МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002867-190215
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ГАЗИВА®

Регистрационный номер

Торговое наименование

Газива® (Gazyva®)

Международное непатентованное название

Обинутузумаб (Obinutuzumab)

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон содержит:

действующее вещество: обинутузумаб – 1000 мг;

вспомогательные вещества: L-гистидин – 57.6 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат – 89.6 мг, α,α-трегалозы дигидрат – 3632.0 мг, полоксамер 188 – 8.0 мг, вода для инъекций до 40 мл.

1 мл концентрата содержит 25 мг обинутузумаба.

Описание

Прозрачная или опалесцирующая жидкость от бесцветного до слегка коричневатого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство – антитела моноклональные.

Код АТХ

[L01XC15]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Обинутузумаб представляет собой рекомбинантное, гуманизированное, моноклональное антитело II типа с модифицированной схемой гликозилирования, принадлежащее к классу IgG1 и обладающее специфичностью к антигену CD20. Обинутузумаб избирательно взаимодействует с внеклеточным участком трансмембранного антигена CD20, расположенного на поверхности нормальных и злокачественных зрелых В-лимфоцитов и их предшественников, при этом не связывается со стволовыми гемопоэтическими клетками, про-В-лимфоцитами, плазматическими клетками, а также другими нормальными тканями.

Благодаря модификации схемы гликозилирования Fc фрагмента обинутузумаб обладает повышенным сродством к FcγRIII рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы, в частности натуральных киллеров, макрофагов и моноцитов, по сравнению с антителами, не прошедшими такую модификацию.

Обинутузумаб напрямую индуцирует гибель клеток, опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) и антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ) путем привлечения FcγRIII-положительных эффекторных клеток иммунной системы. Кроме того, обинутузумаб в низкой степени индуцирует комплемент-зависимую цитотоксичность (КЗЦ). По сравнению с анти-CD20 антителами I типа обинутузумаб (антитело II типа) обладает повышенной способностью к прямой индукции гибели клеток на фоне пониженной способности вызывать КЗЦ. Благодаря модификации схемы гликозилирования обинутузумаб более эффективно индуцирует АЗКЦ по сравнению с анти-CD20 антителами, не прошедшими такую модификацию, что проявляется в более выраженном истощении пула В-клеток и повышенной противоопухолевой активности.

Истощение пула CD19+ В-клеток (до значений $<0.07x10^9$/L) наблюдалось у 91% пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) после завершения терапии обинутузумабом в комбинации с хлорамбуцилом и сохранялось в течение 6 месяцев.

Восстановление числа В-клеток происходило в течение 12-18 месяцев у 35% пациентов при отсутствии прогрессирования и у 13% пациентов с прогрессированием заболевания.

Иммуногенность

Тестирование на наличие антител к лекарственному препарату (АТА) проводилось в различных временных точках. У 10 из 146 пациентов, получавших препарат Газива®, были обнаружены антитела к препарату через 12 месяцев после завершения последнего цикла

терапии. У пациентов не выявлено случаев анафилаксии или реакций гиперчувствительности, связанных с АТА, или негативного влияния на клинический ответ.

Результаты анализа иммуногенности в значительной степени зависят от различных факторов, методологии проведения анализа, концентрации препарата Газива® в сыворотке крови, сопутствующих препаратов и характера основного заболевания. Таким образом, сравнение частоты обнаружения антител к препарату Газива® и частоты обнаружения антител к другим биологическим препаратам может оказаться неинформативным.

Фармакокинетика

Всасывание

Обинутузумаб вводится внутривенно. Другие пути введения препарата не изучались. Рассчитанное значение медианы максимальной концентрации C_{max} после инфузии в цикле 6, день 1 у пациентов с хроническим лимфолейкозом составило 473.2 мкг/мл, а значение площади под кривой «концентрация-время» за период дозирования $AUC_{(\tau)}$ составило 9516 мкг*д/мл.

Распределение

После внутривенного введения объем распределения в центральной камере (Vc) составляет 2.76 л и приблизительно равен объему сыворотки. Значения Vc и объема распределения обинутузумаба при равновесном состоянии (Vss) свидетельствуют о том, что распределение происходит только в плазме крови и внеклеточной жидкости.

