2. dan). Ako se primena prve kese za infuziju završi bez prekida primene ili promena u brzini infuzije, može se primeniti druga kesa za infuziju istog dana (nije potrebno odložiti primenu leka, niti ponovo primeniti premedikaciju), pod uslovom da za to ima dovoljno vremena, da postoje odgovarajući uslovi i

medicinski nadzor tokom infuzije. Ako je tokom primene prvih 100 mg leka potrebno prilagođavati brzinu infuzije ili prekinuti primenu, druga kesa za infuziju se mora primeniti sledećeg dana.

Ciklusi 2 – 6

Preporučena doza leka Gazyva u kombinaciji sa hlorambucilom je 1000 mg i primenjuje se 1. dana svakog ciklusa.

Tabela 2 Doza leka Gazyva koju je potrebno primeniti kod pacijenata sa HLL tokom 6 terapijskih ciklusa, od kojih svaki traje 28 dana

Ciklus	Dan terapije	Doza leka GAZYVA
Ciklus 1	Dan 1	100 mg
	Dan 2 (ili nastavak 1. dana)	900 mg
	Dan 8	1000 mg
	Dan 15	1000 mg
Ciklusi 2-6	Dan 1	1000 mg

¹Hlorambucil se daje oralno u dozi od 0,5 mg/kg telesne težine 1. i 15. dana svih ciklusa lečenja

Trajanje terapije

Šest terapijskih ciklusa, od kojih svaki traje 28 dana.

Folikularni limfom

Za pacijente sa FL, preporučena doza leka Gazyva u kombinaciji sa hemioterapijom je prikazana u Tabeli 3.

Pacijenti sa prethodno nelečenim folikularnim limfomom

Indukciona terapija (u kombinaciji sa hemioterapijom²)

Lek Gazyva sa hemioterapijom treba primenjivati na sledeći način:

- Šest ciklusa od kojih svaki traje 28 dana, u kombinaciji sa bendamustinom² ili,
- Šest ciklusa od kojih svaki traje 21 dan, u kombinaciji sa ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom, prednizolonom (CHOP protokol), nakon čega slede 2 dodatna ciklusa samo lekom Gazyva ili,
- Osam ciklusa od kojih svaki traje 21 dan, u kombinaciji sa ciklofosfamidom, vinkristinom, i prednizonom/prednizolonom/metilprednizolonom (CVP protokol)

Terapija održavanja

Pacijenti kod kojih je postignut kompletan ili parcijalan odgovor na indukcionu terapiju lekom Gazyva u kombinaciji sa hemioterapijom treba da nastave da primaju lek Gazyva 1000 mg kao jedini lek u terapiji održavanja, jednom na svaka 2 meseca, tokom 2 godine ili dok ne dođe do progresije bolesti (šta god se dogodi ranije).

Pacijenti sa folikularnim limfomom koji nisu odgovorili na terapiju, ili je došlo do progresije bolesti tokom ili do 6 meseci nakon terapije rituksimabom ili protokolom koji je uključivao rituksimab.

Indukciona terapija (u kombinaciji sa bendamustinom²)

Lek Gazyva u kombinaciji sa bendamustinom² treba primenjivati šest ciklusa od kojih svaki traje 28 dana.

Terapija održavanja

Pacijenti kod kojih je postignut kompletan ili parcijalan odgovor na indukcionu terapiju (t.j. na prvih 6 ciklusa terapije) lekom Gazyva u kombinaciji sa bendamustinom ili imaju stabilnu bolest, treba da nastave da primaju lek Gazyva u dozi od 1000 mg kao jedini lek u terapiji održavanja, jednom na svaka dva meseca, tokom 2 godine ili dok ne dođe do progresije bolesti (šta god se dogodi ranije).

