

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Газива, 1000 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Обинутузумаб – это гуманизированное, анти CD-20 моноклональное антитело II типа, принадлежащее к подклассу IgG1, полученное путем гуманизирования мышинового антитела B-Ly1. Антитело получено с использованием клеточной культуры яичника китайского хомячка с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

2.2 Качественный и количественный состав

Действующее вещество: обинутузумаб.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 25 мг обинутузумаба.

Каждый флакон с 40 мл концентрата содержит 1000 мг обинутузумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или опалесцирующая жидкость от бесцветного до слегка коричневатого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Хронический лимфолейкоз

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

Фолликулярная лимфома

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

Препарат Газива в комбинации с бендамустином и последующей поддерживающей монотерапией препаратом Газива показан у взрослых пациентов с ФЛ, не ответивших на

лечение ритуксимабом или на лечение по содержащей ритуксимаб схеме, или у которых развилось прогрессирование заболевания во время или в течение 6 месяцев после такого лечения.

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

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 (см. раздел 4.4). 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 (см. раздел 4.4) приведена в Таблице 1. 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 (см. раздел 4.4).

Таблица 1. Премедикация перед введением препарата Газива, необходимая для снижения риска развития ИР.

Показание/ день приема	Пациенты, требующие премедикации	Лекарственное средство	Применение
---------------------------------------	---	-----------------------------------	-------------------

препарата/ цикл			
Цикл 1 ХЛЛ День 1, 2 ФЛ День 1	Все пациенты	Глюкокортикостероид, внутривенно (в/в) ^{1,2}	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива
		Анальгетик/ антипиретик, перорально (п/о) ³	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива
		Антигистаминный препарат ⁴	
Все последующ ие 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
		Антигистаминный препарат ⁴	
	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	
Антигистаминный препарат ⁴	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива		

¹ 100 мг преднизона/преднизолона в/в или 20 мг дексаметазона в/в или 80 мг метилпреднизолона в/в. 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 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 потребуются снизить скорость или прервать введение препарата, то 900 мг препарата Газива можно вводить в тот же день (без приостановки лечения) при условии, что в течение всей инфузии имеются соответствующие условия, необходимое время для проведения инфузии и медицинское наблюдение. Если введение 100 мг препарата пришлось прервать или изменить скорость, вводить 900 мг в тот же день нельзя (см. Таблицу 2).

Циклы 2-6

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

Таблица 2. Введение препарата Газива при ХЛЛ.

День цикла терапии		Доза препарата Газива	Скорость инфузии (рекомендации по купированию ИР, возникающих во время введения, указаны в Таблице 5)
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	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.
	День 15	1000 мг	
Циклы 2-6	День 1	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.
--	--	--	---

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 3.

Ранее нелеченная ФЛ

- 6 28-дневных циклов в комбинации с бендамустином

или

- 6 21-дневных циклов в комбинации с СНОР (циклофосфамид, доксорубин, 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 3). 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 4).

Таблица 3. Введение препарата Газива при ФЛ.

День цикла терапии		Доза препарата Газива	Скорость инфузии (рекомендации по купированию ИР, возникающих во время введения, указаны в Таблице 5)
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 каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.
	День 15	1000 мг	
Циклы 2-6 или 2-8	День 1	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 каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.
Поддерживающая терапия	1 раз в 2 мес, не более 2 лет или до прогрессирования заболевания	1000 мг	

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

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

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

Таблица 4. 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 5)

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 3).

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 5 и в разделе 4.4.

Таблица 5. Рекомендации по коррекции скорости инфузии при развитии ИР (также см. раздел 4.4).

4 степень (жизнеугрожающие ИР)	Остановить инфузию и полностью прекратить терапию.
3 степень (тяжелые ИР)	<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

	<p>вводился препарат в то время, когда развились ИР). В дальнейшем при отсутствии каких-либо симптомов ИР скорость инфузии можно повышать с шагом и интервалом, рекомендованными в Таблицах 2 при ХЛЛ и 3 при ФЛ.</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. – 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 2, 3 и 4. В первом цикле терапии для пациентов с ХЛЛ, получающих первую дозу препарата Газива, разделенную на два дня, в день 1 скорость инфузии может быть повышена через час после разрешения симптомов ИР, но не более чем до 25 мг/час.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов ≥ 65 лет не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы препарата Газива у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (КК ≥ 30 мл/мин) не требуется (см. раздел 5.2). Эффективность и безопасность препарата Газива у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) не установлены (см. разделы 4.8 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Газива у детей в возрасте <18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Газива вводят в/в капельно, через отдельный катетер.

Нельзя вводить препарат в/в струйно или болюсно.

Препарат Газива должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом.

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к обинутузумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Инфузионные реакции

Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными реакциями у пациентов, получающих препарат Газива, были ИР, развившиеся преимущественно во время введения первых 1000 мг препарата.

Комплекс мер по предупреждению ИР (применение подходящего глюкокортикостероида, перорального анальгетика/антигистаминного препарата, пропуск приема антигипертензивного препарата) у пациентов с ХЛЛ позволял снизить частоту ИР всех степеней тяжести. Показатели ИР 3-4 степени (которые наблюдались у относительно небольшого числа пациентов) были аналогичными до и после принятия мер по снижению риска развития ИР.

Рекомендуется принимать меры по предупреждению ИР, описанные в разделе 4.2.

Частота и тяжесть ИР существенно уменьшались после введения первых 1000 мг препарата Газива, и при последующих инфузиях ИР у большинства пациентов не развивались (см. раздел 4.8).

В основном, не зависимо от показаний, наблюдались ИР легкой и средней степени тяжести, которые разрешались после замедления или временного прекращения первой инфузии, тем не менее, известно также о тяжелых и жизнеугрожающих ИР, требующих симптоматической терапии. ИР могут клинически не отличаться от IgE-опосредованных аллергических реакций (например, анафилаксии). У пациентов с высокой опухолевой нагрузкой и/или с высоким содержанием циркулирующих лимфоцитов при ХЛЛ ($>25 \times 10^9/\text{л}$) риск развития тяжелых ИР может быть повышен. Меры по профилактике ИР описаны в разделе 4.2. Меры по купированию ИР с учетом их степени тяжести описаны в разделе 4.2, Таблица 5.

Терапию препаратом Газива следует полностью прекратить в случае развития:

- жизнеугрожающих острых респираторных симптомов;
- ИР 4 степени (угрожающих жизни) или;
- повторной (продолжающейся/рецидивирующей) ИР 3 степени (после возобновления первой инфузии или во время последующей инфузии).

Пациенты с сопутствующими заболеваниями сердца или легких должны находиться под тщательным наблюдением во время инфузии и после нее. Во время инфузии препарата Газива возможно понижение артериального давления. В связи с этим следует рассмотреть возможность приостановки лечения антигипертензивными препаратами в течение 12 часов перед каждой инфузией, на протяжении каждой инфузии и в течение 1 часа после введения препарата. Необходимо оценить пользу и возможный риск остановки приема антигипертензивных препаратов у пациентов с высоким риском развития гипертонического криза.

Реакции гиперчувствительности

На фоне терапии препаратом Газива отмечались случаи реакций гиперчувствительности с немедленным (анафилаксия) и замедленным (сывороточная болезнь) развитием.

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

Пациентам с установленной гиперчувствительностью к препарату Газива противопоказана терапия данным препаратом (см. раздел 4.3). Возможны затруднения при дифференциальной диагностике реакции гиперчувствительности и ИР.

Синдром лизиса опухоли

Наблюдались случаи СЛЮ. Пациентам из группы риска развития СЛЮ (пациенты с высокой опухолевой нагрузкой и/или с высоким содержанием циркулирующих

лимфоцитов ($>25 \times 10^9/\text{л}$) и/или нарушением функции почек (КК <70 мл/мин)) необходимо провести профилактику СЛЮ. Профилактика должна включать адекватную гидратацию и назначение гипоурикемических препаратов (например, аллопуринола или других альтернативных препаратов, таких как препараты урат-оксидазного фермента, например, расбуриказа) до начала инфузии, как указано в разделе 4.2. Пациенты из группы риска развития СЛЮ должны находиться под тщательным наблюдением в первые дни терапии, при этом особое внимание следует уделять контролю функции почек, концентрации калия и мочевой кислоты. Дополнительные мероприятия должны проводиться в соответствии со стандартной практикой. При развитии СЛЮ необходимо тщательное наблюдение за функцией почек и водно-электролитным балансом с последующей коррекцией электролитных нарушений, а также проведением поддерживающих лечебных мероприятий, включая, если требуется, диализ.

Нейтропения

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

Тромбоцитопения

Наблюдались случаи тяжелой и жизнеугрожающей тромбоцитопении, в том числе случаи острой тромбоцитопении, которые развивались в течение 24 часов после инфузии. В 1-м цикле терапии наблюдались случаи кровотечений с летальным исходом. Четкая взаимосвязь между развитием кровотечений и тромбоцитопенией не установлена. В ходе лечения пациенты нуждаются в тщательном наблюдении на предмет развития тромбоцитопении, особенно в 1-м цикле. При выявлении тромбоцитопении необходимо регулярное проведение лабораторного обследования до тех пор, пока реакция не разрешится. В случае тяжелых или жизнеугрожающих реакций следует рассмотреть возможность отложить введение препарата Газива. Решение о проведении гемотрансфузии (трансфузии тромбоцитов) принимает лечащий врач в соответствии с практикой, установленной в лечебном учреждении. Необходимо принимать во внимание

прием любых сопутствующих препаратов, способных усугубить тромбоцитопению, таких как ингибиторы агрегации тромбоцитов и антикоагулянты, особенно в 1-м цикле терапии.

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

Сообщалось о случаях развития ДВС-синдрома у пациентов с ФЛ и ХЛЛ, получавших терапию препаратом Газива. В большинстве случаев явления включали субклинические (бессимптомные) изменения лабораторных показателей тромбоцитов и коагулограммы после первой инфузии со спонтанным разрешением, как правило к 8 дню. В некоторых случаях явления были связаны с ИР и/или СЛО. Специфичных исходных факторов риска развития ДВС-синдрома выявлено не было (см. раздел 4.8).

Прогрессирование сопутствующих заболеваний сердца

У пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца, получавших терапию препаратом Газива, отмечалось развитие аритмий (в частности, фибрилляции предсердий и тахиаритмии), стенокардии, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (см. раздел 4.8). Данные явления могут развиваться как часть ИР и иметь летальный исход. Таким образом, пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе следует тщательно мониторировать. Кроме того, у таких пациентов следует соблюдать осторожность при проведении гидратации с целью избежать потенциального образования избытка жидкости.

