МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ГАЗИВА®

МИНЗДРАВ РОССИИ
24 06 22
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер

ЛП-002867

Торговое наименование

Газива®

Международное непатентованное или группировочное наименование

Обинутузумаб

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

Противоопухолевые средства, 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). Применение обинутузумаба приводит к значительному угнетению В-клеток и противоопухолевой эффективности. 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 и АЗКФ 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.

В опорном клиническом исследовании у пациентов с индолентной неходжкинской лимфомой у 97% оцениваемых пациентов, получающих препарат Газива®, отмечалось истощение пула В-клеток в конце терапии, а у 97% пациентов истощение сохранялось

более 6 месяцев после введения последней дозы. Восстановление числа В-клеток наблюдалось в течение 12-18 месяцев у 11% оцениваемых пациентов.

Иммуногенность

Тестирование на наличие антител к лекарственному препарату (антитерапевтических антител, АТА) проводилось в различных временных точках у пациентов с ХЛЛ. 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.

У пациентов с индолентной неходжкинской лимфомой не отмечалось образования НАНА (антител человека к антителам человеческого происхождения – Human Anti-Human Antibody) по сравнению с исходным уровнем. У 0.2% пациентов с ранее нелеченной фолликулярной лимфомой развивались НАНА на момент завершения индукции. Несмотря на то, что клиническая значимость НАНА неизвестна, потенциальная взаимосвязь между развитием НАНА и клиническим течением заболевания не может быть исключена.

Результаты анализа иммуногенности в значительной степени зависят от различных факторов, таких как чувствительность и специфичность анализа, методология проведения анализа, чувствительность анализа к концентрации препарата Газива®/антител в сыворотке крови, манипуляции с забранными образцами, время забора образцов, сопутствующие препараты и характер 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 465.7 мкг/мл, а значение площади под кривой «концентрация-время» за период дозирования $AUC_{(\tau)}$ составило 8961 мкг*д/мл и у пациентов с индолентной неходжкинской лимфомой (иНХЛ) – 539.3 мкг/мл и 10956 мкг*д/мл, соответственно.

Распределение

После внутривенного введения объем распределения в центральной камере (Vc) составляет 2.72 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 обинутузумаба не проводилось. Как и другие антитела, обинутузумаб преимущественно подвергается катаболизму.

Выведение

Клиренс обинутузумаба у пациентов с ХЛЛ составлял примерно 0.11 л/день и у пациентов с иНХЛ примерно 0.08 л/день с медианой периода полувыведения $t_{1/2}$ 26.4 дня при ХЛЛ и 36.8 дня для иНХЛ.

Выведение обинутузумаба характеризуется как линейным клиренсом, так и нелинейным клиренсом. В начальном периоде лечения зависящий от времени 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 18% и 19%, соответственно. Тем не менее, отличия в экспозиции обинутузумаба у мужчин и у женщин незначительны (при ХЛЛ медианы AUC и C_{max} в 6 цикле составили 11282 мкг*д/мл и 578.9 мкг/мл у женщин и 8451 мкг*д/мл и 432.5 мкг/мл у мужчин, соответственно; при иНХЛ медианы AUC и C_{max} составили 13172 мкг*д/мл и 635.7 мкг/мл у женщин и 9769 мкг*д/мл и 481.3 мкг/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 нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина (КК) 50-89 мл/мин) и средней (КК 30-49 мл/мин) степени тяжести схожи с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥90 мл/мин). Данные по фармакокинетике у пациентов с нарушением функции почек

тяжелой степени (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

Хронический лимфолейкоз

В комбинации с хлорамбуцилом у взрослых пациентов с ранее нелеченным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и с сопутствующими заболеваниями, при которых невозможно проведение терапии на основе флударабина в полной дозе.

Фолликулярная лимфома

В комбинации с химиотерапией с последующей поддерживающей монотерапией препаратом Газива® (при достижении, как минимум, частичной ремиссии) у взрослых пациентов с ранее нелеченной распространенной фолликулярной лимфомой (ФЛ) (стадия II с любыми нодальными или экстранодальными вовлечениями ≥7 см в диаметре, стадия III или IV).

В комбинации с бендамустином и последующей поддерживающей монотерапией препаратом Газива® у взрослых пациентов с ФЛ, не ответивших на лечение ритуксимабом или на лечение по содержащей ритуксимаб схеме, или у которых развилось прогрессирование заболевания во время или в течение 6 месяцев после такого лечения.

