

Листок-вкладыш – информация для пациента

Газива[®], 1000 мг/40 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Действующее вещество: обинутузумаб

Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу или медицинской сестре.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу или медицинской сестре. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Газива[®], и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата Газива[®].
3. Применение препарата Газива[®].
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Газива[®].
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

1. Что из себя представляет препарат Газива[®], и для чего его применяют

Препарат Газива[®] содержит действующее вещество обинутузумаб, которое относится к моноклональным антителам. Антитела работают, прикрепляясь к конкретно заданным мишеням в Вашем организме.

Показания к применению

Хронический лимфолейкоз

Препарат Газива[®] в комбинации с хлорамбуцилом показан у взрослых в возрасте старше 18 лет с ранее нелеченным хроническим лимфолейкозом и с сопутствующими заболеваниями, при которых невозможно проведение терапии на основе флударабина в полной дозе.

Фолликулярная лимфома

Препарат Газива® в комбинации с химиотерапией с последующей поддерживающей монотерапией препаратом Газива® (при достижении как минимум частичной ремиссии) показан у взрослых в возрасте старше 18 лет с ранее нелеченной распространенной фолликулярной лимфомой (стадия II с любыми нодальными или экстранодальными вовлечениями ≥ 7 см в диаметре, стадия III или IV).

Препарат Газива® в комбинации с бендамустином и последующей поддерживающей монотерапией препаратом Газива® показан у взрослых в возрасте старше 18 лет с фолликулярной лимфомой, не ответивших на лечение ритуксимабом или на лечение по содержащей ритуксимаб схеме, или у которых развилось прогрессирование заболевания во время или в течение 6 месяцев после такого лечения.

Как работает препарат Газива®

- Хронический лимфолейкоз и фолликулярная лимфома представляют собой виды рака, которые поражают клетки крови, называемые В-лимфоцитами. Пораженные В-лимфоциты очень быстро размножаются и живут очень долго. Препарат Газива® связывается с мишенями на поверхности пораженных В-лимфоцитов и вызывает их гибель.
- Когда препарат Газива® назначают пациентам с хроническим лимфолейкозом и фолликулярной лимфомой одновременно с другими лекарствами от рака, это увеличивает время до начала прогрессирования заболевания.

2. О чем следует знать перед применением препарата Газива®

Противопоказания

Не применяйте препарат Газива®, если у Вас аллергия на обинутузумаб или любые другие компоненты препарата, перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша.

Особые указания и меры предосторожности

Перед применением препарата Газива® проконсультируйтесь с лечащим врачом или медицинской сестрой, если:

- у Вас когда-либо были проблемы с дыханием или нарушения работы легких;
- Вы принимаете препараты для снижения артериального давления или препараты для разжижения крови – в этом случае Ваш врач может внести изменения в схему их приема;
- у Вас когда-нибудь были нарушения в работе сердца;
- у Вас обнаружена инфекция в настоящее время или в прошлом была длительная инфекция с повторяющимися рецидивами;

- у Вас когда-либо был гепатит В – тип заболевания печени;
- у Вас когда-либо были нарушения в работе головного мозга (например, проблемы с памятью, трудности с движениями или чувствительностью в теле, проблемы со зрением);
- Вам необходимо сделать прививку или Вы знаете, что она может Вам понадобиться в ближайшем будущем;
- Вы когда-либо принимали или получали препараты, влияющие на вашу иммунную систему (например, химиотерапию или иммунодепрессанты).

При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом или медицинской сестрой перед применением препарата Газива®.

Серьезные нежелательные реакции, которые могут возникнуть при применении препарата Газива®

Немедленно сообщите лечащему врачу или медицинской сестре, если во время применения препарата Газива® Вы заметили какие-либо из следующих серьезных нежелательных реакций.

Инфузионные реакции

- Немедленно сообщите лечащему врачу или медицинской сестре, если Вы заметите симптомы инфузионных реакций, которые описаны в разделе 4. Они могут возникнуть как во время инфузии, так и в течение до 24 часов после завершения инфузии.
- Если у Вас возникнет инфузионная реакция, Вам может потребоваться дополнительное лечение, либо замедление скорости или прекращение инфузии. Когда эти симптомы исчезнут, инфузия может быть продолжена. Такие реакции с большей вероятностью могут возникать при первой инфузии. Ваш лечащий врач может принять решение о прекращении лечения препаратом Газива® в том случае, если у Вас возникнет тяжелая инфузионная реакция.
- Перед каждой инфузией препарата Газива® Вам будут давать лекарства (см. раздел 3), которые помогут ослабить возможные инфузионные реакции или проявление синдрома лизиса опухоли. Синдром лизиса опухоли является потенциально опасным для жизни осложнением, которое возникает вследствие изменений химического состава крови из-за разрушения умирающих раковых клеток.