Метаболизм

Отдельных исследований метаболизма обинутузума не проводилось. Как и другие антитела, обинутузумаб преимущественно подвергается катаболизму.

Выведение

Клиренс обинутузумаба в цикле 6 у пациентов с ХЛЛ составляет примерно 0.083 л/день с медианой периода полувыведения $t_{1/2}$ 30.3 дня.

Выведение обинутузумаба характеризуется как линейным клиренсом, так и нелинейным клиренсом, зависящим от времени. В начальном периоде лечения нелинейный клиренс является основным, но с продолжением терапии его вклад постепенно уменьшается, и доминирующим становится линейный путь. Это указывает на опосредованное мишенью распределение препарата (ОМРП), при котором избыток CD20+ В-клеток определяет резкое снижение концентрации обинутузумаба в сыворотке крови. Когда большинство CD20+ В-клеток связано с обинутузумабом, ОМРП оказывает минимальное влияние на фармакокинетику препарата.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пол

По данным популяционного анализа, клиренс в равновесном состоянии (CLss) и объем распределения (V) у мужчин выше на 22% и 18%, соответственно. Тем не менее, отличия в экспозиции обинутузумаба у мужчин и у женщин незначительны (медианы AUC и C_{max} в 6 цикле составили 11282 мг*д/мл и 578.9 мг/мл у женщин и 8451 мг*д/мл и 432.5 мг/мл у мужчин, соответственно), коррекции дозы в зависимости от пола не требуется.

Пожилой и старческий возраст

Не отмечено значительных различий в фармакокинетике обинутузумаба у пациентов в возрасте <65 лет, от 65 до 75 лет и у пациентов в возрасте >75 лет.

Нарушение функции почек

Значения фармакокинетических параметров обинутузумаба у пациентов с легкой (клиренс креатинина (КК) 50-89 мл/мин) и средней (КК 30-49 мл/мин) степенью почечной недостаточности схожи с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥90 мл/мин). Данные по фармакокинетике у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК 15-29 мл/мин) ограничены, поэтому дать специальные указания по дозированию не представляется возможным.

Нарушения функции печени

Специальных исследований фармакокинетики у пациентов с нарушениями функции печени не проводилось.

Показания к применению

В комбинации с хлорамбуцилом у пациентов с ранее нелеченным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ).

Противопоказания

Повышенная чувствительность (опосредуемая IgE) к обинутузумабу и к другим компонентам препарата.

Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены).

Беременность и период грудного вскармливания.

Активный гепатит В и/или другие инфекции в активной фазе.

Почечная недостаточность с КК ≤30 мл/мин.

С осторожностью

Нарушение функции печени.

Хронические и рецидивирующие инфекции в анамнезе.

Способ применения и дозы

Инфузии препарата Газива® следует проводить под тщательным наблюдением медицинского специалиста, имеющего опыт лечения анафилаксии, при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи.

Препарат Газива® вводят только внутривенно (в/в) капельно, через отдельный катетер! Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя!

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях, так как препарат Газива® не содержит антимикробных консервантов.

Разведение препарата Газива® должно проводиться высококвалифицированным медицинским персоналом.

Для введения препарата Газива® следует использовать только 0.9% раствор натрия хлорида. Не следует использовать другие растворители, в частности раствор декстрозы (5%).

Совместимость

Препарат Газива® в виде раствора с концентрацией 0.4 мг/мл - 20 мг/мл совместим с инфузионными пакетами из поливинилхлорида, полиэтилена, полипропилена или полиолефина, с инфузионными системами из поливинилхлорида, полиуретана или полиэтилена, со встраиваемыми фильтрами из полиэфирсульфона, 3-х ходовым запорным краном из поликарбоната, с катетерами из полиэфируретана.

Раствор препарата Газива® нельзя замораживать и встряхивать.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Газива® составляет 1000 мг в/в в день 1-2, день 8 и день 15 1-го 28-дневного цикла и далее 1000 мг в/в в день 1 каждого последующего 28-дневного цикла (циклы 2-6).

