

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
06.03.2015 № 123
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14232/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
24.06.2019 № 1438

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Газіва[®]
(Gazyva[®])

Склад:

діюча речовина: obinutuzumab;

1 флакон містить 1000 мг обінутузумабу, що відповідає концентрації перед розведенням 25 мг/мл;

допоміжні речовини: L-гістидин; L-гістидину гідрохлорид, моногідрат; трегалози дигідрат; полоксамер 188; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: рідина.

Фармакотерапевтична група.

Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла.

Код АТХ L01X C15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Обінутузумаб – це гуманізоване моноклональне анти-CD20 антитіло II типу підкласу IgG1, що було отримано шляхом гуманізації батьківського мишачого антитіла B-Ly1 та вироблено на лінії клітин яєчника китайського хом'яка за технологією рекомбінантної ДНК.

Механізм дії

Обінутузумаб – це рекомбінантне гуманізоване моноклональне анти-CD20 антитіло II типу ізотипу IgG1, отримане за допомогою глікоінжинірингу. Воно специфічно атакує позаклітинну петлю трансмембранного антигену CD20 на поверхні незлоякісних та злоякісних пре-B та зрілих B-лімфоцитів, але не на поверхні гематопоетичних стовбурових клітин, про-B-лімфоцитів, нормальних клітин плазми або інших нормальних тканин. Глікоінжиніринг Fc-ділянки обінутузумабу призводить до більш високої афінності рецепторів FcγRIII до імунних ефекторних клітин, таких як природні клітини-кілери (NK), макрофаги і моноцити, порівняно з антитілами, які не піддавалися глікоінжинірингу.

У доклінічних дослідженнях обінутузумаб індукує пряму загибель клітин та опосередковує антитілозалежну клітинну цитотоксичність (ADCC) та антитілозалежний клітинний фагоцитоз (ADCP) завдяки залученню FcγRIII позитивних імунних ефекторних клітин. Крім того, в умовах *in vivo* обінутузумаб опосередковує комплементзалежну цитотоксичність (CDC) низького ступеня. Порівняно з антитілами типу I, обінутузумаб, антитіло типу II, характеризується підвищеною здатністю індукувати пряму загибель клітин із супутнім зниженням рівня CDC при еквівалентних дозах. Обінутузумаб, як антитіло, що піддавалося

глікоїнжинірингу, характеризується підвищеною антитілозалежною клітинною цитотоксичністю (ADCC) і фагоцитозом (ADCP, антитілозалежним клітинним фагоцитозом) порівняно з антитілами, що не піддавалися глікоїнжинірингу, при еквівалентних дозах. У моделях на тваринах обінутузумаб опосередковує потужне виснаження В-лімфоцитів та протипухлинну ефективність.

У базовому клінічному дослідженні BO21004/CLL11 у 91 % (40 із 44) пацієнтів (яких можна було оцінити), які отримували препарат Газіва[®], спостерігали виснаження В-лімфоцитів (яке визначали як зменшення кількості В-лімфоцитів CD19+ < 0,07 × 10⁹/л) наприкінці періоду лікування; виснаження лімфоцитів тривало ще протягом перших 6 місяців періоду подальшого спостереження. Відновлення В-лімфоцитів спостерігалось у 35 % (14 із 40) пацієнтів без прогресування захворювання та у 13% (5 із 40) пацієнтів на фоні прогресування захворювання протягом 12-18 місяців подальшого спостереження.

Фармакокінетика.

Для аналізу фармакокінетичних (ФК) даних у 469 пацієнтів з індолентною неходжкінською лімфомою (іНХЛ), 342 пацієнтів з хронічним лімфолейкозом (ХЛЛ) і 130 пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, які брали участь у дослідженнях I, II та III фаз, в яких вони отримували лише обінутузумаб або обінутузумаб у комбінації з хіміотерапією, була побудована популяційна фармакокінетична модель.

Абсорбція

Обінутузумаб вводиться внутрішньовенно, тому поняття абсорбції не застосовне. Дослідження, в яких обінутузумаб вводили б іншими способами, не проводилися. За даними популяційної ФК-моделі, після інфузії у 1-й день циклу 6 розрахована медіана показника C_{max} у пацієнтів з ХЛЛ становила 465,7 мкг/мл, а показник AUC(τ) становив 8961 мкг•д/мл; у пацієнтів з іНХЛ розрахована медіана показника C_{max} становила 539,3 мкг/мл і показник AUC(τ) становив 10956 мкг•день/мл.