Противопоказания

Гиперчувствительность к обинутузумабу и к другим компонентам препарата.

Детский 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.

Нарушения функции почек тяжелой степени при хроническом лимфолейкозе (КК <30 мл/мин) и при фолликулярной лимфоме (КК <40 мл/мин) (эффективность и безопасность применения не установлены).

Нарушения функции печени (эффективность и безопасность применения не установлены).

Вакцинация живыми вирусными вакцинами.

С осторожностью

Хронические и рецидивирующие инфекции в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность и период грудного вскармливания

Необходимо рассмотреть отсрочку проведения вакцинации живыми вакцинами у младенцев, чьи матери получали препарат Газива® во время беременности, 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 18 месяцев после введения последней дозы препарата Газива®.

Контрацепция

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Газива® и в течение 18 месяцев после окончания терапии.

Способ применения и дозы

Препарат Газива® должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом.

Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

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.

Следует использовать стерильную иглу и шприц для приготовления раствора для инфузий препарата Газива®.

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 после разведения 0.9% раствором натрия хлорида 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.

Премедикация и профилактика синдрома лизиса опухоли (СЛО)

Пациентам с высокой опухолевой нагрузкой и/или высоким содержанием циркулирующих лимфоцитов (>25x10^9/л) и/или нарушением функции почек (КК <70 мл/мин) требуется профилактика СЛО, поскольку они находятся в группе риска развития СЛО. Профилактика включает адекватную гидратацию и назначение гипоурикемических препаратов (например, аллопуринола или других альтернативных препаратов) перед инфузией препарата Газива® в соответствии со стандартной практикой. В случае если состояние пациента по-прежнему соответствует критериям СЛО, перед каждой последующей инфузией также необходимо проводить профилактику СЛО.

Премедикация и профилактика инфузионных реакций

Информация о проведении премедикации для снижения риска развития инфузионных реакций приведена в Таблице 1. Премедикация глюкокортикостероидами рекомендована для пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ) и обязательна для пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) при первой инфузии. Премедикацию при последующих инфузиях и другие виды премедикации следует проводить как описано ниже.

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 ХЛЛ День 1, 2 ФЛ День 1	Все пациенты	Глюкокортикостероид, внутривенно (в/в)[1, 2]	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива®
		Анальгетик/ антипиретик, перорально (п/о)[3]	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®

		Антигистаминный препарат[4]	
Все последующие инфузии ХЛЛ и ФЛ	Пациенты без ИР при предшествующей инфузии	Анальгетик/ антипиретик, перорально (п/о)[3]	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®
	Пациенты с ИР (1 или 2 степени) при предшествующей инфузии	Анальгетик/ антипиретик, перорально (п/о)[3]	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®
		Антигистаминный препарат[4]	
	Пациенты с ИР 3 степени при предшествующей инфузии ИЛИ пациенты с числом лимфоцитов >25x10^9/л перед проведением инфузии	Глюкокортикостероид, внутривенно (в/в)[1]	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива®
		Анальгетик/ антипиретик, перорально (п/о)[3]	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®
		Антигистаминный препарат[4]	

[1] 100 мг преднизона/преднизолона или 20 мг дексаметазона или 80 мг метилпреднизолона. Не следует применять гидрокортизон, так как он не является эффективным для предотвращения ИР.

[2] Профилактическое внутривенное введение глюкокортикостероида не требуется в том случае, если препарат Газива® вводится в один день с комплексной химиотерапией, уже содержащей глюкокортикостероид. В таком случае необходимо принять глюкокортикостероид перорально как минимум за 60 минут до введения препарата Газива®.

[3] например, 1000 мг ацетаминофена/парацетамола.

[4] например, 50 мг дифенгидрамина.

Стандартный режим дозирования

Хронический лимфолейкоз (в комбинации с хлорамбуцилом)

Цикл 1

Рекомендуемая доза препарата Газива® составляет 1000 мг в/в в течение дня 1 и 2, далее в день 8 и день 15 1-го 28-дневного цикла, как указано в Таблице 2.

Для введения первой дозы препарата Газива® необходимо подготовить два инфузионных пакета, содержащих 100 мг препарата для первой инфузии и 900 мг для второй инфузии. В том случае, если при введении 100 мг препарата Газива® не потребуется снизить скорость или прервать введение препарата, то 900 мг препарата Газива® можно вводить в тот же день (без приостановки лечения) при условии, что в течение всей инфузии имеются соответствующие условия, необходимое время для проведения инфузии и медицинское наблюдение. Если введение 100 мг препарата пришлось прервать или изменить скорость, вводить 900 мг в тот же день нельзя (см. Таблицу 2).

