

▼ Осы дәрілік зат препараттың қауіпсіздігі жөнінде жаңа ақпаратты анықтау үшін қосымша мониторинг құралы болып табылады. Біз денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерінен күмәнді кез келген жағымсыз реакциялар жөнінде мәлімдеп отыруды өтінеміз.

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық**

**Газива**

**Саудалық атауы**

Газива

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Обинутузумаб

**Дәрілік түрі**

Инфузиялық ерітінді дайындауға арналған концентрат, 1000 мг/40 мл

**Құрамы**

Бір құтының ішінде

*белсенді зат:* 1000 мг обинутузумаб,

*қосымша заттар:* L-гистидин, L-гистидин гидрохлориді моногидраты, трегалоза дигидраты, полоксамер 188, инъекцияға арналған су

**Сипаттамасы**

Түссізден сәл қоңырлау түске дейінгі мөлдір немесе бозаңданатын сұйықтық

**Фармакотерапиялық тобы**

Ісікке қарсы препараттар. Ісікке қарсы басқа да препараттар. Моноклональді антиденелер. Обинутузумаб

АТХ коды L01XC15

**Фармакологиялық қасиеттері**

**Фармакокинетикасы**

**Абсорбциясы**

Обинутузумаб вена ішіне енгізіледі. Препаратты басқаша енгізу тәсілдері

зерттелмеді.

Созылмалы лимфолейкозы (СЛЛ) бар пациенттерде 6 циклда, 1-күнгі инфузиядан кейін ең жоғарғы концентрация  $C_{\max}$  медианасының есептелген мәні 465.7 мкг/мл, ал AUC( $\tau$ ) дозалау кезеңіндегі «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданның мәні 8961 мкг\*тәул/мл құрады және индолентті ходжиндік емес лимфомасы (иХЕЛ) бар пациенттерде – тиісінше 539.3 мкг/мл және 10956 мкг\*д/мл.

#### *Таралуы*

Вена ішіне енгізгеннен кейін орталық камерадағы таралу көлемі ( $V_c$ ) 2.98 л СЛЛ бар пациенттерде және иХЕЛ бар пациенттерде 2.97 құрады және шамамен сарысу көлеміне тең. Тепе-тең жағдайдағы обинутузумабтың  $V_c$  және таралу көлемінің мәні ( $V_{ss}$ ) таралу тек қан плазмасында және жасушадан тыс сұйықтықта жүретінін растады.

#### *Метаболизмі*

Обинутузумаб метаболизмінің жекелеген зерттеулері жүргізілмеді. Басқа да антиденелер сияқты обинутузумаб көбінесе катаболизмге ұшырайды.

#### *Шығарылуы*

Обинутузумабтың клиренсі жартылай шығарылу кезеңінің  $T_{1/2}$  медианасы СЛЛ кезінде 26.4 тәулік және иХЕЛ кезінде 36.8 күн болып СЛЛ бар пациенттерде шамамен 0.11 л/тәул және иХЕЛ бар пациенттерде шамамен 0.08 л/тәул құрады.

Обинутузумабтың шығарылуы дозаға тәуелді клиренспен, сондай-ақ дозаға тәуелді емес клиренспен сипатталады. Уақытқа тәуелді емес емнің бастапқы кезеңінде дозаға тәуелді емес клиренс негізгі болып табылады, бірақ емнің жалғасуымен оның үлесі біртіндеп азаяды және дозаға тәуелді жол басым болып қалады. Бұл нысана арқылы препараттың таралуын (ПНАТ) көрсетеді, ол кезде CD20+ В-жасушалардың артылуы қан сарысуындағы обинутузумаб концентрациясының күрт төмендеуін анықтайды. CD20+ В-жасушалардың көпшілігі обинутузумабпен байланысты болғанда, ПНАТ препараттың фармакокинетикасына ең төменгі ықпал көрсетеді.

#### Фармакокинетика және фармакодинамика көрсеткіштері арасындағы өзара байланыс

Жыныс пациенттердегі фармакокинетикалық параметрлердің белгілі бір ауытқушылығын түсіндіретін ковариата болып табылады; еркектерде тепе-тең жағдайда жоғарырақ (22 %-ға) клиренс және едәуір таралу көлемі (19 %-ға) байқалады. Дегенмен, еркектер мен әйелдердегі обинутузумаб экспозициясының айырмашылығы үлкен емес (СЛЛ кезінде AUC және  $C_{\max}$  медианалары 6-циклда тиісінше әйелдерде 11282 мкг\*тәул/мл және 578.9 мкг/мл және еркектерде 8451 мкг\*тәул/мл және 432.5 мкг/мл құрады; иХЕЛ кезінде AUC және  $C_{\max}$  медианалары тиісінше әйелдерде 13172 мкг\*сут/мл және 635.7 мкг/мл және еркектерде 9769 мкг\*сут/мл және 481.3 мкг/мл құрады), жынысқа байланысты дозаны түзету талап етілмейді.

#### *Егде жастағы пациенттер*

<65 жастағы пациенттерде, 65-75 жас аралығындағы және >75 жастағы

пациенттерде обинутузумаб фармакокинетикасында елеулі айырмашылықтар белгіленбеді.

#### *Балалар*

Обинутузумабтың фармакокинетикалық параметрлерін бағалау мақсатында балаларда зерттеулер жүргізілмеді.

#### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Бүйрек функциясы бұзылуының ауырлық дәрежесі жеңіл (креатинин клиренсі (КК) 50-89 мл/мин) және орташа (КК 30-49 мл/мин) пациенттерде обинутузумабтың фармакокинетикалық параметрлердің мәні бүйрек функциясы қалыпты (КК  $\geq$  90 мл/мин) пациенттерде осындайлармен ұқсас. Ауыр дәрежедегі (КК 15-29 мл/мин) бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде фармакокинетика бойынша деректер шектеулі, сондықтан дозалау бойынша арнайы нұсқаулар беру мүмкін болмай отыр.

#### *Бауыр функциясының бұзылуы*

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде арнайы фармакокинетика зерттеулері жүргізілмеді.

#### **Фармакодинамикасы**

##### *Әсер ету механизмі*

Газива препараты IgG1 класына жататын және CD20 антигенге спецификалыққа ие модификацияланған гликозилирлену сызбасымен рекомбинантты, гуманизацияланған, моноклональді II типті антидене болып табылады. Обинутузумаб қалыпты және қатерлі жетілген В-лимфоциттердің және олардың ізашарларының беткейінде орналасқан жарғақша аралық CD20 антигенінің жасушадан тыс аумағымен таңдаулы өзара әрекеттеседі, бұл ретте діндік гемопоэздік жасушалармен, про-В-лимфоциттермен, плазма жасушаларымен, сондай-ақ басқа қалыпты тіндермен байланыспайды.

Fc фрагментін гликозилирлеу сызбасының модификациясы арқасында обинутузумаб мұндай модификациядан өтпеген антиденелермен салыстырғанда иммундық жүйенің эффекторлық жасушалары, атап айтқанда табиғи киллерлері, макрофагтар мен моноциттер беткейінде Fc $\gamma$ RIII рецепторларға ұқсастығы жоғары.

Обинутузумаб жасушалардың қырылуын тікелей индукциялайды, Fc $\gamma$ RIII-оң иммундық жүйенің эффекторлық жасушаларын тарту жолымен антиденеге тәуелді жасушалық цитоуыттылықты (АТЖЦ) және антиденеге тәуелді жасушалық фагоцитозды (АТЖФ) жанамалайды.

Одан өзге, обинутузумаб төмен дәрежеде компонентке тәуелді цитоуыттылықты (КТЦ) индукциялайды. I типті анти-CD20 антиденелермен салыстырғанда обинутузумаб (II типті антидене) КТЦ туындату қабілеті төмендеу аясында жасушалар қырылуын тікелей индукциялаудың жоғары қабілетіне ие. Гликозилирлену сызбасының модификациясы арқасында обинутузумаб мұндай модификациядан өтпеген анти-CD20 антиденелермен салыстырғанда АТЖЦ және АТЖФ тиімдірек индукциялайды, бұл В-жасушалар пулының айқын тозуынан және жоғары ісікке қарсы белсенділіктен көрініс табады.

CD19+ В-жасушалар пулының тозуы ( $<0.07 \times 10^9/\text{л}$  мәндеріне дейін) хлорамбуцилмен біріктірілген обинутузумабпен ем аяқталғаннан кейін СЛЛ бар 91 % пациентте байқалды және 6 ай бойы сақталды. В-жасушалар санының қалпына келуі 12-18 ай ішінде өршу болмағанда 35 % пациентте және өршіген аурумен 13 % пациентте орын алды.

#### *Иммуногенділігі*

Иммуногенділікті талдау нәтижелері талдаудың сезімталдығы және оның спецификалылығын, талдау методологиясын және шеткері қан ағысындағы препарат/антиденелер мөлшерін бағалаудың дұрыстығын, сынамаларды өңдеу және жинау уақытын, қатарлас емді және негізгі ауруды елеулі дәрежеде түрлі факторларға тәуелді. Осы себептермен Газива препаратына антиденелерді анықтау жиілігі мен басқа препараттарға антиденелерді анықтау жиілігін салыстыруда ақпарат аз болуы мүмкін.