Инфекции

- Незамедлительно свяжитесь с Вашим врачом или медицинской сестрой, если после лечения препаратом Газива® у Вас появятся какие-либо признаки инфекции (см. пункт «Инфекции» в разделе 4).

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

- Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия – это очень редкая и опасная для жизни инфекция головного мозга, развитие которой было зафиксировано лишь у очень малого числа пациентов, получавших лечение препаратом Газива®.
- Незамедлительно сообщите Вашему врачу или медицинской сестре о возникновении у Вас потери памяти, проблем с речью, трудностей при ходьбе или нарушении зрения.
- Если какие-либо из этих симптомов имелись у Вас до начала лечения препаратом Газива® и если Вы заметите в них какие-либо изменения, немедленно свяжитесь с врачом. Вам может потребоваться лечение.

Дети

Не давайте препарат детям в возрасте до 18 лет вследствие риска неэффективности и вероятной небезопасности (безопасность и эффективность применения препарата Газива® у детей в возрасте до 18 лет не установлены).

Другие препараты и препарат Газива®

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

В частности, сообщите лечащему врачу, если Вы принимаете любой из перечисленных лекарственных препаратов:

- лекарственные препараты, снижающие артериальное давление;
- лекарственные препараты, снижающие свертываемость крови или препятствующие образованию тромбов.

Контрацепция

Используйте надежные методы контрацепции, чтобы не забеременеть во время лечения препаратом Газива®. Проконсультируйтесь с врачом относительно оптимального метода контрацепции.

Вы должны продолжать использовать контрацепцию в течение 18 месяцев после введения последней дозы препарата Газива®. Проконсультируйтесь с врачом, прежде чем прекратить использование контрацепции.

Беременность и грудное вскармливание

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата Газива® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Не применяйте препарат Газива® во время беременности, поскольку это может нанести вред Вашему нерожденному ребенку.

Немедленно сообщите лечащему врачу, если Вы забеременеете во время лечения препаратом Газива®.

Следует избегать грудного вскармливания во время лечения препаратом Газива® и в течение 18 месяцев после последней инфузии препарата Газива®. Неизвестно, проникают ли компоненты препарата Газива® в грудное молоко. Обсудите это с лечащим врачом.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

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

3. Применение препарата Газива®

Препарат Газива® должен применяться под наблюдением врача, имеющего опыт проведения подобного лечения. Препарат вводят в вену капельно (внутривенная инфузия) в течение нескольких часов.

Рекомендуемая доза

Хронический лимфолейкоз

- Вам будет проведено 6 циклов лечения препаратом Газива® в сочетании с другим препаратом против рака под названием хлорамбуцил. Каждый цикл длится 28 дней.
- В день 1 Вашего первого цикла Вам будет введена часть первой дозы препарата Газива®, равная 100 мг, на очень медленной скорости. Ваш лечащий врач/медицинская сестра будут внимательно наблюдать за Вами на предмет развития инфузионных реакций.
- Если у Вас не возникнет инфузионной реакции после введения небольшой части первой дозы, Вам могут ввести оставшуюся часть первой дозы (900 мг) в тот же день.
- Если у Вас все же возникнет инфузионная реакция после введения небольшой части первой дозы, Вам введут оставшуюся часть первой дозы в день 2.

Ниже представлен стандартный график введения препарата.

Цикл 1 будет включать три дозы препарата Газива® в течение 28 дней:

- день 1 – часть первой дозы (100 мг);
- день 2 или день 1 (продолжение инфузии) – остаток первой дозы 900 мг;
- день 8 – полная доза (1000 мг);
- день 15 – полная доза (1000 мг).

Циклы 2, 3, 4, 5, 6 будут включать всего одну дозу препарата Газива® в течение 28 дней:

- день 1 – полная доза (1000 мг).

Фолликулярная лимфома

- Вы пройдете 6 или 8 циклов лечения препаратом Газива® в комбинации с другими препаратами против рака: каждый цикл длится 28 или 21 день в зависимости от того, какие другие препараты от рака будут назначены одновременно с препаратом Газива®.
- За фазой индукционной терапии последует фаза поддерживающей терапии: в этот период Вы будете получать препарат Газива® каждые 2 месяца в течение до 2 лет при условии отсутствия прогрессирования Вашего заболевания. В зависимости от Вашего состояния после завершения начальных циклов лечения Ваш врач решит, целесообразно ли назначать Вам поддерживающую терапию.