Профилактика синдрома лизиса опухоли (СЛО)

Пациентам с высоким содержанием лимфоцитов в периферической крови (>25x10^9/л) рекомендуется адекватная гидратация и назначение гипоурикемических препаратов (аллопуринола) за 12-24 часа перед началом терапии с целью снижения риска развития СЛО.

Премедикация и профилактика инфузионных реакций

Учитывая то, что одним из проявлений инфузионных реакций может быть понижение артериального давления, следует рассмотреть возможность приостановки лечения антигипертензивными средствами в течение 12 часов перед каждой инфузией на протяжении инфузии и в течение 1 часа после ее окончания.

Таблица 1. Премедикация перед введением препарата Газива®, необходимая для снижения риска развития инфузионных реакций (ИР).

День цикла приема препарата	Пациенты, требующие премедикации	Лекарственное средство	Применение
Цикл 1: День 1	Все пациенты	Глюкокортикостероид, внутривенно (в/в)*: преднизон/ преднизолон 100 мг или дексаметазон 20 мг или метилпреднизолон 80 мг	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива®
		Аанальгетик/ антипиретик, перорально (п/о), например, ацетаминофен/ парацетамол 1000 мг	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®
		Антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин 50 мг	
Цикл 1: День 2	Все пациенты	Глюкокортикостероид, внутривенно (в/в)*: преднизон/ преднизолон 100 мг или дексаметазон 20 мг или метилпреднизолон 80 мг	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива®
		Аанальгетик/ антипиретик, перорально (п/о), например, ацетаминофен/ парацетамол 1000 мг	Не менее чем за 30 минут до инфузии препарата Газива®
		Антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин 50 мг	
Цикл 1: День 8, День 15	Пациенты с ИР 3 степени, развившейся в ответ на предшеству-	Глюкокортикостероид, внутривенно (в/в)*: преднизон/ преднизолон	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала ин-

Циклы 2-6: День 1	ющую инфузию, ИЛИ пациенты с числом лимфоцитов >25x10^9/л перед проведением инфузии	100 мг или дексаметазон 20 мг или метилпреднизолон 80 мг	фузии препарата Газива®
	Все пациенты	Аанальгетик/ антипиретик, перорально (п/о), например, ацетаминофен/ парацетамол 1000 мг	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®
	Пациенты с ИР 1 или более степени, развившейся в ответ на предшествующую инфузию	Антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин 50 мг	

* Не следует применять гидрокортизон, так как он не является эффективным для предотвращения ИР.

Введение первой дозы препарата Газива® в первом цикле терапии следует разделить на два этапа:

день 1 – 100 мг;

день 2 – 900 мг.

В том случае, если во время первой инфузии (100 мг препарата Газива®) не потребуется снизить скорость или прервать введение препарата, вторую инфузию (900 мг препарата Газива®) можно проводить в тот же день. Следует строго соблюдать рекомендуемую скорость инфузии и обеспечить медицинское наблюдение за пациентом. Если первую инфузию пришлось прервать или изменить ее скорость, проводить вторую инфузию в тот же день нельзя.

Инфузии препарата Газива® следует проводить согласно рекомендациям, приведенным ниже.

Таблица 2. Введение препарата Газива® в течение шести 28-дневных циклов.

Цикл	День цикла	Доза препарата Газива®	Скорость инфузии (при отсутствии* инфузионных реакций/реакций гипер-

			чувствительности в ходе предшествующих инфузий)
Цикл 1	День 1	100 мг	25 мг/ч в течение 4 часов. Не увеличивать скорость инфузии.
	День 2 или День 1	900 мг	50 мг/ч. Скорость инфузии можно постепенно увеличивать с шагом 50 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.
	День 8	1000 мг	100 мг/ч и затем постепенно увеличивать с шагом 100 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.
	День 15	1000 мг	
Циклы 2-6	День 1	1000 мг	

* При развитии инфузионной реакции необходимо следовать указаниям по коррекции скорости инфузии.