Циклы 2-6

Рекомендуемая доза препарата Газива® составляет 1000 мг с введением в день 1 каждого 28-дневного цикла лечения, как указано в Таблице 2.

Таблица 2. Введение препарата Газива® при ХЛЛ.

День цикла терапии		**Доза препарата Газива®**	**Скорость инфузии** (рекомендации по купированию инфузионных реакций, возникающих во время введения, указаны в Таблице 4)
Цикл 1	День 1	100 мг	25 мг/ч в течение 4 часов. Не увеличивать скорость инфузии.
	День 2 или День 1 (продолжение)	900 мг	Если во время предыдущей инфузии инфузионных реакций не возникло, скорость инфузии составляет 50 мг/ч. Скорость инфузии можно постепенно увеличивать с шагом 50 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч. Если во время предыдущей инфузии развилась ИР, начальная скорость инфузии должна составлять 25 мг/ч. Скорость инфузии можно постепенно увеличивать с шагом не более 50 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.
	День 8	1000 мг	Если во время предыдущей инфузии (конечная скорость инфузии ≥100 мг/ч) инфузионных реакций не возникло,
	День 15	1000 мг	
Циклы 2-6	День 1	1000 мг	

			начальная скорость инфузии может быть 100 мг/ч и затем постепенно увеличиваться с шагом 100 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч. Если во время предыдущей инфузии развилась ИР, скорость инфузии должна составлять 50 мг/ч. Скорость инфузии можно постепенно увеличивать с шагом 50 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.

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).

Пропуск дозы (ХЛЛ)

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

Фолликулярная лимфома

Рекомендуемая доза препарата Газива® составляет 1000 мг внутривенно как указано в Таблице 3.

Ранее нелеченная фолликулярная лимфома

- 6 28-дневных циклов в комбинации с бендамустином

или

- 6 21-дневных циклов в комбинации с CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон), затем 2 дополнительных цикла препарата Газива® в монотерапии

или

- 8 21-дневных циклов в комбинации с CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон).

Пациенты с ранее нелеченной ФЛ, ответившие на терапию препаратом Газива® в комбинации с химиотерапией с достижением полного или частичного ответа, должны продолжать поддерживающую терапию препаратом Газива® в виде монотерапии в дозе 1000 мг один раз в 2 месяца не более 2 лет. При прогрессировании заболевания терапию препаратом Газива® следует прекратить.

Рефрактерная/рецидивирующая фолликулярная лимфома

Пациентам с фолликулярной лимфомой, не ответившим на ритуксимаб-содержащую терапию или имевшим прогрессирование заболевания во время/после такой терапии, следует вводить препарат Газива® в комбинации с бендамустином в течение 6-ти 28-дневных циклов.

Пациенты с рефрактерной/рецидивирующей ФЛ, которые достигли полного или частичного ответа, или пациенты со стабильным заболеванием должны продолжать поддерживающую терапию препаратом Газива® в виде монотерапии в дозе 1000 мг один раз в 2 месяца не более 2 лет. При прогрессировании заболевания терапию препаратом Газива® следует прекратить.

Препарат Газива® следует вводить со стандартной скоростью инфузии в цикле 1 (см. Таблицу 3). Пациентам, у которых не возникает инфузионных реакций ≥3 степени тяжести во время цикла 1, препарат Газива® может вводиться в виде короткой (приблизительно 90 минут) инфузии, начиная с цикла 2 и далее (см. Таблицу 4).

Таблица 3. Введение препарата Газива® при ФЛ.

День цикла терапии		**Доза препарата Газива®**	**Скорость инфузии** (рекомендации по купированию инфузионных реакций, возникающих во время введения, указаны в Таблице 5)
Цикл 1	День 1	1000 мг	50 мг/ч. Скорость инфузии может быть постепенно увеличена с шагом 50 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.
	День 8	1000 мг	Если во время предыдущей инфузии (конечная скорость инфузии ≥100 мг/ч) инфузионных реакций не возникло или развилась ИР 1-ой степени тяжести, начальная скорость инфузии может быть 100 мг/ч и затем постепенно увеличиваться с шагом 100 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч. Если во время предыдущей инфузии развилась ИР ≥2 степени тяжести,
	День 15	1000 мг	
Циклы 2-6 или 2-8	День 1	1000 мг	
Поддерживающая терапия	1 раз в 2 мес, не более 2 лет или до прогрессирования заболевания	1000 мг	

			скорость инфузии должна составлять 50 мг/ч. Скорость инфузии может быть постепенно увеличена с шагом 50 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.