Антитерапиялық антиденелер (АТА) болуын тестілеу СЛЛ бар пациенттерде түрлі уақытша нүктелерде жүргізілді. Газива препаратын қабылдайтын 140 пациенттің 8-інде емнің соңғы циклы аяқталғаннан кейін 12 айдан соң препаратқа антиденелер анықталған. Пациенттерде анафилаксия жағдайлары немесе АТА байланысты аса жоғары сезімталдық реакциялары немесе клиникалық жауапқа жағымсыз ықпал анықталмады.

Газива препаратын бендамустинмен біріктірілімде қабылдайтын иХЕЛ бар 2 пациентте зерттеуге қосу сәтінде адам иммуноглобулиніне адам антиденелер (АИАА) анықталды, сондай-ақ инфузиялық реакциялар дамыды. Газива препаратына АИАА даму жағдайлары оны қолдану уақытында немесе одан кейін тіркелмеді.

#### **Қолданылуы**

##### *Созылмалы лимфолейкоз*

Бұрын емделмеген созылмалы лимфолейкозы және толық дозада флударабин негізінде емдеу режимін қолдануға мүмкіндік бермейтін қатар жүретін патологиясы бар ересек пациенттерде хлорамбуцилмен біріктірілімде.

##### *Фолликулярлық лимфома*

Бұрын емделмеген фолликулярлық лимфомасы бар индукциялық емге жауап берген пациенттерде химиотерапиямен және келесі демеуші монотерапиямен біріктірілімде.

Ритуксимабпен емдеуге немесе ритуксимабты қамтитын сызба бойынша емдеуге жауап бермейтін фолликулярлы лимфомасы бар немесе осындай емдеу кезінде немесе осындай емдеуден кейін аурудың өршуі дамыған пациенттерде бендамустинмен біріктіріп және кейіннен Газива препаратымен демеуші монотерапияда.

#### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Газива препаратының инфузиялары шұғыл көмек көрсетуге арналған құрал болған жағдайда анафилаксияны емдеу тәжірибесі бар дәрігердің мұқият қадағалауымен жүргізу керек.

## Дозалануы

### *Ісік лизисі синдромының (ІЛС) профилактикасы*

Ісік жүктемесі жоғары және/немесе шеткері қандағы лимфоциттер деңгейі жоғары ( $> 25 \times 10^9/\text{л}$ ) және/немесе бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар (КК  $< 70$  мл/мин) пациенттер ІЛС дамуының жоғары қаупіне ұшыраған, осыған байланысты мұндай пациенттерде профилактика жүргізу ұсынылады. Профилактика стандартты іс-тәжірибеге сәйкес Газива препаратымен инфузия жасаудан 12-24 сағат бұрын адекватты гидратацияны және гипоурикемиялық препараттарды (мысалы, аллопуринолды) немесе басқа да альтернативтік препараттарды тағайындауды қамтиды. Егер пациенттің жағдайы бұрынғыдай ІЛС критерийлеріне сәйкес келсе, профилактиканы әрбір кейінгі инфузия алдында жүргізу қажет.

### *Инфузиялық реакциялардың профилактикасы және премедикациясы*

Инфузиялық реакциялардың даму қаупін төмендету үшін премедикация жүргізу туралы ақпарат 1 кестеде келтірілген. Глюкокортикостероидтармен премедикация ФЛ бар пациенттер үшін ұсынылады және алғашқы инфузияда СЛЛ бар пациенттер үшін міндетті түрде. Кейінгі инфузияларды және премедикацияның басқа түрлерінде премедикация әдістерінің сипаттамасы төменде берілген.

Препаратпен вена ішіне инфузия жүргізу кезінде туындайтын инфузиялық реакция симптомдарының бірі артериялық қысымның төмендеуі болуы мүмкін. Сондықтан инфузияны бастаудан 12 сағат бұрын, сондай-ақ препаратты енгізгеннен кейін 1 сағат ішінде гипотензивтік дәрілерді пайдалануды тоқтату мүмкіндігін қарастырған жөн.

**1 кесте. СЛЛ және ФЛ бар пациенттерде инфузиялық реакциялардың даму қаупін төмендетуге қажет премедикация**

Емдеу циклінің күні	Премедикацияны қажет ететін пациенттер	Премедикация	Енгізу режимі
<b>1 цикл: 1 күн (СЛЛ және ФЛ)</b>	Барлық пациенттер	Вена ішіне арналған глюкокортикостероидтар <sup>1,4</sup> (СЛЛ кезінде міндетте, ФЛ кезінде ұсынылады)	Инфузияға дейін кемінде 1 сағат бұрын енгізуді аяқтау қажет
		Пероральді анальгетиктер/ыстықты төмендететін дәрілер <sup>2</sup>	Инфузияға дейін ең кемінде 30 минут бұрын
		Антигистаминдік препараттар <sup>3</sup>	
<b>1 цикл: 2 күн (Тек СЛЛ кезінде)</b>	Барлық пациенттер	Вена ішіне арналған глюкокортикостероидтар <sup>1</sup> (міндетте түрде)	Инфузияға дейін кемінде 1 сағат бұрын енгізуді аяқтау қажет
		Пероральді	Инфузияға

		анальгетиктер/ыстықты төмендететін дәрілер <sup>2</sup>	дейін ең кемінде 30 минут бұрын
		Антигистаминдік препараттар <sup>3</sup>	
<b>Барлық кейінгі инфузиялар (СЛЛ және ФЛ)</b>	Мұның алдындағы инфузия кезінде инфузиялық реакциялар болған пациенттер	Пероральді анальгетиктер/ыстықты төмендететін дәрілер <sup>2</sup>	Инфузияға дейін ең кемінде 30 минут бұрын
	Мұның алдындағы инфузия кезінде 1 немесе 2 дәрежедегі инфузиялық реакциялар болған пациенттер	Пероральді анальгетиктер/ыстықты төмендететін дәрілер <sup>2</sup> Антигистаминдік препараттар <sup>3</sup>	
	Мұның алдындағы инфузия кезінде 3 дәрежедегі инфузиялық реакциялар болған пациенттер	Вена ішіне арналған глюкокортикостероидтар <sup>1</sup>	Инфузияға дейін кемінде 1 сағат бұрын енгізуді аяқтау қажет
	НЕМЕСЕ Келесі емдеу курсы алдында лимфоциттер деңгейі > 25x10 <sup>9</sup> /л болған пациенттер	Пероральді анальгетиктер/ыстықты төмендететін дәрілер <sup>2</sup> Антигистаминдік препараттар <sup>3</sup>	Инфузияға дейін ең кемінде 30 минут бұрын

<sup>1</sup> 100 мг преднизон/преднизолон немесе 20 мг дексаметазон немесе 80 мг метилпреднизолон. Гидрокортизонды пайдалануға болмайды, өйткені ол инфузиялық реакциялардың жиілігін төмендетуге жәрдемдеспейді.

<sup>2</sup> мысалы, 1000 мг ацетоминофен/парацетамол

<sup>3</sup> мысалы, 50 мг дифенгидрамин

<sup>4</sup> Егер Газива препараты құрамында бұрыннан кортикостероидтар бар кешенді химиотерапиямен бір күнде енгізілсе глюкокортикостероидтарды вена ішіне профилактикалық енгізу керек емес. Мұндай жағдайда кортикостероидтарды пероральді түрде инфузияға кемінде 60 минут бұрын қабылдау қажет.

### *Дозалау режимдері*

#### **Созылмалы лимфолейкоз (СЛЛ, хлормабуцилмен біріктірілімде)**

##### 1 цикл

Газива препаратының ұсынылған дозасы 1 және 2 күні ішінде вена ішіне (в/і) 1000 мг құрады, әрі қарай 2-кестеде көрсетілгендей 28-күндік циклдың 8-15 күндері.

Газива препаратының бірінші дозасын енгізу үшін ішінде бірінші инфузия үшін 100 мг және екінші инфузия үшін 900 мг препарат бар екі инфузиялық пакет дайындау қажет. Егер инфузия үшін 100 мг енгізу кезінде жылдамдығын төмендету немесе препарат енгізуді тоқтату керек болмаса онда Газива препаратының 900 мг бүкіл инфузия барысында тиісті жағдайлар, инфузия жүргізу үшін қажетті уақыт және медициналық бақылау

болу шартымен сол күні енгізуге болады (емді тоқтатпастан). Егер 100 мг препарат енгізуді тоқтатуға немесе жылдамдығын өзгертуге тура келсе екінші 900 мг дозаны келесі күні енгізеді.

#### 2-6 циклдар

Препараттың ұсынылған дозасы әр циклдың 1-күні 1000 мг құрайды.

**2 кесте. СЛЛ бар пациенттерде емдеудің 6 циклі ішінде (әрқайсының ұзақтығы 28 күн) енгізілетін препарат дозасы**

Цикл	Күн	Газива препаратының дозасы
1 цикл	1 күн	100 мг
	2 күн (немесе 1-ші күні жалғастыру)	900 мг
	8 күн	1000 мг
	15 күн	1000 мг
2-6 циклдер	1 күн	1000 мг

#### *Емдеу ұзақтығы*

Әрқайсысының ұзақтығы 28 күнге созылатын алты курстық ем.

*Дозаны қажет етілетін уақытынан кешіктіріп енгізу немесе дозаны өткізіп алу*  
Препараттың кезекті дозасын өткізіп алған жағдайда оны мүмкіндігінше ертерек енгізген жөн; келесі жоспарланған дозаны күтпеген жөн. Препарат дозаларын енгізу арасындағы ұсынылған аралықты сақтау қажет.