Розподіл

Після внутрішньовенного введення об'єм розподілу центрального компартмента (2,98 л у пацієнтів з ХЛЛ і 2,97 л у пацієнтів з іНХЛ), приблизно відповідає об'єму сироватки, що вказує на те, що розподіл значною мірою обмежується плазмою та інтерстиціальною рідиною.

Біотрансформація

Метаболізм обінутузумабу безпосередньо не вивчався. Антитіла виводяться переважно шляхом катаболізму.

Елімінація

Кліренс обінутузумабу у пацієнтів із ХЛЛ становив приблизно 0,11 л/день і 0,08 л/день у пацієнтів з іНХЛ із медіаною елімінації t_{1/2} 26,4 дні у пацієнтів з ХЛЛ і 36,8 дня у пацієнтів з іНХЛ. Елімінація обінутузумабу відбувається двома паралельними шляхами, які описують кліренс, а саме: лінійним шляхом кліренсу і нелінійним шляхом кліренсу, який змінюється як функція часу. На момент початку лікування домінує змінний у часі нелінійний шлях кліренсу, на який припадає основний шлях кліренсу. При продовженні лікування починає домінувати лінійний шлях кліренсу. Це вказує на опосередкований мішенню розподіл лікарського засобу (TMDD), коли початковий надлишок клітин CD20 спричиняє швидке видалення обінутузумабу із кровообігу. Але, як тільки більшість CD20-клітин зв'язується з обінутузумабом, вплив феномену TMDD на фармакокінетику зводиться до мінімуму.

Фармакокінетичний-фармакодинамічний зв'язок

У популяційному фармакокінетичному аналізі встановлено, що стать є коваріацією, яка пояснює деяку варіабельність результатів у різних пацієнтів, оскільки у чоловіків кліренс у рівноважному стані (CL_{ss}) є більшим на 22 %, а об'єм розподілу (V) – на 18 %. Однак результати популяційного аналізу продемонстрували, що розбіжності в експозиції не є значними (під час циклу 6 лікування розрахована медіана AUC і C_{max} у пацієнтів з ХЛЛ становлять 11282 мкг•д/мл і 578,9 мкг/мл у жінок і 8451 мкг•д/мл і 432,5 мкг/мл у чоловіків відповідно; AUC і C_{max} у пацієнтів з іНХЛ становлять 13172 мкг•д/мл і 635,7 мкг/мл у жінок і 9769 мкг•д/мл і 481,3 мкг/мл у чоловіків відповідно), що вказує на відсутність необхідності у корекції дози у зв'язку із статтю.

Пацієнти літнього віку

Популяційний фармакокінетичний аналіз обінутузумабу показав, що вік не впливає на фармакокінетику обінутузумабу. Спостереження не виявили достовірної різниці між фармакокінетикою обінутузумабу серед пацієнтів у віці < 65 років (n=265), пацієнтів у віці 65-75 років (n=197) і пацієнтів > 75 років (n=128).

Діти

Дослідження для вивчення фармакокінетики обінутузумабу у дітей не проводилися.

Порушення функції нирок

Популяційний фармакокінетичний аналіз обінутузумабу показав, що кліренс креатиніну не впливає на фармакокінетику обінутузумабу. Фармакокінетика обінутузумабу у пацієнтів з легким (кліренс креатиніну (КК) 50-89 мл/хв, n=306) та помірним (КК від 30 до 49 мл/хв, n=72) порушенням ниркової функції була подібною до такої у пацієнтів з нормальною функцією нирок (КК \geq 90 мл/хв, n=207). Дані про фармакокінетичні показники у пацієнтів з тяжким порушенням ниркової функції (КК 15-29 мл/хв) обмежені (n=5), тому рекомендації щодо корекції дози дати неможливо.

Порушення функції печінки

У пацієнтів із порушенням функції печінки офіційні фармакокінетичні дослідження не проводилися.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ)

Газіва[®] у комбінації із хлорамбуцилом показана для лікування дорослих пацієнтів з хронічним лімфолейкозом, які попередньо не отримували лікування та мають супутні захворювання, що унеможлиблює проведення терапії на основі флударабіну у повних дозах.

Фолікулярна лімфома (ФЛ)

Газіва[®] у комбінації з хіміотерапією з подальшою підтримуючою терапією препаратом Газіва[®] при досягненні відповіді показана для лікування пацієнтів з попередньо не лікованою поширеною фолікулярною лімфоною.