Таблица 4. Введение препарата Газива® короткими инфузиями при ФЛ.

День цикла терапии		**Доза препарата Газива®**	**Скорость инфузии** (рекомендации по купированию инфузионных реакций, возникающих во время введения, указаны в Таблице 5)
Циклы 2-6 или 2-8	День 1	1000 мг	Если во время цикла 1 не возникло ИР ≥3 степени тяжести: 100 мг/час в течение 30 минут, затем 900 мг/час в течение приблизительно 60 минут. Если во время предыдущей короткой инфузии развилась ИР 1-2 степени тяжести с продолжающимися симптомами или ИР 3 степени тяжести, то необходимо вводить препарат Газива® со стандартной скоростью (см. Таблицу 3).
Поддерживающая терапия	1 раз в 2 мес., не более 2 лет или до прогрессирования заболевания	1000 мг	

Режим дозирования бендамустина при рефрактерной/рецидивирующей и ранее нелеченной фолликулярной лимфоме

Применение препарата Газива® в комбинации с бендамустином изучено для режима дозирования бендамустина 90 мг/м^2/сут внутривенно в дни 1 и 2 всех циклов терапии (циклы 1-6).

Режим дозирования циклофосфамида, винкристина, доксорубицина и преднизолона при ранее нелеченной фолликулярной лимфоме

Необходимо следовать рекомендациям по дозированию циклофосфамида, винкристина, доксорубицина и преднизолона (стандартные схемы CHOP и CVP), представленным в

одобренных инструкциях по медицинскому применению данных препаратов и в специальной литературе.

Пропуск дозы (ФЛ)

При пропуске запланированной дозы препарата Газива® необходимо ввести препарат как можно раньше; не следует ждать следующего запланированного введения или исключать пропущенную дозу.

Если проявления токсичности развиваются перед днем 8 или днем 15 цикла 1 и возникает необходимость отложить введение, необходимо дождаться разрешения симптомов и после этого ввести соответствующую дозу. В таких случаях с учетом возникшей задержки должны быть перенесены все последующие визиты и начало цикла 2.

Во время поддерживающей терапии для введения последующих доз следует придерживаться изначального графика введения препарата.

Коррекция дозы (все показания)

Изменение дозы препарата Газива® не рекомендуется.

Рекомендации по изменению режима дозирования при возникновении симптоматических нежелательных явлений (включая инфузионные реакции) представлены в Таблице 5 и в разделе «Особые указания».

Таблица 5. Рекомендации по коррекции скорости инфузии при развитии инфузионных реакций (также смотри раздел «Особые указания»).

4 степень (жизнеугрожающие ИР)	Остановить инфузию и полностью прекратить терапию.
3 степень (тяжелые ИР)	• Временно прекратить инфузию и провести симптоматическую терапию. – При развитии ИР 3 степени при стандартной скорости инфузии после разрешения симптомов возобновить инфузию со скоростью в два раза ниже, чем скорость предыдущей инфузии (скорость, с которой вводился препарат в то время, когда развились ИР). В дальнейшем при отсутствии каких-либо симптомов ИР скорость инфузии можно повышать с шагом и интервалом, рекомендованными в Таблицах 2 и 3.

	– При развитии ИР 3 степени у пациентов с ФЛ при короткой инфузии после разрешения симптомов возобновить инфузию со скоростью в два раза ниже, чем скорость предыдущей инфузии (скорость, с которой вводился препарат в то время, когда развились ИР) и не более чем 400 мг/ч. Если инфузия завершается без повторного развития ИР 3 степени, то следующую инфузию необходимо проводить со стандартной скоростью. – В первом цикле терапии для пациентов с ХЛЛ, получающих первую дозу препарата Газива®, разделенную на два дня, в день 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 инфузию следует остановить и полностью прекратить терапию.
1-2 степень (ИР легкой и средней степени тяжести)	• Снизить скорость инфузии и провести симптоматическую терапию. • После разрешения симптомов продолжить инфузию. • Если у пациента отсутствуют симптомы ИР, скорость инфузии можно повышать с шагом и интервалом, рекомендованными в Таблицах 2, 3 и 4. – В первом цикле терапии для пациентов с ХЛЛ, получающих первую дозу препарата Газива®, разделенную на два дня, в день 1 скорость инфузии может быть повышена через час после разрешения симптомов ИР, но не более чем до 25 мг/час.

