

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

**Classe pharmaco thérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux,
 Code ATC : L01XC15**

**MAJ 07/2020 - EXTRAITS RCP - Source EMA/EPAR [révision 10 du 26/03/2020](#)
 Source ANSM/ [RCP ATUc acalabrutinib \(V09/07/2020\)](#)**

MODALITES DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

LISTE I

- Médicament orphelin.
- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes et services d'hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang.
- ▼ Médicament faisant l'objet d'une surveillance renforcée.

POSOLOGIE et MODALITES D'ADMINISTRATION

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

	Adulte, sujet âgé, insuffisant rénal léger à modéré	Modalités d'administration	Nb de cycles de traitement / Commentaires
LLC en association au chlorambucil	Cycles de 28 jours	Cycle 1 : J1 (100mg) = IV à 25 mg/h sur 4 h	* Durée du traitement : 6 cycles de 28 jours chacun
	1^{er} cycle 1000 mg à (J1 ou J1+J2¹), J8, J15	J1 suite ou J2 (900mg) = IV à 50 mg/h². ↑ par paliers de 50mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un max de 400mg/h (<i>sous réserve d'une bonne tolérance lors de la précédente administration</i>)	* La vitesse de perfusion peut être augmentée à condition que cela puisse être toléré par le patient
	2^{ème} au 6^{ème} cycle 1000 mg à J1	Si réaction liée à la perfusion (RLP) lors de la précédente perfusion = IV à 25mg/h. ↑ par paliers d'au maximum 50mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400mg/h.	* Report /omission d'une dose : la dose oubliée doit être administrée dès que possible, sans attendre la dose suivante prévue. L'intervalle prévu entre les administrations doit être maintenu
		Cycle 1 J8, J15 et J1 des cycles suivants (1000mg) = IV à 100 mg/h³ ↑ par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un max de 400 mg/h (<i>sous réserve d'une bonne tolérance lors de la précédente administration</i>)	* Aucune réduction de dose n'est recommandée
		Si RLP lors de la précédente perfusion = IV à 50mg/h. ↑ par paliers d'au maximum 50mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400mg/h.	* Ne pas injecter rapidement ni en bolus

<p>LLC en association à acalabrutinib (ATUc)</p>	<p><i>Données étude ELEVATE-TN :</i> Cycles de 28 jours en association à acalabrutinib, début de traitement par Gazyvaro® à partir du 2^{ème} cycle</p> <p><u>2^{ème} cycle</u> 1000 mg à (J1+J2) soit : 100mg à J1 et 900 mg à J2</p> <p>1000 mg à J8, J15</p> <p><u>3^{ème} au 7^{ème} cycle</u> 1000 mg à J1</p>	<p>Cf. RCP <u>ATUc acalabrutinib</u> et <u>EPAR Gazyvaro®</u></p>	<p>* Cycles de 28 jours</p> <p>* Durée du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Max 6 cycles de Gazyvaro® - Traitement par <i>acalabrutinib</i> à poursuivre jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable
<p>Lymphome folliculaire (LF) en association à la bendamustine (L1 ou L≥2)</p>	<p>Induction (association à la bendamustine) : cycles de 28 jours</p> <p><u>1^{er} cycle</u> 1000 mg à J1, J8, J15</p> <p><u>2^{ème} au 6^{ème} cycle</u> 1000 mg à J1</p> <p>Entretien (Gazyvaro® en monothérapie si réponse ou stabilisation après traitement d'induction) : 1000 mg tous les deux mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.</p>	<p>Cycle 1 J1 (1000mg) = IV à 50 mg/h. ↑ par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un max de 400 mg/h.</p> <p>Cycle 1 J8, J15 ; J1 des cycles suivants ; et traitement d'entretien (1000mg) = IV à 100 mg/h⁴ ↑ par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à max de 400 mg/h.</p> <p>Si le patient a présenté une RLP de grade ≥2 lors de la perfusion précédente= IV à 50 mg/h. ↑ par paliers de 50mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400mg/h.</p>	<p>* La vitesse de perfusion peut être augmentée à condition que cela puisse être toléré par le patient</p> <p>*Report /omission d'une dose : l'injection omise doit être administrée dès que possible, sans l'annuler ni attendre l'injection suivante prévue. En cas de survenue d'une toxicité au cours du cycle 1 nécessitant un report des doses de J8 ou J15, ces doses doivent être administrées après la résolution de la toxicité. Dans ce cas, toutes les visites ultérieures et le début du cycle 2 seront décalés pour tenir compte du retard survenu au cours du cycle 1. Pendant le traitement d'entretien, il est recommandé de maintenir le calendrier initial des injections.</p> <p>*Aucune réduction de dose n'est recommandée</p> <p>*Ne pas injecter rapidement ni en bolus</p>