Инфекции

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

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

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

Реактивация вируса гепатита В

На фоне применения анти CD-20 препаратов возможна реактивация вируса гепатита В, в некоторых случаях сопровождающаяся фульминантным гепатитом, печеночной недостаточностью, возможен летальный исход (см. раздел 4.8).

Перед назначением препарата Газива всем пациентам следует пройти скрининг на вирус гепатита В, включая определение HBsAg – статуса, HBcAb – статуса, а также дополнительных маркеров согласно установленной местной практике. Препарат Газива не следует применять пациентам с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед назначением препарата Газива. В отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

У пациентов, получавших терапию препаратом Газива, отмечалась ПМЛ (см. раздел 4.8).

При развитии у пациентов новых неврологических симптомов или изменении уже имеющихся необходимо рассмотреть возможность диагноза ПМЛ. Симптомы ПМЛ не являются специфическими и могут варьировать в зависимости от локализации повреждения в головном мозге. Часто наблюдаются моторные симптомы с пирамидными нарушениями (например, мышечная слабость, паралич и нарушения чувствительности), аномалии чувствительности, мозжечковые нарушения и дефекты поля зрения. Могут развиваться некоторые признаки/симптомы, считающиеся «корковыми» (например, афазия или визуально-пространственная дезориентация). Диагностика ПМЛ включает, но не ограничивается консультацией врача-невролога, проведением магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ) и люмбарной пункцией (анализ спинно-мозговой жидкости на содержание ДНК JC-вируса). Терапию препаратом Газива необходимо приостановить на время проведения обследования потенциальной ПМЛ и полностью ее прекратить, если диагноз ПМЛ подтвержден. Также следует рассмотреть возможность прекращения или сокращения любой сопутствующей иммуносупрессивной терапии или химиотерапии. Для оценки и лечения ПМЛ пациент должен быть направлен к врачу-неврологу.

Иммунизация

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

Внутриутробное воздействие препарата Газива и вакцинация младенцев живыми вирусными вакцинами

В связи с потенциальным истощением пула В-клеток у младенцев, чьи матери получали препарат Газива во время беременности, вопрос о безопасности и сроках вакцинации живыми вирусными вакцинами следует обсудить с врачом педиатром.

Необходимо рассмотреть возможность отсрочки вакцинации живыми вакцинами до тех пор, пока число В-клеток у ребенка не восстановится до нормы (см. раздел 4.6).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Хронический лимфолейкоз

В опорном клиническом исследовании ХЛЛ 46% пациентов (156/336), получающих терапию препаратом Газива в комбинации с хлорамбуцилом, были в возрасте 75 лет и старше (средний возраст – 74 года). У таких пациентов частота развития серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений с летальным исходом была выше по сравнению с пациентами моложе 75 лет. Значимые различия в эффективности терапии между пациентами в возрасте ≥ 75 лет и пациентами < 75 лет отсутствуют (см. раздел 5.1).

Неходжкинская лимфома

В опорном клиническом исследовании НХЛ у пациентов в возрасте 65 лет и старше развивалось большее число серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений, ведущих к отмене терапии, и нежелательных явлений с летальным исходом по сравнению с пациентами < 65 лет. Клинически значимые различия в эффективности не наблюдались.

Пациенты с нарушением функции почек

Хронический лимфолейкоз

В опорном исследовании у 27% пациентов (90/336) с ХЛЛ и нарушением функции почек средней степени тяжести (КК < 50 мл/мин), получающих лечение препаратом Газива в комбинации с хлорамбуцилом, частота развития серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений с летальным исходом была выше по сравнению с пациентами с КК ≥ 50 мл/мин (см. разделы 4.2 и 5.2).

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

Применение препарата Газива у пациентов с КК < 30 мл/мин не изучалось (см. раздел 5.1).

Неходжкинская лимфома

В опорных исследованиях препарата Газива при индолентных неходжкинских лимфомах (иНХЛ) у 7.7% пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ФЛ (GAO4753g, 14/204) и у 5% с ранее нелеченной ФЛ (BO21223, 35/698) имелось нарушение функции почек средней

степени тяжести (КК <50 мл/мин). У этих пациентов развивалось большее число серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений, ведущих к отмене терапии (только в исследовании ВО21223), и нежелательные явления 3-5 степени тяжести по сравнению с пациентами с КК ≥50 мл/мин (см. разделы 4.2 и 5.2).

Применение препарата Газива у пациентов с КК <40 мл/мин не изучалось (см. раздел 5.1).

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность препарата Газива у пациентов с нарушением функции печени не изучались.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальных исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось.

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

Вакцинация живыми противовирусными вакцинами во время терапии и до момента восстановления пула В-клеток не рекомендуется из-за иммуносупрессивного эффекта обинутузумаба (см. раздел 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Газива и в течение 18 месяцев после завершения терапии (см. раздел 5.2).

Беременность

Препарат Газива не следует назначать беременным женщинам, если возможная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода.

Необходимо рассмотреть отсрочку проведения вакцинации живыми вакцинами у младенцев, чьи матери получали препарат Газива во время беременности, до тех пор, пока число В-клеток у них не восстановится до нормы.

Исследований у беременных женщин не проводилось. Исследование репродуктивной функции у яванских макак не выявило признаков проявления эмбриофетальной токсичности или тератогенного действия, однако привело к полному истощению пула В-лимфоцитов у потомства. Количество В-клеток у потомства вернулось к нормальным уровням, а функция иммунной системы восстановилась в течение 6 месяцев после рождения (см. раздел 5.3). Сывороточная концентрации обинутузумаба у потомства была такой же, как и у матерей на 28 день после родов, при этом концентрация в молоке в тот же день была очень низкой, в связи с чем можно предположить, что обинутузумаб проникает через плаценту.

Лактация

Поскольку человеческий иммуноглобулин G (IgG) проникает в грудное молоко человека, а степень всасывания и вредного воздействия на ребенка неизвестна, в период лечения и в течение 18 месяцев после применения последней дозы препарата Газива грудное вскармливание следует прекратить (см. раздел 5.2).

Данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении препарата Газива в грудное молоко (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, описанные в этом разделе, возникали во время индукционной терапии, поддерживающей терапии и последующего наблюдения пациентов с иНХЛ, включая ФЛ; лечения и последующего наблюдения пациентов с ХЛЛ в трех опорных клинических исследованиях:

- VO21004/CLL11 (N = 781): пациенты с ранее нелеченным ХЛЛ;
- VO21223/GALLIUM (N = 1390): пациенты с ранее нелеченной иНХЛ (у 86% пациентов имелась ФЛ);
- GAO4753g/GADOLIN (N = 409): пациенты с иНХЛ (у 81% пациентов имелась ФЛ), которые не ответили на лечение или у которых наблюдалось прогрессирование во время лечения или в течение 6 месяцев после завершения лечения ритуксимабом или по схеме, включающей ритуксимаб.

В данных исследованиях изучалось применение препарата Газива в комбинации с хлорамбуцилом для лечения ХЛЛ и в комбинации с бендамустином, схемой СНОР или СVP с проведением последующей поддерживающей терапии препаратом Газива при иНХЛ. В исследования BO21223/GALLIUM и GAO4753g/GADOLIN были включены пациенты с иНХЛ, включая ФЛ. В связи с этим для получения наиболее полной информации по безопасности во всей исследуемой популяции (т. е. иНХЛ) был проведен анализ нежелательных реакций, результаты которого представлены ниже.

В таблице 6 представлены сводные данные из опорных исследований (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM GAO4753g/GADOLIN) по нежелательным реакциям, которые возникали с более высокой частотой (различие $\geq 2\%$), чем в соответствующей группе сравнения как минимум в одном из опорных исследований:

- у пациентов с ХЛЛ, получавших препарат Газива в комбинации с хлорамбуцилом, в сравнении с монотерапией хлорамбуцилом или терапией ритуксимабом и хлорамбуцилом (исследование BO21004/CLL11);
- у пациентов с ранее нелеченной иНХЛ, получавших препарат Газива в комбинации с химиотерапией (бендамустин, СНОР, СVP), у достигших ответа пациентов, получавших последующую поддерживающую терапию препаратом Газива, в сравнении с комбинацией ритуксимаба и химиотерапии и последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у достигших ответа пациентов (исследование BO21223/GALLIUM);
- у пациентов с иНХЛ, не ответивших на лечение или у которых развилось прогрессирование заболевания во время лечения или в течение 6 месяцев после завершения лечения ритуксимабом или по содержащей ритуксимаб схеме, получавших препарат Газива в комбинации с бендамустином, впоследствии у некоторых пациентов проводилась поддерживающая терапия препаратом Газива в сравнении с монотерапией бендамустином (исследование GAO4753g/GADOLIN).

Наиболее серьезными нежелательными реакциями являлись:

- Инфузионные реакции, наиболее часто встречавшиеся у пациентов с ХЛЛ (см раздел 4.4);
- Синдром лизиса опухоли, наиболее часто встречавшийся у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой и/или высоким содержанием лимфоцитов в периферической крови и/или нарушением функции почек (см. раздел 4.4);
- Тромбоцитопения, в некоторых случаях имевшая летальный исход в цикле 1 (см. раздел 4.4).

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

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 6 представлены нежелательные реакции, связанные с применением препарата Газива в комбинации с различными режимами химиотерапии и по различным показаниям. Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) и нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$). Нежелательные реакции отнесены к той или иной категории на основании наиболее высокой частоты (различие $\geq 2\%$ по сравнению с соответствующей группой сравнения), которая наблюдалась в любом из основных клинических исследований препарата Газива. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с системно-органный классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Таблица 6. Нежелательные реакции.