Особые указания по дозированию

Пожилой и старческий возраст

Коррекции дозы у пациентов пожилого и старческого возраста (≥65 лет) 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 легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) ≥30 мл/мин) не требуется.

Эффективность и безопасность препарата Газива® у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени 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® в первом цикле терапии ХЛЛ рекомендуется использовать 2 инфузионных пакета из ПВХ или полиолефина (не-ПВХ) 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 6).

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, содержащие стерильный апирогенный 0.9% раствор натрия хлорида. Промаркировать каждый инфузионный пакет.

Таблица 6.

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 терапии ХЛЛ и во все циклы терапии фолликулярной лимфомы

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

Профиль безопасности препарата Газива® основан на данных клинического изучения препарата у пациентов с различными гематологическими заболеваниями (включая ХЛЛ и индолентную НХЛ; всего около 4900 пациентов). Преимущественно препарат применялся в комбинации с режимами химиотерапии (CHOP, CVP, хлорамбуцил или бендамустин).

Наиболее серьезными нежелательными реакциями (НР) являлись:

- Инфузионные реакции, наиболее часто встречавшиеся у пациентов с ХЛЛ (см раздел «Особые указания»);
- Синдром лизиса опухоли, наиболее часто встречавшийся у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой и/или высоким содержанием лимфоцитов в периферической крови и/или нарушением функции почек (см раздел «Особые указания»);
- Тромбоцитопения, в некоторых случаях имевшая летальный исход в Цикле 1 (см раздел «Особые указания»).

Наиболее часто встречающимися нежелательным реакциями у пациентов независимо от заболевания были инфузионные реакции, нейтропения, диарея, запор и кашель.

В перечне ниже представлены нежелательные реакции, связанные с применением препарата Газива® в комбинации с различными режимами химиотерапии и по различным показаниям. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100 и <1/10) и нечастые (≥1/1000 и <1/100). НР отнесены к той или иной категории на основании наиболее высокой частоты (различие ≥2% по сравнению с соответствующей группой сравнения), которая наблюдалась в любом из основных клинических исследований препарата Газива®.

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

В каждой категории нежелательные реакции указаны в порядке убывания частоты.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: очень часто – инфузионные реакции[§].

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

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – инфекции верхних дыхательных путей, синусит, инфекции мочевыводящих путей, опоясывающий лишай *(Herpes Zoster)*, пневмония, назофарингит; часто – ринит, герпес слизистой оболочки полости рта, грипп, легочная инфекция, фарингит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – утомляемость, повышение температуры тела, астения; часто – боль в груди.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель; часто – боль в ротоглотке, заложенность носа, ринорея.

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

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

Нарушения психики: очень часто – бессонница; часто – тревожность, депрессия.

Нарушения со стороны мочевыделительной системы: часто – недержание мочи, дизурия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – повышение артериального давления.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: часто – снижение числа нейтрофилов, увеличение массы тела, снижение числа лейкоцитов.

Нарушения со стороны сердца: часто – фибрилляция предсердий.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – запор, диарея; часто – диспепсия, геморрой.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция, зуд; часто – экзема.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль.

[§] Определяется как любое связанное с терапией нежелательное явление, возникшее во время или в течение 24 часов после инфузии.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

Наиболее часто (≥5%) наблюдались следующие симптомы инфузионных реакций (ИР): тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, утомляемость, озноб, повышение

температуры тела, понижение артериального давления, «приливы», повышение артериального давления, тахикардия, одышка и дискомфорт в области грудной клетки. Кроме того, сообщалось о симптомах ИР со стороны дыхательной системы, таких как бронхоспазм, раздражение горла и гортани, хрипы, отек гортани и со стороны сердца: фибрилляция предсердий.

Хронический лимфолейкоз

Частота инфузионных реакций составляет 65% при введении первой дозы (1000 мг). У 20% пациентов наблюдались ИР 3-4 степени тяжести. 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®. При последующих введениях ИР 3-5 степени не наблюдалось.

Комплекс мер по предупреждению ИР (см. раздел «Способ применения и дозы») позволяет снизить частоту ИР за исключением ИР 3-4 степени тяжести.

