

KULLANMA TALİMATI

GAZYVA 1000 mg/40 ml IV infüzyonluk konsantre çözelti

Steril

Damar içine uygulanır.

- **Etkin madde:** Her bir flakon 40 ml’lik konsantre infüzyon çözeltisi içinde 1000 mg obinutuzumab içerir. 1 mL konsantre çözelti 25 mg obinutuzumab içerir. Obinutuzumab, Çin Hamster Yumurtalık hücrelerinden rekombinat DNA teknolojisi kullanılarak üretilmiş bir proteindir.
- **Yardımcı madde(ler):** L-histidin, L-histidin hidroklorür monohidrat, trehaloz dihidrat, poloksamer 188 ve enjeksiyonluk su.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilginin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen herhangi bir yan etkiyi raporlayarak yardımcı olabilirsiniz. Yan etkilerin nasıl raporlanacağını öğrenmek için 4. bölümün sonuna bakabilirsiniz.

Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak sizin için reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında, doktora veya hastaneye gittiğinizde doktorunuza bu ilacı kullandığınızı söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında **yüksek veya düşük** doz kullanmayınız.*

Bu Kullanma Talimatında:

1. **GAZYVA nedir ve ne için kullanılır?**
2. **GAZYVA’yı kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**
3. **GAZYVA nasıl kullanılır?**
4. **Olası yan etkiler nelerdir?**
5. **GAZYVA’nın saklanması**

Başlıkları yer almaktadır.

1. GAZYVA nedir ve ne için kullanılır?

GAZYVA, etkin madde olarak “monoklonal antikörler” adı verilen bir ilaç grubuna aittir.

GAZYVA renksiz ile hafif kahverengimsi renkte bir konsantre çözeltidir. GAZYVA, 1 flakon içeren ambalajda kullanıma sunulmaktadır. Her 50 mL’lik flakon, 40 mL konsantre infüzyon çözeltisi içinde 1000 mg obinutuzumab içerir (25 mg/mL). Obinutuzumab, Çin Hamster Yumurtalık hücrelerinden elde edilmiştir.

GAZYVA, erişkinlerde iki farklı kanser tipinin tedavisinde kullanılabilir:

- Kronik Lenfositik Lösemi (“KLL” olarak da bilinir)
- Foliküler Lenfoma (“FL olarak da bilinir)

GAZYVA, Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) adı verilen bir kan kanseri hastalığının tedavisi için aşağıda belirtilen şekilde kullanılır:

- 70 yaş ve üzerinde olup, eşlik eden hastalıklarınıza bağlı düşkünlüğünüz varsa, ve/veya böbrek rahatsızlığınız varsa, klorambusil adı verilen bir diğer kanser ilacıyla birlikte ilk basamak tedavide GAZYVA kullanabilirsiniz.
- 70 yaş altında olup, eşlik eden hastalıklarınıza bağlı düşkünlüğünüz varsa ve/veya böbrek rahatsızlığınız varsa ve fludarabin veya bendamustin adı verilen diğer kanser ilaçları ile birlikte tedavi edilmeye uygun değilseniz ve önceden rituximab adı verilen bir diğer kanser ilacını kullandıysanız, ikinci basamak tedavi olarak GAZYVA kullanabilirsiniz.

GAZYVA, Foliküler Lenfoma (FL) adı verilen bir kan kanseri hastalığının tedavisi için aşağıda belirtilen şekillerde kullanılır:

- FL hastalığınız için daha önce rituximab adlı bir diğer kanser ilacı ile tedavi görmeniz sonrasında hastalığınız tekrarlamışsa veya bu tedavi başarıya ulaşmamışsa veya tedaviye karşı direnç geliştirdiyseniz, bendamustin adı verilen bir diğer kanser ilacı ile birlikte GAZYVA'yı kullanabilirsiniz.

Gazyva nasıl etki gösterir?

KLL ve FL, B lenfositler olarak adlandırılan beyaz kan hücresi tipini etkileyen kanser türleridir. Etkilenen B lenfositler çok hızlı çoğalır ve çok uzun yaşarlar. GAZYVA, B lenfosit hücrelerin yüzeyindeki hedeflere bağlanır ve bu hücrelerin ölümüne neden olur.

GAZYVA'nın KLL veya FL hastalarına tek başına veya diğer kanser ilaçlarıyla birlikte verilmesi, hastalıklarının kötüleşmesine kadar geçen zamanın yavaşlamasını sağlar.

2. GAZYVA'yı kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler

GAZYVA'yı aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ

Eğer,

- Obinutuzumab'a veya ilacın içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine alerjik (aşırı duyarlı) iseniz.

Bu konuda emin değilseniz doktorunuza veya hemşirenize GAZYVA'yı kullanmadan önce danışınız.

GAZYVA'yı aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ

İnfüzyon reaksiyonları:

İnfüzyon reaksiyonları GAZYVA tedavisinin en yaygın görülen yan etkisidir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar, infüzyon sırasında veya infüzyonu takiben maksimum 24 saat içinde oluşabilir. Her GAZYVA infüzyonundan önce size, doktorunuz tarafından olası infüzyonla ilişkili reaksiyonları azaltmaya yardımcı ilaçlar verilecektir.