#### **Фолликулярлы лимфома (ФЛ)**

ФЛ бар пациенттер үшін препараттың ұсынылатын дозалары 3 кестеде көрсетілген.

#### Бұрын емделмеген ФЛ бар пациенттер

*Жүктемелік доза (химиотерапиямен біріктірілімде)*

- Бендамустинмен біріктірілімде алты 28-күндік цикл немесе,
- СНОР-пен (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин және преднизолон) біріктірілімде алты 28-күндік цикл, сосын Газива препаратының монотерапиядағы 2 қосымша циклы немесе,
- СVP-пен (циклофосфамид, винкристин, преднизон/ преднизолон/ метилпреднизолон) біріктірілімде сегіз 21-күндік цикл.

#### *Демеуші ем*

Химиотерапиямен (СНОР немесе СVP немесе бендамустин) біріктірілімде Газива препаратымен индукциялық емге жауап берген бұрын емделмеген ФЛ бар пациенттер толық немесе ішінара жауапқа қол жеткізумен 2 жыл бойы немесе негізгі ауру өршігенге дейін (қайсы ерте келетініне байланысты) 2 айда бір рет 1000 мг дозада монотерапия түрінде Газива препаратымен демеуші емді жалғастыруы тиіс.

**3 кесте. Фолликулярлы лимфома: демеуші емге ұласатын бірінші линиядағы Газива препаратының дозалары**

Цикл	Күн	Газива препаратының дозасы
1 цикл	1 күн	1000 мг
	8 күн	1000 мг
	15 күн	1000 мг
2-6 циклдер	1 күн	1000 мг
Демеуші ем	2 жыл бойы немесе негізгі ауру өршігенге дейін (ерте басталуына байланысты) 2 айда 1 рет демеуші ем.	1000 мг

### *Емдеу ұзақтығы*

2 жыл бойы немесе негізгі ауру өршігенге дейін (қайсы ерте келетініне байланысты) 2 айда 1 рет демеуші емге ұласатын 6 ай ішіндегі индукциялық ем (бендамустинмен біріктірілімдегі алты 28-күндік цикл немесе СНОР және СVP сызбаларымен біріктірілімдегі сегіз 21-күндік цикл).

### *Дозаны жоспарланған мерзімнен кешірек енгізу немесе дозаны өткізіп жіберу*

Жоспарланған дозаны өткізіп алған жағдайда препаратты мүмкіндігінше ертерек енгізген жөн; келесі жоспарлы дозаны енгізгенге дейін күтпеу керек.

Егер уыттылықтың даму симптомдары 1-циклдың 1 күніне немесе 1-циклдың 15 күніне дейін туындаса уыттылық құбылыстары кеткенге дейін инфузияны шегеру керек болады. Мұндай жағдайларда барлық алдағы инфузиялар және 2-циклдың басталуы 1-циклдағы шегеруді ескеріп жылжитын болады. Демеуші ем кезеңінде кейінгі дозаларды енгізудің белгіленген графигін сақтау керек.

### *Емдеу кезінде дозаны модификациялау (барлық көрсетілімдер)*

Газива препаратының дозасын өзгерту ұсынылмайды.

Симптоматикалық жағымсыз құбылыстар туындау кезіндегі дозалау режимін өзгерту бойынша ұсынымдар (инфузиялық реакцияларды қоса) «Айрықша нұсқаулар» бөл. қар.

### Пациенттердің ерекше санаттары

#### *Егде жастағылар*

Егде жастағы адамдар үшін дозаны түзету қажет емес.

#### *Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі*

Бүйрек функциясының ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежедегі жеткіліксіздігі бар (КК 30-89 мл/мин) пациенттерде дозаны түзету қажет емес. Бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар (КК < 30 мл/мин) пациенттерде препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелген жоқ.

#### *Бауыр функциясының жеткіліксіздігі*

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде препараттың қауіпсіздігі және тиімділігі анықталған жоқ, сондықтан мұндай пациенттер үшін арнайы нұсқаулар жоқ.

#### *Балалар*

18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде препараттың қауіпсіздігі және тиімділігі анықталған жоқ. Препаратты пациенттердің осы санаттарында қолдану



жөнінде ақпарат жоқ.

### **Қолдану тәсілі**

Газива препараты вена ішіне енгізуге арналған. Препаратты тек жеке катетер арқылы сұйылтқаннан кейін вена ішіне (в/і) тамшылатып енгізеді. Препаратты в/і сорғылатып немесе болюсті түрде енгізуге болмайды!

Вена ішіне енгізу жылдамдығы жөніндегі нұсқаулықтар 4-5 кестелерде келтірілген.

#### **4 кесте. СЛЛ бар пациенттерде инфузиялық реакциялар/аса жоғары сезімталдық реакциялары жоқ болған жағдайдағы инфузияның стандартты жылдамдығы**

<b>Цикл</b>	<b>Емдеу циклының күні</b>	<b>Енгізу жылдамдығы</b>
		Жағымдылығы жақсы болғанда инфузия жылдамдығы ұлғаюы мүмкін. Енгізу уақытында туындайтын инфузиялық реакцияларды басу бойынша ұсынымдар «Инфузиялық реакцияларды басқару» бөлімінде көрсетілген.
1 цикл	1 күн (100 мг)	4 сағат бойы сағатына 25 мг. Енгізу жылдамдығын арттырмаған жөн.
	2 күн (немесе 1-ші күн жалғасында) (900 мг)	Алдыңғы инфузия уақытында инфузиялық реакциялар уақытында болмаған жағдайда 50 мг/сағ жылдамдығын анықтайды. Қүю жылдамдығы ең жоғарғы жылдамдыққа 400 мг/сағ дейін 30 минут сайын 50 мг/сағ ұлғайтуға болады. Егер пациентте инфузиялық реакция алдыңғы инфузия уақытында дамыса, инфузия жылдамдығы 25 мг/сағ құрауы тиіс. Инфузия жылдамдығы ең жоғарғы жылдамдыққа 400 мг/сағ дейін 30 минут сайын 50 мг/сағ ұлғайтуға болады.
	8 күн (1000 мг)	Мұның алдындағы инфузия кезінде инфузиялық реакциялар жоқ болған жағдайда, соңғы инфузия жылдамдығы сағатына 100 мг құраған немесе одан тезірек болған кезде, инфузияны жылдамдығы сағатына 400 мг жеткізгенге дейін әрбір 30 минут сайын сағатына 100 мг жылдамдықпен бастауға болады. Егер пациентте инфузиялық реакция алдыңғы инфузия уақытында дамыса, инфузия жылдамдығы 50 мг/сағ құрауы тиіс. Инфузия жылдамдығы ең жоғарғы жылдамдыққа 400 мг/сағ дейін 30 минут сайын 50 мг/сағ ұлғайтуға болады.
	15 күн (1000 мг)	
2-6 циклдер	1 күн (1000 мг)	

#### **5 кесте. ФЛ бар пациенттерде инфузиялық реакциялар/аса жоғары сезімталдық реакциялары жоқ болған жағдайдағы инфузияның стандартты жылдамдығы**

<b>Цикл</b>	<b>Емдеу циклының күні</b>	<b>Енгізу жылдамдығы</b>
		Жағымдылығы жақсы болғанда инфузия жылдамдығы ұлғаюы мүмкін. Енгізу уақытында туындайтын инфузиялық

		реакцияларды басу бойынша ұсынымдар «Инфузиялық реакцияларды басқару» бөлімінде көрсетілген.
1 цикл	1 күн (1000 мг)	50 мг/сағ. Инфузия жылдамдығы ең жоғарғы жылдамдыққа 400 мг/сағ дейін 30 минут сайын 50 мг/сағ ұлғайтуға болады.
	8 күн (1000 мг)	Алдыңғы инфузия кезінде инфузиялық реакциялар жоқ болған жағдайда, соңғы инфузия жылдамдығы сағатына 100 мг құраған немесе одан тезірек болған кезде, инфузияны жылдамдығы сағатына 400 мг жеткізгенге дейін әрбір 30 минут сайын сағатына 100 мг жылдамдықпен бастауға болады.
	15 күн (1000 мг)	
2-6 циклдер	1 күн (1000 мг)	Алдыңғы инфузия кезінде 2 немесе одан жоғары дәрежедегі инфузиялық реакция дамығанда енгізу 50 мг/сағ жылдамдықпен бастау ұсынылады.
Демеуші ем	2 жыл бойы немесе негізгі ауру өршігенге дейін (ерте басталуына байланысты) 2 айда 1 рет демеуші ем.	Инфузия жылдамдығы ең жоғарғы жылдамдыққа 400 мг/сағ дейін 30 минут сайын 50 мг/сағ ұлғайтуға болады.