Рекомендации по коррекции скорости инфузии при развитии инфузионных реакций

Для устранения симптомов инфузионных реакций рекомендуется снижение скорости инфузии, временный перерыв в лечении или прекращение терапии препаратом Газива® в зависимости от степени тяжести инфузионной реакции:

- 4 степень (жизнеугрожающие ИР): остановить инфузию и полностью прекратить терапию.
- 3 степень (тяжелые ИР): временно прекратить инфузию и провести симптоматическую терапию. После разрешения симптомов возобновить инфузию со скоростью в два раза ниже, чем скорость, при которой развились инфузионные реакции. В дальнейшем при отсутствии симптомов ИР скорость инфузии можно повышать с шагом и интервалом, рекомендованными в таблице 2. В день 1 цикла 1 скорость инфузии может быть повышена через час после разрешения симптомов ИР, но не более чем до 25 мг/час. При повторном развитии ИР 3 степени тяжести терапию следует полностью отменить.
- 1-2 степень (ИР легкой и средней степени тяжести): снизить скорость инфузии и провести симптоматическую терапию. После разрешения симптомов продолжить инфузию и, если у пациента отсутствуют симптомы ИР, скорость инфузии можно

повышать с шагом и интервалом, рекомендованными в таблице 2. В день 1 цикла 1 скорость инфузии может быть повышена через час после разрешения симптомов ИР, но не более чем до 25 мг/час.

Режим дозирования хлорамбуцила

Применение препарата Газива® в комбинации с хлорамбуцилом изучено для режима дозирования хлорамбуцила 0.5 мг/кг перорально в день 1 и день 15 каждого цикла терапии (циклы 1-6).

Длительность лечения

6 циклов, продолжительность каждого цикла – 28 дней.

Пропуск дозы

При пропуске запланированной дозы необходимо ввести препарат как можно раньше; не следует ждать следующего запланированного введения. Между введениями следует выдерживать рекомендуемый интервал.

Коррекция дозы

Изменение дозы препарата Газива® не рекомендуется.

Особые указания по дозированию

Пожилой и старческий возраст

Коррекции дозы у пациентов пожилого и старческого возраста не требуется.

Дети

Эффективность и безопасность препарата Газива® у детей и подростков младше 18 лет не установлена.

Нарушение функции почек

Коррекции дозы препарата Газива® у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) >30 мл/мин) не требуется. Эффективность и безопасность препарата Газива® у пациентов с КК ≤30 мл/мин не установлена.

Нарушение функции печени

Эффективность и безопасность препарата Газива® у пациентов с нарушением функции печени не установлены.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Для введения первой дозы (1000 мг) препарата Газива® рекомендуется использовать 2 инфузионных пакета разного размера, что позволит различать дозу 100 мг, предназначенную для введения в цикле 1 в день 1 и дозу 900 мг для введения в цикле 1 в день 1 или день 2 (см. Таблицу 3).

Из флакона отобрать 40 мл концентрата препарата Газива®.

Ввести 4 мл концентрата в инфузионный пакет объемом 100 мл, а оставшиеся 36 мл концентрата – в инфузионный пакет объемом 250 мл, содержащий стерильный апирогенный 0.9% раствор натрия хлорида. Промаркировать каждый инфузионный пакет.

Таблица 3.

Доза препарата Газива®, предназначенная для введения	Необходимое количество концентрата препарата Газива®	Объем инфузионного пакета
100 мг	4 мл	100 мл
900 мг	36 мл	250 мл
1000 мг	40 мл	250 мл

Введение препарата Газива® в день 8 и день 15 цикла 1 и в день 1 циклов 2-6

Из флакона отобрать 40 мл концентрата препарата Газива® и ввести в инфузионный пакет из ПВХ или полиолефина (не-ПВХ), содержащий стерильный апирогенный 0.9% раствор натрия хлорида.

Пакет следует осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая избыточного образования пены.

Следует визуально проверить приготовленный раствор для инфузии на предмет механических включений и изменения окраски.