İnfüzyonunuz sırasında veya infüzyondan sonra maksimum 24 saat içerisinde aşağıdaki yakınmaları yaşıyorsanız hemen doktorunuza veya hemşirenize söyleyiniz veya tıbbi yardım alınız:

- baş ağrısı

- ateş, kızarma veya üşüme
- bitkinlik
- nefes darlığı
- düşük veya yüksek kan basıncı
- kalp atımının çok hızlanması
- bulantı, kusma
- baş dönmesi
- ishal
- hırıltı, solunum güçlüğü, göğüs sıkışması veya boğaz tahrişi (irritasyonu)
- boğazın veya soluk borusunun şişmesi
- düzensiz kalp atımı

İnfüzyonla ilişkili bir reaksiyonla karşılaşırsanız, doktorunuz tarafından size ilave tedavi uygulanması veya infüzyonun yavaşlatılması veya durdurulması gerekebilir. Bu belirtiler geçtikten veya iyileştikten sonra infüzyona devam edilebilir. Bu reaksiyonların ilk infüzyon sırasında oluşma olasılığı yüksektir. Güçlü bir infüzyon reaksiyonu oluşması durumunda, doktorunuz GAZYVA tedavisini durdurma kararı alabilir.

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML):

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), GAZYVA kullanımıyla bildirilen çok nadir ve yaşamı tehdit eden bir beyin enfeksiyonudur. GAZYVA ile tedavi uygulanan hastalarda nadiren PML yan etkisi görülmüştür.

Eğer aşağıdaki yakınmaları yaşıyorsanız veya bir yakınınız sizde bu yakınmaları fark ettiyse hemen doktorunuza veya hemşirenize söyleyiniz:

- bellek kaybı
- konuşma sorunu
- yürümede güçlük
- görme sorunları

Bu belirtiler GAZYVA tedavisinden önce oluşmuşsa, belirtilerde değişiklik olması halinde derhal doktorunuza söyleyiniz. Tıbbi tedavi almanız gerekebilir.

Tümör Lizis Sendromu (TLS):

Tümör lizis sendromu, ölen kanser hücrelerinin parçalanmasının neden olduğu kandaki kimyasal değişikliklerden kaynaklanan, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur.

TLS aşağıdaki sorunları yaşamınıza sebep olabilir:

- böbrek sorunlarına neden olabilen potasyum, fosfat veya ürik asit artışı

Doktorunuz, yapılacak kan testleri ile sizde TLS meydana gelip gelmediğini kontrol edebilir, TLS'nin meydana gelmesini önlemek için ilaç verebilir.

Hepatit B Virüs (HBV) Reaktivasyonu:

Geçmişte bir karaciğer hastalığı olan Hepatit B geçirmiş olan hastalar GAZYVA ile tedavi edildiğinde Hepatit B'nin yeniden alevlenmesi gerçekleşebilir. GAZYVA ile tedaviye başlanmadan önce tüm hastalarda Hepatit B virüs taraması yapılmalıdır. Aktif hepatit B hastalığı olan hastalar GAZYVA ile tedavi edilmemelidir.

Aşağıdaki durumlarda, GAZYVA verilmeden önce doktorunuzla veya hemşirenizle konuşunuz:

- enfeksiyonunuz varsa ya da geçmişte uzun süre devam etmiş olan veya tekrarlayan enfeksiyonlar geçirmişseniz
- size bağışıklık sisteminizi etkileyen ilaçlar verilmiş veya siz bunları kullanmış iseniz (kemoterapi veya bağışıklık baskılayıcı ajanlar gibi)
- yüksek tansiyon için ya da kan inceltici ilaç kullanıyorsanız – doktorunuz bunları kullanma şeklinizi değiştirme gereği duyabilir
- daha önce kalp sorunlarınız olduysa
- daha önce beyinle ilgili sorunlarınız olduysa (hafıza sorunu, hareket veya hissetme duyusu güçlüğü, görme problemleri)
- daha önce solunum veya akciğer sorunlarınız olduysa
- daha önce hepatit B denilen bir karaciğer hastalığınız olduysa
- aşı olacaksanız veya gelecekte aşı olmanızın gerekeceğini biliyorsanız.

Yukarıdakilerden herhangi biri sizin için geçerliyse veya emin değilseniz, size GAZYVA verilmeden önce doktorunuzla veya hemşirenizle konuşunuz.

GAZYVA, derhal doktorunuza veya hemşirenize bildirmenizi gerektiren ciddi yan etkilere neden olabilir. Bunlar, aşağıdakileri de içermektedir:

İnfüzyon reaksiyonları:

Bölüm 4'ün başlangıcında belirtilen infüzyon ilişkili reaksiyonlardan herhangi birinin oluşması halinde derhal doktorunuza veya hemşirenize söyleyiniz. İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar, infüzyon sırasında veya infüzyonu takiben maksimum 24 saat içinde oluşabilir.

İnfüzyonla ilişkili bir reaksiyonla karşılaşırsanız size ilave tedavi uygulanması veya infüzyonun yavaşlatılması veya durdurulması gerekebilir. Bu belirtiler geçtikten veya iyileştikten sonra infüzyona devam edilebilir. Bu reaksiyonların ilk infüzyon sırasında oluşma olasılığı yüksektir. Güçlü bir infüzyon reaksiyonu oluşması durumunda, doktorunuz GAZYVA tedavisini durdurma kararı alabilir.

Her GAZYVA infüzyonundan önce size, olası infüzyonla ilişkili reaksiyonları veya “tümör lizis sendromunu” azaltmaya yardımcı ilaçlar verilecektir. Tümör lizis sendromu ölen kanser hücrelerinin parçalanmasının neden olduğu kandaki kimyasal değişikliklerden kaynaklanan, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur (bkz. Bölüm 3).