Tabela 3 Folikularni limfom: Doza leka Gazyva koju je potrebno primeniti tokom indukcione terapije, praćene terapijom održavanja

Ciklus	Dan terapije	Doza leka Gazyva
Ciklus 1	Dan 1	1000 mg
	Dan 8	1000 mg
	Dan 15	1000 mg
Ciklusi 2-6 ili 2-8	Dan 1	1000 mg
Terapija održavanja	Na svaka 2 meseca tokom 2 godine ili dok ne dođe do progresije bolesti (šta god se dogodi ranije)	1000 mg

²Bendamustin se daje intravenski 1. i 2. dana svih ciklusa lečenja (ciklusi 1-6) u dozi od 90 mg/m²/dan; CHOP i CVP prema standardnom režimu

Trajanje terapije

Indukciona terapija u trajanju od približno šest meseci (šest terapijskih ciklusa lekom Gazyva, od kojih svaki traje 28 dana kada se primenjuje u kombinaciji sa bendamustinom, ili osam terapijskih ciklusa lekom Gazyva, od kojih svaki traje 21 dan kada se primenjuje u kombinaciji sa CHOP ili CVP protokolom), praćenih terapijom održavanja jednom na svaka 2 meseca tokom 2 godine ili dok ne dođe do progresije bolesti (šta god se dogodi ranije).

Način primene

Lek Gazyva je namenjen za intravensku primenu. Nakon razblaživanja primenjuje se intravenskom infuzijom kroz posebnu vensku liniju. Lek Gazyva se ne sme primeniti brzo ili bolus intravenskom injekcijom.

Za uputstvo o razblaživanju leka Gazyva pre primene, videti tekst u nastavku.
Uputstvo za brzinu infuzije je prikazano u Tabelama 4-6.

Hronična limfocitna leukemija

Tabela 4 Hronična limfocitna leukemija: Standardna brzina infuzije u odsustvu RPI/preosetljivosti i preporuke u slučaju da je tokom prethodne infuzije došlo do pojave RPI

Ciklus	Dan terapije	Brzina infuzije Brzina infuzije se može povećati ukoliko pacijent to podnosi. Za lečenje RPI koje se jave tokom primene infuzije videti "Lečenje RPI"
Ciklus 1	Dan 1 (100 mg)	Primenjuje se 25 mg/čas tokom 4 časa. Ne povećavati brzinu infuzije.
	Dan 2 (ili nastavak 1. dana) (900 mg)	Ako se tokom prethodne infuzije nisu pojavile RPI, primeniti brzinom od 50 mg/čas. Brzina infuzije može se povećavati za 50 mg/čas na svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/čas.

		Ako se tokom prethodne infuzije ispolje RPI, primenu započeti sa 25mg/čas. Brzina infuzije može se povećavati za najviše 50 mg/čas svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/čas.
	Dan 8 (1000 mg)	Ako se tokom prethodne infuzije, kada je krajnja brzina infuzije bila 100 mg/čas ili brža, nisu pojavile RPI, infuzija može biti započeta brzinom od 100 mg/čas, a zatim se brzina može povećavati za 100 mg/čas svakih 30 minuta do maksimalnih 400 mg/čas
	Dan 15 (1000 mg)	
Ciklusi 2-6	Dan 1 (1000 mg)	Ako je tokom prethodne infuzije došlo do pojave RPI, primeniti brzinom od 50 mg/čas. Brzina infuzije može se povećavati za 50 mg/čas na svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/čas.

Folikularni limfom (FL)

U ciklusu 1 lek Gazyva treba primenjivati standardnom brzinom infuzije (videti Tabelu 5). Kod pacijenata kod kojih se tokom ciklusa 1 ne razvije reakcija povezana sa primenom infuzije (RPI) ≥ 3 . stepena, lek Gazyva se od ciklusa 2 i nadalje može primenjivati u obliku kratkotrajne infuzije (u trajanju od približno 90 minuta) (videti Tabelu 6).

Tabela 5 Folikularni limfom: Standardna brzina infuzije i preporuke u slučaju pojave reakcija povezanih sa primenom infuzije (RPI) tokom prethodne infuzije

Ciklus	Dan terapije	Brzina infuzije Brzina infuzije se može povećati ukoliko pacijent to podnosi. Za lečenje RPI koje se jave tokom primene infuzije videti “Lečenje RPI”
Ciklus 1	Dan 1 (1000 mg)	Primenjuje se brzinom od 50 mg/čas. Brzina infuzije može se povećavati za 50 mg/čas na svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/čas.
	Dan 8 (1000 mg)	Ako se tokom prethodne infuzije, kada je krajnja brzina infuzije bila 100 mg/čas ili brža, nisu pojavile RPI ili su bile stepena 1, infuzija može biti započeta brzinom od 100 mg/čas, a zatim se brzina može povećavati za 100 mg/čas svakih 30 minuta do maksimalnih 400 mg/čas.
	Dan 15 (1000 mg)	