Системно-органный класс (MedDRA)	Степени 3-5, %	Все степени, %	Категория частоты (все степени)
Инфекции и инвазии			
Инфекции верхних дыхательных путей	2.0	22.1	Очень часто
Синусит	1.0	12.3	Очень часто
Опоясывающий лишай (Herpes Zoster)	1.6	11.0	Очень часто
Пневмония	5.4	10.9	Очень часто
Инфекции мочевыводящих путей	2.9	11.8	Очень часто
Ринит	<1	8.3	Часто
Назофарингит	<1	10.8	Очень часто
Фарингит	0	4.3	Часто
Герпес слизистой оболочки полости рта	<1	6.3	Часто
Грипп	<1	5.2	Часто
Легочная инфекция	2.5	4.4	Часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			
Плоскоклеточная карцинома кожи	1.2	2.1	Часто
Базальноклеточная карцинома	1.0	2.9	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Нейтропения	46.8	50.7	Очень часто

Тромбоцитопения	11.2	15.4	Очень часто
Анемия	6.9	12.4	Очень часто
Лейкопения	8.7	12.5	Очень часто
Фебрильная нейтропения	6.6	7.0	Часто
Нарушения метаболизма и питания			
Гипокалиемия	1.0	7.4	Часто
СЛО	1.8	4.2	Часто
Гиперурикемия	<1	3.7	Часто
Психические нарушения			
Бессонница	<1	14.3	Очень часто
Тревожность	<1	6.2	Часто
Депрессия	<1	4.7	Часто
Нарушения со стороны нервной системы			
Головная боль	<1	16.8	Очень часто
Нарушения со стороны сердца			
Фибрилляция предсердий	1.1	2.6	Часто
Нарушения со стороны сосудов			
Артериальная гипертензия	1.7	6.2	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Кашель	<1	30.8	Очень часто
Боль в ротоглотке	<1	9.6	Часто
Заложенность носа	0	7.4	Часто
Ринорея	0	3.9	Часто
Желудочно-кишечные нарушения			
Запор	<1	32.4	Очень часто
Диарея	2.5	28.4	Очень часто
Диспепсия	0	8.6	Часто
Геморрой	<1	2.5	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Алопеция	0	12.6	Очень часто
Зуд	<1	10.6	Очень часто
Экзема	0	2.9	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			
Артралгия	<1	15.9	Очень часто
Боль в спине	<1	13.5	Очень часто
Боль в конечностях	1.0	10.3	Очень часто
Боль в костях	<1	5.3	Часто
Скелетно-мышечные боли в грудной клетке	<1	2.5	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			

Дизурия	<1	2.7	Часто
Недержание мочи	<1	2.9	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Пирексия	2.4	20.3	Очень часто
Астения	1.0	11.8	Очень часто
Боль в груди	<1	5.4	Часто
Утомляемость	2.5	34.0	Очень часто
Лабораторные и инструментальные данные			
Снижение числа нейтрофилов	2.1	2.1	Часто
Увеличение массы тела	0	2.1	Часто
Снижение числа лейкоцитов	2.1	2.1	Часто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур			
ИР [§]	21.2	71.6	Очень часто

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

Наиболее часто ($\geq 5\%$) наблюдались следующие симптомы ИР: тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, утомляемость, озноб, пирексия, артериальная гипотензия, «приливы», артериальная гипертензия, 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 (см. раздел 4.4).

Хронический лимфолейкоз

Частота ИР составляет 65% при введении первой дозы (1000 мг). У 20% пациентов наблюдались ИР 3-4 степени тяжести. У 7% пациентов ИР послужили причиной прекращения лечения препаратом Газива. Частота ИР при последующих введениях составила соответственно 3% после второй дозы препарата Газива (1000 мг) и 1% после введения последующих доз. ИР 3-4 степени тяжести наблюдались только при введении первых 1000 мг препарата Газива. При последующих введениях ИР 3-5 степени не наблюдалось.

Комплекс мер по предупреждению ИР (см. раздел 4.2) позволяет снизить частоту ИР за исключением ИР 3-4 степени тяжести. Показатели ИР 3-4 степени тяжести (которые наблюдались у относительно небольшого числа пациентов) были аналогичными до и после принятия мер по снижению риска развития ИР.

Неходжкинская лимфома

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

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

В клиническом исследовании MO40597, разработанном для изучения профиля безопасности коротких (приблизительно 90 минут) инфузий после цикла 1 у пациентов с ранее нелеченной ФЛ, частота, тяжесть и типы симптомов ИР были аналогичны тем, что наблюдались у пациентов, получавших инфузии со стандартной скоростью введения.

Нейтропения и инфекции

Хронический лимфолейкоз

Частота развития нейтропении была выше в группе терапии препаратом Газива в комбинации с хлорамбуцилом (41%), чем в группе терапии ритуксимабом в комбинации с хлорамбуцилом. Нейтропения разрешалась спонтанно или после терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Частота развития инфекций составила 38% в группе терапии препаратом Газива в комбинации с хлорамбуцилом и 37% в группе терапии ритуксимабом в комбинации с хлорамбуцилом (явления 3-5 степени тяжести зарегистрированы у 12% и 14% пациентов, соответственно, а случаи летального исхода - менее чем у 1% пациентов в обеих группах). Также сообщалось о случаях длительной нейтропении (2% в группе комбинации препарата Газива и хлорамбуцила и 4% в группе комбинации ритуксимаба и хлорамбуцила) и нейтропении с поздней манифестацией (16% в группе комбинации препарата Газива и хлорамбуцила и 12% в группе комбинации ритуксимаба и хлорамбуцила) (см. раздел 4.4).

Неходжкинская лимфома

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

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

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

Среди пациентов, получивших профилактическое лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, инфекции 3-5 степени тяжести встречались реже (см. раздел 4.4).

Тромбоцитопения и кровотечения

Хронический лимфолейкоз

Частота развития тромбоцитопении была выше на фоне терапии препаратом Газива в комбинации с хлорамбуцилом по сравнению с группой терапии ритуксимаба в комбинации с хлорамбуцилом, в частности во время цикла 1. Острая тромбоцитопения, развивающаяся в течение 24 часов после инфузии, наблюдалась у 4% пациентов в группе терапии препаратом Газива в комбинации с хлорамбуцилом (см. раздел 4.4). Общая частота кровотечений была сходной в группе препарата Газива и в группе ритуксимаба. Количество летальных исходов было сбалансировано между группами лечения, однако летальные случаи кровотечений на фоне терапии препаратом Газива регистрировались только в первом цикле терапии. Причинно-следственная связь между тромбоцитопенией и развитием кровотечений не установлена.

Неходжкинская лимфома

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

Нарушения коагуляции, включая ДВС-синдром

Сообщалось о случаях развития ДВС-синдрома у пациентов с ФЛ и ХЛЛ, получавших терапию препаратом Газива. В некоторых случаях явления были связаны с ИР и/или СЛО. Специфических исходных факторов риска развития ДВС-синдрома выявлено не было. Сообщалось о 2 пациентах, у которых развился ДВС-синдром (у одного пациента – серьезное явление, у одного – несерьезное) среди 1135 пациентов, получавших терапию препаратом Газива в трех крупнейших контролируемых исследованиях терапии ФЛ и ХЛЛ, спонсированных компанией (CLL11/BO21004, GALLIUM/BO21223, GADOLIN/GO01297/GAO4753g). Все явления были отмечены в группе терапии обинутузумабом, в группах сравнения ни одного явления зарегистрировано не было. Все

явления произошли в течение 1-2 дней после первой инфузии. Все пациенты продолжили лечение (см. раздел 4.4).

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

ПМЛ зарегистрирована у пациентов, получавших препарат Газива (см. раздел 4.4).

Реактивация вируса гепатита В

Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В на фоне терапии препаратом Газива (см. раздел 4.4).

Прогрессирование сопутствующих заболеваний сердца

На фоне терапии препаратом Газива наблюдались случаи нарушения функции сердца с летальным исходом (см. раздел 4.4).

Перфорация органов желудочно-кишечного тракта

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

Поддерживающая терапия у пациентов с иНХЛ

В исследовании GAO4753g пациенты в группе терапии бендамустином получали только индукционную терапию в течение 6 месяцев, в то время как пациенты в группе комбинации препарата Газива и бендамустина после периода индукционной терапии продолжили применение препарата Газива в качестве поддерживающей терапии. В период поддерживающей терапии препаратом Газива самыми частыми нежелательными реакциями были кашель (20.3%), нейтропения (12.7%), инфекции верхних дыхательных путей (12.0%), диарея (10.1%), бронхит (9.5%), синусит (9.5%), тошнота (8.9%), утомляемость (8.9%), ИР (8.2%), инфекция мочевыводящих путей (7.0%), назофарингит (7.0%), пирексия (7.0%), артралгия (6.3%), рвота (5.7%), сыпь (5.7%), пневмония (5.1%), одышка (5.1%) и боли в конечностях (5.1%). Самыми частыми нежелательными реакциями 3-5 степени тяжести были нейтропения (10.8%), фебрильная нейтропения (1.9%) и анемия, тромбоцитопения, пневмония, сепсис, инфекция верхних дыхательных путей и инфекция мочевыводящих путей (все с частотой 1.3%).

Изменения лабораторных показателей

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29

e-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. Амангелди Иманова, д. 13

тел. +7 (7172) 235 135

e-mail: farm@dari.kz

www.ndda.kz

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел. 8 (800) 550 99 03 «горячая линия»

e-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

Опыт превышения рекомендованной дозы препарата Газива в клинических исследованиях отсутствует. В клинических исследованиях изучено применение доз от 50 мг до 2000 мг за одну инфузию. Степень тяжести и частота нежелательных реакций не зависели от дозы. При превышении дозы препарата Газива необходимо немедленно прекратить инфузию или снизить дозу и тщательно наблюдать за пациентом. В связи с увеличением риска инфекционных осложнений при истощении пула В-лимфоцитов следует рассмотреть необходимость проведения развернутого общего анализа крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы CD20 (кластеры дифференцировки 20).

Код АТХ: L01FA03

Механизм действия

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

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

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

Фармакодинамические эффекты

В опорном клиническом исследовании BO21004/CLL11 истощение пула CD19+ В-клеток (до значений $<0.07 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалось у 91% (40 из 44) пациентов с ХЛЛ после

завершения терапии обинутузумабом в комбинации с хлорамбуцилом и сохранялось в первые 6 месяцев в период последующего наблюдения.

Восстановление числа В-клеток происходило в течение 12-18 месяцев в период последующего наблюдения у 35% (14 из 40) пациентов при отсутствии прогрессирования и у 13% (5 из 40) пациентов с прогрессированием заболевания.

В опорном клиническом исследовании у пациентов с иНХЛ (GAO4753/GADOLIN) у 97% (171 из 176) оцениваемых пациентов, получающих препарат Газива, отмечалось истощение пула В-клеток в конце терапии, а у 97% (61 из 63) пациентов истощение сохранялось более 6 месяцев после введения последней дозы. Восстановление числа В-клеток наблюдалось в течение 12-18 месяцев в период последующего наблюдения у 11% (5 из 46) оцениваемых пациентов.