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML olarak da bilinir):

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), GAZYVA ile bildirilen çok nadir ve yaşamsal tehlikeli bir beyin enfeksiyonudur.

Bellek kaybı, konuşma sorunu, yürümede güçlük veya görme sorunları yaşamanız halinde derhal doktorunuza veya hemşirenize söyleyiniz. Bu belirtiler GAZYVA tedavisinden önce oluşmuşsa, belirtilerde değişiklik olması halinde derhal doktorunuza söyleyiniz. Tıbbi tedavi almanız gerekebilir.

Enfeksiyonlar:

GAZYVA tedavisinden sonra herhangi bir enfeksiyon belirtisiyle karşılaşırsanız derhal doktorunuza veya hemşirenize söyleyiniz (bkz. Bölüm 4).

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak için uygulanan ürünün ticari adı ve seri numarası hastanın dosyasına açık şekilde kaydedilmelidir.

Bu uyarılar, geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için geçerliyse lütfen doktorunuza danışınız.

GAZYVA'nın yiyecek ve içecek ile kullanılması

Uygulama yöntemi açısından yiyecek ve içeceklerle etkileşimi yoktur.

Doğum kontrolü:

GAZYVA ile tedaviniz sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanınız. Ayrıca, GAZYVA ile tedavinizin bitmesinden itibaren 18 ay boyunca etkili doğum kontrolüne devam ediniz.

Hamilelik:

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Hamileyseniz, hamile olduğunuzu düşünüyorsanız veya hamile kalmayı planlıyorsanız, doktorunuza veya hemşirenize söyleyiniz. Doktorunuz, gebelikte GAZYVA kullanmanızın size yararlarına karşı bebeğiniz üzerindeki risklerini değerlendirecektir. GAZYVA tedavisi sizin ve bebeğinizin sağlığını etkileyebileceğinden, GAZYVA ile tedaviniz sırasında hamile kalırsanız, mümkün olan en kısa sürede doktorunuza veya hemşirenize söyleyiniz.

Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza danışınız.

Emzirme:

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

GAZYVA tedavisi sırasında veya GAZYVA ile tedavinizin bitmesinden itibaren 18 ay süreyle emzirmeyiniz. Çünkü ilaç, anne sütüne küçük miktarlarda geçebilir.

Araç ve makine kullanımı:

GAZYVA'nın araç, bisiklet/motosiklet veya herhangi bir cihaz veya makine kullanma kapasitenizi etkileme olasılığı düşüktür.

Bununla birlikte, infüzyon ilişkili reaksiyonla karşılaşırsanız (bkz. Bölüm 4), reaksiyon geçene kadar araç, bisiklet, alet veya makine kullanmayınız.

GAZYVA'nın içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler:

Uyarı gerektiren yardımcı madde bulunmamaktadır.

Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı:

İlaç kullanıyorsanız, yakın zamanda kullandıysanız veya kullanma olasılığınız varsa, doktorunuza veya hemşirenize söyleyiniz. Bunlara, bitkisel ilaçlar ve reçetesiz alabileceğiniz diğer ilaçlar da dahildir.

Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandınız ise lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.

3. GAZYVA nasıl kullanılır?

Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:

GAZYVA Tedavisi

Kronik lenfositik lösemi

Size GAZYVA ile klorambusil adı verilen bir diğer kanser ilacıyla kombinasyon şeklinde 6 tedavi siklusu uygulanacaktır. Her siklus 28 gün sürmektedir.

İlk siklusunuzun 1. gününde, ilk GAZYVA dozunuzun 100 miligramlık kısmı size çok yavaş hızda verilecek ve doktorunuz/hemşireniz sizi infüzyonla ilişkili reaksiyonlar için dikkatle izleyecektir.

İlk dozunuzun küçük bir bölümünün ardından infüzyonla ilişkili reaksiyon meydana gelmediği takdirde ilk dozunuzun kalan kısmı (900 mg) size aynı gün verilebilecektir.

Ancak, eğer ilk dozunuzun küçük bir bölümünün ardından infüzyonla ilişkili reaksiyon meydana gelirse, ilk dozunuzun geri kalanı size 2. günde verilecektir.

Tipik bir program aşağıda gösterilmektedir:

İlk siklus (28 gündeki üç GAZYVA dozunu içerecektir):

- 1. Gün – ilk dozunuzun bir bölümü (100 mg)
- 2. Gün ya da 1. Gün (devamı) – ilk dozunuzun kalan 900 mg'lık bölümü
- 8. Gün – tam doz 1000 mg
- 15. Gün – tam doz 1000 mg

2., 3., 4., 5. ve 6. sikluslar 28 gün içerisinde yalnızca tek GAZYVA dozundan oluşacaktır:

- 1. Gün – tam doz 1000 mg

Foliküler lenfoma

GAZYVA size, diğer kanser ilaçları ile birlikte 6 tedavi siklusu şeklinde verilecektir. Her siklus 28 gün sürmektedir.