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">LF en association au protocole CHOP (L1)</p>	<p>Induction (6 cycles en association au protocole CHOP + 2 cycles de Gazyvaro® seul) Cycles de 21 jours</p> <p>Entretien (Gazyvaro® en monothérapie si réponse complète ou partielle après traitement d'induction) : 1000 mg tous les deux mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.</p>	<p>Cycle 1 J1 (1000mg) = IV à 50 mg/h. ↑ par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un max de 400 mg/h.</p> <p>Cycle 1 J8, J15 ; J1 des cycles suivants ; et traitement d'entretien (1000mg) = IV à 100 mg/h⁴ ↑ par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un max de 400 mg/h.</p> <p>Si le patient a présenté une RLP de grade ≥2 lors de la perfusion précédente= IV à 50 mg/h. ↑ par paliers de 50mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400mg/h.</p>	<p>*Report /omission d'une dose : l'injection omise doit être administrée dès que possible, sans l'annuler ni attendre l'injection suivante prévue. En cas de survenue d'une toxicité au cours du cycle 1 nécessitant un report des doses de J8 ou J15, ces doses doivent être administrées après la résolution de la toxicité. Dans ce cas, toutes les visites ultérieures et le début du cycle 2 seront décalés pour tenir compte du retard survenu au cours du cycle 1. Pendant le traitement d'entretien, il est recommandé de maintenir le calendrier initial des injections.</p> <p>*Aucune réduction de dose n'est recommandée</p> <p>*Ne pas injecter rapidement ni en bolus</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">LF en association au protocole CVP (L1)</p>	<p>Induction (8 cycles en association au protocole CVP) Cycles de 21 jours</p> <p>Entretien (Gazyvaro® en monothérapie si réponse complète ou partielle après traitement d'induction) : 1000 mg tous les deux mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.</p>	<p>Cycle 1 J1 (1000mg) = IV à 50 mg/h. ↑ par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un max de 400 mg/h.</p> <p>Cycle 1 J8, J15 ; J1 des cycles suivants ; et traitement d'entretien (1000mg) = IV à 100 mg/h⁴ ↑ par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un max de 400 mg/h.</p> <p>Si le patient a présenté une RLP de grade ≥2 lors de la perfusion précédente= IV à 50 mg/h. ↑ par paliers de 50mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400mg/h.</p>	<p>*Report /omission d'une dose l'injection omise doit être administrée dès que possible, sans l'annuler ni attendre l'injection suivante prévue. En cas de survenue d'une toxicité au cours du cycle 1 nécessitant un report des doses de J8 ou J15, ces doses doivent être administrées après la résolution de la toxicité. Dans ce cas, toutes les visites ultérieures et le début du cycle 2 seront décalés pour tenir compte du retard survenu au cours du cycle 1. Pendant le traitement d'entretien, il est recommandé de maintenir le calendrier initial des injections.</p> <p>*Aucune réduction de dose n'est recommandée</p> <p>*Ne pas injecter rapidement ni en bolus</p>

¹ Deux poches de perfusion doivent être préparées pour la perfusion à J1 et J2 (100mg à J1+ 900mg à J1 ou J2). Si la 1^{ère} poche (100mg) 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.

² Si pas de réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente.

³ Si pas de réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, lorsque la vitesse finale de la perfusion était ≥ 100mg/h.

⁴ Si pas de 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 ≥100mg/h.

Tableau des prémédications à administrer avant la perfusion en fonction des cycles et des patients :

► **Suspension des traitements anti-hypertenseurs** à envisager 12 heures avant chaque administration, pendant toute la durée de la perfusion et pendant la 1^{ère} heure suivant la fin de l'administration (car risque d'hypotension durant la perfusion IV de Gazyvaro®).