Клиническая эффективность и безопасность

Хронический лимфолейкоз

Было проведено международное многоцентровое открытое рандомизированное двухэтапное клиническое исследование III фазы в трех группах (BO21004/CLL11), направленное на изучение профиля безопасности и эффективности комбинации препарата Газива и хлорамбуцила в сравнении с комбинацией ритуксимаба и хлорамбуцила или монотерапией хлорамбуцилом. В исследование были включены пациенты с ранее нелеченным ХЛЛ и наличием сопутствующих заболеваний.

Критериями включения пациентов являлись документально подтвержденный ХЛЛ CD20+ и один из двух или оба следующих показателя наличия сопутствующих заболеваний: показатель более 6 баллов по шкале оценки коморбидности (CIRS) или снижение функции почек (КК <70 мл/мин). Пациенты с нарушением функций печени (Национальный институт рака, критерии стандартной терминологии нежелательных явлений для отклонений в печеночных пробах 3-й степени тяжести (АСТ, АЛТ >5×ВГН (верхняя граница нормы) в течение >2 недель; билирубин >3×ВГН) и почек (КК <30 мл/мин) в исследование не включались.

781 пациент был рандомизирован в соотношении 2:2:1 в группы получения комбинации препарата Газива и хлорамбуцила, комбинации ритуксимаба и хлорамбуцила и монотерапии хлорамбуцилом. На этапе 1 у 356 пациентов сравнивалась эффективность комбинации препарата Газива и хлорамбуцила с эффективностью монотерапии хлорамбуцилом, а на этапе 2 у 663 пациентов сравнивалась эффективность комбинации препарата Газива и хлорамбуцила с эффективностью комбинации ритуксимаба и хлорамбуцила. Результаты оценки эффективности приведены в Таблице 7 и на Рисунках 1-3.

Большинству пациентов препарат Газива вводили в/в в первоначальной дозе 1000 мг в день 1, день 8 и день 15 первого цикла лечения. Для снижения частоты развития ИР, 140 пациентам скорректировали дозу и вводили ее в течение 2 дней (день 1 [100 мг] и день 2 [900 мг]) (см. раздел 4.2). В течение каждого последующего цикла лечения (циклы 2-6) пациенты получали препарат Газива в дозе 1000 мг только в день 1. Хлорамбуцил вводили перорально в дозе 0.5 мг/кг массы тела в день 1 и день 15 всех циклов терапии (1-6).

Группы лечения были хорошо сбалансированы по демографическим данным и исходным характеристикам. Большинство пациентов были представителями европеоидной расы (95%) и мужского пола (61%). Средний возраст составил 73 года, при этом 44% пациентов были старше 75 лет. На исходном уровне у 22% пациентов была стадия А по Бине, у 42% — стадия В по Бине, а у 36% — стадия С по Бине.

Средний индекс коморбидности составил 8 баллов, а у 76% включенных пациентов индекс коморбидности был выше 6 баллов. Средний расчетный КК составил 62 мл/мин, а у 66% пациентов КК был <70 мл/мин. У 42% включенных пациентов КК был <70 мл/мин, а индекс коморбидности был >6. 34% пациентов были включены только по статусу коморбидности, а 23% — только по признаку нарушения функции почек.

Наиболее часто регистрируемыми сопутствующими заболеваниями (с использованием пограничного значения 30% или выше) в соответствии с системно-органной классификацией согласно MedDRA были: нарушения со стороны сосудов (73%), нарушения со стороны сердца (46%), желудочно-кишечные нарушения (38%), нарушения метаболизма и питания (40%), нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей (38%), нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани (33%).

Первичной конечной точкой исследования была оценка исследователем выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания. Кроме того, независимый экспертный комитет (НЭК) оценил всех пациентов на предмет прогрессирования, а также оценил ВБП (ВБП-НЭК).

Ключевыми вторичными конечными точками эффективности были скорость ответа на терапию в конце лечения, молекулярная ремиссия в конце лечения (статус минимального остаточного заболевания) и конечные точки времени до события (выживаемость без событий, новая терапия против лимфолейкоза). Общая выживаемость для стадии 1 представлена на Рисунке 2. Общая выживаемость для стадии 2 еще отслеживается, данные еще не сформированы.

Таблица 7. Сводные результаты по показателям эффективности в исследовании VO21004/CLL11.

	Этап 1		Этап 2	
	Хлорамбуцил N = 118	Газива + хлорамбуцил N = 238	Ритуксимаб + хлорамбуцил N = 330	Газива + хлорамбуцил N = 333
	Медиана времени наблюдения — 22.8 месяца		Медиана времени наблюдения — 18.7 месяца	
ВВП по оценке исследователя (ВВП-ИСС)^a				
Количество (%) пациентов с явлением	96 (81.4%)	93 (39.1%)	199 (60.3%)	104 (31.2%)
Медиана времени до наступления события (месяцы)	11.1	26.7	15.2	26.7
Отношение рисков (95% ДИ)	0.18 [0.13; 0.24]		0.39 [0.31; 0.49]	
р-значение (логранговый критерий. стратифицированный ^b)	<0.0001		<0.0001	
ВВП по оценке НЭК (ВВП-НЭК)^a				
Количество (%) пациентов с явлением	90 (76.3%)	89 (37.4%)	183 (55.5%)	103 (30.9%)
Медиана времени до наступления события (месяцы)	11.2	27.2	14.9	26.7
Отношение рисков (95% ДИ)	0.19 [0.14; 0.27]		0.42 [0.33; 0.54]	
р-значение (логранговый критерий. стратифицированный ^b)	<0.0001		<0.0001	
Частота ответа в конце лечения				
Количество пациентов. включенных в анализ	118	238	329	333
Пациенты. ответившие на лечение (%)	37 (31.4%)	184 (77.3%)	214 (65.0%)	261 (78.4%)
Пациенты без ответа на терапию (%)	81 (68.6%)	54 (22.7%)	115 (35.0%)	72 (21.6%)
Различие в частоте ответа (95% ДИ)	45.95 [35.6; 56.3]		13.33 [6.4; 20.3]	
р-значение (критерий хи-квадрат)	< 0.0001		0.0001	
Число пациентов с полным ответом ^c (%)	0 (0.0%)	53 (22.3%)	23 (7.0%)	69 (20.7%)
Молекулярная ремиссия в конце лечения^d				
Количество пациентов. включенных в анализ	90	168	244	239
Отрицательный статус МОЗ ^e (%)	0 (0%)	45 (26.8%)	6 (2.5%)	61 (25.5%)
Положительный статус МОЗ ^f (%)	90 (100%)	123 (73.2%)	238 (97.5%)	178 (74.5%)
Различие в показателях МОЗ (95% ДИ)	26.79 [19.5; 34.1]		23.06 [17.0; 29.1]	
Бессобытийная выживаемость				
Число (%) пациентов с событием	103 (87.3%)	104 (43.7%)	208 (63.0%)	118 (35.4%)
Медиана времени до наступления события (месяцы)	10.8	26.1	14.3	26.1
Отношение рисков (95% ДИ)	0.19 [0.14; 0.25]		0.43 [0.34; 0.54]	
р-значение (логранговый критерий. стратифицированный ^b)	< 0.0001		< 0.0001	

Время до начала новой противолейкозной терапии				
Число (%) пациентов с событием	65 (55.1%)	51 (21.4%)	86 (26.1%)	55 (16.5%)
Медиана времени до наступления события (месяцы)	14.8	Н/Д	30.8	Н/Д
Отношение рисков (95% ДИ)	0.24 [0.16; 0.35]		0.59 [0.42; 0.82]	
р-значение (логранговый критерий. стратифицированный ^b)	< 0.0001		< 0.0018	
Общая выживаемость				
Число (%) пациентов с событием	24 (20.3%)	22 (9.2%)	41 (12.4%)	28 (8.4%)
Медиана времени до наступления события (месяцы)	Н/Д	Н/Д	Н/Д**	Н/Д**
Отношение рисков (95% ДИ)	0.41 [0.23; 0.74]		0.66 [0.41; 1.06]**	
р-значение (логранговый критерий. стратифицированный ^b)	0.0022		0.0849**	

НЭК — независимый экспертный комитет; ВВП — выживаемость без прогрессирования; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал, МОЗ — минимальное остаточное заболевание, Н/Д — не достигнуто.

^a Определяется как время от момента рандомизации до первого наступления прогрессирования, рецидива или смерти от любой причины по оценке исследователя.

^b На исходном уровне стратифицировано по стадиям Бине.

^c Включает 11 пациентов в группе Газива + хлорамбуцил с полным ответом и с неполным восстановлением функции костного мозга.

^d Кровь и костный мозг вместе.

^e Отрицательный статус МОЗ определяется как результат ниже 0.0001.

^f Включает пациентов с положительным статусом МОЗ и пациентов, у которых до завершения лечения были зафиксированы прогрессирование или летальный исход.

** Данные не зрелые.

Результаты анализа ВВП по подгруппам (т. е. по полу, возрасту, стадиям по Бине, КК, индексу коморбидности CIRS, бета-2-микроглобулину, статусу гена IGVH, наличию хромосомных аномалий, количеству лимфоцитов на исходном уровне) были сопоставимы с результатами общей популяции ИТТ. Риск прогрессирования заболевания или летального исхода в группе Газива + хлорамбуцил был ниже по сравнению с группой ритуксимаб + хлорамбуцил и группой монотерапии хлорамбуцилом во всех подгруппах. Отношение рисков составило 0.08 в группе Газива + хлорамбуцил по сравнению с 0.42 в группе монотерапии хлорамбуцилом и 0.28 в группе Газива + хлорамбуцил по сравнению с 0.71 в группе ритуксимаб + хлорамбуцил.

Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера по ВБП по оценке исследователя на этапе 1.

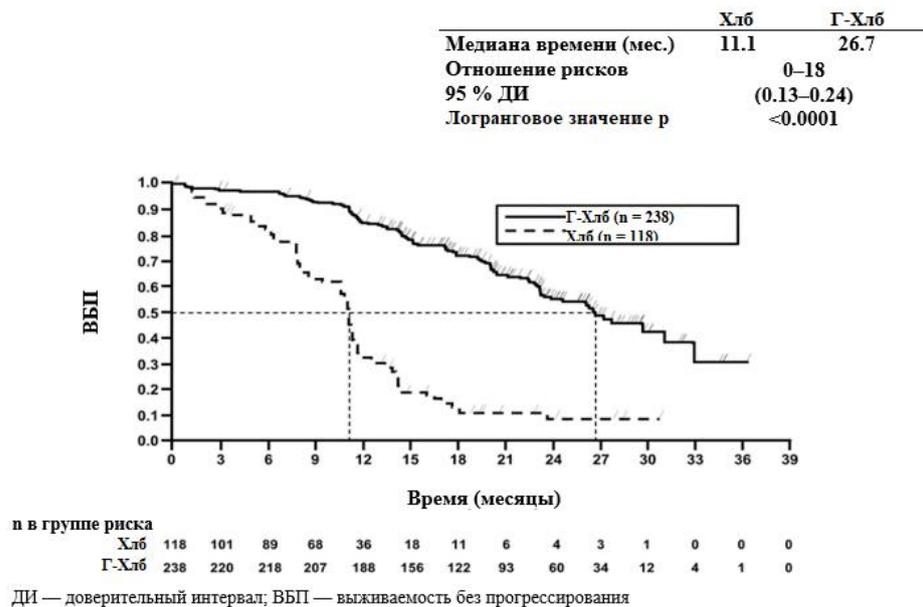


Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера по ОВ на этапе 1.