С точки зрения микробиологической чистоты приготовленный раствор для инфузии следует использовать немедленно. В исключительных случаях приготовленный раствор может храниться не более 24 часов при температуре 2-8°С, если приготовление раствора для инфузий происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.

Приготовленный раствор препарата Газива® физически и химически стабилен в течение 24 часов при 2-8°С, затем в течение 24 часов при комнатной температуре (≤30°С) и затем в течение не более 24 часов, во время которых должна быть завершена инфузия.

Побочное действие

Ниже приведены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях с большей частотой (разница ≥2%) на фоне терапии препаратом Газива® в комбинации с хлорамбуцилом, по сравнению с таковой на фоне терапии только хлорамбуцилом или на фоне комбинированной терапии хлорамбуцилом и ритуксимабом. Нежелательные реак-

ции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень частые (≥1/10),частые (≥1/100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100) редкие (≥1/10000 и <1/1000) и очень редкие (<1/10000), включая единичные случаи.

Травмы, отравления и осложнения манипуляций: очень часто – инфузионные реакции.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто – лейкопения.

Нарушения со стороны сосудов: часто – повышение артериального давления.

Нарушения со стороны сердца: часто – фибрилляция предсердий.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – инфекции мочевыводящих путей, герпес слизистой оболочки полости рта, ринит*, назофарингит, фарингит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – повышение температуры тела.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель.

Нарушения обмена веществ и питания: часто – синдром лизиса опухоли, гиперурикемия.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия, боль в спине, скелетно-мышечные боли в грудной клетке.

Нарушения со стороны лабораторных показателей: часто – снижение числа лейкоцитов, снижение числа нейтрофилов, увеличение массы тела.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): часто – плоскоклеточная карцинома кожи.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея*; часто – запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – алопеция.

* Частота сообщений о данных нежелательных реакциях отличалась менее чем на 2% у пациентов, получающих лечение препаратом Газива® и хлорамбуцилом, по сравнению с пациентами, получающими только хлорамбуцил или хлорамбуцил в комбинации с ритуксимабом.

Не выявлено фатальных нежелательных реакций, частота развития которых была бы выше на ≥2% у пациентов, получающих лечение препаратом Газива® и хлорамбуцилом, по сравнению с пациентами, получающими только хлорамбуцил или хлорамбуцил в комбинации с ритуксимабом.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

Частота инфузионных реакций (ИР) составляет 65% при введении первой дозы (1000 мг). У 20% пациентов наблюдались ИР 3-4 степени тяжести, сообщения о летальном исходе отсутствовали. У 7% пациентов ИР послужили причиной прекращения лечения препаратом Газива®. Частота ИР при последующих введениях составила соответственно 3% после второй дозы препарата Газива® (1000 мг) и 1% после введения последующих доз. ИР 3-4 степени тяжести наблюдались только при введении первых 1000 мг препарата Газива®. Комплекс мер по предупреждению ИР (см. раздел «Способ применения и дозы») позволяет снизить частоту ИР за исключением ИР 3-4 степени тяжести. Наиболее часто наблюдались следующие симптомы инфузионных реакций: тошнота, озноб, понижение артериального давления, повышение температуры тела, рвота, одышка, «приливы», повышение артериального давления, головная боль, тахикардия и диарея. Кроме того, сообщалось о симптомах ИР со стороны дыхательной системы и сердца, таких как: бронхоспазм, раздражение горла и гортани, хрипы, отек гортани и фибрилляция предсердий.

Нейтропения и инфекции

Частота развития нейтропении на фоне терапии препаратом Газива® в комбинации с хлорамбуцилом составляет 40.7%, при этом частота развития инфекций составляет 38%. Нейтропения разрешалась спонтанно или после терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Инфекционные осложнения 3-5 степени тяжести наблюдались у 12% пациентов, а частота случаев с летальным исходом была <1%. Также сообщалось о случаях длительной нейтропении (2%) и нейтропении с поздней манифестацией (16%).