Неходжкинская лимфома

В цикле 1 общая частота возникновения ИР была выше у пациентов, получавших препарат Газива® в комбинации с химиотерапией, по сравнению с пациентами из соответствующих групп сравнения. У пациентов, получавших препарат Газива® в комбинации с химиотерапией, частота возникновения ИР была самой высокой в день 1, постепенно снижалась при последующих инфузиях и продолжала снижаться во время поддерживающей монотерапии препаратом Газива®.

В целом у 4% пациентов развились ИР, послужившие причиной прекращения лечения препаратом Газива®.

В клиническом исследовании, разработанном для изучения профиля безопасности коротких (приблизительно 90 минут) инфузий после цикла 1 у пациентов с ранее нелеченной ФЛ, частота, тяжесть и типы симптомов ИР были аналогичны тем, что наблюдались у пациентов, получавших инфузии со стандартной скоростью введения.

Нейтропения и инфекции

Хронический лимфолейкоз

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%).

Неходжкинская лимфома

Нейтропения возникала чаще у пациентов, получавших лечение препаратом Газива® в комбинации с химиотерапией, по сравнению с пациентами из контрольных популяций, а риск ее развития был повышен в периоде индукции.

Частоты длительной нейтропении и нейтропении с поздним началом при лечении препаратом Газива® и химиотерапией составляли соответственно 3% и 7%.

Частота возникновения инфекций составляла 78% при лечении препаратом Газива® в комбинации с химиотерапией (явления 3-5 степени тяжести отмечались у 22%, и летальные исходы зарегистрированы у 3% пациентов).

Среди пациентов, получивших профилактическое лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, инфекции 3-5 степени тяжести встречались реже.

Тромбоцитопения и кровотечения

Хронический лимфолейкоз

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.

Неходжкинская лимфома

Тромбоцитопения возникала с повышенной частотой в цикле 1 при лечении препаратом Газива® в комбинации с химиотерапией. Тромбоцитопения, развивающаяся в течение инфузии или не позднее 24 ч после инфузии (острая тромбоцитопения), чаще наблюдалась у пациентов, получавших терапию препаратом Газива® в комбинации с химиотерапией, чем у пациентов из групп сравнения. Частота нежелательных явлений кровотечений была схожей во всех группах лечения. Частота кровотечений всех степеней тяжести и кровотечений 3-5 степени тяжести составила 12% и 4%, соответственно. Частота случаев кровотечений с летальным исходом составила менее 1%, при этом в цикле 1 таких явлений не возникало.

Нарушения коагуляции, включая синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)

Сообщалось о случаях развития ДВС-синдрома у пациентов с фолликулярной лимфомой и хроническим лимфолейкозом, получавших терапию препаратом Газива®. В некоторых

случаях явления были связаны с ИР и/или СЛО. Специфичных исходных факторов риска развития ДВС-синдрома выявлено не было. Сообщалось о 3 пациентах, у которых развился ДВС-синдром (у одного пациента – серьезное явление, у 2 – несерьезное) среди 1135 пациентов, получавших терапию препаратом Газива® в трех крупнейших контролируемых исследованиях терапии фолликулярной лимфомы и хронического лимфолейкоза, спонсированных компанией. Все явления были отмечены в группе терапии обинутузумабом, в группах сравнения ни одного явления зарегистрировано не было. Все явления произошли в течение 1-2 дней после первой инфузии. Все пациенты продолжили лечение (см. раздел «Особые указания»).

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия зарегистрирована у пациентов, получавших препарат Газива®.

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.

Перфорация органов желудочно-кишечного тракта

Сообщалось о случаях перфорации органов желудочно-кишечного тракта у пациентов, получающих препарат Газива®, преимущественно по поводу неходжкинской лимфомы.

Поддерживающая терапия у пациентов с индолентной НХЛ

У пациентов с рефрактерной/рецидивирующей иНХЛ во время поддерживающей монотерапии препаратом Газива®, проводимой после индукционной терапии препаратом Газива® в комбинации с бендамустином, самыми частыми нежелательными реакциями были кашель (20.3%), нейтропения (12.7%), инфекции верхних дыхательных путей (12.0%), диарея (10.1%), бронхит (9.5%), синусит (9.5%), тошнота (8.9%), утомляемость (8.9%), инфузионные реакции (8.2%), инфекция мочевыводящих путей (7.0%), назофарингит (7.0%), повышение температуры тела (7.0%), артралгия (6.3%), рвота (5.7%), сыпь (5.7%), пневмония (5.1%), одышка (5.1%) и боли в конечностях (5.1%). Самыми частыми нежелательными реакциями 3-5 степени тяжести были нейтропения (10.8%), фебрильная нейтропения (1.9%) и анемия, тромбоцитопения, пневмония, сепсис, инфекция верхних дыхательных путей и инфекция мочевыводящих путей (все с частотой 1.3%).