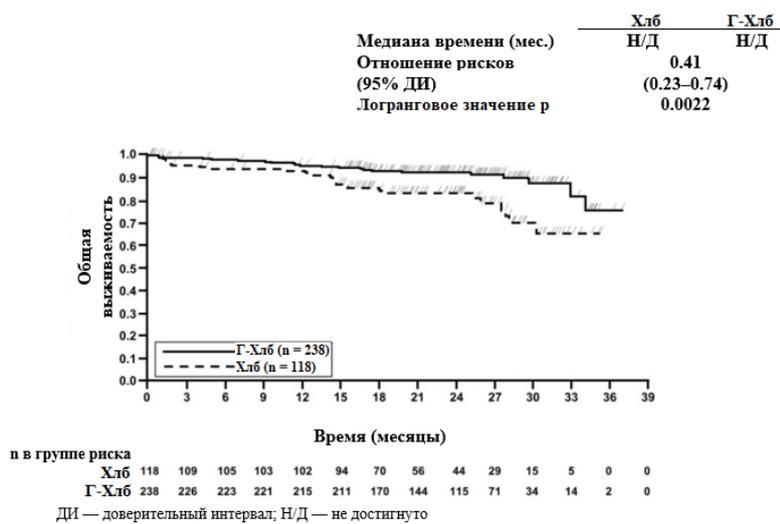
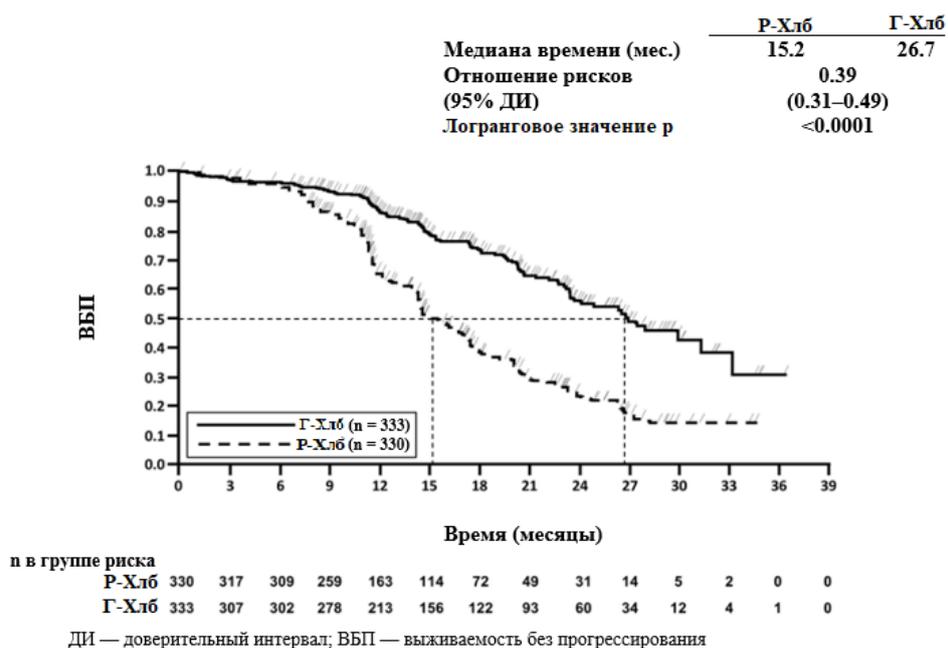


Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера по ВБП по оценке исследователя на этапе 2.



Исходы, сообщаемые пациентами

Данные опросников QLQC30 и QLQ-CLL-16, которые заполнялись в рамках периода терапии, не выявили существенного различия ни по одной из субшкал. Данные, полученные во время последующего наблюдения, особенно для группы монотерапии хлорамбуцилом, ограничены. Тем не менее на сегодняшний день не обнаружено заметных различий в качестве жизни за время последующего наблюдения.

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, в отношении утомляемости на протяжении всего периода лечения не выявила статистически значимых различий, в связи с чем можно предполагать, что добавление препарата Газива в схему лечения хлорамбуцилом не приводит к усилению утомляемости у пациентов.

Неходжкинская лимфома (фолликулярная лимфома)

Ранее нелеченная фолликулярная лимфома

В открытом многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании III фазы (BO21223/GALLIUM) оценивали 1202 пациентов с ранее нелеченной ФЛ стадии II с высокой опухолевой нагрузкой, стадий III и IV). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 либо в группу терапии препаратом Газива, либо в группу терапии ритуксимабом в комбинации с химиотерапией (СНОР, СVP или бендамустин) и последующей поддерживающей терапии с применением препарата Газива или ритуксимаба у пациентов, достигших полного или частичного ответа.

Группы лечения были хорошо сбалансированы по демографическим данным и исходным характеристикам популяции пациентов; медиана возраста составила 59 лет. Большинство

пациентов были представителями европеоидной расы (81%) и женского пола (53%). у 79% было ≥ 2 баллов по индексу FLIP1, при этом у 7% была II стадия заболевания (с высокой опухолевой нагрузкой), у 35% — III стадия и у 57% — IV стадия. 57% пациентов получали бендамустин, 33% получали химиотерапию по схеме СНОР, и 10% - по схеме СVP. 44% пациентов имели высокую опухолевую нагрузку (опухоль >7 см), у 34% присутствовал по меньшей мере один В-симптом на исходном уровне, а у 97% показатель общего состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа) на исходном уровне был равен 0 или 1.

Препарат Газива (1000 мг) вводили в виде в/в инфузий (см. раздел 4.2) перед проведением химиотерапии. Бендамустин вводили в/в в дни 1 и 2 каждого цикла лечения (циклы 1-6) в дозе 90 мг/м²/сутки в комбинации с препаратом Газива. Терапия по схемам СНОР и СVP проводилась в стандартных дозах. После проведения 6-8 циклов терапии препаратом Газива в комбинации с химиотерапией пациенты, ответившие на лечение, получали поддерживающую терапию препаратом Газива каждые 2 месяца до прогрессирования заболевания или в течение 2 лет.

Результаты оценки эффективности представлены в таблице 8. Кривые Каплана-Мейера по ВБП показаны на рисунке 4.

Таблица 8. Сводные результаты по показателям эффективности у пациентов с ФЛ в исследовании BO21223 (GALLIUM).

	Ритуксимаб + химиотерапия с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом N = 601	Препарат Газива + химиотерапия с последующей поддерживающей терапией препаратом Газива N = 601
	Медиана периода наблюдения = 34 месяца	Медиана периода наблюдения = 35 месяцев
Первичная конечная точка		
ВБП по оценке исследователя[§] (ВБП-ИСС)		
Количество (%) пациентов с явлением ОР [95% ДИ]	144 (24.0%) 0.66 [0.51; 0.85]	101 (16.8%)
р-значение (логранговый критерий, стратифицированный*)	0.0012	
Расчетный показатель ВБП за 2 года [95% ДИ]	80.9 [77.4; 84.0]	87.7 [84.6; 90.1]
Расчетный показатель ВБП за 3 года [95% ДИ]	73.3 [68.8; 77.2]	80.0 [75.9; 83.6]
Ключевые конечные точки		

ВБП по оценке НЭК[§] (ВБП-НЭК) Количество (%) пациентов с явлением ОР [95% ДИ]	125 (20.8%) 0.71 [0.54; 0.93]	93 (15.5%)
p-значение (логранговый критерий. стратифицированный*)	0.0138	
Расчетный показатель ВБП за 2 года [95% ДИ]	82.0 [78.5; 85.0]	87.7 [84.6; 90.1]
Расчетный показатель ВБП за 3 года [95% ДИ]	77.9 [73.8; 81.4]	81.9 [77.9; 85.2]
Время до следующей противопухлинковой терапии[#] Количество (%) пациентов с явлением ОР [95% ДИ] p-значение (логранговый критерий. стратифицированный*)	111 (18.5%) 0.68 [0.51; 0.91] 0.0094	80 (13.3%)
Общая выживаемость Число (%) пациентов с событием ОР [95% ДИ] p-значение (логранговый критерий. стратифицированный*)	46 (7.7%) 0.75 [0.49; 1.17] ¶ 0.21¶	35 (5.8%)
Общая частота ответа** в конце индукционной терапии[‡] (по оценке исследователя на основании данных КИ)[#] Пациенты, ответившие на лечение (%) (ПО, ЧО) Различие в частоте ответа (%) [95% ДИ] p-значение (критерий Кохрана-Мантеля-Гензеля) Полный ответ (ПО) [95% ДИ Клоппера-Пирсона] Частичный ответ (ЧО) [95% ДИ Клоппера-Пирсона]	522 (86.9%) 1.7% [-2.1%; 5.5%] 0.33 143 (23.8%) [20.4%; 27.4%] 379 (63.1%) [59.1%; 66.9%]	532 (88.5%)
Частота конверсии с конца индукционной терапии Пациенты с ЧО в конце индукционной терапии Конверсия ЧО в ПО Различие в частоте ответа (%) [95 % ДИ]	222 97 (43.7%) 5,7% [-3.1%; 14.6%]	271 134 (49.4%)
Общая частота ответа по завершении поддерживающей терапии Оценка пациентов в конце поддерживающей терапии Пациенты, ответившие на лечение (%) (ПО, ЧО)	533 341 (64.0%)	525 371 (70.7%)

Различие в частоте ответа (%) [95% ДИ]	6.7% [1.0%, 12.4%]	
Значение p (критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля)	0.0197	
Полный ответ (ПО)	195 (36.6%)	205 (39.0%)
95% ДИ Клоппера-Пирсона	[32.5%, 40.8%]	[34.9%, 43.4%]
Частичный ответ (ЧО)	146 (27.4%)	166 (31.6%)
95% ДИ Клоппера-Пирсона	[23.7%, 31.4%]	[27.7%, 35.8%]

НЭК — Независимый экспертный комитет; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; Н/Д — не достигнуто.