► **Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale** si masse tumorale importante et/ou nombre élevé de lymphocytes circulants ($>25 \times 10^9/l$) et/ou insuffisance rénale ($Cl_{cr} < 70 ml/mn$):

- Hydratation appropriée et administration d'uricostatiques (ex : *allopurinol*)
- ou alternative thérapeutique appropriée telle qu'une urate oxydase (ex : *rasburicase*) 12 à 24 heures avant le début de la perfusion de Gazyvaro® conformément à la pratique courante. A renouveler avant chaque perfusion ultérieure, si cela est jugé approprié.

Jour du cycle de traitement	Patients nécessitant une prémédication	Prémédication	Administration
Cycle 1 : J1	Tous les patients	Corticoïde intraveineux ^{1,3} (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	
<u>Uniquement pour la LLC</u> Cycle 1 : J2	Tous les patients <u>si LLC</u>	Corticoïdes 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	
Toutes les perfusions suivantes	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	
	Patients ayant eu une réaction liée la perfusion de grade 3 lors de la perfusion précédente OU patients avec un nombre de lymphocytes $>25 \times 10^9/l$ avant la prochaine administration.	Corticoïdes intraveineux ^{1,3}	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro®
		Analgésique/antipyrétique oral ² Antihistaminique	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro®

¹ ex : 100mg de prednisone / prednisolone ou 20mg de dexaméthasone ou 80mg de méthylprednisolone. Ne pas utiliser d'hydrocortisone (non efficace).

² ex : paracétamol 1g. Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro®.

³ 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.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Précautions d'emploi	Conduite à tenir	Remarques particulières
Syndrome de lyse tumorale (voir aussi plus haut)	Prémédication avec hydratation appropriée et administration d'uricosostatiques (allopurinol...) 12 à 24 h avant l'instauration du traitement. Surveillance++ des patients à risque durant les premiers jours de traitement (fonction rénale, potassium, acide urique).	Recommandée chez les patients ayant un nombre élevé de lymphocytes circulants ($> 25 \times 10^9/l$ et/ou une insuffisance rénale ($Clcr < 70ml/mn$) afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale
Réactions liées à la perfusion (RLP)	- Prémédication. - Surveillance patients atteints de pathologie cardiaque ou pulmonaire préexistante - Suspension traitements antihypertenseurs 12 heures avant chaque perfusion, pendant toute la durée de la perfusion et pendant la 1 ^{ère} heure suivant la fin de l'administration (patients à risque aigu de crise hypertensive : évaluation bénéfices/risques) - Arrêt du Gazyvaro® si : → symptômes respiratoires aigus menaçant le pronostic vital, → RLP de grade 4 ou, une seconde réaction liée à la perfusion de grade 3. - Arrêt temporaire de Gazyvaro® + traitement symptomatique si RLP de grade 3 . Reprise de la perfusion après résolution des symptômes à une vitesse réduite au moins de moitié. - Réduction de la vitesse de perfusion + traitement symptomatique si RLP de grade 1 ou 2 .	- Incidence et sévérité surtout au cours des 1000 premiers mg (↓après) - FR = $ClCr < 50 ml/min$; masse tumorale importante ; indice cumulatif de comorbidités $> 6 + Clcr < 70ml/mn$. - Cas de syndrome de relargage cytokinique rapportés
Réactions hypersensibilité, y compris anaphylaxie	Si suspicion : arrêt perfusion et arrêt traitement	Patients avec hypersensibilité connue ne doivent plus recevoir ce traitement Des réactions d'hypersensibilité immédiate (ex : anaphylaxie) et d'apparition retardée (ex : maladie sérique) ont été rapportées. Des symptômes d'hypersensibilité peuvent survenir après une exposition antérieure et très rarement lors de la 1 ^{ère} perfusion.
Neutropénie	Surveillance examens biologiques réguliers. Report de doses si neutropénie sévère ou menaçant le pronostic vital. Prophylaxie antibiotique, antivirale, antifongique, recommandée si neutropénie sévère durant plus d'une semaine, et jusqu'à résolution à un grade 1 ou 2.	- Cas sévères signalés y compris neutropénie fébrile et neutropénie tardive (28 jours) - IR ($ClCr < 50 ml/min$) : plus à risque
Thrombopénie	Surveillance examens biologiques réguliers (notamment lors du 1 ^{er} cycle). Report de doses si thrombopénie sévère ou menaçant le pronostic vital.	Thrombopénie sévère et aiguë signalés IR ($ClCr < 50 ml/min$) : plus à risque Evènements hémorragiques fatals