### Инфузиялық реакциялармен басқару (барлық көрсетілімдер)

Инфузиялық реакцияларды жою үшін инфузияны уақытша тоқтату, оның жылдамдығын төмендету немесе төменде берілген жағдайларға байланысты емдеуді толық тоқтату қажет болуы мүмкін:

- 4 дәреже (өмір үшін қауіп): инфузияны тоқтатады және препаратпен ем жүргізуді толық тоқтатады.
- 3 дәреже (ауыр реакциялар): инфузияны уақытша тоқтата тұрады және симптоматикалық ем жүргізеді. Симптомдарды жойғаннан кейін инфузиялық реакция дамыған кездегі енгізу жылдамдығының 50 %-нан аспайтынды құрайтын жылдамдықпен инфузияны қайта жаңғыртуға болады, және пациентте инфузиялық реакциялар симптомдары жоқ болған жағдайда енгізу жылдамдығын 4-ші мен 5-ші кестелерде көрсетілген нұсқауларға сай біртіндеп арттыруға болады. СЛЛ бар пациенттерде 1-ші циклдің 1-ші күні инфузия жылдамдығын 1 сағаттан соң, әрі қарай арттырмай, сағатына 25 мг-ге дейін арттыруға болады. Пациентте 3-ші дәрежедегі екінші инфузиялық реакция пайда болған кезде инфузияны доғарады және препаратпен емдеуді толық тоқтатады.
- 1-2 дәреже (жеңілден және орташа дәрежедегі реакциялар): инфузия жылдамдығын төмендетеді және симптоматикалық ем жүргізеді. Симптомдар жойылғаннан кейін инфузияны қайта жаңғыртуға болады және пациентте инфузиялық реакциялардың симптомдары жоқ болған жағдайда енгізу жылдамдығын 5 пен 6-шы кестелерде көрсетілген нұсқауларға сай біртіндеп арттыруға болады. СЛЛ бар пациенттерде 1-ші циклдің 1-ші күні инфузия жылдамдығын 1 сағаттан соң, әрі қарай арттырмай, сағатына 25 мг-ге дейін арттыруға болады.

### Инфузияға арналған ерітіндіні дайындау жөніндегі нұсқаулар

Концентраттан инфузияға арналған ерітіндіні асептика жағдайларын ескере отырып, білікті медицина қызметкері дайындауы тиіс. Препарат салынған құтыны сілкілемеу керек.

*2-6 циклдердегі СЛЛ және барлық циклдердегі ФЛ емдеу:*

Құтыдан 40 мл концентратты құйып алу және поливинилхлоридтен (ПВХ) немесе құрамында ПВХ жоқ полиолефиннен жасалған, ішінде инъекцияға арналған 9 мг/мл (0.9 %) натрий хлоридінің ерітіндісі бар инфузиялық пакеттерде сұйылту керек.

*Тек 1-ші циклдегі СЛЛ емдеу:*

Препараттың алғашқы 1000 мг дозасын енгізу үшін пайдаланылатын екі инфузиялық пакетті айыру үшін әртүрлі өлшемді, алдымен 1-ші циклдің 1-ші күні 100 мг дозаны енгізуге арналған, және 1-ші циклдің 2-ші күні 900 мг дозаны енгізуге арналған пакеттерді пайдалану ұсынылады. Инфузиялық екі пакет дайындау үшін құтыдан 40 мл концентратты құйып алып, 4 мл концентратты ПВХ немесе құрамында ПВХ жоқ полиолефиннен жасалған, көлемі 100 мл инфузиялық пакетте, қалған 36 мл концентратты ПВХ немесе полиолефиннен жасалған, көлемі 250 мл, ішінде инъекцияға арналған 9 мг/мл (0.9 %) натрий хлоридінің ерітіндісі бар инфузиялық пакетте сұйылту керек. Пакеттерді тиісті заттаңбалармен белгілеп қою керек.

<b>Газива препаратының енгізуге арналған дозасы</b>	<b>Газива препаратының қажетті мөлшердегі концентраты</b>	<b>Инфузиялық пакеттің көлемі</b>
100 мг	4 мл	100 мл
900 мг	36 мл	250 мл
1000 мг	40 мл	250 мл

Газива препаратын сұйылту үшін натрий хлоридінің 0.9 % ерітіндісін ғана пайдалану керек. Басқа еріткіштерді, атап айтқанда 5 % декстроза (глюкоза) пайдаланбаған жөн.

Артық көпіршік түзілуіне жол бермей, ерітіндіні араластыру үшін пакетті абайлап төңкеру керек.

Дайындалған ерітіндіні сілкуге немесе мұздатуға болмайды.

Инфузия үшін дайындалған ерітіндіні механикалық қосылыстарға және бояуының өзгеруіне қатысты сырттай тексеру керек.

*Үйлесуі*

Концентрациясы 0.4 мг/мл - 20 мг/мл ерітінді түріндегі Газива препараты поливинилхлоридтен, полиэтиленнен, полипропиленнен немесе полиолефиннен жасалған инфузиялық пакеттермен, поливинилхлоридтен, полиуретаннан немесе полиэтиленнен жасалған инфузиялық жүйелермен, полиэфирсульфоннан жасалған кіріктірілген сүзгілермен, поликарбонаттан жасалған 3 жүрісті бекіту кранымен, полиэфируретаннан жасалған катетерлермен үйлесімді.

*Инфузияға арналған ерітіндінің тұрақтылығы*

Концентратты сұйылтқаннан кейін 0.4 мг/мл-ден 20 мг/мл-ге дейінгі концентрациялар ауқымындағы натрий хлоридінің (0.9 %, 9 мг/мл) ерітіндісінде химиялық және физикалық тұрақтылық 2 – 8 °С температурада сақтағанда 24 сағат бойы және әрі қарай 30 °С-ден аспайтын температурада 48 сағат бойы (инфузия жүргізу уақытын қоса) сақталады.

Сұйылтылған препаратты дереу пайдаланған дұрыс. Егер препарат дереу пайданылмаса, ішінде препараты бар ашылған құтылардың сақтау шарттары мен мерзімдеріне пайдаланушы жауапты болады; әдеттегідей, ашық құтыларды, сұйылту бақыланатын және валидацияланған асептикалық жағдайларда жүргізілетін жағдайларды қоспағанда, 2 – 8 °С температурада 24 сағаттан асырмай сақтауға болады.

### **Жағымсыз әсерлері**

#### Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

Осы бөлімде сипатталған препаратқа қатысты жағымсыз реакциялар (ЖР) бұрын ем алмаған СЛЛ және иХЕЛ (олардың 86 % ФЛ болған) пациенттерде, сондай-ақ емге жауап бермеген немесе емделу кезінде немесе ритуксимабпен ем немесе ритуксимаб кіретін ем режимдерін алғаннан кейін 6 ай ішінде өршіген иХЕЛ бар пациенттерде (олардың 81 % ФЛ болған) байқалды. Газива препаратының түрлі химиотерапиялық препараттармен (СЛЛ кезінде хлорамбуцил, иХЕЛ кезінде бендамустин) біріктіріліп қолданылуы, сондай-ақ Газива препаратының СНОР немесе СVP емделу курсынан кейін демеуші режимде (тек иХЕЛ кезінде) монотерапияда қолданылуы салыстырылды. Зерттелетін популяцияға ФЛ қоса, иХЕЛ бар пациенттер кірді. Осыған байланысты, қауіпсіздік бойынша ең толық ақпарат ұсыну үшін барлық зерттелетін популяцияда (яғни иХЕЛ бар пациенттерде) байқалатын жағымсыз реакцияларды талдау нәтижелері ұсынылған.

6 кестеде Газива препаратын хлорамбуцилмен біріктірілімде қабылдайтын СЛЛ бар пациенттерде хлорамбуцилмен монотерапия және «ритуксимаб+хлорамбуцил» біріктірілген емін алатын топтағы пациенттермен салыстырғанда жиі туындаған жағымсыз реакциялар (айырмашылығы  $\geq 2\%$ ) туралы жиынтық ақпарат келтірілген; жауап болған кезде ритуксимабпен демеуші емге ұласатын ритуксимаб+химиотерапия тобының пациенттерімен салыстырғанда жауап болған кезде Газива препаратымен демеуші емге ұласатын бұрын Газива препаратын +химиотерапия (бендамустин, СНОР, СVP) қабылдаған иХЕЛ бар емделмеген пациенттерде; және ритуксимабпен емге немесе ритуксимаб кіретін сызба бойынша емге жауап бермеген немесе бендамустинмен монотерапия тобының пациенттерімен салыстырғанда кейбір пациенттерде Газива препаратымен демеуші емге ұласатын Газива препаратын бендамустинмен біріктірілімде алған осындай емнің уақытында немесе одан кейін аурудың өршуі дамыған иХЕЛ бар пациенттерде.

ЖР даму жиілігі келесідей анықталады: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), жиі емес ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), сирек ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ) және өте сирек

(<1/10000). Әр категорияда жағымсыз реакциялар ауырлық дәрежесінің түсуі тәртібімен тізілген.

**6 кесте. Газива препаратын химиотерапиямен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде<sup>#</sup> жиі (айырмашылығы  $\geq 2\%$ ) туындаған жағымсыз реакциялар\***

<b>Жиілігі</b>	<b>Барлық дәрежедегі ЖР Газива + химиотерапия* (СЛЛ, иХЕЛ), демеуші ем ретінде Газива препаратымен монотерапияға ұласатын (иХЕЛ)</b>	<b>Барлық дәрежедегі ЖР 3-5<sup>†</sup> Газива + химиотерапия* (СЛЛ, иХЕЛ), демеуші ем ретінде Газива препаратымен монотерапияға ұласатын (иХЕЛ)</b>
<b>Инфекциялық және паразиттік аурулар</b>		
Өте жиі	Жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары, синусит <sup>§</sup> , несеп шығару жолдарының инфекциясы, пневмония <sup>§</sup> , белдемелі теміреткі <sup>§</sup>	
Жиі	Ауыз қуысы шырышты қабығының герпесі, ринит, фарингит, өкпе инфекциясы, тұмау, назофарингит	Несеп шығару жолдарының инфекциясы, пневмония, өкпе инфекциясы, жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары, синусит, белдемелі теміреткі
Жиі емес		Назофарингит, ринит, грипп, ауыз қуысы шырышты қабығының герпесі
<b>Қатерсіз, қатерлі және нақтыланбаған жаңа түзілімдер, полиптер мен кисталарды қоса</b>		
Жиі	Жайпақ жасушалы тері обыры	Жайпақ жасушалы тері обыры
<b>Қан және лимфа жүйесі тарапынан болатын бұзылыстар</b>		
Өте жиі	Нейтропения <sup>§</sup> , тромбоцитопения, анемия, лейкопения	Нейтропения, тромбоцитопения
Жиі	Лимфа түйіндерінің ауырсынуы	Анемия, лейкопения
<b>Зат алмасу және тамақтану тарапынан болатын бұзылыстар</b>		
Жиі	Ісік лизисі синдромы, гиперурикемия, гипокалиемиа	Ісік лизисі синдромы, гипокалиемиа
Жиі емес		Гиперурикемия
<b>Жүйке жүйесі тарапынан болатын бұзылыстар</b>		
Жиі	Бас ауыруы	
Жиі емес		Бас ауыруы
<b>Психика тарапынан болатын бұзылыстар</b>		
Өте жиі	Ұйқысыздық	
Жиі	Депрессия, ашушандық	
Жиі емес		Ұйқысыздық, депрессия, ашушандық
<b>Көру ағзалары тарапынан болатын бұзылыстар</b>		
Жиі	Көз гиперемиясы	
<b>Жүрек тарапынан болатын бұзылыстар</b>		
Жиі	Жүрекшелер фибрилляциясы, жүрек жеткіліксіздігі	Жүрекшелер фибрилляциясы, жүрек жеткіліксіздігі
<b>Қантамырлар тарапынан болатын бұзылыстар</b>		

Жиі	Артериялық қысымның жоғарылауы	Артериялық қысымның жоғарылауы
<b>Тыныс алу жүйесі, көкірек қуысы және көкірек ортасы тарапынан болатын бұзылыстар</b>		
Өте жиі	Жөтел <sup>§</sup>	
Жиі	Мұрын бітелуі, ринорея, жұтқыншақтың ауыруы	
Нечасто		Жөтел, жұтқыншақтың ауыруы
<b>Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын бұзылыстар</b>		
Өте жиі	Диарея, іш қату <sup>§</sup>	
Жиі	Ас қорытудың бұзылуы, колит, геморрой	Диарея, колит
Жиі емес		Іш қату, геморрой
<b>Тері және тері асты тіндері тарапынан болатын бұзылыстар</b>		
Өте жиі	Алопеция, прурит	
Жиі	Түнде терлеу, экзема	
Жиі емес		Прурит, түнде терлеу
<b>Сүйек-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан болатын бұзылыстар</b>		
Өте жиі	Артралгия <sup>§</sup> , арқаның ауыруы	
Жиі	Көкірек қуысындағы сүйек-бұлшықет ауыруы, қол-аяқтың ауыруы, сүйектің ауыруы	Қол-аяқтың ауыруы
Жиі емес		Артралгия, арқаның ауыруы, көкірек қуысындағы сүйек-бұлшықет ауыруы, сүйектің ауыруы
<b>Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан болатын бұзылыстар</b>		
Жиі	Несеп шығарудың бұзылуы, еркінен тыс несеп шығару	
Жиі емес		Несеп шығарудың бұзылуы, еркінен тыс несеп шығару
<b>Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылыстар</b>		
Өте жиі	Дене температурасының көтерілуі, астения	
Жиі	Көкірек қуысының ауыруы	Дене температурасының көтерілуі, астения
Жиі емес		Көкірек қуысының ауыруы
<b>Зертханалық және инструменттік деректер</b>		
Жиі	Лейкоцитопения, нейтропения, дене салмағының төмендеуі	Лейкоцитопения, нейтропения
<b>Жарақаттар, улану және процедуралардың асқынуы</b>		
Өте жиі	Инфузиялық реакциялар	Инфузиялық реакциялар

# ең жиі дамидын ЖР (зерттелетін топтар арасындағы құбылыстардың туындау жиілігінде  $\geq 2\%$  айырмашылықпен) бойынша деректер ұсынылған

† зерттелетін топтар арасында 5 дәрежедегі жағымсыз реакциялардың даму жиілігінде  $\geq 2\%$  айырмашылықтар байқалмады

\* химиотерапия: СЛЛ кезіндегі хлорамбуцил; бендамустин, иХЕЛ кезіндегі СНОР, СVP, ФЛ қоса

§ Газива препараты тобында кемінде 2% жоғары жиілікпен демеуші ем кезінде де байқалды

Бендамустин (Б) тобындағы пациенттер 6 ай бойы тек индукциялық ем

қабылдады, ал Газива+бендамустин (Г+Б) препаратын қабылдаған топтағы пациенттер индукциялық кезеңнен кейін Газива препаратымен демеуші емді жалғастырды.

Демеуші ем кезінде жөтел (15 %), жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары (12 %), нейтропения (11 %), синуситтер (10 %), диарея (8 %), инфузиялық реакциялар (8 %), жүректің айнуы (8 %), шаршау (8 %), бронхит (7 %), артралгия (7 %), дене температурасының жоғарылауы (6 %), назофарингит (6 %) және несеп шығару жолдарының инфекциялары (6 %) өте жиірек байқалды. 3-5 дәрежедегі өте жиірек жағымсыз реакциялар нейтропения (10 %), анемия, фебрильді нейтропения, тромбоцитопения, сепсис, жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары және несеп шығару жолдарының инфекциялары болды (барлығы 1 %).

ФЛ бар пациенттердің қосымша тобында жағымсыз реакциялардың бейіні жалпы популяциядағы иХЕЛ бар пациенттердің қосымша тобындағы осындаймен ұқсас болды.

### **Кейбір жағымсыз реакциялардың сипаттамасы**

#### *Инфузиялық реакциялар (ИР)*

Инфузиялық реакциялардың келесі симптомдары ең жиі ( $\geq 5\%$ ) байқалды: жүрек айнуы, құсу, диарея, бас ауыруы, бас айналуы, шаршау, қалтырау, дене температурасының жоғарылауы, артериялық қысымның төмендеуі, қан кернеуі, артериялық қысымның жоғарылауы, тахикардия, енгізу және көкірек қуысы аумағындағы жайсыздық. Одан өзге, бронх түйілуі, тамақтың және көмейдің тітіркенуі, сырыл, көмейдің ісінуі сияқты тыныс алу жүйесі болатын ИР симптомдары туралы хабарланды, және жүрек тарапынан: жүрекшелер фибрилляциясы.

#### *Созылмалы лимфолейкоз*

«Г+Х» тобындағы ИР жиілігі «Р+Х» тобындағы осындайға қарағанда жоғары болды. Газива препаратының алғашқы 1000 мг енгізген кезде ИР даму жиілігі 65 % құрады (пациенттердің 20 %-ында, 3-5 дәрежедегі ИР дамыды). Тұтас алғанда, пациенттердің 7 %-ында, емдеуді тоқтатуды қажет еткен ИР байқалды.

ИР даму жиілігі келесі инфузиялар кезінде екінші 1000 мг дозаны енгізген кезде 3 %-ды және инфузияны аяқтағаннан кейін 1 %-ды құрады. Алғашқы 1000 мг дозаны енгізген кезде байқалғандарды қоспағанда, емдеудің алғашқы циклінен кейін 3-5 дәрежедегі ИР даму жағдайлары жөнінде мәлімделген жоқ.

ИР біріктірілген профилактикасын (глюкокортикостероидтар, пероральді анальгетиктер/антигистаминдік дәрілер, алғашқы инфузияны қабылдау алдында таңертең гипотензивтік препараттар қабылдауды тоқтату, алғашқы дозаны 2 күн бойы енгізу) қабылдаған пациенттерде ауырлығы барлық дәрежедегі ИР даму жиілігінің төмендегені байқалды. 3-4 дәрежедегі ИР даму жиілігі (деректер пациенттердің аздаған бөлігіне қатысты жүргізілген талдауға негізделді) профилактикалық шараларды жүргізгенге дейін және жүргізгеннен кейін де бірдей болды.

#### *Фолликулярлы лимфоманы қоса, индолентті ходжкиндік емес лимфома*

1 циклда ИР жалпы туындау жиілігі тиісті салыстыру топтарының

пациенттерімен салыстырғанда Газива препаратын химиотерапиямен біріктіріп қабылдаған пациенттерде жоғары болды. Газива препаратын химиотерапиямен біріктіріп қабылдаған пациенттерде ИР туындау жиілігі 1-күні ең жоғары болды, келесі инфузияларда біртіндеп төмендеді және Газива препаратымен демеуші монотерапия уақытында төмендей берді. Жалпы, емді тоқтатуға себеп болған 3 % пациентте ИР дамыды.

### Нейтропения және инфекциялар

#### *Созылмалы лимфолейкоз*

Нейтропенияның даму жиілігі, P+X тобына қарағанда, Г+Х емдеу аясында жоғары (41 %) болды. Нейтропения өздігінен немесе гранулоцитарлық колониестимуляциялаушы факторлармен емдеуден кейін қайтты. Инфекциялық асқынулардың даму жиілігі Г+Х тобында 38 % және P+X тобында 37 % құрады (3-5 дәрежедегі құбылыстар пациенттердің, сәйкесінше, 12 %-да және 14%-да орын алды; өліммен аяқталулар әрбір топта 1% жағдайдан азырақ тіркелді). Сондай-ақ ұзаққа созылған нейтропения (Г+Х тобында 2 % және P+X тобында 4 %) және кейіннен болатын нейтропения жағдайлары (Г+Х тобында 16 % және P+X тобында 12 %) жөнінде мәлімделді.

#### *Фолликулярлы лимфоманы қоса, индолентті ходжкиндік емес лимфома*

Нейтропения бақылау популяциясының пациенттерімен салыстырғанда Газива препаратын химиотерапиямен (50 %) біріктіріп қабылдаған пациенттерде жиі туындады, ал оның даму қаупі индукция кезеңінде жоғары болды. Ұзақ нейтропенияның және кеш басталатын нейтропенияның даму жиілігі тиісінше 3 % және 7 % құрады. Инфекциялардың туындау жиілігі Г+Х тобында (3 ауырлық дәрежесіндегі құбылыстар 22 % белгіленді, өлім жағдайымен 3 % пациент тіркелген) 81 % құрады. Гранулоцитарлық колониестимуляциялаушы фактормен ем алған пациенттер арасында 3-5 ауырлық дәрежесіндегі инфекциялар сирек кездесті.

### Тромбоцитопения және қан кету

#### *Созылмалы лимфолейкоз*

Тромбоцитопенияны даму жиілігі, әсіресе емнің бірінші циклы кезінде P+X тобына қарағанда Г+Х емдеу аясында жоғары (15 %) болды. Инфузиядан кейін 24 сағат ішінде дамитын жедел тромбоцитопения Г+Х емін қабылдаған 4 % пациентте байқалды. Қан кетудің жалпы жиілігі Газива препаратын немесе ритуксимаб алған пациенттерде салыстырмалы болды. Қан кетудің фатальді жағдайлары туралы бірдей жиілікпен және емнің тек бірінші циклында екі топта да хабарланды. Тромбоцитопения мен қан кетудің дамуы арасындағы себеп-салдарлық байланысы анықталмады.

#### *Фолликулярлы лимфоманы қоса, индолентті ходжкиндік емес лимфома*

Тромбоцитопенияның даму жиілігі 14 % құрады. Тромбоцитопения химиотерапиямен біріктіріп Газива препаратымен емдеу кезінде 1 циклда жиі туындады. Инфузия уақытында немесе инфузиядан кейін 24 сағаттан кешікпей (жедел тромбоцитопения) дамитын тромбоцитопения салыстыру тобының пациенттеріне қарағанда химиотерапиямен біріктіріп Газива препаратымен ем



алатын пациенттерде жиі байқалды. Бүкіл ауырлық дәрежесіндегі қан кету және 3-5 ауырлық дәрежесіндегі қан кету жиілігі тиісінше 11 % және 5 % құрады. Өліммен аяқталған қан кету жағдайларының жиілігі 1 % кем, бұл ретте 1 циклда мұндай құбылыстар туындамады.

#### Пациенттердің ерекше категориялары

##### Егде жастағы адамдар

##### *Созылмалы лимфолейкоз*

Газива препаратын хлорамбуцилмен біріктіріп қабылдаған, СЛЛ бар пациенттердің 46 %-ы (336-ның 156-сы) 75 жас шамасында және одан үлкен болды (орташа жасы 74 жас). Бұл пациенттерде, 75 жасқа дейінгі пациенттермен салыстырғанда, көбінесе өліммен аяқталуға соқтырған күрделі жағымсыз құбылыстар жиі орын алды.

##### *Фолликулярлы лимфоманы қоса, индолентті ходжкиндік емес лимфома*

Базалық зерттеулерде 65 жастан асқан пациенттер күрделі жағымсыз әсерлерді және 65 жасқа толмаған пациенттерге қарағанда өліммен аяқталуға соқтырған күрделі жағымсыз әсерлерді бастан өткерді.

##### Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі

##### *Созылмалы лимфолейкоз*

СЛЛ бар, Газива препаратын хлорамбуцилмен біріктіріп қабылдаған пациенттердің 27 %-ында (336-тың 90-ы), ауырлық дәрежесі орташа (КК <50 мл/мин) бүйрек функциясының жеткіліксіздігі орын алды. Мұндай пациенттерде, КК минутына  $\geq 50$  мл пациенттермен салыстырғанда, өліммен аяқталуға әкеп соқтырған жағымсыз құбылыстар жиі орын алған. КК <30 мл/мин пациенттерде қолдану туралы деректер жоқ.

##### *Фолликулярлы лимфоманы қоса, индолентті ходжкиндік емес лимфома*

Газива препаратын қабылдаған, иХЕЛ бар пациенттердің 5 % (698-ден 35) және 8 % (194-тен 15) бүйрек функциясының ауырлығы орташа дәрежедегі (КК <50 мл/мин) жеткіліксіздігі болды. Осы пациенттерде, креатинин клиренсі  $\geq 50$  мл/мин болатын пациенттермен салыстырғанда, өліммен аяқталуға әкеп соғатын күрделі жағымсыз құбылыстар орын алды. КК <40 мл/мин пациенттерде қолдану туралы деректер жоқ.

##### Қауіпсіздігі жөніндегі қосымша ақпарат

##### *Өршімелі көпошақты лейкоэнцефалопатия (ӨКЛ)*

Газива препаратын қабылдаған пациенттердегі ӨКЛ-дің даму жағдайлары жөнінде мәлімделді.

##### *В гепатитінің реактивациясы*

Газива препаратын қабылдаған пациенттердегі В гепатитінің реактивациясы жағдайлары жөнінде мәлімделді.

##### *АІЖ тесілуі*

Газива препарат алатын 1 % пациентте асқазан-ішектің тесілу жағдайлары турады негізінен иХЕЛ бар пациенттерде хабарланды.

##### *Жүрек тарапынан болған бұрынғы бұзылулардың нашарлауы*

Газива препаратын қабылдаған пациенттердегі аритмиялар (жүрекшелердің фибрилляциясы, тахиаритмия), стенокардия, жедел коронарлық синдромы,

миокард инфарктісі мен жүрек функциясының жеткіліксіздігі жағдайлары жөнінде мәлімделді. Бұл құбылыстар инфузиялық реакциялардың аясында туындауы және өліммен аяқталуға әкеп соғуы мүмкін.

#### *Зертханалық көрсеткіштердің ауытқулары*

Газива препаратының алғашқы инфузиясынан кейін байқалған бауыр ферменттері (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), сілтілік фосфатаза) деңгейлерінің транзиторлы түрде жоғарылаған жағдайлары жөнінде мәлімделді.

#### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

– белсенді затқа немесе кез келген қосымша затқа жоғары сезімталдық

#### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Газива препаратының басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуіне зерттеулер жүргізілген жоқ, алайда Газива препаратын бендамустинмен, СНОР химиотерапия (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), FC (флударабин, циклофосфамид) режимдерімен және хлорамбуцилмен біріктіріп қолдану туралы шектеулі ғана деректер бар. Бірге қолданылатын басқа препараттармен өзара әрекеттесу қаупін жоққа шығару мүмкін емес.

#### Фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер

Обинутузумаб Р450 (СУР450) цитохромының, уридинфосфат-глюкуронилтрансферазаның (УГТ) және, Р-гликопротеин сияқты тасымалдаушы-жасушалардың субстраты, тежегіші немесе индукторы болып табылмайды. Сондықтан метаболизмі осы ферменттік жүйелердің қатысуымен жүретін препараттармен фармакокинетикалық өзара әрекеттесуі екіталай.

Обинутузумабтың иммунитетті басатын әсеріне назар аударатын отырып, емдеу кезінде, сондай-ақ В-жасушалар пулы толық қалпына келгенше, тірі вирустық вакциналармен вакцинациялау ұсынылмайды.

Обинутузумаб пен хлорамбуцилді, бендамустинді, СНОР немесе СVP химиотерапия режимдерін біріктіріп пайдалану айқын нейтропенияны күшейтуі мүмкін.

#### **Айрықша нұсқаулар**

Биологиялық дәрілік заттардың қолданылуын қадағалаудың сапасын арттыру мақсатында, тағайындалып отырған препараттың саудалық атауы және серия нөмірі пациенттің ауру тарихына тиісінше жазылып қойылуы тиіс.

#### *Инфузиялық реакциялар*

Газива препаратына өте жиі байқалатын жағымсыз реакциялар (ЖР) инфузиялық реакциялар болды, олар көп жағдайда препараттың алғашқы 1000 мг енгізген кезде дамыған. ЖР дамуы цитокиндердің босап шығу синдромымен байланысты болуы мүмкін, оның даму жағдайлары Газива препаратын қабылдаған пациенттерде де мәлімделді. Инфузиялық реакциялардың біріктірілген профилактикасын (глюкокортикостероидтар, пероральді анальгетиктер/антигистаминдік дәрілер, гипотензивтік препараттарды таңертең

алғашқы инфузия алдында қабылдауды тоқтату, алғашқы дозасын 2 күн ішінде енгізу) қабылдаған пациенттерде барлық ауырлық дәрежесіндегі инфузиялық реакциялардың даму жиілігінің төмендегені байқалды. 3-4 дәрежедегі инфузиялық реакциялардың даму жиілігі (деректер пациенттердің азғантай бөлігіне қатысты талдауға негізделген) профилактикалық шараларды жүргізгенге дейін де, кейін де бірдей болды. Инфузиялық реакциялардың даму қаупін төмендету үшін «Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімінде сипатталған шараларды қолдану қажет. Инфузиялық реакциялар симптомдарының жиілігі мен ауырлық дәрежесі препараттың алғашқы 1000 мг енгізгеннен кейін едәуір төмендеді және препаратты кейінгі енгізу кезінде пациенттердің көпшілігінде инфузиялық реакциялар дамыған жоқ.

Пациенттердің көп бөлігінде инфузиялық реакциялардың айқындылығы әлсіз немесе орташа болды және енгізу жылдамдығын азайтқан кезде немесе алғашқы инфузияны уақытша тоқтата тұрған кезде қайтты, әйтсе де симптоматикалық ем жүргізуді қажет ететін ауыр және өмірге қауіп төндіретін реакция жағдайлары да орын алды. Клиникалық тұрғыдан инфузиялық реакцияларды иммуноглобулин Е (IgE) туғызған аллергиялық реакциялардан, (мысалы, анафилаксия реакциялары) ажырату қиын болуы мүмкін. Ісік жүктемесі жоғары және/немесе шеткері қан ағымындағы лимфоциттер деңгейі (лимфоциттер саны  $>25 \times 10^9/\text{л}$ ) пациенттерде ауыр инфузиялық реакциялардың даму қаупі жоғары. Ауыр реакцияларды қоса, инфузиялық реакциялар дамуының жоғарырақ қаупіне бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар (креатинин клиренсі  $<50$  мл/мин) пациенттер мен аурудың ауырлығын бағалаудағы жиынтық балл  $>6$  (CIRS) және креатинин клиренсі  $<70$  мл/мин болуы қатар келген пациенттер ұшырайды.

Мыналар дамыған жағдайда Газива препаратымен емдеуді тоқтату қажет:

- тыныс жолдары тарапынан жедел, өмірге қауіп төндіретін симптомдар
- 4-ші дәрежедегі инфузиялық реакциялар (яғни өмірге қауіп төндіретін) немесе
- 3-ші дәрежедегі инфузиялық реакция қайта дамыса (алғашқы инфузияны қайта бастағаннан кейін немесе кейінгі инфузиялар кезінде).

Бұрыннан жүрек немесе өкпе тарапынан бұзылулары бар пациенттер бүкіл инфузия бойына және одан кейін мұқият қадағалануы тиіс. Газива препаратының вена ішіне инфузиялары артериялық қысымның төмендеуіне әкелуі мүмкін. Сондықтан инфузияны бастаудан 12 сағат бұрын және оны жүргізу кезінде, сондай-ақ препаратты енгізгеннен кейінгі 1 сағат ішінде гипотензивтік дәрілерді пайдалануды тоқтата тұру мүмкіндігін қарастыру керек. Гипертониялық криздің даму қаупі жоғары пациенттерге қатысты, гипотензивтік дәрілерді қабылдауды уақытша тоқтата тұрудың қаупі мен пайдасының арақатынасына баға берген жөн.

#### *Аса жоғары сезімталдық реакциялары*

Газива препаратын қабылдаған пациенттерде дереу типті аса жоғары сезімталдық реакциялары (анафилаксия) және баяу типті реакциялар (сарысу құю ауруы) байқалды. Аса жоғары сезімталдық реакцияларында инфузиялық реакциялармен ұқсас клиникалық көрінісі болуы мүмкін. Егер инфузия жүргізу кезінде аса жоғары сезімталдық реакциясының дамуына күдік туындаса (симптомдар әдетте

бірінші инфузиядан кейін және өте сирек жағдайда алғашқы инфузия кезінде туындайды), инфузияны тоқтату және препаратпен емдеуді толығымен тоқтату керек. Препаратты обинутозумабқа аса жоғары белгілі сезімталдығы бар пациенттерге тағайындауға болмайды.

#### *Ісік лизисінің синдромы (ІЛС)*

Газива препаратын қабылдаған пациенттерде ісік лизисі синдромы (ІЛС) жөнінде мәлімделді. ІЛС даму қаупі жоғары топқа кіретін пациенттерге (мысалы, ісік жүктемесі жоғары немесе шеткері қанда лимфоциттер деңгейі жоғары [ $> 25 \times 10^9/\text{л}$ ]) және/немесе бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар [креатинин клиренсі  $< 70$  мл/мин] пациенттер) профилактикалық дәрі-дәрмекпен профилактикалық ем қабылдауы тиіс. Профилактика, әдеттегі іс-тәжірибенің стандарттарына сай, Газива препаратымен инфузиядан 12-24 сағат бұрын гидратацияның адекватты деңгейімен қамтамасыз ету және урико статик дәрілерді (мысалы, аллопуринол) немесе несеп қышқылының тұздары түріндегі баламаларды (мысалы, расбуриказа) тағайындау болып табылады. Қауіп тобындағы барлық пациенттер емдеудің алғашқы күндері, бүйрек функциясына, калий және несеп қышқылының деңгейлеріне ерекше көңіл бөле отырып, мұқият бақылануы керек. Стандартты іс-тәжірибеге сәйкес кез келген қосымша нұсқауларлы орындау қажет. ІЛС емдеуге, қажет болғанда диализді қоса, электролиттік теңгерімнің бұзылуларды түзету, бүйрек функциясы мен су теңгерімін мониторингілеу, демеуші ем жүргізу қамтылады.

#### *Нейтропения*

Бірқатар жағдайларда Газива препаратымен емдеу фебрильді нейтропенияны қоса, ауыр және өмірге қауіп төндіретін формадағы нейтропенияның дамуымен байланысты болды. Нейтропениясы бар пациенттер зертханалық көрсеткіштерді симптомдар қайтқанша ұдайы бақылай отырып, мұқият қадағалауда болуы тиіс. Емдеу қажет болса, ол ұлттық клиникалық нұсқауларға сәйкес жүргізілуі тиіс; гранулоциттік колониестимуляциялаушы факторларды қолдану мүмкіндігін қарастыру керек. Кез келген қатар жүретін инфекция көрініс берген жағдайда тиісті ем тағайындау қажет. Ауыр және өмірге қауіпті дәрежедегі нейтропения дамыған жағдайда, емдеу уақытша тоқтатыла тұруы мүмкін. Ауыр және ұзаққа (1 аптадан артыққа) созылған нейтропениясы бар пациенттер барлық емдеу курсы бойына, нейтропенияның айқындылығы 1-ші немесе 2-ші дәрежеге дейін төмендегенше, пациенттерге микробтарға қарсы препараттармен профилактика қабылдау керектігі табанды түрде ұсынылады. Сонымен қатар вирусқа қарсы және зеңге қарсы препараттармен ем жүргізу мүмкіндігін қарастыру керек. Сондай-ақ кейіннен білінген нейтропения (емдеу аяқталғаннан кейін 28 күннен соң) және ұзаққа созылған нейтропения (емдеу аяқталғаннан/тоқтатылғаннан кейін 28 күннен артыққа созылған) жағдайлары жөнінде де мәлімделді. Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі  $< 50$  мл/мин) бар пациенттер нейтропенияның даму қаупіне үлкен дәрежеде ұшырайды.

#### *Тромбоцитопения*

Газива препаратын қолдану жедел тромбоцитопенияны (инфузия жүргізілгеннен кейін 24 сағат ішінде туындаған) қоса, ауыр және өмірге қауіпті тромбоцитопения

жағдайларымен байланысты болды. Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі <50 мл/мин) бар пациенттер тромбоцитопенияның даму қаупіне үлкен дәрежеде ұшырайды. Сонымен қатар, Газива препаратымен емдеудің 1-ші курсы кезінде орын алған, өліммен аяқталатын қан кетулер жөнінде мәлімделді. Тромбоцитопения мен қан кетулер арасындағы нақты байланыстылық анықталған жоқ.

Пациенттерді тромбоцитопенияның дамуына қатысты, әсіресе емдеудің алғашқы циклі кезінде мұқият қадағалау қажет; симптомдар толық қайтқанша зертханалық көрсеткіштерге ұдайы бақылау жүргізу керек, ал ауыр немесе пациенттің өміріне қауіп төндіретін тромбоцитопения жағдайында емдеуді уақытша тоқтата тұру мүмкіндігін қарастыру керек. Емдеуші дәрігер қан препараттарын (тромбоцитарлы массаны) құю туралы шешім қабылдауы мүмкін. Сондай-ақ тромбоцитопениямен байланысты реакцияларды потенциалды түрде өршітуі мүмкін препараттарды (мысалы, тромбоциттер агрегациясының тежегіштері және антикоагулянттар), әсіресе емдеудің алғашқы курсы ішінде, қатар пайдалануға назар аударған жөн.

*Жүрек тарапынан бұрыннан бар бұзылулардың нашарлауы*

Бұрыннан жүрек аурулары бар пациенттерде Газива препаратымен емдеу бірқатар жағдайларда аритмияның (жүрекшелердің фибрилляциясы және тахиаритмия), стенокардияның дамуына, жедел коронарлық синдромға, миокард инфарктісіне және жүрек функциясының жеткіліксіздігіне әкелді. Бұл құбылыстар инфузиялық реакцияның бір бөлігі болуы және өліммен аяқталуға әкеп соғуы мүмкін. Сондықтан, анамнезінде жүрек аурулары бар пациенттерді мұқият бақылау қажет. Бұдан өзге, мұндай пациенттерде гипervолемияның дамуына жол бермеу үшін, гидратация жүргізуде сақтық танытқан жөн.

*Инфекциялар*

Газива препаратымен емдеуді белсенді инфекциялық үдеріс бар кезде жүргізуге болмайды. Препаратты анамнезінде қайталанатын немесе созылмалы инфекциялары бар пациенттерді емдеу үшін қолдануға сақтықпен қарау қажет. Газива препаратымен емдеу кезінде және емдеуден кейін күрделі бактериялық, зеңдік, сондай-ақ жаңа немесе реактивацияланған вирустық инфекциялар туындауы мүмкін. Өліммен аяқталған инфекциялар жағдайлары жөнінде мәлімделді. Ауру рейтингісінің жиынтық шкаласындағы (CIRS) балл > 6 және креатинин клиренсі минутына <70 мл болатын пациенттер көп дәрежеде, инфекциялардың ауыр түрлерін қоса, инфекциялардың даму қаупіне ұшырайды. ФЛ бар пациенттерде инфекциялардың жоғары жиілігі емдеу кезінде де, сондай-ақ емдеу аяқталғаннан кейінгі қадағалау кезеңінде де байқалды, бұл ретте ең үлкен жиілік демеуші ем сатысында байқалды. 3–5 дәрежедегі инфекцияны қадағалау кезеңінде Газива препаратын және индукция фазасындағы бендамустин қабылдайтын пациенттерде жиі байқалды.

*В гепатитінің реактивациясы*

Газиваны препаратын қоса, CD20 ақуызына қарсы антиденелерді қабылдап жүрген пациенттерде, В гепатиті вирусының реактивациясы орын алу мүмкін, ол бірқатар жағдайда фульминантты гепатиттің, бауыр функциясы жеткіліксіздігінің

дамуына және өліммен аяқталуға әкеп соғады. Газива препаратымен емдеуді бастар алдында барлық пациенттер HBsAg – статусты, HBeAb – статусты, сондай-ақ қосымша маркерлерді анықтауға скринингтен өтулері тиіс. Мұндай скринингке, ең кемінде, В гепатитінің беткейлік антигенінің (HBsAg) статусын бағалау және В гепатиті вирусының ядролық антигеніне (HBeAb) антиденелердің статусын бағалау қамтылуы тиіс. Бұдан өзге, тексеруге басқа биомаркерлерді пайдалануды қамтуға болады. Препаратты В гепатитінің белсенді түрі бар пациенттерге тағайындауға болмайды. В гепатитінің серологиялық оң маркерлері бар пациенттерде емдеуді бастар алдында гепатолог дәрігерден кеңес алған жөн. Мұндай пациенттерге қатысты тиісті мониторинг жүргізу және жергілікті хаттамаларға сәйкес, гепатит вирусының реактивациясының профилактикасына қатысты шараларды қолдану қажет.

#### *Өршімелі көпошақты лейкоэнцефалопатия (ӨКЛ)*

Газива препаратымен ем қабылдаған пациенттерде, өршімелі көпошақты лейкоэнцефалопатия (ӨКЛ) дамыған жағдайлар орын алған. Бұрыннан бар неврологиялық көріністер қайталанған және өзгерген барлық пациенттерде ӨКЛ диагнозының бар-жоқтығы анықталуы тиіс. ӨКЛ симптомдары спецификалық емес сипатқа ие және мидың зақымдалған бөлігінің орналасқан орнына байланысты айырмашылықтары болуы мүмкін. Ми қыртысы-жұлын жолының зақымдануынан болатын қимыл-қозғалыс симптомдары (бұлшықет әлсіздігі, салдану және сезім мүшелерінің бұзылулары), сезім мүшелерінің дұрыс қызмет атқармауы, мишықтың бұзылулары, көру аясының ақаулары жиі байқалады. Жоғарғы ми қыртысы функциялардың бұзылулары (афазия, кеңістіктегі бағдарсыздық) орын алуы мүмкін. ӨКЛ бар-жоқтығына жүргізілетін тексерулерге, басқалардан өзге, неврологтың кеңесі, миға жасалатын МРТ, люмбальді пункция (жұлын сұйықтығында Джон Каннингем вирусының ДНҚ-ның бар-жоқтығына талдау жасау) кіреді. ӨКЛ бар-жоқтығына тексеру жүргізу кезінде Газива препаратымен емдеу тоқтатылуы және ӨКЛ диагнозы айғақталған жағдайда толығымен тоқтатылуы тиіс. Сонымен қатар қатар жүргізілетін химиотерапияны немесе иммунодепрессанттармен емдеуді тоқтату немесе дозаларын азайту мүмкіндігін қарастыру керек. ӨКЛ бар-жоқтығына тексеру жүргізу және ары қарай оны емдеу үшін пациент неврологқа жіберілуі тиіс.

#### *Иммунизациялау*

Газива препаратымен емдеуден кейін тірі немесе әлсіретілген вирустық вакциналармен иммунизациялаудың қауіпсіздігі зерттелген жоқ, сондықтан емдеу барысында және В-жасушалар пулы толығымен қалпына келгенше тірі вирустық вакциналармен вакцинациялау ұсынылмайды.

#### *Обинутузумабтың шаранаға әсер етуі және жаңа туған сәбилерді тірі вирустық вакциналармен вакцинациялау*

Жүктілік кезінде обинутузумабтың әсер етуі нәтижесінде жаңа туған сәбилерде В-жасушалар пулы санының төмендеуі мүмкін екендігін ескере отырып, жаңа туған сәбилерде В-жасушалар деңгейін бақылау қажет, ал вакцинациялау В-жасушалар пулының қалыпты деңгейі қалпына келгенше кейінге қалдырылуы тиіс. Вакцинация жүргізу қауіпсіздігі мен мерзімдерін педиатрмен талқылау

керек.

#### *Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер*

Ұрпақ өрбіте алатын жастағы әйелдер Газива препаратымен емделу кезінде және оны аяқтағаннан кейін 18 ай бойы контрацепцияның тиімді заттарын пайдалануы тиіс.

#### *Жүктілік*

Явалық макакалардың ұрпақ өрбіту функциясын зерттеуден эмбриофетальді уыттылық белгілері немесе тератогендік әсерлер байқалған жоқ, бірақ ұрпағында В-лимфоциттердің толығымен жоғалғанын көрсетті. 6 айдан соң В-жасушалардың деңгейлері қалыпты мәндеріне қайта оралды, және иммунологиялық функция толығымен қалпына келді. Ұрпақтарындағы обинутозумабтың сарысулық концентрациялары, аналарындағы босанғаннан кейінгі 38 күннен соң байқалатын концентрацияларымен ұқсас болды, бұл обинитузумабтың плацента арқылы өтетіндігін көрсетеді.

Обинутозумабты жүкті әйелдердің пайдалануына қатысты деректер жоқ. Газива препаратын, емдеудің ықтимал пайдасы потенциалды қауіпнен басым болатын жағдайлардан басқасында, жүкті әйелдерге қолдану ұсынылмайды.

#### *Емшек емізу*

Жануарларға жүргізілген зерттеулер, обинутозумабтың емшек сүтіне өтетіндігін көрсетті.

Адам иммуноглобулин G (IgG) емшек сүтіне өтетіндіктен, және сіңірілуінің ықтимал дәрежесі және бала денсаулығына зияны болғандықтан, әйелдерге Газива препаратымен емделіп жүрген кезде және ол аяқталғаннан кейін 18 ай бойы бала емізуді тоқтату ұсынылады.

#### *Көлік құралын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың ықпал ету ерекшеліктері*

Препарат автокөлікті басқару және механизмдермен жұмыс жасау қабілетіне әсер етпейді немесе өте елеусіз әсер етеді. Препараттың алғашқы инфузиясын жүргізген кезде инфузиялық реакциялар өте жиі туындайды және осындай реакциялардан болған симптомдары бар пациенттерге, автокөлік жүргізуден немесе механизмдермен жұмыс жасаудан бас тарту ұсынылады.

#### **Артық дозалануы**

Газива препаратының ұсынылған дозасын арттыру тәжірибесі жоқ. Бір инфузияда 50 мг-ден 2000 мг дейінгі дозаларды қолдану зерттелген. Жағымсыз реакциялардың ауырлық дәрежесі және жиілігі дозаға тәуелді болмады.

Газива препаратының дозасын кездейсоқ арттырған кезде инфузияны дереу тоқтату немесе дозаны төмендету қажет. В-лимфоциттер пулы тозғанда инфекциялық асқынулар қауіпін ұлғаюымен байланысты пациентті мұқият қадағалау және қанның ашық жалпы талдауын жүргізу қажеттігін қарастыру керек.

#### **Шығарылу түрі мен қаптамасы**

Фторлы полимерден жасалған жабыны бар резеңке тығындармен тығындалған және «flip-off» пластик қақпақтары бар алюминий қалпақшалармен қаусырылған, сыйымдылығы 50 мл, I типті түссіз шыны құтыға 40 мл-ден құйылған.

1 құты медициналық қолдану жөнінде мелекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

### **Сақтау шарттары**

2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада, жарықтан қорғауға арналған түпнұсқалық қаптамасында сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды. Сілкімеу керек. Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

3 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші**

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

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

### **Қаптаушы**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераутст, Швейцария

### **Тіркеу куәлігінің иесі**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электрондық поштасы):**

«Рош Қазақстан» ЖШС

A26A3D8, Қазақстан Республикасы,

Алматы қ., Луганский к-сі, 137 үй

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com), [kz.quality@roche.com](mailto:kz.quality@roche.com)