* Факторами стратификации являлись схема химиотерапии, группа риска по классификации FLIP1 для ФЛ, географический регион.

¶ Данные не готовы. На момент анализа медиана не была достигнута.

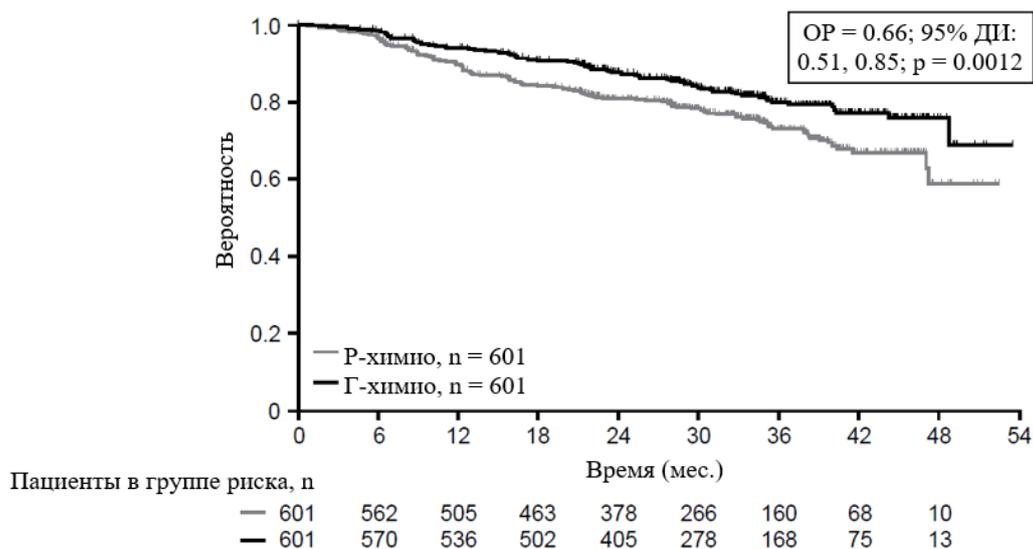
‡ Завершение индукционной терапии — конец периода индукционной терапии, не включает поддерживающую монотерапию.

** Оценено в соответствии с модифицированными критериями Cheson 2007.

§ Уровень значимости при промежуточном анализе эффективности: 0.012.

В конце индукционной терапии показатели ответа, оцениваемого по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), были зафиксированы у 297/601 пациентов в группе препарата Газива + химиотерапия, а также у 298/601 пациентов в группе ритуксимаб + химиотерапия. В конце индукционной терапии показатели полного ответа, оцениваемого по данным ПЭТ, были зафиксированы у 62.3% в группе препарата Газива + химиотерапия и у 56.7% в группе ритуксимаб + химиотерапия. Показатели общего ответа были аналогичными в обеих группах лечения, с различием 4.3% в пользу группы препарата Газива + химиотерапия (85.9% в группе Г-химио в сравнении с 81.5% в группе Р-химио).

Рисунок 4. Оценочные показатели выживаемости без прогрессирования у пациентов с ФЛ согласно оценке ИСС по кривой Каплана-Мейера.



Р-химио — комбинация ритуксимаба с химиотерапией, Г-химио — комбинация препарата Газива с химиотерапией, ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

Результаты анализов в подгруппах

Результаты анализов в подгруппах в целом соответствовали результатам, полученным в популяции ФЛ, что является подтверждением устойчивости общего результата.

Оцениваемые подгруппы включали IPI (International Prognostic Index, Международный прогностический индекс), FLIPI, схему химиотерапии, высокую опухолевую нагрузку, В-симптомы на исходном уровне, стадию по классификации Анн-Арбор и показатель ECOG на исходном уровне.

Рефрактерная/рецидивирующая ФЛ

В рамках открытого многоцентрового рандомизированного исследования III фазы (GAO4753g/GADOLIN) оценивались результаты лечения 396 пациентов с иНХЛ, которые не ответили на лечение или у которых наблюдалось прогрессирование на протяжении 6 месяцев после завершения лечения ритуксимабом или по схеме, включающей ритуксимаб. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 либо в группу монотерапии бендамустином (Б) (n = 202), либо в группу терапии препаратом Газива в комбинации с бендамустином (Г+Б) (n = 194) на протяжении 6 циклов, каждый из которых продолжался 28 дней. Пациенты в группе Г+Б, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания (т.е. пациенты с ПО, ЧО или стабильным заболеванием) в конце индукционной терапии, продолжали получать поддерживающую терапию препаратом

Газива до прогрессирования заболевания или в течение двух лет (в зависимости от того, какое событие наступало раньше).

Группы лечения были хорошо сбалансированы по демографическим данным и исходным характеристикам (медиана возраста составила 63 года, большинство пациентов были представителями европеоидной расы [88%] и мужского пола [58%]). Медиана времени с момента постановки первичного диагноза составила 3 года, а медиана количества предшествующих курсов терапии составила 2 (диапазон от 1 до 10); 44% пациентов получили 1 предшествующий курс терапии, а 34% пациентов получили 2 предшествующих курса терапии.

Препарат Газива вводили в/в в первоначальной дозе 1000 мг в дни 1, 8 и 15 цикла 1, в день 1 циклов 2-6, а пациентам без прогрессирования заболевания — каждые 2 месяца в течение 2 лет или до прогрессирования заболевания. Бендамустин вводили в/в в дни 1 и 2 каждого цикла лечения (циклы 1-6) в дозе 90 мг/м²/сутки в комбинации с препаратом Газива либо в дозе 120 мг/м²/сутки в качестве монотерапии.

Первичный анализ на основании оценки НЭЖ выявил статистически и клинически значимое (45%) снижение риска прогрессирования заболевания или смертельного исхода у пациентов с иНХЛ, получавших терапию по схеме Г+Б с последующей поддерживающей терапией препаратом Газива, в сравнении с пациентами, получавшими монотерапию Б (стратифицированный логранговый критерий, значение $p=0.0001$). По оценке НЭЖ, частота достижения ответа в конце индукционной терапии и наилучший общий ответ за 12 месяцев с момента начала лечения были сходными в обеих группах лечения.

У большинства пациентов была диагностирована ФЛ (81.1%). Результаты первичного анализа эффективности в популяции ФЛ приведены в таблице 9, а также на рисунках 5 и 6. Среди пациентов с не-фолликулярной лимфомой у 11.6% была диагностирована лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ), а у 7.1% — мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ). Конкретных выводов в отношении эффективности в подгруппах ЛМЗ и МЛЛ сделать не удалось.

По данным финального анализа медиана времени наблюдения составила 45.9 месяца (диапазон: 0–100.9 месяца) для пациентов с ФЛ в группе Б и 57.3 месяца (диапазон: 0.4–97.6 месяца) для пациентов в группе Г+Б, что прибавило 25.6 месяца и 35.2 месяца к медиане продолжительности последующего наблюдения в группах Б и Г+Б соответственно с момента первичного анализа. При финальном анализе оценка конечных точек сообщалась только со стороны исследователя (ИСС), поскольку НЭЖ не проводил дальнейших оценок. В целом, полученные результаты оценки эффективности

соответствовали результатам первичного анализа. Показатели ОВ у пациентов с ФЛ при увеличении продолжительности времени последующего наблюдения были стабильными (см. рисунок 7); ОР для риска летального исхода составило 0.71 (95% ДИ: 0.51, 0.98).

Таблица 9. Сводные результаты по данным первичного анализа эффективности в группе пациентов с ФЛ из исследования GAO4753g (GADOLIN).

	Бендамустин N = 166	Г+Б, далее поддерживающая терапия препаратом Газива N = 155
	Медиана периода наблюдения 20 месяцев	Медиана периода наблюдения 22 месяца
Первичная конечная точка в популяции ФЛ		
ВБП по оценке НЭК (ВБП-НЭК)		
Количество (%) пациентов с событием	90 (54.2%)	54 (34.8%)
Медиана длительности ВБП (месяцы)	13.8	Н/Д
ОР [95% ДИ]	0.48 [0.34, 0.68]	
Значение р (логранговый критерий, стратифицированный*)	<0.0001	
Вторичные конечные точки		
ВБП по оценке исследователя (ВБП-ИСС)		
Количество (%) пациентов с событием	102 (61.4%)	62 (40.0%)
Медиана длительности ВБП (месяцы)	13.7	29.2
ОР [95% ДИ]	0.48 [0.35, 0.67]	
Значение р (логранговый критерий, стратифицированный*)	<0.0001	
Наилучший общий ответ (НОО) (по оценке НЭК)[§]		
Количество пациентов, включенных в анализ	161	153
Пациенты, ответившие на лечение (%) (ПО, ЧО)	124 (77.0%)	122 (79,7%)
Различие в частоте ответа (%) [95% ДИ]	2.72 [-6.74, 12.18]	
Значение р (критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля)	0.6142 [¶]	
Длительность ответа (по оценке НЭК)		
Количество пациентов, включенных в анализ	127	122
Число (%) пациентов с событием	74 (58.3%)	36 (29.5%)
Медиана длительности ответа (месяцы)	11.9	Н/Д
ОР [95% ДИ]	0.36 [0.24, 0.54]	
Общая выживаемость		
Число (%) пациентов с событием	36 (21.7%)	25 (16.1%)
Медиана времени до наступления события (месяцы)	Н/Д [¶]	Н/Д [¶]
ОР [95% ДИ]	0.71 [0.43, 1.19] [¶]	
Значение р (логранговый критерий, стратифицированный*)	0.1976 ^{¶†}	

Общая частота ответа в конце индукционной терапии[‡] (по оценке НЭК)		
Оценка пациентов в конце лечения	155	149
Пациенты, ответившие на лечение (%) (ПО, ЧО)	97 (62.6%)	105 (70.5%)
Различие в частоте ответа (%) [95% ДИ]	7.89 [-3.05, 18.83]	
Значение p (критерий Кокрана-Мантеля-Хензеля)	0.1713	
Полный ответ (ПО)	21 (13.5%)	14 (9.4%)
Частичный ответ (ЧО)	76 (49.0%)	91 (61.1%)
Стабильное заболевание (СЗ)	15 (9.7%)	12 (8.1%)
Прогрессирование заболевания (ПЗ)	15 (9.7%)	15 (10.1%)
Невозможно оценить (НО)	4 (2.6%)	3 (2.0%)
Отсутствует (Н/П)	24 (15.5%)	14 (9.4%)

НЭК — Независимый экспертный комитет; ВБП— выживаемость без прогрессирования; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; Н/Д — не достигнуто.