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

OBINUTUZUMAB

Nom commercial :

GAZYVARO®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2020

Version : 8

Création : 05/2015
 Révision : 07/2020

	Transfusions si besoin. Risque d'association avec anticoagulants, anti agrégants plaquettaires à prendre en compte surtout cycle 1.	
Aggravation de pathologies cardiaques préexistantes	Surveillance étroite et hydratation (prudence : éviter surcharge volémique potentielle)	Arythmies, angor, syndrome coronarien aigu, infarctus myocarde, insuffisance cardiaque.
Infections	NE PAS administrer si infection active	Infections graves bactériennes, fongiques et virales, nouvelles ou réactivées : possible pendant et après la fin du tt. Une incidence plus élevée d'infections a été observée dans le lymphome folliculaire. Les infections de grade 3 à 5 ont été observées plus souvent chez les patients ayant reçu Gazyvaro®+ bendamustine au cours de la phase d'induction.
Réactivation Hépatite B	Dépistage VHB chez tous patients. Surveillance. Si hépatite B active : ne pas traiter par Gazyvaro®	Certains cas → hépatite fulminante, insuffisance hépatique et décès
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	L'évaluation de la LEMP inclut (mais n'est pas limitée à) une consultation chez un neurologue, une IRM cérébrale et une ponction lombaire (recherche ADN virus JC dans le LCR). Le traitement doit être suspendu pendant la recherche d'une éventuelle LEMP et définitivement arrêté en cas de LEMP confirmée. L'arrêt ou la réduction d'une chimiothérapie ou d'un traitement immunosuppresseur concomitant éventuel doit également être envisagé. Le patient doit être adressé à un neurologue pour l'évaluation et le traitement de la LEMP.	
Insuffisance rénale	Une incidence plus élevée d'événements indésirables graves et d'événements indésirables d'issue fatale a été observée chez les patients ayant une insuffisance rénale (Cl _{cr} ≤ 50ml/mn)	
Patients âgés	Une incidence plus élevée d'événements indésirables a été observée chez les patients âgés (>75ans dans l'étude pivot dans la LLC ; > 65ans dans les études dans le lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire).	

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Source EMA/EPAR et ANSM thésaurus IAM (**MAJ 09/2019**)

PROFIL DE METABOLISME :

Gazyvaro® n'est pas un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur du CYP450, de l'UGT, des transporteurs tels que la P-gp → **aucune interaction pharmacocinétique** n'est attendue avec des médicaments connus pour être métabolisés par ces systèmes enzymatiques.

+ Vaccins vivants atténués

Effet immunosuppresseur de Gazyvaro® → risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle.

Association déconseillée

au cours du traitement et tant que la déplétion lymphocytaire B persiste

+ Chlorambucil, bendamustine

Risque d'augmentation de la neutropénie

A prendre en compte

GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune donnée sur le site CRAT au 24/07/2020

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Femmes en âge de procréer	Contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 18 mois après son arrêt	<i>Chez l'animal</i> : absence d'effet embryofœtotoxique ni tératogène, mais apparition d'une déplétion complète en lymphocytes B dans la descendance
Grossesse	Utilisation déconseillée : évaluation bénéfice/risque. Si utilisation pendant la grossesse : risque de déplétion en lymphocytes B chez le nourrisson. Report de la vaccination par vaccins vivants atténués à envisager jusqu'à normalisation du taux de lymphocytes B.	<i>Chez l'homme</i> : absence de données
Allaitement	Ne pas allaiter pendant le traitement, et jusqu'à 18 mois après son arrêt	<i>Chez l'animal</i> : passage dans le lait maternel <i>Chez l'homme</i> : absence de données
Fertilité		<i>Chez l'animal</i> : aucun effet indésirable n'a été observé sur les organes reproducteurs chez les mâles ou les femelles chez le singe cynomolgus.