Tipik bir program aşağıda gösterilmektedir:

Başlangıç fazı

İlk siklus: 28 gündeki üç GAZYVA dozunu içerecektir:

- 1. Gün – tam doz 1000 mg
- 8. Gün - tam doz 1000 mg
- 15. Gün - tam doz 1000 mg

2. - 6. sikluslar: 28 gündeki tek GAZYVA dozunu içerecektir:

- 1. Gün – tam doz 1000 mg

Her infüzyondan önce verilen ilaçlar

Her GAZYVA infüzyonundan önce, size infüzyonla ilişkili reaksiyonların veya tümör lizis sendromunun oluşma ihtimalini azaltmaya yardımcı ilaçlar verilecektir. Bunlar aşağıdakileri içerebilir:

- sıvılar
- ateş düşürücü ilaçlar
- ağrı kesici ilaçlar (analjezikler)
- iltihabı azaltan ilaçlar (kortikosteroidler)
- alerjik reaksiyonu azaltan ilaçlar (anti-histaminikler)
- “tümör lizis sendromu”nu önleyici ilaç (örn. allopurinol)

Uygulama yolu ve metodu:

GAZYVA bu tür tedavilerde deneyimli olan bir doktor gözetiminde verilir. Birkaç saat boyunca damlama (infüzyon) şeklinde damar içine (intravenöz) uygulanır.

Değişik yaş grupları:

Çocuklar ve ergenlik çağındakilerde kullanımı:

Bu ilacı çocuklara veya 18 yaşın altındaki genç bireylere vermeyiniz. Bu yaş gruplarında kullanımı konusunda bilgi bulunmamaktadır.

Yaşlılarda kullanımı:

Doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Özel kullanım durumları:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ile orta şiddette böbrek yetmezliğiniz varsa özel bir kullanım söz konusu değildir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde GAZYVA kullanımının güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinde GAZYVA kullanımının güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir, özel bir doz önerisi yapılamamaktadır.

Eğer GAZYVA'nın etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.

Kullanmanız gerekenden daha fazla GAZYVA kullandıysanız

GAZYVA'dan kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.

GAZYVA'yı kullanmayı unutursanız

Kanser tedavisinin tamamen etkili olması için dozaj programının takip edilmesi çok önemlidir. Bu nedenle, randevunuzu kaçırsanız, mümkün olan en kısa sürede yeni randevu alınız.

Bu ilacın kullanımı konusunda başka sorularınız varsa doktorunuza veya hemşirenize sorunuz.

Unutulan dozları dengelemek için çift doz almayınız.

GAZYVA ile tedavi sonlandırıldığında oluşabilecek etkiler

Doktorunuzla konuşmadan GAZYVA tedavisini kesmemelisiniz.

4. Olası yan etkiler nelerdir?

Tüm ilaçlar gibi, GAZYVA'nın içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir. Ancak bu yan etkiler herkeste oluşmaz. Bu ilaçla bildirilen yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sıralanmıştır:

Aşağıdakilerden biri olursa, GAZYVA'yı kullanmayı durdurunuz ve DERHAL doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz:

Ciddi yan etkiler

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

İnfüzyonunuz sırasında veya infüzyondan sonra en fazla 24 saat içerisinde aşağıdakilerden herhangi biriyle karşılaşılırsanız derhal doktorunuza veya hemşirenize söyleyin.

En sık bildirilen:

- bulantı
- bitkinlik
- baş dönmesi
- baş ağrısı
- ishal
- ateş, kızarma veya üşüme
- kusma
- nefes darlığı
- düşük veya yüksek kan basıncı
- kalp atımının çok hızlanması
- göğüste rahatsızlık hissi

Daha az sıklıkta bildirilen:

- düzensiz kalp atımı
- boğazın veya soluk borusunun şişmesi
- hırıltı, solunum güçlüğü, göğüs sıkışması veya boğaz tahrişi (irritasyonu)

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), GAZYVA kullanımıyla bildirilen çok nadir ve yaşamı tehdit eden bir beyin enfeksiyonudur.

Aşağıdaki durumlarda derhal doktorunuza veya hemşirenize söyleyiniz:

- bellek kaybı
- konuşma sorunu
- yürümede güçlük
- görme sorunları

Bu belirtiler GAZYVA tedavisinden önce oluşmuşsa, belirtilerde değişiklik olması halinde derhal doktorunuza söyleyiniz. Tıbbi tedavi almanız gerekebilir.

Bunların hepsi çok ciddi yan etkilerdir. Eğer bunlardan biri sizde mevcut ise, acil tıbbi müdahaleye veya hastaneye yatırılmanıza gerek olabilir.

Aşağıdakilerden herhangi birini fark ederseniz, hemen doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz.

Enfeksiyonlar

GAZYVA tedavisini takiben enfeksiyonlara daha kolay yakalanabilirsiniz. Bunlar genellikle soğuk algınlığıdır, ancak, daha ciddi enfeksiyonlara dair vakalar bildirilmiştir.

Ayrıca geçmişte, bir karaciğer hastalığı olan, Hepatit B geçirmiş olan hastalarda tekrar Hepatit B geliştiği de bildirilmiştir.

GAZYVA ile tedavinizden sonra, aşağıdakiler gibi enfeksiyon semptomlarından herhangi biri meydana gelirse doktorunuza veya hemşirenize söyleyiniz:

- ateş
- öksürük
- göğüs ağrısı
- bitkinlik
- ağrılı döküntü
- boğaz ağrısı
- idrara çıkma sırasında yanma hissi
- güçsüz ve genel olarak halsiz hissetme

GAZYVA tedavisine başlamadan önce tekrar eden veya kronik enfeksiyonlar geçirdiyseniz doktorunuza söyleyiniz.

Bunların hepsi ciddi yan etkilerdir. Acil tıbbi müdahale gerekebilir.

Aşağıdakilerden herhangi birini fark ederseniz, doktorunuza söyleyiniz.

Yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın	: 10 hastanın en az birinde görülebilir.
Yaygın	: 10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.