Ciklusi 2-6 ili ciklusi 2-8	Dan 1 (1000 mg)	Ako je tokom prethodne infuzije došlo do pojave RPI Stepena 2 ili višeg, primeniti brzinom od 50 mg/čas. Brzina infuzije može se povećavati za 50 mg/čas na svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/čas.
Terapija održavanja	Na svaka dva meseca tokom dve godine ili dok ne dođe do progresije bolesti (šta god se dogodi ranije)	

Tabela 6 Folikularni limfom: Brzina kratkotrajne infuzije i preporuke u slučaju pojave reakcija povezanih sa primenom infuzije (RPI) tokom prethodne infuzije

Ciklus	Dan lečenja	Brzina infuzije Za lečenje reakcija povezanih sa primenom infuzije koje nastupe tokom primene infuzije videti odeljak „Lečenje RPI“.
Ciklus 2-6 ili ciklus 2-8	1. dan (1000 mg)	Ako se tokom ciklusa 1 nije razvila reakcija povezana sa primenom infuzije ≥ 3 . stepena: 100 mg/čas tokom 30 minuta, zatim 900 mg/čas tokom približno 60 minuta. Ako se tokom prethodne kratkotrajne infuzije razvila reakcija povezana sa primenom infuzije stepena 1-2 uz kontinuirane simptome ili reakcija povezana sa primenom infuzije 3. stepena, sledeću infuziju obinutuzumaba treba primeniti standardnom brzinom (videti Tabelu 5).
Terapija održavanja	Svaka 2 meseca tokom 2 godine ili do progresije bolesti (zavisno šta nastupi ranije)	

Lečenje RPI (važi za sve indikacije)

Pojava reakcija povezanih sa primenom infuzije (RPI) može zahtevati povremene prekide, smanjenje brzine infuzije ili prekid terapije lekom Gazyva kao što je navedeno u nastavku.

- Step 4 (opasna po život): Infuzija se mora prekinuti, a terapija trajno obustaviti.
- Step 3 (teška): Infuzija se mora privremeno prekinuti, a simptomi lečiti. Nakon povlačenja simptoma, infuziju je moguće ponovo započeti brzinom koja ne sme biti veća od polovine prethodne brzine (tj. brzine primene u trenutku razvoja reakcije povezane sa primenom infuzije), a ako se kod pacijenta ne pojave simptomi RPI brzinu infuzije je moguće nastaviti postepeno povećavati u intervalima koji odgovaraju dozi (videti Tabele 4-6). Kod pacijenata sa HLL koji primaju dozu prvog dana (Ciklus 1) podeljenu na dva dana, brzina infuzije tokom prvog dana se može ponovo povećati do 25 mg/čas nakon 1 sata, ali pod uslovom da se dalje ne povećava. Infuzija se mora prekinuti i terapija trajno obustaviti ako se kod pacijenta ponovno pojavi reakcija povezana sa primenom infuzije 3. stepena.
- Step 1-2 (blaga do umerena): Brzina infuzije se mora smanjiti, a simptomi lečiti. Nakon povlačenja simptoma, može se nastaviti sa primenom infuzije. Ako se kod pacijenta ne pojave simptomi RPI, moguće je nastaviti sa postepenim povećanjem brzine infuzije u intervalima koji odgovaraju dozi (videti Tabele 4-6). Kod pacijenata sa HLL koji primaju dozu prvog dana (Ciklus 1)

podeljenu na dva dana, brzina infuzije tokom prvog dana se može ponovo povećati do 25 mg/čas posle 1 časa, ali ne više od toga.