Ниже представлен стандартный график введения препарата.

Фаза индукционной терапии

Цикл 1 будет включать три дозы препарата Газива® в течение 28 дней или 21 дня в зависимости от того, какие другие препараты от рака будут назначены одновременно с препаратом Газива®:

- день 1 – полная доза (1000 мг);
- день 8 – полная доза (1000 мг);
- день 15 – полная доза (1000 мг).

Циклы 2-6 или 2-8 будут включать всего одну дозу препарата Газива® в течение 28 дней или 21 дня в зависимости от того, какие другие препараты от рака будут назначены одновременно с препаратом Газива®:

- день 1 – полная доза (1000 мг).

Фаза поддерживающей терапии

- Полная доза (1000 мг) один раз в 2 месяца в течение в течение до 2 лет при условии отсутствия прогрессирования Вашего заболевания.

Препараты, применяемые перед каждой инфузией

Перед каждой инфузией препарата Газива® Вам будут давать лекарства, которые снизят риск возникновения инфузионных реакций или синдрома лизиса опухоли:

- солевые растворы;
- препараты для снижения температуры;
- препараты для снятия боли (анальгетики);
- препараты для снятия воспаления (кортикостероиды);
- препараты для устранения аллергической реакции (антигистаминные препараты);

- препарат для профилактики синдрома лизиса опухоли (например, аллопуринол).

Путь и (или) способ введения

Препарат Газива® будет вводиться врачом или медицинской сестрой в больнице или поликлинике.

Препарат Газива® вводят капельно в вену (внутривенная инфузия).

Если Вы забыли применить препарат Газива®

Если Вы забыли или пропустили введение препарата Газива®, как можно скорее сообщите лечащему врачу. Не следует дожидаться следующего планового посещения.

Если Вы прекратили применение препарата Газива®

Не прекращайте применение препарата Газива®, пока не обсудите это с лечащим врачом.

Если Вы пропустили введение препарата Газива®, как можно скорее обратитесь к Вашему врачу. Это важно в связи с тем, что для достижения максимальной эффективности лечения требуется соблюдать определенный график введения препарата.

При наличии вопросов по применению препарата, обратитесь к лечащему врачу или медицинской сестре.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Во время лечения препаратом Газива® могут возникнуть следующие **серьезные нежелательные реакции**, при возникновении которых следует **немедленно сообщить** своему лечащему врачу.

Инфузионные реакции (очень часто – могут возникать у более чем 1 человека из 10)

Они могут возникнуть как во время инфузии, так и в течение до 24 часов после завершения инфузии.

Наиболее часто возникающие симптомы:

- тошнота;
- утомляемость;
- головокружение;
- головная боль;
- понос (диарея);
- повышенная температура, приливы жара или озноб;
- рвота;

- одышка;
- низкое или высокое артериальное давление;
- быстрое сердцебиение;
- дискомфорт в груди.

Менее часто возникающие симптомы:

- нерегулярное сердцебиение;
- отек гортани или дыхательных путей;
- свистящее дыхание, затрудненное дыхание, чувство сдавленности в груди или першение в горле.

Инфекции (очень часто – могут возникать у более чем 1 человека из 10)

Во время лечения и после лечения препаратом Газива® у Вас может быть повышен риск развития инфекции. Часто возникают простудные заболевания, однако бывали случаи развития и более серьезных инфекций. Случаи рецидива такого заболевания печени, как гепатит В, также были зафиксированы у пациентов, которые в прошлом болели гепатитом В.

Незамедлительно свяжитесь с Вашим врачом или медицинской сестрой, если после лечения препаратом Газива® у Вас появятся какие-либо признаки инфекции. К ним относятся:

- повышенная температура;
- кашель;
- боль в груди;
- утомляемость;
- болезненная сыпь;
- боль в горле;
- ощущение жжения при мочеиспускании;
- чувство слабости или общее недомогание.

Если у Вас до начала лечения препаратом Газива® были рецидивирующие или хронические инфекции, сразу сообщите об этом Вашему врачу.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (неизвестно – исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно)

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия – это очень редкая и опасная для жизни инфекция головного мозга, развитие которой было зафиксировано на фоне лечения препаратом Газива®.