Тромбоцитопения

Общая частота развития тромбоцитопении на фоне терапии препаратом Газива® в комбинации с хлорамбуцилом составила 15.4%, при этом острая тромбоцитопения, развивающаяся в течение 24 часов после инфузии, наблюдалась у 4% пациентов. Частота кровотечений составила 8%. О фатальных случаях кровотечений сообщалось только в первом цикле терапии у 1% пациентов. Причинно-следственная связь между тромбоцитопенией и развитием кровотечений не установлена.

Прогрессирующая мультиочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Зарегистрирован 1 случай ПМЛ у пациента, получавшего препарат Газива® для лечения неходжкинской лимфомы.

Реактивация вируса гепатита В

Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В на фоне терапии препаратом Газива®.

Прогрессирование сопутствующих заболеваний сердца

На фоне терапии препаратом Газива® наблюдались случаи нарушения функции сердца, в том числе с летальным исходом.

Изменения лабораторных показателей

Транзиторное повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы) в сыворотке крови наблюдалось вскоре после первой инфузии препарата Газива®.

Передозировка

Опыт превышения рекомендованной дозы препарата Газива® отсутствует. Изучено применение доз от 50 мг до 2000 мг за одну инфузию. Степень тяжести и частота нежелательных реакций не зависели от дозы.

При случайном превышении дозы препарата Газива® необходимо немедленно прекратить инфузию или снизить дозу. В связи с увеличением риска инфекционных осложнений при истощении пула В-лимфоцитов следует тщательно наблюдать за пациентом и рассмотреть необходимость проведения развернутого общего анализа крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальных исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось.

Риск взаимодействия с одновременно применяемыми препаратами нельзя полностью исключить.

Особые указания

В медицинской документации пациента следует указывать торговое название препарата (Газива®). Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом. Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Газива®.

Инфузионные реакции

Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными реакциями у пациентов, получающих препарат Газива®, были инфузионные реакции (ИР), развившиеся преимущественно во время введения первых 1000 мг препарата. Комплекс мер по предупреждению ИР (применение подходящего глюкокортикостероида, перорального анальгетика/антигистаминного препарата, пропуск приема антигипертензивного препарата утром в день первой инфузии, а также поэтапное введение дозы в цикле 1) позволяет снизить частоту ИР за исключени-

ем ИР 3-4 степени. Рекомендуется принимать меры по предупреждению ИР, описанные в разделе «Способ применения и дозы».

Частота и тяжесть инфузионных реакций существенно уменьшались после введения первых 1000 мг препарата Газива®, и при последующих инфузиях ИР у большинства пациентов не развивались.

В основном наблюдались ИР легкой и средней степени тяжести; которые разрешались после замедления или временного прекращения первой инфузии, тем не менее, известно также о тяжелых и жизнеугрожающих ИР, требующих симптоматической терапии. ИР могут клинически не отличаться от IgE-опосредованных аллергических реакций (например, анафилаксии). У пациентов с высокой опухолевой нагрузкой (например, с высоким содержанием лимфоцитов в периферической крови при ХЛЛ (>25x10^9/л)) риск развития тяжелых ИР повышен. Меры по профилактике ИР описаны в разделе «Способ применения и дозы».

Если у пациента развивается ИР, следует скорректировать скорость инфузии в зависимости от степени тяжести наблюдаемой реакции.

При развитии ИР 4 степени следует прервать инфузию и полностью прекратить терапию.

При развитии ИР 3 степени следует временно приостановить инфузию и провести медикаментозную терапию, необходимую для устранения симптомов.

При развитии ИР 1-2 степени следует замедлить инфузию и провести необходимую симптоматическую терапию.

После разрешения симптомов ИР инфузию можно возобновить (за исключением случаев ИР 4 степени) со скоростью в два раза ниже, чем скорость, при которой развились ИР. Если у пациента не наблюдается повторения того же самого нежелательного явления той же самой степени тяжести, можно повышать скорость инфузии с тем же шагом и интервалом, которые рекомендованы в таблице 2. Если скорость возобновленной инфузии переносится плохо, необходимо следовать рекомендациям по скорости инфузии для цикла 1, день 1 и день 2.