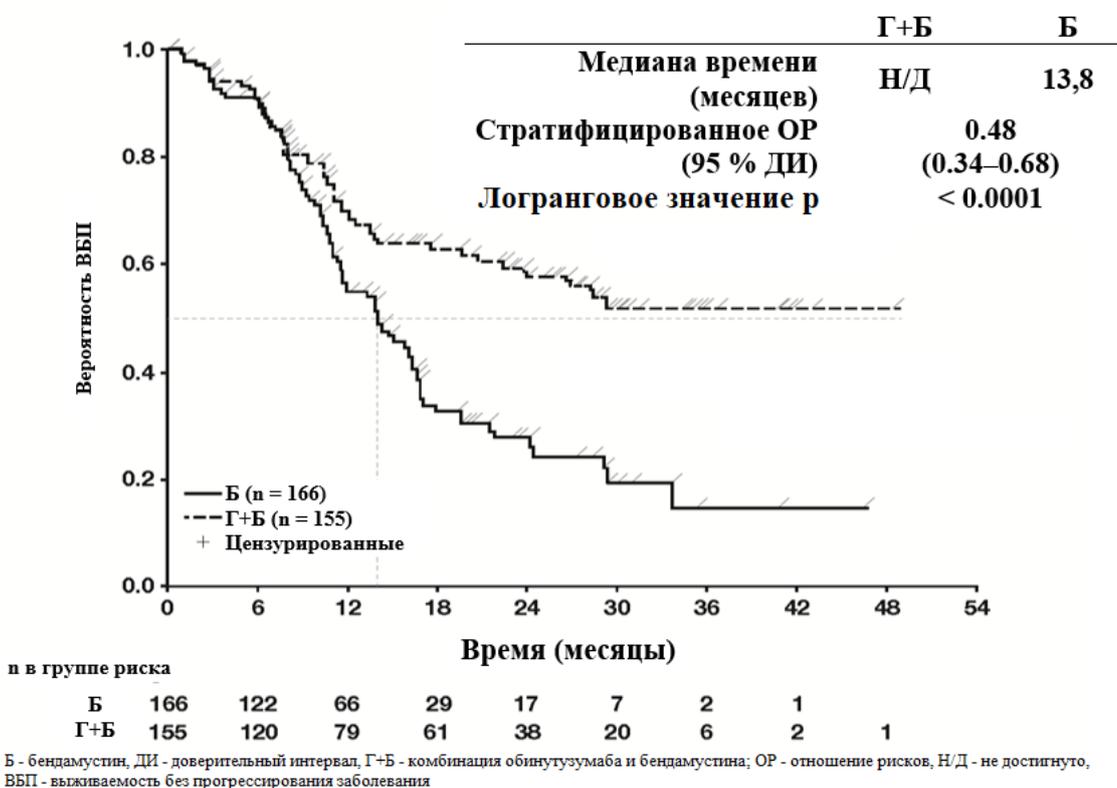
* Факторами стратификации являлись подтипы иНХЛ (фолликулярная в сравнении с нефолликулярной: не применяли при анализе пациентов с ФЛ), тип рефрактерности (монотерапия ритуксимабом в сравнении с комбинацией ритуксимаба и химиотерапии), а также количество предшествующих курсов терапии (≤ 2 в сравнении с >2).

§ Наилучший ответ за 12 месяцев с момента начала лечения.

[¶] Данные не готовы.

[‡] Завершение индукционной терапии — конец периода индукционной терапии, не включает поддерживающую монотерапию.

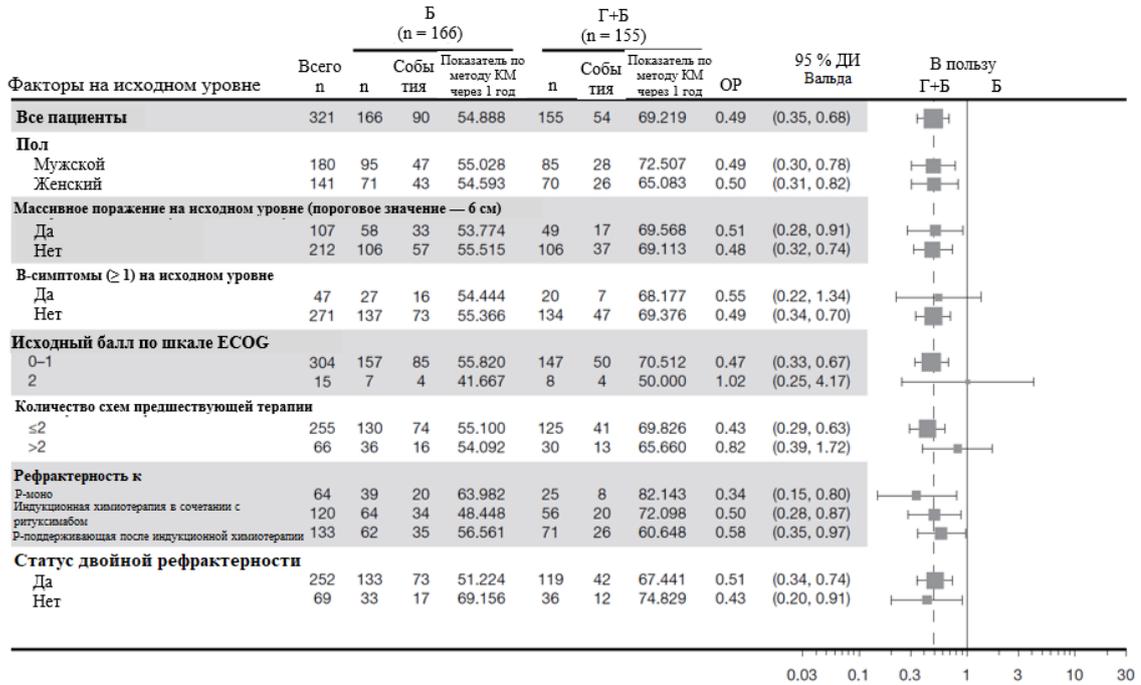
Рисунок 5. График Каплана-Мейера, на котором представлены данные, касающиеся ВБП у пациентов с ФЛ, по оценке НЭК.



Результаты анализов в подгруппах

Результаты анализов в подгруппах в целом соответствовали результатам, полученным в популяции ФЛ, что является подтверждением надежности общего результата.

Рисунок 6. Форест-диаграмма анализов в подгруппах пациентов с ФЛ.

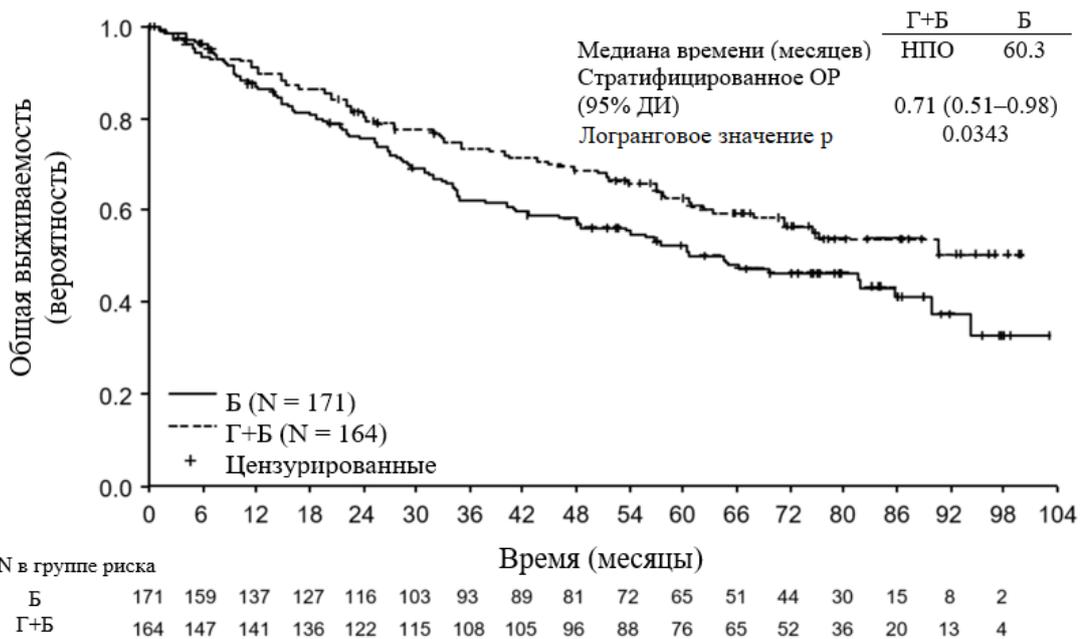


Отображено нестратифицированное ОР. Ось x с логарифмической шкалой.

Б - бендамустина; химио - химиотерапия; ДИ - доверительный интервал; ECOG - Восточная объединенная онкологическая группа;

Г+Б — комбинация обинутузумаба и бендамустина; ОР - отношение рисков; КМ - Каплан-Мейер; Р-химио - комбинация ритуксимаба и химиотерапии; Р-поддерживающая - поддерживающая терапия ритуксимабом; Р-моно - монотерапия ритуксимабом

Рисунок 7. Кривая Каплана-Мейера, отображающая ОВ у пациентов с ФЛ на момент итогового анализа.



Б - бендамустина; Г+Б - комбинация обинутузумаба и бендамустина; ОР - отношение рисков; НПО - не поддается оценке

Исследование коротких инфузий (MO40597/GAZELLE)

В рамках открытого многоцентрового одногруппового исследования с участием 113 пациентов с ранее нелеченной распространенной ФЛ (исследование MO40597/GAZELLE) оценивали безопасность короткой (приблизительно 90 минут) инфузии обинутузумаба, вводимого в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP, CVP или бендамустином. В дни 1, 8 и 15 цикла 1 пациенты получали обинутузумаб со стандартной скоростью инфузии. Пациенты, у которых не было зарегистрировано развития ИР ≥ 3 -й степени тяжести во время первого цикла лечения, получали препарат Газива путем коротких инфузий, начиная с цикла 2.

Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов, у которых наблюдалось развитие ИР ≥ 3 -й степени, связанных с короткими инфузиями в цикле 2, среди тех, кто ранее получил 3 инфузии обинутузумаба при стандартной скорости введения во время цикла 1 без развития ИР ≥ 3 -й степени.