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.

Однако были проведены ограниченные подисследования межлекарственного взаимодействия препарата Газива® с бендамустином, препаратами схемы CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон), препаратами схемы FC (флударабин, циклофосфамид) и хлорамбуцилом. Совместное введение препарата Газива® не оказывало влияния на фармакокинетику бендамустина, FC или отдельных компонентов схемы CHOP; кроме того отсутствовало заметное влияние бендамустина, FC, хлорамбуцила или CHOP на фармакокинетику препарата Газива®. Риск взаимодействия с одновременно применяемыми препаратами нельзя полностью исключить.

Особые указания

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

Терапия препаратом Газива® должна назначаться онкологом или гематологом. Введение препарата проводится при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи. Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии.

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) у пациентов с ХЛЛ позволяет снизить частоту ИР за исключением 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, не зависимо от показаний, 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 и/или с высоким содержанием циркулирующих лимфоцитов при ХЛЛ (>25x10^9/л) риск развития тяжелых ИР может быть повышен. Меры по профилактике ИР описаны в разделе «Способ применения и дозы». Меры по купированию инфузионных реакций с учетом их степени тяжести описаны в разделе «Способ применения и дозы», Таблица 5.

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

На фоне терапии препаратом Газива® отмечались случаи реакций гиперчувствительности с немедленным (анафилаксия) и замедленным (сывороточная болезнь) развитием.
Если во время или после 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 и не возобновлять в дальнейшем.
Пациентам с установленной гиперчувствительностью к препарату Газива® противопоказана терапия данным препаратом. Возможны затруднения при дифференциальной диагностике реакции гиперчувствительности и инфузионной реакции.

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

Наблюдались случаи синдрома лизиса опухоли (СЛО). Пациентам из группы риска развития СЛО (больные с высокой опухолевой нагрузкой и/или с высоким содержанием циркулирующих лимфоцитов (>25x10^9/л) и/или нарушением функции почек (КК <70 мл/мин)) необходимо провести профилактику СЛО. Профилактика должна включать адекватную гидратацию и назначение гипоурикемических препаратов (например, аллопуринола или других альтернативных препаратов) до начала инфузии, как указано в разделе «Способ применения и дозы». Пациенты из группы риска развития СЛО должны находиться под тщательным наблюдением в первые дни терапии, при этом особое внимание следует уделять контролю функции почек, концентрации калия и мочевой кислоты. Дополнительные мероприятия должны проводиться в соответствии со стандартной практикой. 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 тяжелой 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. Возможно развитие 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 тяжелой 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. Четкая взаимосвязь между развитием 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 тяжелых 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 любых сопутствующих препаратов, способных усугубить тромбоцитопению, таких как ингибиторы агрегации тромбоцитов и антикоагулянты, особенно в 1-м цикле терапии.

Нарушения коагуляции, включая ДВС-синдром

Сообщалось о случаях развития ДВС-синдрома у пациентов с фолликулярной лимфомой и хроническим лимфолейкозом, получавших терапию препаратом Газива®. В большинстве случаев явления включали субклинические (бессимптомные) изменения лабораторных показателей тромбоцитов и коагулограммы после первой инфузии со спонтанным разрешением, как правило к 8 дню. В некоторых случаях явления были связаны с ИР и/или СЛО. Специфичных исходных факторов риска развития ДВС-синдрома выявлено не было (см. раздел «Побочное действие»).

Прогрессирование сопутствующих заболеваний сердца

У пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца, получавших терапию препаратом Газива®, отмечалось развивитие аритмий (в частности, фибрилляции предсердий и тахиаритмии), стенокардии, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (см. раздел «Побочное действие»). Данные явления могут развиться как часть инфузионных реакций и иметь летальный исход. Таким образом, пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе следует тщательно мониторировать. Кроме того, у таких пациентов следует соблюдать осторожность при проведении гидратации с целью избежать потенциального образования избытка жидкости.

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.

У пациентов с фолликулярной лимфомой зарегистрирована высокая частота развития инфекций на всех этапах клинических исследований, включая периоды последующего наблюдения. При этом наиболее высокая частота инфекций была характерна для периода поддерживающей терапии.