Немедленно свяжитесь с врачом или медицинской сестрой, если Вы замечаете у себя:

- потерю памяти;
- проблемы с речью;
- трудности при ходьбе;
- нарушения зрения.

Если какие-либо из этих симптомов имелись у Вас до начала лечения препаратом Газива® и, если Вы заметите в них какие-либо изменения, немедленно свяжитесь с врачом. Вам может потребоваться лечение.

Другие возможные нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при применении препарата Газива®

Очень часто – могут возникать у более чем 1 человека из 10:

- повышение температуры тела (пирексия);
- воспаление легких (пневмония);
- головная боль;
- боль в суставах (артралгия), боль в спине;
- чувство слабости (астения);
- утомляемость;
- боль в конечностях;
- понос (диарея);
- запор;
- бессонница;
- выпадение волос (алопеция);
- зуд;
- инфекции мочевыводящих путей, воспаление носа и горла, опоясывающий лишай;
- снижения уровня эритроцитов в крови (анемия);
- снижения уровня всех типов лейкоцитов в крови в совокупности (лейкопения);
- снижения уровня нейтрофилов в крови (нейтропения);
- снижения уровня тромбоцитов в крови (тромбоцитопения);
- инфекции верхних дыхательных путей (инфекции в носу, глотке, гортани и пазухах носа), кашель.

Часто – могут возникать не более чем у 1 человека из 10:

- герпес;
- депрессия, тревожность;
- грипп;

- увеличение массы тела;
- насморк, заложенность носа;
- экзема;
- боль во рту или в горле;
- разновидность рака кожи (плоскоклеточная карцинома кожи, базальноклеточная карцинома);
- нерегулярное сердцебиение (фибрилляция предсердий);
- нарушение мочеиспускания, недержание мочи;
- высокое артериальное давление;
- расстройства пищеварения (диспепсия), геморрой;
- изменения в анализах крови (снижение числа нейтрофилов, снижение числа лейкоцитов);
- повышенная температура на фоне низкого уровня нейтрофилов в крови (фебрильная нейтропения);
- повышение уровня калия, фосфатов или мочевой кислоты, что может вызвать нарушение функции почек (как часть синдрома лизиса опухоли);
- снижение уровня калия в крови (гипокалиемия);
- легочная инфекция;
- боль в костях;
- боль в мышцах и костях груди (скелетно-мышечные боли в грудной клетке);
- боль в груди.

Нечасто – могут возникать не более чем у 1 человека из 100:

- отверстие в желудке или кишечнике (перфорация желудочно-кишечного тракта, особенно в случаях, когда рак поразил желудочно-кишечный тракт).

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с лечащим врачом или медицинской сестрой. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов, выявленным на территории государства – члена Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел. +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30; факс +7 (495) 698 15 73

e-mail: pharm@roszdravnadzor.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

5. Хранение препарата Газива®

- Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.
- Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на картонной пачке и этикетке флакона после слов «Годен до». Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.
- Храните препарат при температуре 2-8 °С в защищенном от света месте.
- Не замораживайте препарат.
- После приготовления раствор для инфузий стабилен в течение 24 часов при температуре 2-8 °С, затем в течение 24 часов при комнатной температуре (≤ 30 °С) и затем в течение не более 24 часов, во время которых должна быть завершена инфузия, после чего его следует утилизировать.
- Не выбрасывайте препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожать) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат Газива® содержит

- Действующим веществом является обинутузумаб. Каждый флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит 1000 мг обинутузумаба, что соответствует концентрации 25 мг/мл до разведения.
- Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются L-гистидин, L-гистидина гидрохлорида моногидрат, α, α -трегалозы дигидрат, полоксамер 188, вода для инъекций.

Внешний вид препарата Газива® и содержимое его упаковки

Препарат Газива® – это прозрачная или опалесцирующая жидкость от бесцветного до слегка коричневатого цвета.

Препарат Газива® доступен в упаковке по 1000 мг/40 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. 1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

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

Держатель регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

Производитель

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

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

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия

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

Выпускающий контроль качества

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия

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

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий, следует обращаться к местному представителю держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

www.roche.ru

В случае производства и упаковки на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

тел./факс (347) 272 92 85

www.pharmstd.ru

Листок-вкладыш пересмотрен

Прочие источники информации

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза

<http://ec.europa.eu/medicines>.

Сведения для медицинских работников

Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников.

Препарат Газива® должен вводиться квалифицированным медицинским специалистом только внутривенно капельно. Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

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

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

Для введения препарата Газива® следует использовать только 0.9% раствор натрия хлорида.