Lečenje reakcija povezanih sa primenom infuzije koje se razviju tokom kratkotrajne infuzije

- Reakcija 4. stepena (životno ugrožavajuća): infuzija se mora prekinuti, a terapija trajno obustaviti.
- Reakcija 3. stepena (teška): infuzija se mora privremeno prekinuti, a simptomi lečiti. Nakon povlačenja simptoma, infuziju je moguće ponovo započeti brzinom koja ne sme biti veća od polovine prethodne brzine (tj. brzine primene u trenutku razvoja reakcije povezane sa primenom infuzije) i ne sme da prelazi 400 mg/čas.
Ako pacijent doživi drugu reakciju povezanu sa primenom infuzije 3. stepena, infuzija se mora prekinuti i terapija se mora trajno obustaviti. Ako pacijent može da završi infuziju bez ponovnih reakcija povezanih sa primenom infuzije 3. stepena, sledeću infuziju treba primeniti brzinom koja ne prelazi standardnu brzinu.
- Reakcija 1. ili 2. stepena (blaga do umerena): Brzina infuzije se mora smanjiti, a simptomi lečiti. Nakon povlačenja simptoma, može se nastaviti sa primenom infuzije. Ako se kod pacijenta ne pojave simptomi RPI, moguće je nastaviti sa postepenim povećanjem brzine infuzije u intervalima koji odgovaraju dozi (videti Tabele 5 i 6).

Uputstvo za razblaživanje

Zdravstveni radnik mora da pripremi lek Gazyva koristeći aseptičnu tehniku. Nemojte mućkati bočicu. Koristite sterilnu iglu i špric prilikom pripreme leka Gazyva.

Ciklusi 2-6 za HLL i svi ciklusi za FL

Izvući 40 ml koncentrata iz bočice i razblažiti u kesama za infuziju napravljenim od polivinilhlorida (PVC) ili poliolefina koje ne sadrže PVC, u kojima se nalazi rastvor za injekcije 9 mg/ml (0,9%) natrijum-hlorida.

Samo za HLL – Ciklus 1

Da bi se omogućilo razlikovanje dve infuzione kese za početnu dozu od 1000 mg, preporuka je da se iskoriste kese različitih veličina kako bi se doza od 100 mg namenjena za primenu 1. dana 1. ciklusa mogla razlikovati od doze od 900 mg namenjene za primenu 1. dana 1. ciklusa (nastavak) ili 2. dana 1. ciklusa. Za pripremu 2 kese za infuziju, izvući 40 ml koncentrata iz bočice i razblažiti 4 ml u 100-mililitarskoj kesi za infuziju od polivinilhlorida (PVC) ili poliolefina koja ne sadrži PVC, a preostalih 36 ml razblažiti u 250-mililitarskoj kesi za infuziju od polivinilhlorida ili poliolefina koja ne sadrži PVC, u kojima se nalazi rastvor za injekciju 9 mg/ml (0,9%) natrijum-hlorida. Jasno obeležiti svaku kesu za infuziju.

Doza leka Gazyva za primenu	Potrebna količina koncentrata leka Gazyva	Veličina kese za infuziju od PVC-a ili poliolefina koja ne sadrži PVC
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Nisu primećene nikakve inkompatibilnosti između leka Gazyva u koncentracijama od 0,4 mg/ml do 20,0 mg/ml posle razblaživanja rastvorom za injekciju 9 mg/ml (0,9%) natrijum-hlorida i:

- kesa za infuziju od PVC-a, polietilena (PE), polipropilena ili poliolefina
- setova za infuziju od PVC-a, poliuretana (PUR) ili polietilena (PE)
- dodatnih *in-line* filtera kod kojih je površina koja dolazi u dodir sa lekom napravljena od polietarsulfona (PES), trostranih ventila za infuziju od polikarbonata (PC) i katetera od polietaruretana (PEU).

Ne smete koristiti druge rastvarače kao što je rastvor glukoze (5%).

Lagano okrenuti kesu za infuziju da se rastvor izmeša kako ne bi došlo do prekomernog stvaranja pene. Razblaženi rastvor ne treba mućkati niti zamrzavati.

Lekove za parenteralnu primenu bi trebalo vizuelno pregledati pre primene, kako bi se otklonila mogućnost postojanja čestica ili promene boje.

Nakon razblaživanja, hemijska i fizička stabilnost je dokazana u rastvoru natrijum hlorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije u koncentracijama od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml tokom 24 sata na 2°C do 8°C, a zatim 48 sati (uključujući vreme infuzije) na $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, pripremljeni infuzioni rastvor treba odmah upotrebiti. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i obično ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na 2°C do 8°C, osim ako razblaživanje nije obavljeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Odlaganje

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.