Терапию препаратом Газива® следует полностью прекратить, в случае развития:

- жизнеугрожающих острых респираторных симптомов;
- ИР 4 степени (угрожающих жизни);
- повторной (продолжающейся/рецидивирующей) ИР 3 степени.

Пациенты с сопутствующими заболеваниями сердца или легких должны находиться под тщательным наблюдением во время инфузии и после нее. Во время инфузии препарата Газива® возможно понижение артериального давления. В связи с этим следует рассмотреть возможность приостановки лечения антигипертензивными препаратами в течение 12

часов перед каждой инфузией, на протяжении каждой инфузии и в продолжение 1 часа после введения препарата. Необходимо оценить пользу и возможный риск остановки приема антигипертензивных препаратов у пациентов с высоким риском развития гипертонического криза.

Реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия

На фоне терапии препаратом Газива® возможно развитие анафилаксии. Возможны затруднения при дифференциальной диагностике реакции гиперчувствительности или инфузионной реакции.

Если во время инфузии подозревается развитие реакции гиперчувствительности (развитие симптомов происходит, как правило, при последующих введениях, очень редко симптомы развиваются во время первой инфузии), введение должно быть прекращено и терапию препаратом Газива® следует отменить.

Пациентам с установленной IgE-опосредованной гиперчувствительностью к препарату Газива® противопоказана терапия данным препаратом.

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

Наблюдались случаи синдрома лизиса опухоли (СЛО). Пациентам из группы риска развития СЛО (больные с высокой опухолевой нагрузкой или высоким содержанием лимфоцитов в периферической крови) необходимо провести профилактику СЛО, включающую назначение гипоурикемических препаратов (аллопуринола) и гидратацию, за 12-24 часа до начала инфузии, как указано в разделе «Способ применения и дозы». При развитии СЛО необходимо тщательное наблюдение за функцией почек и водно-электролитным балансом с последующей коррекцией электролитных нарушений, а также проведением поддерживающих лечебных мероприятий, включая, если требуется, диализ.

Нейтропения

Наблюдались случаи серьезной и жизнеугрожающей нейтропении, включая фебрильную нейтропению. При развитии нейтропении пациенты нуждаются в тщательном наблюдении и проведении регулярного лабораторного обследования до полного разрешения симптомов. При необходимости следует провести терапию в соответствии с локально принятой практикой и рассмотреть необходимость применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. При любом проявлении сопутствующей инфекции необходимо назначить соответствующее лечение. Сообщалось о случаях нейтропении с поздней манифестацией (возникновение не раньше чем через 28 дней после окончания лечения) и длительной нейтропении продолжительностью более 28 дней после окончания или отмены терапии.

Тромбоцитопения

Наблюдались случаи серьезной и жизнеугрожающей тромбоцитопении, в том числе случаи острой тромбоцитопении, которые развивались в течение 24 часов после инфузии. В 1-м цикле терапии наблюдались случаи кровотечений с летальным исходом. Взаимосвязь между равзитием кровотечений и тромбоцитопенией не установлена.
В ходе лечения пациенты нуждаются в тщательном наблюдении на предмет развития тромбоцитопении, особенно в 1-м цикле. При выявлении тромбоцитопении необходимо регулярное проведение лабораторного обследования до тех пор, пока реакция не разрешится. В серьезных или жизнеугрожающих случаях следует рассмотреть возможность отложить введение препарата Газива®. Решение о проведении гемотрансфузии (трансфузии тромбоцитов) принимает лечащий врач в соответствии с практикой, установленной в лечебном учреждении. Необходимо принимать во внимание прием сопутствующих препаратов, способных усугубить тромбоцитопению, таких как ингибиторы агрегации тромбоцитов и антикоагулянты, особенно в 1-м цикле терапии.

Прогрессирование сопутствующих заболеваний сердца

При наличии у пациентов сопутствующих заболеваний сердца возможно развивитие аритмий (в частности, фибрилляции предсердий и тахиаритмии), стенокардии, острого коронарного синдрома, инфакрта миокарда и сердечной недостаточности. Данные явления могут развиться во время инфузионных реакций и иметь летальный исход. Пациенты с заболеваниями сердца в анамнезе нуждаются в тщательном наблюдении. Кроме того, у таких пациентов следует соблюдать осторожность при проведении гидратации, избегая образования избытка жидкости в организме.