У пациентов, получавших короткие инфузии в цикле 2, не было зарегистрировано развития ИР ≥ 3 -й степени. После завершения цикла 2 только у одного пациента было зарегистрировано развитие ИР 3-й степени (артериальная гипертензия во время цикла 5). После коротких инфузий жизнеугрожающие ИР, ИР с летальным исходом и серьезные ИР не наблюдались.

Исходы, сообщаемые пациентами

Ранее нелеченная ФЛ

Как показывают данные, собиравшиеся для опросника FACT-Lym («Функциональная оценка терапии рака — лимфома») на протяжении лечения и последующего наблюдения, у пациентов обеих групп лечения было отмечено клинически значимое улучшение со стороны симптомов лимфомы в виде увеличения на ≥ 3 балла в сравнении с исходным уровнем по подшкале оценки лимфомы, на ≥ 6 баллов в сравнении с исходным уровнем согласно показателю по шкале FACT Lym TOI (Trial Outcome Index, показатель результата исследования) и на ≥ 7 баллов в сравнении с исходным уровнем по шкале FACT Lym Total score (общий показатель). Значения общего индекса полезности по опроснику EQ-5D (European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire, Европейский опросник для оценки качества жизни) были аналогичными на исходном уровне, во время лечения и в период последующего наблюдения. Значимых различий между группами по показателям HRQOL (health-related quality of life, качество жизни, связанное со здоровьем) или общего состояния здоровья не наблюдалось.

Рефрактерная/рецидивирующая ФЛ

Как показывают данные, собиравшиеся для опросника FACT-Lym на протяжении лечения и этапов последующего наблюдения, а также индексы по шкалам опросника EQ-5D, качество жизни, связанное со здоровьем, в целом сохранялось на протяжении опорного исследования при отсутствии значимых различий между группами лечения. Тем не менее добавление препарата Газива к бендамустину увеличило время до ухудшения качества жизни в соответствии с показателем TOI по шкале FACT Lym (OR=0.83; 95% ДИ: 0.60, 1.13).

Иммуногенность

Результаты анализа иммуногенности в значительной степени зависят от различных факторов, таких как чувствительность и специфичность анализа, методология проведения анализа, чувствительность анализа к концентрации препарата Газива/антител в сыворотке крови, манипуляции с забранными образцами, время забора образцов, сопутствующие препараты и характер основного заболевания. Таким образом, сравнение частоты обнаружения антител к препарату Газива и частоты обнаружения антител к другим биологическим препаратам может оказаться неинформативным.

В опорном клиническом исследовании BO21004/CLL11 тестирование на наличие антитерапевтических антител (АТА) проводилось в различных временных точках у пациентов с ХЛЛ. Среди пациентов, получавших препарат Газива, у 8 из 140 на этапе рандомизации и у 2 из 6 в течение вводной фазы были обнаружены АТА через 12 месяцев после завершения последнего цикла терапии. У пациентов не выявлено случаев анафилаксии или реакций гиперчувствительности, связанных с АТА, или негативного влияния на клинический ответ.

У пациентов с иНХЛ в исследовании GAO4753g/GADOLIN не отмечалось образования антител человека к антителам человеческого происхождения (НАНА – Human Anti-Human Antibody) по сравнению с исходным уровнем. В исследовании BO21223/GALLIUM у 1 пациента из 565 (0.2%) с ранее нелеченной ФЛ развивались НАНА на момент завершения индукции. Несмотря на то, что клиническая значимость НАНА неизвестна, потенциальная взаимосвязь между развитием НАНА и клиническим течением заболевания не может быть исключена.

5.2 Фармакокинетические свойства

Была разработана популяционная фармакокинетическая модель для анализа фармакокинетических данных у 469 пациентов с иНХЛ, 342 пациентов с ХЛЛ и 130 пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДБККЛ), которые получали препарат Газива в исследованиях I, II и III фазы.

Абсорбция

Препарат Газива вводится в/в. Другие пути введения препарата не изучались.

Рассчитанное значение медианы максимальной концентрации C_{max} после инфузии в цикле 6, день 1 у пациентов с ХЛЛ составило 465.7 мкг/мл, а значение площади под кривой «концентрация-время» за период дозирования $AUC_{(t)}$ составило 8961 мкг*д/мл и у пациентов с иНХЛ – 539.3 мкг/мл и 10956 мкг*д/мл, соответственно.

Распределение

После в/в введения объем распределения в центральной камере (V_c) составляет 2.72 л и приблизительно равен объему сыворотки, что свидетельствует тому, что распределение происходит только в плазме крови и внеклеточной жидкости.

Биотрансформация

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

Элиминация

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

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

Пациенты пожилого возраста

Анализ популяционной фармакокинетики обинутузумаба показал, что возраст не оказывает влияния на фармакокинетические свойства обинутузумаба. Не отмечено значительных различий в фармакокинетики обинутузумаба у пациентов в возрасте <65 лет (n=454), от 65 до 75 лет (n=317) и у пациентов в возрасте >75 лет (n=190).

Нарушение функции почек

Анализ популяционной фармакокинетики обинутузумаба показал, что КК не оказывает влияния на фармакокинетические свойства обинутузумаба. Значения фармакокинетических параметров обинутузумаба у пациентов с нарушением функции почек легкой (КК 50-89 мл/мин, n=464) и средней (КК 30-49 мл/мин, n=106) степени

тяжести схожи с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥ 90 мл/мин, n=383). Данные по фармакокинетике у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК 15-29 мл/мин) ограничены (n=8), поэтому дать специальные указания по дозированию не представляется возможным.

Нарушение функции печени

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

Раса и пол

По данным популяционного анализа, клиренс в равновесном состоянии (CL_{ss}) и объем распределения (V) у мужчин выше на 18% и 19%, соответственно. Тем не менее, отличия в экспозиции обинутузумаба у мужчин и у женщин незначительны (при ХЛЛ установленные медианы AUC и C_{max} в 6 цикле составили 11282 мкг*д/мл и 578.9 мкг/мл у женщин и 8451 мкг*д/мл и 432.5 мкг/мл у мужчин, соответственно; при иНХЛ медианы AUC и C_{max} составили 13172 мкг*д/мл и 635.7 мкг/мл у женщин и 9769 мкг*д/мл и 481.3 мкг/мл у мужчин, соответственно), коррекции дозы в зависимости от пола не требуется.

5.3 Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Исследования канцерогенности для установления канцерогенного потенциала препарата Газива не проводились.

Генотоксичность

Исследования для установления генотоксического потенциала препарата Газива не проводились.

Нарушения фертильности

Специальные исследования у животных для оценки влияния препарата Газива на фертильность не проводились. Нежелательные явления со стороны репродуктивных органов самцов и самок яванских макак в ходе исследований токсичности при многократном введении препарата не наблюдались.

Репродуктивная токсичность

Было проведено углубленное исследование токсичности препарата в пре- и постнатальном периоде у беременных яванских макак. Беременным животным еженедельно в/в вводили препарат Газива (медиана AUC_{0-168ч} в равновесном состоянии (в день 139 после зачатия) составляла 125000 и 250000(мкг•час)/мл при дозах 25 и 50 мг/кг, соответственно. Медиана C_{max} составляла 1220 и 2470 мкг/мл при дозах 25 и 50 мг/кг, соответственно) на протяжении периода гестации (период органогенеза, со дня 20 после зачатия до родов).

У подверженного воздействию потомства не наблюдалось каких-либо тератогенных эффектов, однако В-клетки были полностью истощены на 28 день после рождения. Уровень экспозиции у потомства на 28-й день после родов позволяет предположить, что препарат Газива может проникать через гематоплацентарный барьер. Концентрации препарата в сыворотке крови потомства на 28-й день после рождения находились в пределах соответствующих концентраций в материнской сыворотке крови, в то время как концентрации препарата в молоке в тот же день были очень низкими (менее 0.5% от соответствующего уровня в материнской сыворотке крови), что позволяет предположить, что экспозиция у потомства была достигнута внутриутробно. Число В-клеток вернулось к нормальным уровням, а иммунологическая функция восстановилась в течение 6 месяцев после родов.

Прочее

В ходе 26-недельного исследования у яванских макак были зафиксированы реакции гиперчувствительности, возникшие в результате распознавания гуманизированного антитела у яванских макак как чужеродного (C_{max} и $AUC_{0-168\text{ ч}}$ в равновесном состоянии (день 176) после еженедельного введения 5, 25 и 50 мг/кг составляли 377, 1530 и 2920 мкг/мл и 39800, 183000 и 344000 (мкг•час)/мл, соответственно).

Зафиксированные результаты включали острые анафилактические или анафилактоидные реакции и повышенную распространенность системного воспаления и инфильтраций, что соответствует иммуноопосредованным реакциям гиперчувствительности, таких как артериит/периартериит, гломерулонефрит и серозное/адвентициальное воспаление.

Возникновение этих реакций привело к преждевременному прекращению лечения у 6/36 особей, получавших обинутузумаб, на стадиях лечения и восстановления; эти изменения были частично обратимыми. Причинно-следственной связи между развитием нефротоксичности и применением обинутузумаба у человека не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

α, α -трегалозы дигидрат

Полоксамер 188

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Этот лекарственный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6.

Не следует использовать другие растворители, в частности раствор декстрозы (5%), поскольку он не был исследован.

6.3 Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года

Инфузионный раствор

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.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Не замораживать.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

Раствор препарата Газива нельзя замораживать и встряхивать.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

При упаковке на Ф. Хоффманн-Ля Рош, Швейцария

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

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

При упаковке на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия

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

1 флакон с препаратом помещают в пластиковый поддон или картонный вкладыш, который вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку из картона импортного.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наклеивают самоклеящиеся стикеры с надписью «контроль вскрытия».

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с местными требованиями.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

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

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

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

Не следует использовать другие растворители, в частности раствор декстрозы (5%) (см. раздел 6.2).

Для введения первой дозы (1000 мг) препарата Газива в первом цикле терапии ХЛЛ рекомендуется использовать 2 инфузионных пакета из ПВХ или полиолефина (не-ПВХ) разного размера, что позволит различать дозу 100 мг, предназначенную для введения в цикле 1 в день 1, и дозу 900 мг для введения в цикле 1 в день 1 или день 2 (см. Таблицу 10).

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 10.

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 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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

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

тел./факс: + 41 61 68 6880192

www.roche.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

220030, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 1 этаж, помещение 20

тел. +375 740 740 97 41 «горячая линия»; тел. +375 (17) 256 23 08

e-mail: belarus.safety@roche.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

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 упаковки на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»

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

тел./факс (347) 272 92 85

www.pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001150)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации: 23.08.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Газива доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eec.eaeunion.org>.