Yaygın olmayan: 100 hastanın birinden az, fakat 1000 hastanın birinden fazla görülebilir.
Seyrek : 1000 hastanın birinden az, fakat 10.000 hastanın birinden fazla görülebilir.
Çok seyrek : 10.000 hastanın birinden az görülebilir.
Bilinmiyor : Eldeki verilerle tahmin edilemiyor.

Diğer yan etkiler:

Çok yaygın

- ateş
- akciğer enfeksiyonu
- baş ağrısı
- eklem ağrısı, sırt ağrısı
- güçsüz hissetme
- yorgun hissetme
- kol ve bacaklarda ağrı
- ishal, kabızlık
- uykusuzluk
- saç dökülmesi, kaşıntı
- idrar yolu enfeksiyonu, burun ve boğaz enflamasyonu, zona
- kan testlerinde değişiklikler:
 - anemi (kansızlık / düşük kırmızı kan hücresi düzeyi)
 - tüm beyaz kan hücresi tiplerinin düşük düzeyde olması (kombine)düşük nötrofil (bir beyaz kan hücresi tipi) düzeyleri
 - düşük trombosit (kanınızın pıhtılaşmasına yardımcı bir kan hücresi tipi) düzeyi
- üst solunum yolları enfeksiyonu (burun, boğaz, gırtlak, yutak ve sinüslerin enfeksiyonu), öksürük

Yaygın

- uçuk
- depresyon, anksiyete
- grip (influenza)
- kilo artışı
- ateşin eşlik ettiği düşük beyaz kan hücresi sayımı (febril nötropeni)
- burun akıntısı, burun tıkanması
- egzama (bir deri hastalığı)
- ağız veya boğaz ağrısı
- göğüste kas ve kemik ağrısı
- cilt kanseri (skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom)
- kemik ağrısı
- düzensiz kalp atışı (atriyal fibrilasyon)
- yüksek tansiyon
- idrar yapmada güçlük, idrarı tutamama
- sindirim ile ilgili problemler (mide yanması), hemoroid (basur)
- kan testlerinde görülen değişiklikler:
 - düşük lenfosit (beyaz kan hücresi tipi) düzeyleri, düşük nötrofil (beyaz kan hücresi tipi) seviyeleriyle ilişkili ateş
 - potasyum, fosfat veya ürik asit düzeylerinde artış – böbrek sorunlarına neden olabilir (tümör lizis sendromunun bir parçasıdır)

- potasyum düzeylerinde düşüş

Yaygın olmayan

- mide veya bağırsaklarda delinme (gastrointestinal perforasyon, özellikle de kanserin mide ve barsakları etkilediği durumlarda)

Yukarıda listelenen yan etkilerden herhangi biriyle karşılaşırsanız derhal doktorunuza veya hemşirenize söyleyiniz.

Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz.

Yan etkilerin raporlanması

Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri www.titck.gov.tr sitesinde yer alan “İlaç Yan Etki Bildirimi” ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildiriniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

5. GAZYVA’nın saklanması

GAZYVA’yı çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

- 2-8 °C arasındaki sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız.
- Flakonları ışıktan korumak için dış kutusunun içinde saklayınız.
- Flakonları çalkalamayınız.

Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.

Ambalajdaki/ flakondaki son kullanma tarihinden sonra GAZYVA’yı kullanmayınız.

Son kullanma tarihi, kutu üzerinde belirtilen ayın son gününü ifade eder.

Eğer üründe ve/veya ambalajında bozukluklar fark ederseniz GAZYVA’yı kullanmayınız.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

Ruhsat Sahibi: Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4, D/101
Maslak 34396, Sarıyer- İstanbul

Üretim yeri: Roche Diagnostics GmbH,
Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Almanya

Bu kullanma talimatı .././.... tarihinde onaylanmıştır.

Aşağıdaki bilgiler yalnızca sağlık meslek mensupları içindir:

Pozoloji

GAZYVA yalnızca deneyimli bir hekimin yakın gözetiminde ve tam resüsitasyon teçhizatlarının mevcut ve derhal ulaşılabilir olduğu bir ortamda uygulanmalıdır.

Tümör lizis sendromu (TLS) için profilaksi ve premedikasyon

Yüksek tümör yükü bulunan ve/veya dolaşımında lenfosit sayısı yüksek ($>25 \times 10^9/L$) olan ve/veya renal yetmezliği (KırKl <70 mL/dk) bulunan hastalar, TLS riski altında kabul edilir ve profilaksi almalıdır. Profilaksi, standart uygulamaya göre yeterli hidrasyondan ve tedavi başlangıcından 12-24 saat önce başlanmak üzere ürikostatiklerin (örn. *allopurinol*) veya urat oksidaz (örn. *rasburikaz*) gibi alternatif bir tedavinin uygulanmasından oluşmaktadır. Hastalar, gerekli görüldüğünde bir sonraki her infüzyondan önce yeniden profilaksi almaya devam etmelidirler.

Risk altında oldukları kabul edilen tüm hastalar, tedavinin ilk günlerinde renal fonksiyon, potasyum ve ürik asit değerleri açısından dikkatle izlenmelidir. Standart uygulamanın gerektirdiği tüm ek kılavuzlar takip edilmelidir.

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar (IRR'ler) için profilaksi ve premedikasyon

İnfüzyonla ilişkili reaksiyon riskinin azaltılmasına yönelik premedikasyon, Tablo 1'de açıklanmıştır. Birinci siklusta kortikosteroid premedikasyonu, KLL hastaları için zorunludur, FL hastaları için de tavsiye edilir (bkz. Tablo 1). Takip eden infüzyonlara yönelik premedikasyon ve diğer premedikasyonlar aşağıda açıklanan şekilde uygulanmalıdır.