Инфекции

Препарат Газива® не следует применять при наличии у пациента инфекции в активной стадии. Следует соблюдать осторожность при принятии решения о назначении препарата Газива® пациентам с периодически рецидивирующими и хроническими инфекциями в анамнезе. Возможно развитие серьезных бактериальных и грибковых инфекций, а также развитие или реактивация вирусных инфекций во время терапии и после ее окончания. Сообщалось о летальных случаях инфекционных заболеваний.

Реактивация вируса гепатита В

На фоне применения анти CD-20 препаратов возможна реактивация вируса гепатита В, в некоторых случаях сопровождающаяся фульминантным гепатитом, печеночной недостаточностью, возможен летальный исход.

Перед назначением препарата Газива® всем пациентам следует пройти скрининг на вирус гепатита В, включая определение HBsAg – статуса, HBcAb – статуса, а также дополнительных маркеров согласно установленной местной практике. Препарат Газива®

не следует применять пациентам с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед назначением препарата Газива®. В отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

При развитии новых неврологических симптомов или изменении уже имеющихся необходимо провести диагностику для исключения ПМЛ. Симптомы ПМЛ не являются специфическими и могут варьировать в зависимости от локализации повреждения. Часто наблюдаются моторные симптомы, ассоциированные с пирамидными нарушениями (в частности, мышечная слабость, паралич, нарушения чувствительности), мозжечковые нарушения и дефекты поля зрения, аномалии чуствительности. Возможны нарушения высших корковых функций, таких как афазия или визуально-пространственная дезориентация. Диагностика ПМЛ может включать консультацию врача-невролога, проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ) и люмбарную пункцию для анализа спинно-мозговой жидкости на содержание ДНК JC-вируса. Терапию препаратом Газива® необходимо остановить на время проведения обследования и полностью ее прекратить, если диагноз ПМЛ подвтержден. Также следует рассмотреть возможность приостановки или снижения интенсивности сопутствующей иммуносупрессивной или химиотерапии. Для лечения ПМЛ пациент должен быть направлен к врачу-неврологу.

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми или аттенуированными противовирусными вакцинами после окончания терапии препаратом Газива® не изучалась, вакцинация живыми противовирусными вакцинами во время терапии и до момента восстановления пула В-клеток не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с ХЛЛ и нарушением функции почек средней степени тяжести (КК <50 мл/мин), получающих лечение препаратом Газива® в комбинации с хлорамбуцилом, частота развития серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений с летальным исходом может быть выше по сравнению с пациентами с КК ≥50 мл/мин.

Различия в эффективности между пациентами с КК <50 мл/мин и пациентами с КК ≥50 мл/мин отсутствуют.

Пациенты пожилого и старческого возраста

У пациентов с ХЛЛ в возрасте ≥75 лет, получающих терапию препаратом Газива® в комбинации с хлорамбуцилом, частота развития серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений с летальным исходом может быть выше по сравнению с пациентами моложе 75 лет. Различия в эффективности терапии между пациентами в возрасте ≥75 лет и пациентами моложе 75 лет отсутствуют.

Беременность и период грудного вскармливания

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Газива® и в течение 12 месяцев после окончания терапии. Новорожденным, чьи матери получали препарат Газива® во время беременности, нельзя проводить вакцинацию живыми вакцинами до тех пор, пока число В-клеток у них не восстановится до нормы.

Обинутузумаб проникает в молоко животных. Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и, как минимум, в течение 12 месяцев после введения последней дозы препарата Газива®.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата Газива® в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с требованиями лечебного учреждения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияние препарата Газива® на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не изучалось. При развитии инфузионных реакций и других нежелательных реакций рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами до полного разрешения симптомов.

Форма выпуска и упаковка

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1000 мг/40 мл

По 1000 мг/40 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8°С в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

Н.Н. Назарова

Руководитель отдела регистрации, безопасности и обеспечения качества ЛС Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария