

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 07 июня 2018 г.
№ N015500

▼ Данное лекарственное средство является предметом дополнительного мониторинга, что позволит быстро установить новую информацию о безопасности препарата. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Газива

Торговое название

Газива

Международное непатентованное название

Обинутузумаб

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления инфузионного раствора 1000 мг/40 мл

Состав

Один флакон содержит

активное вещество: обинутузумаб 1000 мг

вспомогательные вещества: L-гистидин, L-гистидина гидрохлорида моногидрат, трегалозы дигидрат, полоксамер 188, вода для инъекций

Описание

Прозрачная или опалесцирующая жидкость от бесцветного до слегка коричневатого цвета

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые препараты другие. Моноклональные антитела. Обинутузумаб

Код АТХ L01XC15

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

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 (ХЛЛ) составило 465.7 мкг/мл, а значение площади под кривой «концентрация-время» за период дозирования $AUC(\tau)$ составило 8961 мкг*сут/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 (V_c) составляет 2.98 л у пациентов с ХЛЛ и 2.97 у пациентов с иНХЛ и приблизительно равен объему сыворотки. Значения V_c и объема распределения обинутузумаба при равновесном состоянии (V_{ss}) 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/сут и у пациентов с иНХЛ примерно 0.08 л/сут с медианой периода полувыведения $T_{1/2}$ 26.4 суток 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.

Взаимосвязь между показателями фармакокинетики и фармакодинамики

Пол является ковариатой, объясняющей определенную вариабельность фармакокинетических параметров у пациентов; у мужчин наблюдается более высокий клиренс в равновесном состоянии (на 22 %) и более значительный объем распределения (на 19 %). 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*сут/мл и 578.9 мкг/мл у женщин и 8451 мкг*сут/мл и 432.5 мкг/мл у мужчин, соответственно; при иНХЛ медианы AUC и C_{max} составили 13172 мкг*сут/мл и 635.7 мкг/мл у женщин и 9769 мкг*сут/мл и 481.3 мкг/мл у мужчин, соответственно),

коррекции дозы в зависимости от пола не требуется.

Пожилые пациенты

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.

Дети

Исследования с целью оценки фармакокинетических параметров обинутузумаба у детей не проводились.

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 \geq 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.

Нарушение функции печени

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

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Газива 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 Fc γ RIII 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 Fc γ RIII-положительных эффекторных клеток иммунной системы.

Кроме того, обинутузумаб в низкой степени индуцирует комплемент-зависимую цитотоксичность (КЗЦ). По сравнению с анти-CD20 антителами I типа обинутузумаб (антитело II типа) обладает повышенной способностью к прямой индукции гибели клеток на фоне пониженной способности вызывать КЗЦ. Благодаря модификации схемы гликозилирования

обинутузумаб более эффективно индуцирует АЗКЦ 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 $<0.07 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалось у 91 % пациентов с ХЛЛ после завершения терапии обинутузумабом в комбинации с хлорамбуцилом и сохранялось в течение 6 месяцев. Восстановление числа В-клеток происходило в течение 12-18 месяцев у 35 % пациентов при отсутствии прогрессирования и у 13 % пациентов с прогрессированием заболевания.

Иммуногенность

Результаты анализа иммуногенности в значительной степени зависят от различных факторов, включая чувствительность анализа и его специфичность, методологию анализа и корректность оценки количества препарата/антител в периферическом кровотоке, обработки и времени забора проб, сопутствующего лечения и основного заболевания. По этим причинам сравнение частоты обнаружения антител к препарату Газива и частоты обнаружения антител к другим препаратам может оказаться неинформативным.

Тестирование на наличие антитерапевтических антител (АТА) проводилось в различных временных точках у пациентов с ХЛЛ. У 8 из 140 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 2 пациентов с иНХЛ, получавших препарат Газива в комбинации с бендамустином, на момент включения в исследование выявлены антитела человека к человеческому иммуноглобулину (АЧЧИ), а также развивались инфузионные реакции. Случаев развития АЧЧИ к препарату Газива во время или после его применения не было зарегистрировано.

Показания к применению

Хронический лимфолейкоз

В комбинации с хлорамбуцилом у взрослых пациентов с ранее нелеченным хроническим лимфолейкозом и имеющих сопутствующие патологии, не позволяющие применять режимы терапии на основе флударабина в полной дозе.

Фолликулярная лимфома

В комбинации с химиотерапией и последующей поддерживающей монотерапией у пациентов с ранее нелеченной фолликулярной лимфомой, ответивших на индукционную терапию.

В комбинации с бендамустином и последующей поддерживающей монотерапией препаратом Газива у пациентов с фолликулярной лимфомой, не ответивших на лечение ритуксимабом или на лечение по схеме, включающей ритуксимаб, или у которых развилось прогрессирование

заболевания во время или после такого лечения.

Способ применения и дозы

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

Дозирование

Профилактика синдрома лизиса опухоли (СЛО)

Пациенты с высокой опухолевой нагрузкой и/или повышенным уровнем лимфоцитов в периферической крови ($> 25 \times 10^9/\text{л}$) и/или почечной недостаточностью ($\text{КК} < 70 \text{ мл/мин}$) подвержены повышенному риску развития СЛО, в связи с чем таким пациентам рекомендуется проведение профилактики. Профилактика включает адекватную гидратацию и назначение гипоурикемических препаратов (например, аллопуринола) или других альтернативных препаратов за 12-24 часов перед инфузией препарата Газива в соответствии со стандартной практикой. В случае если состояние пациента по-прежнему соответствует критериям СЛО, профилактику необходимо проводить перед каждой последующей инфузией.

Профилактика инфузионных реакций и премедикация

Информация о проведении премедикации для снижения риска развития инфузионных реакций приведена в Таблице 1. Премедикация глюкокортикостероидами рекомендована для пациентов с ФЛ и обязательна для пациентов с ХЛЛ при первой инфузии. Описание методов премедикации при последующих инфузиях и других видов премедикации приведено ниже.

Одним из симптомов инфузионных реакций, возникающих во время проведения внутривенной инфузии препарата, может являться снижение артериального давления. Поэтому следует рассмотреть возможность прекращения использования гипотензивных средств за 12 часов до начала инфузии и во время ее проведения, а также в течение 1 часа после введения препарата.

Таблица 1. Премедикация, необходимая для снижения риска развития инфузионных реакций у пациентов с ХЛЛ и ФЛ

День цикла терапии	Пациенты, которым требуется премедикация	Премедикация	Режим введения
Цикл 1: День 1 (ХЛЛ и ФЛ)	Все пациенты	Глюкокортикостероиды, внутривенно ^{1,4} (обязательно при ХЛЛ, рекомендовано при ФЛ)	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии
		Пероральные анальгетики/жаропонижающие средства ²	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии
		Антигистаминные	

		препараты ³	
Цикл 1: День 2 (Только при ХЛЛ)	Все пациенты	Глюкокортикостероиды, внутривенно ¹ (в обязательном порядке)	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии
		Пероральные анальгетики/жаропонижающие средства ²	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии
		Антигистаминные препараты ³	
Все последующие инфузии (ХЛЛ и ФЛ)	Пациенты, с инфузионными реакциями при предшествующей инфузии	Пероральные анальгетики/жаропонижающие средства ²	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии
	Пациенты, с инфузионными реакциями степени 1 или 2 при предшествующей инфузии	Пероральные анальгетики/жаропонижающие средства ² Антигистаминные препараты ³	
	Пациенты, с инфузионными реакциями степени 3 при предшествующей инфузии ИЛИ Пациенты с уровнем лимфоцитов >25 x 10 ⁹ /л проведением инфузии	Глюкокортикостероиды, внутривенно ^{1,4}	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии
		Пероральные анальгетики/жаропонижающие средства ² Антигистаминные препараты ³	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии

¹ 100 мг преднизона/преднизолона или 20 мг дексаметазона или 80 мг метилпреднизолона. Нельзя использовать гидрокортизон, т. к. он не является эффективным для предотвращения инфузионных реакций (ИР)

² например, 1000 мг ацетоминофена/парацетамола

³ например, 50 мг дифенгидрамина

⁴ Профилактическое внутривенное введение глюкокортикостероидов не требуется в том случае, если препарат Газива вводится в один день с комплексной химиотерапией, уже содержащей кортикостероиды. В таком случае необходимо принять кортикостероиды перорально как минимум за 60 минут до инфузии.

Режимы дозирования

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ, в комбинации с хлормабуцилом)

Цикл 1

Рекомендуемая доза препарата Газива составляет 1000 мг внутривенно (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, вторую дозу 900 мг вводят на следующий день.

Циклы 2-6

Рекомендуемая доза препарата составляет 1000 мг в 1-й день каждого цикла.

Таблица 2. Дозы препарата, вводимые во время 6 циклов терапии (каждый продолжительностью 28 дней) у пациентов с ХЛЛ

Цикл	День цикла терапии	Доза препарата Газива
Цикл 1	День 1	100 мг
	День 2 (или продолжение в 1-й день)	900 мг
	День 8	1000 мг
	День 15	1000 мг
Циклы 2-6	День 1	1000 мг

Продолжительность лечения

Шесть курсов терапии, каждый продолжительностью 28 дней.

Введение дозы позднее требуемого времени или пропуск дозы

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

Фолликулярная лимфома (ФЛ)

Рекомендуемые дозы препарата для пациентов с ФЛ указаны в Таблице 3.

Пациенты с ранее нелеченной ФЛ

Нагрузочная доза (в комбинации с химиотерапией)

- Шесть 28-дневных циклов в комбинации с бендамустином или,
- Шесть 21-дневных циклов в комбинации с СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон), затем 2 дополнительных цикла препарата Газива в монотерапии или,
- Восемь 21-дневных циклов в комбинации с СVP (циклофосфамид, винкристин, преднизон/преднизолон/метилпреднизолон).

Поддерживающее лечение

Пациенты с ранее нелеченной ФЛ, ответившие на индукционную терапию препаратом Газива в комбинации с химиотерапией (СНОР или СVP или бендамустин) с достижением полного или частичного ответа, должны продолжать поддерживающую терапию препаратом Газива в виде монотерапии в дозе 1000 мг один раз в 2 месяца на протяжении 2 лет или до

прогрессирования основного заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше).

Таблица 3. Фолликулярная лимфома: доза препарата Газива в терапии первой линии, с последующей поддерживающей терапией

Цикл	День цикла терапии	Доза препарата Газива
Цикл 1	День 1	1000 мг
	День 8	1000 мг
	День 15	1000 мг
Циклы 2-6	День 1	1000 мг
Поддерживающая терапия	1 раз в 2 месяца на протяжении 2 лет или до прогрессирования основного заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше).	1000 мг

Продолжительность лечения

Индукционная терапия в течение 6 месяцев (шесть 28-дневных циклов в комбинации с бендамустином, или восемь 21-дневных циклов в комбинации со схемами СНОР и СVP), с последующей поддерживающей терапией 1 раз в 2 месяца на протяжении 2 лет или до прогрессирования основного заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше).

Введение дозы позднее запланированного срока или пропуск дозы

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

Если симптомы развития токсичности возникают до дня 8 1-го цикла или дня 15 1-го цикла, требуется отсрочка инфузий до устранения явлений токсичности. В таких случаях все последующие инфузии и начало 2-го цикла будут сдвинуты с учетом отсрочки в 1-м цикле. Во время поддерживающей терапии следует придерживаться установленного графика введения последующих доз.

Коррекция дозы во время лечения (все показания)

Изменение дозы препарата Газива не рекомендуется.

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

Особые категории пациентов

Пожилые

Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Нарушения функции почек

Коррекция дозы для пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени тяжести (КК 30-89 мл/мин) не требуется. Безопасность и эффективность препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) не изучалась.

Нарушения функции печени

Безопасность и эффективность препарата у пациентов с нарушениями функций печени не установлены, поэтому специальных рекомендаций для таких пациентов нет.

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Информация о применении препарата у данной категории пациентов отсутствует.

Способ применения

Препарат Газива предназначен для внутривенного введения. Препарат вводят только внутривенно (в/в) капельно после разведения через отдельный катетер. Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя!

Инструкции по скорости внутривенного введения приведены в Таблицах 4-5.

Таблица 4. Стандартная скорость инфузии при условии отсутствия инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности у пациентов с ХЛЛ

Цикл	День цикла терапии	Скорость введения
		При хорошей переносимости скорость инфузии может быть увеличена. Рекомендации по купированию инфузионных реакций, возникающих во время введения, указаны в разделе «Управление инфузионными реакциями»
Цикл 1	День 1 (100 мг)	25 мг/ч в течение 4 часов. Не следует увеличивать скорость введения
	День 2 (или продолжение в 1-й день) (900 мг)	При условии отсутствия инфузионных реакций во время предыдущей инфузии устанавливают скорость 50 мг/ч. Скорость вливания можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч. Если у пациента развилась инфузионная реакция во время предыдущей инфузии, скорость инфузии должна составлять 25 мг/час. Скорость инфузии допустимо увеличивать на 50 мг/час каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/час.
	День 8 (1000 мг)	При условии отсутствия инфузионных реакций во время предыдущей инфузии, когда скорость последней инфузии составляла 100 мг/ч или выше, инфузии допустимо начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать на 100 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.
	День 15 (1000 мг)	
Циклы 2-6	День 1 (1000 мг)	Если у пациента развилась инфузионная реакция во время предыдущей инфузии, скорость инфузии должна составлять 50 мг/час. Скорость инфузии допустимо увеличивать на 50 мг/час каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/час.

Таблица 5. Стандартная скорость инфузии при условии отсутствия инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности у пациентов с ФЛ

Цикл	День цикла терапии	Скорость введения При хорошей переносимости скорость инфузии может быть увеличена. Рекомендации по купированию инфузионных реакций, возникающих во время введения, указаны в разделе «Управление инфузионными реакциями»
Цикл 1	День 1 (1000 мг)	50 мг/ч. Скорость инфузии допустимо увеличивать на 50 мг/час каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/час.
	День 8 (1000 мг)	При условии отсутствия инфузионных реакций или при развитии инфузионных реакций степени 1 во время предыдущей инфузии, когда скорость последней инфузии составляла 100 мг/ч или выше, инфузии допустимо начинать со скорости 100 мг/ч и
	День 15 (1000 мг)	
Циклы 2-6	День 1 (1000 мг)	увеличивать на 100 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.
Поддерживающая терапия	1 раз в 2 месяца на протяжении 2 лет или до прогрессирования основного заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше)	При развитии инфузионной реакции степени 2 или выше во время предыдущей инфузии, введение рекомендуется начинать со скоростью 50 мг/час. Скорость инфузии допустимо увеличивать на 50 мг/час каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/час.

Управление инфузионными реакциями (все показания)

Для устранения инфузионных реакций может потребоваться временное прерывание инфузии, снижение ее скорости или полное прекращение в зависимости от перечисленных ниже условий:

- Степень 4 (угроза для жизни): инфузию останавливают и полностью прекращают терапию.
- Степень 3 (тяжелые реакции): инфузию временно приостанавливают и проводят симптоматическое лечение. После устранения симптомов инфузию можно возобновить со скоростью в два раза ниже, чем скорость, при которой развились инфузионные реакции, и, в случае отсутствия у пациента симптомов инфузионных реакций, скорость введения можно постепенно повышать согласно рекомендациям, указанным в Таблицах 4 и 5. В первом цикле терапии для пациентов с ХЛЛ, получающих первую дозу препарата, разделенную на два дня, в день 1 можно увеличить до 25 мг/ч через 1 час, не повышая ее в дальнейшем. При развитии у пациента второй инфузионной реакции степени 3 инфузию останавливают и полностью прекращают терапию.
- Степень 1-2 (легкой и средней степени тяжести): скорость инфузии снижают и проводят симптоматическое лечение. После разрешения симптомов инфузию возобновляют и, в случае отсутствия симптомов

инфузионной реакции, скорость введения допустимо увеличить согласно рекомендациям, указанным в Таблицах 4 и 5. В первом цикле терапии для пациентов с ХЛЛ, получающих первую дозу препарата, разделенную на два дня, в день 1 можно увеличить до 25 мг/ч через 1 час, не повышая ее в дальнейшем.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Приготовление раствора для инфузий из концентрата должно выполняться квалифицированным медицинским персоналом с соблюдением условий асептики. Флакон с препаратом нельзя встряхивать.

Для циклов 2-6 терапии ХЛЛ и всех циклов терапии ФЛ:

Извлечь 40 мл концентрата из флакона и разбавить в инфузионных пакетах из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина без содержания ПВХ, содержащих раствор хлорида натрия для инъекций 9 мг/мл (0.9 %).

Только для 1-го цикла терапии ХЛЛ:

Для введения первой дозы препарата в первом цикле, рекомендуется использовать 2 инфузионных пакета разного размера, что позволит различать дозу 100 мг, предназначенную для введения в цикле 1 в день 1, и дозу 900 мг для введения в цикле 1 в день 1 или день 2. Для приготовления двух инфузионных пакетов извлечь 40 мл концентрата из флакона и разбавить 4 мл концентрата в инфузионном пакете объемом 100 мл, оставшиеся 36 мл концентрата разбавить в инфузионном пакете объемом 250 мл, содержащем раствор хлорида натрия для инъекций 9 мг/мл (0.9 %). Промаркировать каждый инфузионный пакет.

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

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

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

Приготовленный раствор нельзя встряхивать или замораживать.

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

Совместимость

Препарат Газива в виде раствора с концентрацией 0.4 мг/мл - 20 мг/мл совместим с инфузионными пакетами из поливинилхлорида, полиэтилена, полипропилена или полиолефина, с инфузионными системами из поливинилхлорида, полиуретана или полиэтилена, со встраиваемыми

фильтрами из полиэфирсульфона, 3-х ходовым запорным краном из поликарбоната, с катетерами из полиэфируретана.

Стабильность раствора для инфузии

После разбавления концентрата химическая и физическая стабильность препарата в растворе хлорида натрия (0.9 %, 9 мг/мл) в диапазоне концентраций от 0.4 мг/мл до 20 мг/мл сохраняется в течение 24 часов при хранении при температуре 2 - 8 °С и далее в течение 48 часов (включая время проведения инфузии) при температуре не выше 30 °С.

Разведенный препарат желательно использовать немедленно. Если препарат не используется немедленно, ответственность за соблюдение условий и сроков хранения вскрытых флаконов с препаратом отвечает специалист, готовивший раствор; как правило, вскрытые флаконы можно хранить не более 24 часов при температуре 2 - 8 °С, за исключением случаев, когда разведение проводится в валидируемых асептических условиях.

Побочные действия

Краткая характеристика профиля безопасности

Нежелательные реакции (НР) на препарат, описанные в данном разделе, наблюдались во время терапии и последующего наблюдения у пациентов с ХЛЛ и иНХЛ (у 86 % из которых была ФЛ), ранее не получавших лечения, а также у пациентов с иНХЛ (у 81 % из которых была ФЛ), не ответивших на лечение или с прогрессированием во время терапии или в течение 6 месяцев после полученного лечения ритуксимабом или режимов терапии, включающих ритуксимаб. Сравнивалось комбинированное применение препарата Газива с различными химиотерапевтическими препаратами (хлорамбуцил при ХЛЛ, бендамустин при иНХЛ), а также применение препарата Газива в монотерапии в поддерживающем режиме (только при иНХЛ) после курса терапии СНОР или СVP. В исследуемую популяцию вошли пациенты с иНХЛ, включая ФЛ. В этой связи, для предоставления наиболее полной информации по безопасности ниже представлены результаты анализа нежелательных реакций, наблюдавшихся во всей исследуемой популяции (т. е. пациентов с иНХЛ).

В Таблице 6 приведена сводная информация о нежелательных реакциях, возникавших чаще (разница в ≥ 2 %) у пациентов с ХЛЛ, получавших препарат Газива в комбинации с хлорамбуцилом, по сравнению с пациентами из групп монотерапии хлорамбуцилом и комбинированной терапии «ритуксимаб+хлорамбуцил»; у ранее нелеченных пациентов с иНХЛ, получавших препарат Газива +химиотерапию (бендамустин, СНОР, СVP) с последующей поддерживающей терапией препаратом Газива при наличии ответа, по сравнению с пациентами из группы ритуксимаб+химиотерапия, с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом при наличии ответа; и у пациентов с иНХЛ, не ответивших на лечение ритуксимабом или на лечение по схеме, включающей

ритуксимаб, или у которых развилось прогрессирование заболевания во время или после такого лечения, получавших препарат Газива в комбинации с бендамустином, с последующей поддерживающей терапией препаратом Газива у некоторых пациентов, по сравнению с пациентами из групп монотерапии бендамустином.

Частота развития НР определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$). В каждой категории нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени их тяжести.

Таблица 6. Нежелательные реакции, возникавшие чаще (разница в $\geq 2\%$) у пациентов[#], получавших препарат Газива в комбинации с химиотерапией*

Частота	НР всех степеней Газива + химиотерапия* (ХЛЛ, иНХЛ), с последующей монотерапией препаратом Газива в качестве поддерживающего лечения (иНХЛ)	НР всех степеней 3-5 [†] Газива + химиотерапия* (ХЛЛ, иНХЛ), с последующей монотерапией препаратом Газива в качестве поддерживающего лечения (иНХЛ)
Инфекционные и паразитарные заболевания		
Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей, синусит [§] , инфекция мочевыводящих путей, пневмония [§] , опоясывающий лишай [§]	
Часто	Герпес слизистой оболочки полости рта, ринит, фарингит, легочная инфекция, грипп, назофарингит	Инфекции мочевыводящих путей, пневмония, легочная инфекция, инфекция верхних дыхательных путей, синусит, опоясывающий лишай
Нечасто		Назофарингит, ринит, грипп, герпес слизистой оболочки полости рта
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования, включая полипы и кисты		
Часто	Плоскоклеточный рак кожи	Плоскоклеточный рак кожи
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Очень часто	Нейтропения [§] , тромбоцитопения, анемия, лейкопения	Нейтропения, тромбоцитопения
Часто	Болезненность лимфатических узлов	Анемия, лейкопения
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Часто	Синдром лизиса опухоли, гиперурикемия, гипокалиемия	Синдром лизиса опухоли, гипокалиемия
Нечасто		Гиперурикемия
Нарушения со стороны нервной системы		
Часто	Головная боль	
Нечасто		Головная боль
Нарушения со стороны психики		

Очень часто	Бессонница	
Часто	Депрессия, раздражительность	
Нечасто		Бессонница, депрессия, раздражительность
Нарушения со стороны органа зрения		
Часто	Гиперемия глаза	
Нарушения со стороны сердца		
Часто	Фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность	Фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность
Нарушения со стороны сосудов		
Часто	Повышение артериального давления	Повышение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Очень часто	Кашель [§]	
Часто	Заложенность носа, ринорея, боль в ротоглотке	
Нечасто		Кашель, боль в ротоглотке
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Очень часто	Диарея, запор [§]	
Часто	Нарушения пищеварения, колит, геморрой	Диарея, колит
Нечасто		Запор, геморрой
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Очень часто	Алоpecia, пруриг	
Часто	Ночные поты, экзема	
Нечасто		Пруриг, ночные поты
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани		
Очень часто	Артралгия [§] , боль в спине	
Часто	Костно-мышечная боль в грудной клетке, боли в конечностях, боль в костях	Боли в конечностях
Нечасто		Артралгия, боль в спине, костно-мышечная боль в грудной клетке, боль в костях
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Часто	Нарушения мочеиспускания, непроизвольное мочеиспускание	
Нечасто		Нарушения мочеиспускания, непроизвольное мочеиспускание
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Очень часто	Повышение температуры тела, астения	
Часто	Боль в грудной клетке	Повышение температуры тела, астения
Нечасто		Боль в грудной клетке
Лабораторные и инструментальные данные		
Часто	Лейкоцитопения, нейтропения, снижение массы тела	Лейкоцитопения, нейтропения
Травмы, отравления и осложнения процедур		
Очень часто	Инфузионные реакции	Инфузионные реакции

представлены данные по наиболее часто развивавшимся ИР (с разницей $\geq 2\%$ в частоте возникновения явления между исследуемыми группами)

† между исследуемыми группами не наблюдалось разницы $\geq 2\%$ в частоте развития нежелательных реакций степени 5

* химиотерапия: хлорамбуцил при ХЛЛ; бендамустин, СНОР, СВР при иНХЛ, включая ФЛ

§ наблюдалось также при поддерживающей терапии, с частотой, по меньшей мере на 2% выше, в группе препарата Газива

Пациенты из группы бендамустина (Б), получили только индукционное лечение в течение 6 месяцев, в то время как после индукционного периода пациенты из группы, получавшей препараты Газива+бендамустин (Г+Б), продолжили поддерживающее лечение препаратом Газива.

Во время поддерживающей терапии наиболее часто наблюдались кашель (15%), инфекции верхних дыхательных путей (12%), нейтропения (11%), синуситы (10%), диарея (8%), инфузионные реакции (8%), тошнота (8%), усталость (8%), бронхит (7%), артралгия (7%), повышение температуры тела (6%), назофарингит (6%) и инфекции мочевыводящих путей (6%). Наиболее частыми нежелательными реакциями степени 3-5 были нейтропения (10%), анемия, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, сепсис, инфекции верхних дыхательных путей и инфекции мочевыводящих путей (все 1%).

Профиль нежелательных реакций в подгруппе пациентов с ФЛ был сравним с таковым в общей популяции пациентов с иНХЛ.

Описание некоторых нежелательных реакций

Инфузионные реакции (ИР)

Наиболее часто ($\geq 5\%$) наблюдались следующие симптомы инфузионных реакций: тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, усталость, озноб, повышение температуры тела, снижение 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 развития ИР в группе Г+Х была выше таковой в группе Р+Х. Частота развития ИР составила 65% при введении первых 1000 мг препарата Газива (у 20% пациентов развились ИР степени 3-5). В общей сложности у 7% пациентов развились ИР, потребовавшие отмены терапии. Частота развития ИР при последующих инфузиях составила 3% при введении второй дозы 1000 мг и 1% после завершения инфузии. О случаях развития ИР степени 3-5, за исключением наблюдавшихся при введении первой дозы 1000 мг не сообщалось.

У пациентов, получавших комбинированную профилактику ИР (глюкокортикостероиды, пероральные анальгетики/антигистаминные средства, прерывание приема гипотензивных препаратов утром перед

первой инфузией, введение первой дозы в течение 2 дней), наблюдалось снижение частоты развития ИР всех степеней тяжести. Частота развития ИР степени 3-4 (данные основаны на анализе относительно небольшого числа пациентов) была одинаковой до и после проведения профилактических мер.

Индолентная неходжкинская лимфома, включая фолликулярную лимфому
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 3% пациентов развились ИР, послужившие причиной прекращения лечения.

Нейтропения и инфекции

Хронический лимфолейкоз

Частота развития нейтропении на фоне терапии Г+Х была выше (41 %), чем в группе Р+Х. Нейтропения разрешалась спонтанно или после терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Частота развития инфекционных осложнений составила 38 % в группе Г+Х и 37 % в группе Р+Х (явления степеней 3-5 имели место у 12 % и 14 % пациентов, соответственно; летальные исходы зафиксированы менее чем в 1 % случаев в каждой группе). Также сообщалось о случаях длительной нейтропении (2 % в группе Г+Х и 4 % в группе Р+Х) и отсроченной нейтропении (16 % в группе Г+Х и 12 % в группе Р+Х).

Индолентная неходжкинская лимфома, включая фолликулярную лимфому
Нейтропения возникала чаще у пациентов, получавших лечение препаратом Газива в комбинации с химиотерапией (50 %), по сравнению с пациентами из контрольных популяций, а риск ее развития был повышен в периоде индукции. Частота развития длительной нейтропении и нейтропении с поздним началом составляли соответственно 3 % и 7 %. Частота возникновения инфекций составляла 81 % в группе Г+Х (явления 3 степени тяжести отмечались у 22 %, 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

Частота развития тромбоцитопении на фоне терапии Г+Х была выше (15 %), чем в группе Р+Х, особенно во время первого цикла терапии. Острая тромбоцитопения, развивающаяся в течение 24 часов после инфузии, наблюдалась у 4 % пациентов, получавших терапию Г+Х. Общая частота кровотечений была сравнимой у пациентов, получавших препарат Газива

или ритуксимаб. О фатальных случаях кровотечений сообщалось в обеих группах с одинаковой частотой и только в первом цикле терапии. Причинно-следственная связь между тромбоцитопенией и развитием кровотечений не установлена.

Индолентная неходжкинская лимфома, включая фолликулярную лимфому

Частота развития тромбоцитопении составила 14 %. Тромбоцитопения возникала чаще 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 кровотечений всех степеней тяжести и кровотечений 3-5 степени тяжести составила 11 % и 5 %, соответственно. Частота случаев кровотечений с летальным исходом составила менее 1 %, при этом в цикле 1 таких явлений не возникало.

Особые категории пациентов

Пожилые люди

Хронический лимфолейкоз

46 % (156 из 336) пациентов с ХЛЛ, получавших препарат Газива в комбинации с хлорамбуцилом, были в возрасте 75 лет и старше (средний возраст 74 года). У этих пациентов чаще имели место серьезные нежелательные явления, приводившие к летальному исходу, по сравнению с пациентами в возрасте до 75 лет.

Индолентная неходжкинская лимфома, включая фолликулярную лимфому

В базовых исследованиях пациенты старше 65 лет испытывали более серьезные побочные эффекты и побочные эффекты, приводящие к летальному исходу, чем пациенты в возрасте младше 65 лет.

Почечная недостаточность

Хронический лимфолейкоз

27 % (90 из 336) пациентов с ХЛЛ, получавших препарат Газива в комбинации с хлорамбуцилом, имели почечную недостаточность средней степени тяжести (КК <50 мл/мин). У этих пациентов чаще имели место серьезные нежелательные явления, приводившие к летальному исходу, по сравнению с пациентами с КК \geq 50 мл/мин. Данных о применении у пациентов с КК <30 мл/мин нет.

Индолентная неходжкинская лимфома, включая фолликулярную лимфому

5 % (35 из 698) и 8 % (15 из 194) пациентов с иНХЛ, получавших препарат Газива, имели почечную недостаточность средней степени тяжести (КК <50 мл/мин). У этих пациентов чаще имели место серьезные нежелательные явления, приводившие к летальному исходу, по сравнению с пациентами с клиренсом креатинина \geq 50 мл/мин. Данные о применении у пациентов с КК <40 мл/мин отсутствуют.

Дополнительная информация о безопасности

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Сообщалось о случаях развития ПМЛ у пациентов, получавших препарат

Газива.

Реактивация гепатита В

Сообщалось о случаях реактивации гепатита В у пациентов, получавших препарат Газива.

Перфорации ЖКТ

У 1 % пациентов, получавших препарат Газива, сообщалось о случаях желудочно-кишечных перфораций в основном у пациентов с иНХЛ.

Ухудшение предшествующих нарушений со стороны сердца

Сообщалось о случаях аритмии (фибрилляция предсердий, тахиаритмия), стенокардии, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности у пациентов, получавших препарат Газива. Эти явления могут возникать на фоне инфузионных реакций и приводить к летальному исходу.

Отклонения лабораторных показателей

Сообщалось о случаях транзиторного повышения уровней печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы), наблюдаемых после первой инфузии препарата Газива.

Противопоказания

– повышенная чувствительность к активному веществу или любому вспомогательному веществу

Лекарственные взаимодействия

Исследования взаимодействия препарата Газива с другими лекарственными средствами не проводились, однако имеются ограниченные данные о применении препарата Газива в комбинации с бендамустином, режимами химиотерапии СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), FC (флударабин, циклофосфамид) и с хлорамбуцилом. Риск возможного взаимодействия с другими препаратами, применяемыми совместно, не может быть исключен.

Фармакокинетические взаимодействия

Обинутузумаб не является субстратом, ингибитором или индуктором системы цитохрома Р450 (СYP450), уридинфосфат-глюкуронилтрансферазы (УГТ) и клеток-транспортёров, таких как Р-гликопротеин. Поэтому фармакокинетическое взаимодействие с препаратами, метаболизм которых происходит с участием данных ферментных систем, маловероятно.

Принимая во внимание иммуноподавляющее действие обинутузумаба, во время терапии, а также до полного восстановления пула В-клеток, вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется.

Комбинированное использование обинутузумаба с хлорамбуцилом, бендамустином, режимами химиотерапии СНОР или СVP может усиливать выраженность нейтропении.

Особые указания

В целях повышения качества отслеживаемости применения биологических лекарственных средств, торговое название и номер серии назначаемого препарата должно быть надлежащим образом записано в истории болезни пациента.

Инфузионные реакции

Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными реакциями (НР) на препарат Газива являлись инфузионные реакции (ИР), которые, в большинстве случаев, развивались при введении первых 1000 мг препарата. Развитие ИР может быть связано с синдромом высвобождения цитокинов, о случаях развития которого у пациентов, получавших препарат Газива, также сообщалось. У пациентов с ХЛЛ, получавших комбинированную профилактику инфузионных реакций (глюкокортикостероиды, пероральные анальгетики/антигистаминные средства, прерывание приема гипотензивных препаратов утром перед первой инфузией, введение первой дозы в течение 2 дней), наблюдалось снижение частоты развития инфузионных реакций всех степеней тяжести. Частота развития инфузионных реакций 3-4 степени (данные основаны на анализе относительно небольшого числа пациентов) была одинаковой до и после проведения профилактических мер. Для снижения риска развития инфузионных реакций необходимо применять меры, описанные в разделе «Способ применения и дозы». Частота и степень тяжести симптомов инфузионных реакций существенно снижались после введения первых 1000 мг препарата, у большинства пациентов инфузионные реакции при последующем введении препарата не развивались.

У большей части пациентов инфузионные реакции были слабыми или умеренно выраженными и проходили при снижении скорости инфузии или временном приостановлении первой инфузии, хотя также имели место случаи тяжелых и опасных для жизни реакций, которые потребовали симптоматического лечения. С клинической точки зрения инфузионные реакции могут быть трудно отличимы от аллергических реакций, опосредованных выбросом иммуноглобулинов Е (IgE) (например, реакции анафилаксии). Пациенты с высокой опухолевой нагрузкой и/или повышением уровня лимфоцитов в периферической крови (число лимфоцитов $>25 \times 10^9/\text{л}$) имеют высокий риск развития тяжелых инфузионных реакций. Более высокому риску развития инфузионных реакций, включая тяжелые реакции, подвержены пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) и пациенты, одновременно имеющие балл суммарной оценки тяжести заболевания (CIRS) >6 и клиренс креатинина <70 мл/мин.

Терапию препаратом Газива необходимо прекратить в случае развития:

- острых, угрожающих жизни симптомов со стороны дыхательных

путей

- инфузионных реакций 4-й степени (т. е. угрожающих жизни) или
- повторного развития инфузионной реакции 3-й степени (после возобновления первой инфузии или во время последующих инфузий).

Пациенты с уже существующими нарушениями со стороны сердца или легких должны подвергаться тщательному наблюдению в течение всей инфузии и после нее. Внутривенные инфузии препарата Газива могут приводить к понижению артериального давления. Поэтому следует рассмотреть возможность прекращения использования гипотензивных средств за 12 часов до начала инфузии и во время ее проведения, а также в течение 1 часа после введения препарата. В отношении пациентов с высоким риском развития гипертонического криза следует провести оценку соотношения рисков и пользы от временного прекращения приема гипотензивных средств.

Реакции гиперчувствительности

У пациентов, получавших препарат Газива, наблюдались реакции гиперчувствительности немедленного типа (анафилаксия) и замедленного типа реакции (сывороточная болезнь). Реакции гиперчувствительности могут иметь схожую клиническую картину с инфузионными реакциями. Если при проведении инфузии возникает подозрение на развитие реакции гиперчувствительности (симптомы обычно возникают после предыдущей инфузии и очень редко во время первой инфузии), инфузию следует остановить и полностью прекратить терапию препаратом. Препарат нельзя назначать пациентам с известной гиперчувствительностью к обинутузумабу.

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

Сообщалось о случаях синдрома лизиса опухоли (СЛО) у пациентов, получавших препарат Газива. Пациенты, входящие в группу повышенного риска развития СЛО (пациенты с высокой опухолевой нагрузкой и/или повышенным уровнем лимфоцитов в периферической крови [$>25 \times 10^9/\text{л}$] и/или почечной недостаточностью [$\text{КК} < 70 \text{ мл/мин}$]) должны получать профилактическое медикаментозное лечение. Профилактика заключается в обеспечении адекватного уровня гидратации и назначении урикоостатических средств (например, аллопуринола) или альтернативы в виде соли мочевой кислоты (например, расбуриказа) за 12-24 часа до инфузии препарата Газива согласно стандартам обычной практики. Все пациенты, находящиеся в группе риска, подлежат тщательному наблюдению в первые дни лечения, уделяя особое внимание функции почек, уровню калия и мочевой кислоты. Необходимо следовать любым дополнительным рекомендациям в соответствии со стандартной практикой. Лечение СЛО включает в себя корректировку нарушений электролитного баланса, мониторинг функции почек и водного баланса, проведение поддерживающей терапии, включая, при необходимости, диализ.

Нейтропения

В ряде случаев терапия препаратом Газива была связана с развитием нейтропении тяжелой и опасной для жизни формы, включая фебрильную нейтропению. Пациенты с нейтропенией должны быть под тщательным наблюдением с регулярным контролем лабораторных показателей вплоть до разрешения симптомов. При необходимости лечение нейтропении должно проводиться согласно национальным клиническим рекомендациям; следует рассмотреть возможность применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. При любом проявлении сопутствующей инфекции необходимо назначить соответствующее лечение. В случае развития нейтропении тяжелой и опасной для жизни степени возможна временная приостановка терапии. Настоятельно рекомендуется, чтобы пациенты с тяжелой и продолжительной (более 1 недели) нейтропенией получали профилактику противомикробными препаратами на протяжении всего курса лечения вплоть до снижения выраженности нейтропении до 1-й или 2-й степени. Также следует рассмотреть возможность проведения терапии противовирусными и противогрибковыми препаратами. Также сообщалось о случаях отсроченной нейтропении (через 28 дней после завершения терапии) и продолжительной нейтропении (длившейся более 28 дней после завершения/прекращения терапии). Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) в большей степени подвержены риску развития нейтропении.

Тромбоцитопения

Применение препарата Газива было связано со случаями тяжелой и опасной для жизни тромбоцитопении, включая острую тромбоцитопению (возникающую в течение 24 часов после инфузии). Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) в большей степени подвержены риску развития тромбоцитопении. Также сообщалось о кровотечениях с летальным исходом, имевших место во время 1-го курса терапии препаратом Газива. Однозначная связь между тромбоцитопенией и кровотечениями не была установлена.

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами на предмет развития тромбоцитопении, особенно в течение первого цикла терапии; вплоть до полного разрешения симптомов следует проводить регулярный контроль лабораторных показателей, а в случае тяжелой или угрожающей жизни пациента тромбоцитопении следует рассмотреть возможность временной приостановки лечения. Лечащий врач может принять решение о проведении переливания препаратов крови (тромбоцитарной массы). Также следует принимать во внимание использование сопутствующих препаратов, которые потенциально могут усугубить реакции, связанные с тромбоцитопенией (например, ингибиторы агрегации тромбоцитов и антикоагулянты), особенно в течение первого курса терапии.

Ухудшение имеющихся нарушений со стороны сердца

У пациентов с уже существующими сердечными заболеваниями терапия препаратом Газива в ряде случаев приводила к развитию аритмии (фибрилляция предсердий и тахиаритмия), стенокардии, острому коронарному синдрому, инфаркту миокарда и сердечной недостаточности. Эти явления могут быть частью инфузионной реакции и приводить к летальному исходу. Поэтому необходим тщательный контроль за пациентами, имеющими в анамнезе заболевания сердца. Кроме этого, следует подходить с осторожностью к проведению гидратации у таких пациентов для того, чтобы не допустить развития гиперволемии.

Инфекции

Терапию препаратом Газива нельзя проводить при наличии активного инфекционного процесса. Необходимо с осторожностью подходить к применению препарата для лечения пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе. Во время и после терапии препаратом Газива могут возникать серьезные бактериальные, грибковые, а также новые или реактивированные вирусные инфекции. Сообщалось о случаях инфекций с летальным исходом. Пациенты с баллом кумулятивной шкалы рейтинга заболеваний (CIRS) >6 и клиренсом креатинина <70 мл/мин в большей степени подвержены риску развития инфекций, включая тяжелые формы инфекций. У пациентов с ФЛ высокая частота инфекций наблюдалась как во время терапии так в периоде наблюдения после завершения лечения, причем наибольшая частота наблюдалась на этапе поддерживающей терапии. В периоде наблюдения инфекции 3–5 степени чаще наблюдались у пациентов, получавших препарат Газива и бендамустин в фазе индукции.

Реактивация гепатита В

У пациентов, получающих антитела против белка CD20, включая препарат Газива, может происходить реактивация вируса гепатита В, которая в ряде случаев приводит к развитию фульминантного гепатита, печеночной недостаточности и летальному исходу. Перед началом терапии препаратом Газива все пациенты должны пройти скрининг на определение HBsAg – статуса, HBcAb – статуса, а также дополнительных маркеров. Кроме этого, обследование может включать в себя использование других биомаркеров. Препарат нельзя назначать пациентам с активной формой гепатита В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед началом терапии. В отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита в соответствии с локальными протоколами.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

У пациентов, получавших лечение препаратом Газива, имели место случаи развития прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Диагноз ПМЛ должен исключаться у всех пациентов с рецидивом или изменениями существующих неврологических проявлений. Симптомы

ПМЛ имеют неспецифический характер и могут различаться в зависимости от локализации пораженного участка головного мозга. Часто наблюдаются двигательные симптомы с поражением корково-спинномозгового пути (мышечная слабость, паралич и нарушения органов чувств), некорректная работа органов чувств, мозжечковые нарушения, дефекты поля зрения. Могут иметь место нарушения высших корковых функций (афазия, пространственная дезориентация). Обследование на выявление ПМЛ включает в себя, помимо прочего, консультацию невролога, МРТ головного мозга, люмбальную пункцию (анализ спинномозговой жидкости на наличие ДНК вируса Джона Каннингема). В период проведения обследования на предмет наличия ПМЛ терапия препаратом Газива должна быть приостановлена и полностью прекращена в случае подтверждения диагноза ПМЛ. Также следует рассмотреть возможность прекращения или снижения доз сопутствующей химиотерапии или терапии иммунодепрессантами. Для обследования на обнаружение и последующего лечения ПМЛ пациент должен быть направлен к неврологу.

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми или ослабленными вирусными вакцинами после терапии препаратом Газива не изучалась, поэтому вакцинация живыми вирусными вакцинами в ходе лечения и вплоть до полного восстановления пула В-клеток не рекомендована.

Воздействие обинутузумаба на плод и вакцинация новорожденных живыми вирусными вакцинами

Учитывая возможное снижение числа пула В-клеток у новорожденных в результате воздействия обинутузумаба во время беременности, необходимо контролировать уровень В-клеток у новорожденных, а вакцинация должна быть отложена до восстановления нормального уровня пула В-клеток. Безопасность и сроки проведения вакцинации следует обсуждать с педиатром.

Женщины репродуктивного возраста

Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время терапии препаратом Газива и в течение 18 месяцев после ее завершения.

Беременность

Исследование репродуктивной функции у яванских макак не обнаружило признаков эмбриофетальной токсичности или тератогенных эффектов, но показало полное исчезновение В-лимфоцитов у потомства. Через 6 месяцев уровни В-клеток вернулись к нормальным значениям, и иммунологическая функция полностью восстановилась. Сывороточные концентрации обинутузумаба у потомства были сравнимы с концентрациями, наблюдаемыми у матерей через 28 дней после родов, что указывает на проникновение обинутузумаба через плаценту.

Данные относительно использования обинутузумаба беременными

женщинами отсутствуют. Препарат Газива не рекомендован к применению беременными женщинами кроме случаев, когда возможная польза от терапии превышает потенциальный риск.

Грудное вскармливание

Исследования на животных показали, что обинутузумаб проникает в грудное молоко. Так как человеческий иммуноглобулин G (IgG) проникает в грудное молоко, и возможная степень абсорбции и вреда для здоровья ребенка неизвестна, женщинами рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время получения терапии препаратом Газива и в течение 18 месяцев после ее завершения.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат не оказывает или оказывает крайне незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами. Во время проведения первой инфузии препарата очень часто возникают инфузионные реакции и пациентам, с симптомами, обусловленными такими реакциями, рекомендуется воздержаться от управления автомобилем или работы с механизмами.

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

Форма выпуска и упаковка

По 40 мл помещают во флаконы бесцветного стекла типа I вместимостью 50 мл, укупоренные резиновыми пробками с покрытием из фтористого полимера и алюминиевыми колпачками с пластиковыми крышками «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона

Условия хранения

При температуре от 2 °C до 8 °C, в оригинальной упаковке для защиты от света. Не замораживать. Не встряхивать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

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

Упаковщик

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

Владелец регистрационного удостоверения

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

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Рош Казахстан»

A26A3D8, Республика Казахстан,

г. Алматы, ул. Луганского, д. 137

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com