İntravenöz GAZYVA infüzyonları sırasında bir IRR belirtisi olan hipotansiyon meydana gelebilir. Bu nedenle, her GAZYVA infüzyonundan 12 saat önce, infüzyon süresince ve uygulamayı takiben bir saat süreyle antihipertansif tedavilere ara verilmelidir.

Tablo 1. KLL ve FL hastalarında infüzyonla ilişkili reaksiyonların riskini azaltmak için GAZYVA infüzyonundan önce uygulanması gereken premedikasyon (bkz. Kısa Ürün Bilgisi: KÜB Bölüm 4.4)

Tedavi Siklusu Günü	Premedikasyon gereken hastalar	Premedikasyon	Uygulama
Siklus 1: KLL ve FL için 1. Gün	Tüm hastalar	İntravenöz kortikosteroid ^{1,4} (KLL için zorunlu, FL için tavsiye edilmektedir)	GAZYVA infüzyonundan en az 1 saat önce tamamlanmalı
		Oral analjezik/antipiretik ² Antihistaminik ³	GAZYVA infüzyonundan en az 30 dakika önce
Siklus 1: Yalnızca KLL hastaları için 2. Gün	Tüm hastalar	İntravenöz kortikosteroid ¹ (zorunlu)	GAZYVA infüzyonundan en az 1 saat önce tamamlanmalı
		Oral analjezik/antipiretik ² Antihistaminik ³	GAZYVA infüzyonundan en az 30 dakika önce

KLL ve FL için takip eden tüm infüzyonlar	Önceki infüzyonda IRR meydana gelmeyen hastalar	Oral analjezik/antipiretik ²	GAZYVA infüzyonundan en az 30 dakika önce
	Önceki infüzyonla IRR (Evre 1 veya 2) olan hastalar	Oral analjezik/antipiretik ² Antihistaminik ³	
	Önceki infüzyondan Evre 3 infüzyon reaksiyonu olan hastalar VEYA Sonraki tedavi öncesi lenfosit sayısı >25 x 10 ⁹ /L olan hastalar	İntravenöz kortikosteroid ^{1,4}	GAZYVA infüzyonundan en az 1 saat önce tamamlanmalı
		Oral analjezik/antipiretik ²	GAZYVA infüzyonundan en az 30 dakika önce
		Antihistaminik ³	

¹100 mg prednizon/prednizolon veya 20 mg deksametazon veya 80 mg metilprednizolon. IRR oranlarını azaltmada etkili olmadığından, hidrokortizon kullanılmamalıdır.

²örn. 1000 mg asetaminofen/parasetamol

³örn. 50 mg difenhidramin

⁴Eğer kortikosteroid içeren kemoterapi rejimi, GAZYVA ile aynı günde uygulanırsa, GAZYVA'dan en az 60 dakika önce verilmesi halinde, kortikosteroid oral ilaç olarak kullanılabilir, bu durumda premedikasyon olarak ilave bir IV kortikosteroide gerek yoktur.

Doz

Kronik lenfositik lösemi (klorambusil ile kombinasyon şeklinde¹)

Kronik lenfositik lösemi (KLL) hastaları için klorambusil ile kombinasyon şeklinde önerilen GAZYVA dozu Tablo 3'te gösterilmektedir.

Siklus 1

Klorambusil ile kombinasyon şeklinde önerilen GAZYVA dozu, 28 günlük ilk tedavi siklusunun 1., 2. (ya da 1. gün devam edilen) 8. ve 15. günlerinde uygulanan 1000 mg'dır. 1 ve 2. günlerdeki infüzyonlar için iki infüzyon torbası (1. gün için 100 mg ve 2. gün için 900 mg) hazırlanacaktır. İlk torba infüzyon hızında değişiklik veya hiçbir kesinti olmaksızın tamamlandığı takdirde, infüzyon süresince uygun zaman, koşullar ve tıbbi gözetim sağlandığı sürece ikinci torba aynı gün uygulanabilir (dozun geciktirilmesine ve tekrar premedikasyona gerek yoktur). İlk 100 mg sırasında infüzyon hızında herhangi bir değişiklik veya kesinti meydana gelmesi halinde ikinci torba ertesi gün verilmelidir.

Siklus 2 – 6

Klorambusil ile kombinasyon şeklinde önerilen GAZYVA dozu, her siklusun 1. gününde uygulanan 1000 mg'dır.

Tablo 2. KLL hastaları için her biri 28 gün süren 6 tedavi siklusu boyunca uygulanması gereken GAZYVA dozu

Siklus	Tedavi günü	GAZYVA Dozu
Siklus 1	1. Gün	100 mg

	2. Gün (ya da 1. günün devamı)	900 mg
	8. Gün	1000 mg
	15. Gün	1000 mg
Siklus 2-6	1. Gün	1000 mg

¹ Klorambusil, tüm tedavi sikluslarının 1 ve 15. günlerinde oral yoldan vücut ağırlığı başına 0,5 mg/kg şeklinde uygulanmaktadır.

Tedavinin süresi

Her biri 28 gün süreli altı tedavi siklusundan oluşmaktadır.

Foliküler Lenfoma

Foliküler lenfomalı hastalarda kemoterapi ile birlikte kullanılan GAZYVA'nın önerilen dozu Tablo 3'te gösterilmektedir.