Не следует использовать другие растворители, в частности раствор декстрозы (5%).

Для введения первой дозы (1000 мг) препарата Газива® в первом цикле терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) рекомендуется использовать 2 инфузионных пакета из ПВХ или полиолефина (не-ПВХ) разного размера, что позволит различать дозу 100 мг, предназначенную для введения в цикле 1 в день 1, и дозу 900 мг для введения в цикле 1 в день 1 или день 2 (см. Таблицу 1).

Из флакона отобрать 40 мл концентрата препарата Газива®.

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

Таблица 1.

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

Введение препарата Газива® в день 8 и день 15 цикла 1 и в день 1 циклов 2-6 терапии ХЛЛ и во все циклы терапии фолликулярной лимфомы (ФЛ)

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

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

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

Премедикация и профилактика синдрома лизиса опухоли (СЛО)

Пациентам с высокой опухолевой нагрузкой и/или высоким содержанием циркулирующих лимфоцитов ($>25 \times 10^9/\text{л}$) и/или нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) <70 мл/мин) требуется профилактика СЛО, поскольку они находятся в группе риска развития СЛО. Профилактика включает адекватную гидратацию и назначение гипоурикемических препаратов (например, аллопуринола или других альтернативных препаратов, таких как препараты урат-оксидазного фермента, например, расбуриказа) перед инфузией препарата Газива® в соответствии со стандартной практикой. В случае, если состояние пациента по-прежнему соответствует критериям СЛО, перед каждой последующей инфузией также необходимо проводить профилактику СЛО.

Премедикация и профилактика инфузионных реакций (ИР)

Информация о проведении премедикации для снижения риска развития ИР приведена в Таблице 2. Премедикация глюкокортикостероидами рекомендована для пациентов с ФЛ и обязательна для пациентов с ХЛЛ при первой инфузии. Премедикацию при последующих инфузиях и другие виды премедикации следует проводить как описано ниже.

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

Таблица 2. Премедикация перед введением препарата Газива®, необходимая для снижения риска развития ИР.

День цикла приема препарата	Пациенты, требующие премедикации	Лекарственное средство	Применение
Цикл 1 ХЛЛ	Все пациенты	Глюкокортикостероид, внутривенно (в/в) ^{1,2}	Введение необходимо завершить не менее чем за 1

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

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

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

³ Например, 1000 мг ацетаминофена/парацетамола.

⁴ Например, 50 мг дифенгидрамина.

Режим дозирования

Хронический лимфолейкоз (в комбинации с хлорамбуцилом¹)

Цикл 1

Рекомендуемая доза препарата Газива® составляет 1000 мг в/в в течение дня 1 и 2, далее в день 8 и день 15 1-го 28-дневного цикла, как указано в Таблице 3.

Для введения первой дозы препарата Газива® необходимо подготовить два инфузионных пакета, содержащих 100 мг препарата для первой инфузии и 900 мг для второй инфузии. В том случае, если при введении 100 мг препарата Газива® не потребуется снизить скорость или прервать введение препарата, то 900 мг препарата Газива® можно вводить в тот же день (без приостановки лечения) при условии, что в течение всей инфузии имеются соответствующие условия, необходимое время для проведения инфузии и медицинское наблюдение. Если введение 100 мг препарата пришлось прервать или изменить скорость, вводить 900 мг в тот же день нельзя (см. Таблицу 3).

Циклы 2-6

Рекомендуемая доза препарата Газива® составляет 1000 мг с введением в день 1 каждого 28-дневного цикла лечения, как указано в Таблице 3.

Таблица 3. Введение препарата Газива® при ХЛЛ.

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

	День 15	1000 мг	Если во время предыдущей инфузии (конечная скорость инфузии ≥ 100 мг/ч) ИР не возникло, начальная скорость инфузии может быть 100 мг/ч и затем увеличиваться с шагом 100 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч. Если во время предыдущей инфузии развилась ИР, скорость инфузии должна составлять 50 мг/ч. Скорость инфузии можно увеличивать с шагом 50 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.
Циклы 2-6	День 1	1000 мг	

¹ Информацию по режиму дозирования хлорамбуцила см. в разделе 5.1.

Пропуск дозы (ХЛЛ)

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

ФЛ

Рекомендуемая доза препарата Газива® составляет 1000 мг в/в как указано в Таблице 4.