В периоде последующего наблюдения инфекции 3-5 степеней тяжести чаще наблюдались у пациентов, которые на этапе индукции получали препарат Газива® в комбинации с бендамустином.

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)

У пациентов, получавших терапию препаратом Газива®, отмечалась ПМЛ (см. раздел «Побочное действие»). При развитии у пациентов новых неврологических симптомов или изменении уже имеющихся необходимо рассмотреть возможность диагноза ПМЛ. Симптомы ПМЛ не являются специфическими и могут варьировать в зависимости от локализации повреждения в головном мозге. Часто наблюдаются моторные симптомы с пирамидными нарушениями (например, мышечная слабость, паралич и нарушения чувствительности), аномалии чувствительности, мозжечковые нарушения и дефекты поля зрения. Могут развиться некоторые признаки/симптомы, считающиеся «корковыми» (например, афазия или визуально-пространственная дезориентация). Диагностика ПМЛ включает, но не ограничивается консультацией врача-невролога, проведением магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ) и люмбарной пункцией (анализ спинно-мозговой жидкости на содержание ДНК JC-вируса). Терапию препаратом Газива®

необходимо приостановить на время проведения обследования потенциальной ПМЛ и полностью ее прекратить, если диагноз ПМЛ подтвержден. Также следует рассмотреть возможность прекращения или сокращения любой сопутствующей иммуносупрессивной терапии или химиотерапии. Для оценки и 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.

Внутриутробное воздействие препарата Газива® и вакцинация младенцев живыми вирусными вакцинами: в связи с потенциальным истощением пула В-клеток у младенцев, чьи матери получали препарат Газива® во время беременности, вопрос о безопасности и сроках вакцинации живыми вирусными вакцинами следует обсудить с врачом педиатром. Необходимо рассмотреть возможность отсрочки вакцинации живыми вакцинами до тех пор, пока число В-клеток у ребенка не восстановится до нормы.

Пациенты с нарушением функции почек

Хронический лимфолейкоз

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 была выше по сравнению с пациентами с КК ≥50 мл/мин.

Значимых различий в эффективности между пациентами с КК <50 мл/мин и пациентами с КК ≥50 мл/мин не отмечалось.

Применение препарата Газива® у пациентов с КК <30 мл/мин не изучалось.

Неходжкинская лимфома

В ходе изучения препарата Газива® в комбинации с химиотерапией у 7.7% пациентов с рефрактерной/рецидивирующей фолликулярной лимфомой и у 5% с ранее нелеченной фолликулярной лимфомой имелось нарушение функции почек средней степени тяжести (КК <50 мл/мин). У этих пациентов развивалось большее число серьезных нежелательных явлений (НЯ), НЯ, ведущих к отмене терапии (только пациенты с ранее нелеченной фолликулярной лимфомой), и НЯ 3-5 степени тяжести по сравнению с пациентами с КК ≥50 мл/мин.

Применение препарата Газива® у пациентов с КК <40 мл/мин не изучалось.

Пациенты пожилого и старческого возраста

Хронический лимфолейкоз

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 была выше по сравнению с пациентами моложе 75 лет. Различия в эффективности терапии между пациентами в возрасте ≥75 лет и пациентами моложе 75 лет отсутствуют.

Неходжкинская лимфома

При изучении применения препарата Газива® в комбинации с химиотерапией при индолентной неходжкинской лимфоме у пациентов в возрасте 65 лет и старше развивалось большее число серьезных нежелательных явлений (НЯ), НЯ, ведущих к отмене терапии, и НЯ с летальным исходом по сравнению с пациентами моложе 65 лет. Клинически значимые различия в эффективности не наблюдались.

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 симптомов инфузионных реакций рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами до их полного разрешения.

Форма выпуска

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.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

В случае упаковки на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»: с целью контроля первого вскрытия на пачку наклеивают самоклеящиеся стикеры с надписью «контроль вскрытия».

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

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

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают 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

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия

Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Фасовщик (первичная упаковка)

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

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

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия

Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Упаковщик (вторичная/ потребительская упаковка)

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия
Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Выпускающий контроль качества
Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия
Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Организация, принимающая претензии потребителя
Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу:
107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42
тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99
или через форму обратной связи на сайте:
www.roche.ru

В случае производства и упаковки на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» претензии потребителей направлять по адресу:
450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28
тел./факс (347) 272 92 85
www.pharmstd.ru

Н.Н. Назарова
Руководитель отдела регистрации и обеспечения качества ЛС