Rituximab ile birlikte kemoterapi uygulanmış foliküler lenfoma olgularında yanıtızsızlık veya nüks gelişmesi durumunda

GAZYVA, bendamustin² ile kombine olarak 28 günlük 6 siklüs şeklinde uygulanmalıdır.

Tablo 3. Foliküler lenfoma: İndüksiyon tedavisi sırasında uygulanacak GAZYVA dozu

Siklus	Tedavi günü	GAZYVA Dozu
Siklus 1	1. Gün	1000 mg
	8. Gün	1000 mg
	15. Gün	1000 mg
Siklus 2-6	1. Gün	1000 mg

² Bendamustin, tüm tedavi sikluslarında (siklus 1-6) intravenöz olarak 1. ve 2. günlerde 90 mg/m²/gün olarak uygulanır.

Tedavinin süresi

Yaklaşık 6 aylık indüksiyon tedavisi (bendamustin ile kombine olarak kullanıldığında her biri 28 gün süren 6 GAZYVA tedavi siklusu).

Uygulama şekli

GAZYVA, intravenöz kullanım içindir. Seyreltikten sonra özel bir yolla intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. GAZYVA infüzyonları seyreltikten sonra (bkz. KÜB Bölüm 6.6) intravenöz puşe veya bolus şeklinde uygulanmamalıdır.

GAZYVA'nın uygulamadan önce seyreltilmesi hakkındaki talimatlar için aşağıya bakınız. İnfüzyon hızıyla ilgili talimatlar Tablo 4 ve 5'de gösterilmektedir.

Kronik Lenfositik Lösemi

Tablo 4. Kronik Lenfositik Lösemi: İnfüzyon reaksiyonları/aşırı duyarlılık olmadığı durumda standart infüzyon hızı ve önceki infüzyonla meydana gelmiş bir IRR olması durumunda tavsiyeler

Siklus	Tedavi Günü	İnfüzyon hızı Hastanın tolere ettiği durumda, infüzyon hızı artırılabilir. İnfüzyon sırasında meydana gelen IRR'lerin yönetimi için "IRR'lerin Yönetimi" kısmına bakınız.
Siklus 1	1. Gün (100 mg)	4 saat boyunca 25 mg/saat hızında uygulayınız. İnfüzyon hızını arttırmayınız.
	2. Gün (veya 1. gün devamı) (900 mg)	Önceki infüzyon sırasında infüzyonla ilişkili reaksiyon (IRR) meydana gelmemişse 50 mg/saat hızında uygulayınız. İnfüzyon hızı, maksimum hız 400 mg/saat olacak şekilde 30 dakikada bir 50 mg/saat artışlarıyla yükseltilebilir. Eğer bir hasta bir önceki infüzyonda bir IRR deneyimlemişse, 25 mg / saat hızda uygulamaya başlayınız. İnfüzyon hızı, maksimum hız 400 mg/saat olacak şekilde 30 dakikada bir 50 mg/saat artışlarıyla yükseltilebilir.
	8. Gün (1000 mg)	Son infüzyon hızının 100 mg/saat veya üzerinde olduğu önceki infüzyon sırasında IRR meydana gelmemişse, infüzyonlar 100 mg/saat hızında başlatılabilir ve maksimum 400 mg/saat olacak şekilde 30 dakikada bir 100 mg/saat artışlarla yükseltilebilir.
	15. Gün (1000 mg)	
Siklus 2-6	1. Gün (1000 mg)	Eğer bir hasta 50 mg/saat hızındaki önceki infüzyonunda bir IRR deneyimlemişse, infüzyon hızı, maksimum hız 400 mg/saat olacak şekilde 30 dakikada bir 50 mg/saat artışlarıyla yükseltilebilir.

Tablo 5. Foliküler Lenfoma: İnfüzyon reaksiyonları/aşırı duyarlılık olmadığı durumda standart infüzyon hızı ve önceki infüzyonla meydana gelmiş bir IRR olması durumunda tavsiyeler

Siklus	Tedavi Günü	İnfüzyon hızı Hastanın tolere ettiği durumda, infüzyon hızı artırılabilir. İnfüzyon sırasında meydana gelen IRR'lerin yönetimi için "IRR'lerin Yönetimi" kısmına bakınız.
Siklus 1	1. Gün (1000 mg)	Saatte 50 mg olarak uygulayınız. İnfüzyon hızı, maksimum hız 400 mg/saat olacak şekilde 30 dakikada bir 50 mg/saat artışlarla kademeli olarak yükseltilebilir.
	8. Gün (1000 mg)	Son infüzyon hızının 100 mg/saat veya üzerinde olduğu önceki infüzyon sırasında infüzyonla ilişkili reaksiyon meydana gelmemişse, infüzyonlar 100 mg/saat hızında başlatılabilir ve
	15. Gün (1000 mg)	

Siklus 2–6	1. Gün (1000 mg)	maksimum 400 mg/saat olacak şekilde 30 dakikada bir 100 mg/saat artışlarla yükseltilebilir. Eğer hasta önceki infüzyonda Evre 2 veya daha yüksek bir IRR deneyimlemişse, 50 mg/saat hızında uygulayınız. İnfüzyon hızı, maksimum hız 400 mg/saat olacak şekilde 30 dakikada bir 50 mg/saat artışlarla kademeli olarak yükseltilebilir.
-------------------	---------------------	--

İnfüzyonla ilişkili Reaksiyonların Yönetimi (tüm endikasyonlar)

İnfüzyon reaksiyonlarının yönetimi; aşağıda belirtildiği gibi GAZYVA tedavisinin geçici olarak kesilmesini, infüzyon hızının azaltılmasını veya tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilir (ayrıca bkz. KÜB Bölüm 4.4).