Ранее нелеченная ФЛ

- 6 28-дневных циклов в комбинации с бендамустином²

или

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

или

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

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

Рефрактерная/рецидивирующая ФЛ

Пациентам с ФЛ, не ответившим на ритуксимаб-содержащую терапию или имевшим прогрессирование заболевания во время/после такой терапии, следует вводить препарат Газива® в комбинации с бендамустином² в течение 6 28-дневных циклов.

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

Препарат Газива® следует вводить со стандартной скоростью инфузии в цикле 1 (см. Таблицу 4). Пациентам, у которых не возникает ИР ≥ 3 степени тяжести во время цикла 1, препарат Газива® может вводиться в виде короткой (приблизительно 90 минут) инфузии, начиная с цикла 2 и далее (см. Таблицу 5).

Таблица 4. Введение препарата Газива® при ФЛ.

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

			каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.
--	--	--	--

² Информацию по режиму дозирования бендамустина см. в разделе 5.1.

Режим дозирования циклофосфамида, винкристина, доксорубицина и преднизолона при ранее нелеченной ФЛ

Необходимо следовать рекомендациям по дозированию циклофосфамида, винкристина, доксорубицина и преднизолона (стандартные схемы СНОР и СVP), представленным в одобренных инструкциях по медицинскому применению данных препаратов и в специальной литературе.

Таблица 5. Введение препарата Газива® короткими инфузиями при ФЛ.

День цикла терапии		Доза препарата Газива®	Скорость инфузии (рекомендации по купированию ИР, возникающих во время введения, указаны в Таблице 6)
Циклы 2-6 или 2-8	День 1	1000 мг	Если во время цикла 1 не возникло ИР ≥ 3 степени тяжести:
Поддерживающая терапия	1 раз в 2 мес., не более 2 лет или до прогрессирования заболевания	1000 мг	100 мг/час в течение 30 минут, затем 900 мг/час в течение приблизительно 60 минут. Если во время предыдущей короткой инфузии развилась ИР 1-2 степени тяжести с продолжающимися симптомами или ИР 3 степени тяжести, то необходимо вводить препарат Газива® со стандартной скоростью (см. Таблицу 4).

Пропуск дозы (ФЛ)

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

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

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

Коррекция дозы (все показания)

Изменение дозы препарата Газива® не рекомендуется.

Рекомендации по изменению режима дозирования при возникновении симптоматических нежелательных явлений (включая ИР) представлены в Таблице 6 и в разделе 4.4.

Таблица 6. Рекомендации по коррекции скорости инфузии при развитии ИР.

<p>4 степень (жизнеугрожающие ИР)</p>	<p>Остановить инфузию и полностью прекратить терапию.</p>
<p>3 степень (тяжелые ИР)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Временно прекратить инфузию и провести симптоматическую терапию. – При развитии ИР 3 степени при стандартной скорости инфузии после разрешения симптомов возобновить инфузию со скоростью как минимум в два раза ниже, чем скорость предыдущей инфузии (скорость, с которой вводился препарат в то время, когда развились ИР). В дальнейшем при отсутствии каких-либо симптомов ИР скорость инфузии можно повышать с шагом и интервалом, рекомендованными в Таблицах 3 и 4. – При развитии ИР 3 степени у пациентов с ФЛ при короткой инфузии после разрешения симптомов возобновить инфузию со скоростью как минимум в два раза ниже, чем скорость предыдущей инфузии (скорость, с которой вводился препарат в то время, когда развились ИР) и не более, чем 400 мг/ч. Если инфузия завершается без повторного развития ИР 3 степени, то следующую инфузию необходимо проводить со стандартной скоростью.

	<ul style="list-style-type: none"> – В первом цикле терапии для пациентов с ХЛЛ, получающих первую дозу препарата Газива[®], разделенную на два дня, в день 1 скорость инфузии может быть повышена через час после разрешения симптомов ИР, но не более чем до 25 мг/час. • При повторном развитии ИР 3 степени тяжести инфузию следует остановить и полностью прекратить терапию.
<p>1-2 степень (ИР легкой и средней степени тяжести)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Снизить скорость инфузии и провести симптоматическую терапию. • После разрешения симптомов продолжить инфузию. • Если у пациента отсутствуют какие-либо симптомы ИР, скорость инфузии можно повышать с шагом и интервалом, рекомендованными в Таблицах 3, 4 и 5. <ul style="list-style-type: none"> – В первом цикле терапии для пациентов с ХЛЛ, получающих первую дозу препарата Газива[®], разделенную на два дня, в день 1 скорость инфузии может быть повышена через час после разрешения симптомов ИР, но не более чем до 25 мг/час.

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

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