- Evre 4 (yaşamsal tehlike): İnfüzyonu durdurulmalı ve tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.
- Evre 3 (şiddetli): İnfüzyonu geçici olarak durdurulmalı ve semptomlar tedavi edilmelidir. Semptomlar kaybolduktan sonra infüzyon, önceki hızın (infüzyonla ilişkili reaksiyon olduğu sırada kullanılan hızın) en fazla yarısı hızda infüzyona yeniden başlatılabilir ve hastada IRR semptomları oluşmuyorsa, tedavi dozu için uygun artışlarda ve aralıklardaki infüzyon hızı artışına devam edilebilir (bkz. Tablo 3). 1. gün (Siklus 1) dozu 2 güne bölünerek uygulanan KLL hastaları için infüzyon hızı, 1 saat sonra yeniden 25 mg/s olarak yükseltilebilir, ancak daha fazla artırılmaz. Hastada ikinci defa Evre 3 IRR meydana geldiği takdirde infüzyon durdurulmalı ve tedavi kalıcı olarak kesilmelidir.
- Evre 1-2 (hafif ile orta): İnfüzyon hızı azaltılmalı ve semptomlar tedavi edilmelidir. Semptomlar kaybolduktan sonra, infüzyona devam edilebilir ve hastada IRR semptomları oluşmuyorsa, infüzyon hızının artışı tedavi dozu için uygun artışlarda ve aralıklarda sürdürülebilir (bkz. Tablo 3). 1. gün (Siklus 1) dozu 2 güne bölünerek uygulanan KLL hastaları için 1. gün (Siklus 1) infüzyon hızı, 1 saat sonra yeniden 25 mg/s olarak yükseltilebilir, ancak daha fazla artırılmaz.

Seyreltme talimatları

GAZYVA, bir sağlık meslek mensubu tarafından aseptik teknik kullanılarak hazırlanmalıdır. Flakonu çalkalamayınız.

KLL’de Siklus 2-6

Flakondan 40 mL konsantreyi çekin ve 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyon çözeltisi içeren polivinil klorür (PVC) veya PVC olmayan poliolefin infüzyon torbalarında seyreltin.

Sadece KLL – Siklus 1

İki infüzyon torbası arasında 1000 mg başlangıç dozu için ayırım yapabilmek açısından, Siklus 1, 1. güne ait 100 mg doz ve Siklus 1, 1. güne ya da 2. güne ait 900 mg dozun (devam dozu) ayırt edilmesi için farklı boyda torbaların kullanılması önerilmektedir. 2 infüzyon torbası hazırlamak için flakondan 40 mL konsantreyi çekiniz ve 4 mL’yi 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyon çözeltisi içeren 100 mL PVC veya PVC olmayan poliolefin infüzyon torbasında, kalan 36 mL’yi ise 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyon çözeltisi içeren 250 mL PVC veya PVC olmayan poliolefin torba içerisinde seyreltiniz. Her infüzyon torbasını açıkça etiketleyin.

Uygulanacak GAZYVA Dozu	Gerekli GAZYVA Konsantresi Miktarı	PVC veya PVC olmayan poliolefin infüzyon torbasının boyutu
100 mg	4 mL	100 mL
900 mg	36 mL	250 mL
1000 mg	40 mL	250 mL

GAZYVA'nın sodyum klorür 9 mg/mL (0.9%) enjeksiyonluk çözeltisiyle seyreltilmesini takiben 0,4 ile 20,0 mg/mL konsantrasyon aralıklarında GAZYVA ile;

- PVC, polietilen (PE), polipropilen veya poliolefin torbalar
- PVC, poliüretan (PUR) veya PE infüzyon setleri
- Polietersülfon (PES) ürün temas yüzeyleri olan opsiyonel hat içi filtreler, polikarbonattan (PC) yapılmış 3 yönlü musluk infüzyon aparatı ve polieterüretandan (PEU) yapılmış kateterler arasında geçimsizlik gözlenmemiştir.

Glikoz (%5) çözeltisi gibi başka seyrelticiler kullanmayınız.

Torba, çözeltiyi karıştırmak üzere, aşırı köpürmeyi önlemek için hafif şekilde altüst edilmelidir. Seyreltilen çözelti çalkalanmamalı veya dondurulmamalıdır.

Parenteral tıbbi ürünler, uygulanmadan önce partiküller ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir.

Seyreltikten sonra, % 0,9'luk (9 mg/mL) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisinde 0,4 mg/mL ile 20 mg/mL arasındaki konsantrasyonda 2°C - 8°C arasındaki sıcaklıkta 24 saat boyunca ve bunu takiben 30°C'nin altındaki sıcaklıkta (infüzyon süresi de dahil olmak üzere) 48 saat boyunca kimyasal ve fiziksel stabilite kanıtlanmıştır.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, hazırlanan infüzyon çözeltisi derhal kullanılmalıdır. Derhal kullanılmadığı takdirde kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanım öncesindeki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve normalde, seyreltme işlemi kontrollü ve valide edilmiş aseptik şartlarda yapılmadıkça, saklama süresi 2°C-8°C'de 24 saati geçmemelidir.

GAZYVA antimikrobiyal koruyucular içermemektedir. Bu nedenle, infüzyonluk çözeltinin hazırlanması sırasında mikrobiyolojik açıdan tehlikeye girmemesi için dikkatli olunmalıdır.