Газіва[®] у комбінації з бендамустином з наступною підтримуючою терапією препаратом Газіва[®] показана для лікування пацієнтів з фолікулярною лімфоною, які не відповідали на лікування ритуксимабом або комбіновану терапію, що включала ритуксимаб, або захворювання яких прогресувало під час або протягом 6 місяців після лікування ритуксимабом або після комбінованої терапії, що включала ритуксимаб.

Протипоказання.

Реакції підвищеної чутливості до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Відповідні дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводились, однак деякі піддослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами проводились щодо препаратів Газіва[®] та бендамустину, схеми СНОР, флударабіну та циклофосфаміду (FC) і хлорамбуцилу. Не можна виключити ризик взаємодії з іншими лікарськими засобами, які застосовуються одночасно.

Фармакокінетичні взаємодії

Обінутузумаб не є субстратом, інгібітором або індуктором ферментів цитохрому P450 (CYP450), уридин-дифосфат-глюкуронілтрансферази (УГТ) та переносників, таких як Р-глікопротеїн. З огляду на це фармакокінетична взаємодія з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю цих ферментних систем, не очікується.

Одночасне застосування з препаратом Газіва[®] не має впливу на фармакокінетику бендамустину, FC, хлорамбуцилу або окремі компоненти схеми СНОР. Окрім того, не

спостерігалось очевидного впливу бендамустину, ФС, хлорамбуцилу або СНОР на фармакокінетику препарату Газіва®.

Фармакодинамічні взаємодії

Проводити вакцинацію живими противірусними вакцинами під час лікування і до відновлення рівня В-лімфоцитів не рекомендується через імуносупресивний ефект обінутузумабу (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінація обінутузумабу з хлорамбуцилом, бендамустином, СНОР або СVP може підвищувати ризик нейтропенії (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

З метою підвищення якості відстеження біологічних лікарських засобів у медичній документації пацієнта необхідно чітко та зрозуміло вказати торгову назву та номер серії препарату, який вводиться.

На підставі аналізу підгрупи раніше не лікованих пацієнтів з фолікулярною лімфомою, ефективність для пацієнтів з низьким рівнем ризику (0–1) за FLIP1 на сьогодні не є остаточно з'ясованою. При виборі терапії для цих пацієнтів потрібно ретельно враховувати загальний профіль безпеки лікарського засобу Газіва® та хіміотерапії, а також особливості стану пацієнта.

Інфузійні реакції (ІР)

Серед побічних реакцій (ІР) у пацієнтів, яким вводили препарат Газіва®, найчастіше спостерігали ІР, які виникали переважно під час інфузії перших 1 000 мг препарату. Інфузійні реакції можуть бути пов'язані із синдромом вивільнення цитокінів, який також спостерігається у пацієнтів, що отримували лікування препаратом Газіва®. У пацієнтів з ХЛЛ, які отримували комбіновані заходи для профілактики інфузійних реакцій (відповідний глюкокортикоїд, пероральний анальгетик/антипіретик, відмова від антигіпертензивного препарату вранці тієї доби, на яку призначено першу інфузію, та введення дози 1-го дня циклу 1 протягом 2 днів), що описана у розділі «Спосіб застосування та дози», спостерігали зменшену частоту розвитку ІР усіх ступенів. Частота розвитку ІР 3–4-го ступенів (дані на основі відносно малої кількості пацієнтів) була однаковою до та після проведення попереджувальних заходів. Слід вживати запобіжних заходів для зменшення частоти розвитку ІР (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Частота та тяжкість симптомів інфузійних реакцій суттєво зменшувалися після введення перших 1 000 мг препарату, і у більшості пацієнтів ІР під час наступних сеансів введення препарату Газіва® не розвивалися (див. розділ «Побічні реакції»).

У переважній більшості пацієнтів незалежно від показання ІР були легкого або середнього ступеня, їх вдавалось позбавлятися шляхом уповільнення або тимчасового припинення першої інфузії, але також повідомляли про тяжкі та небезпечні для життя ІР, що потребували симптоматичного лікування. Клінічно ІР можуть не відрізнятися від алергічних реакцій, обумовлених імуноглобуліном Е (IgE) (наприклад анафілаксії). Пацієнти з великим пухлинним навантаженням і/чи великим числом циркулюючих лімфоцитів при ХЛЛ [$> 25 \times 10^9/\text{л}$]) мають підвищений ризик розвитку тяжких ІР. У пацієнтів з порушенням функції нирок (КК < 50 мл/хв) та пацієнтів з оцінкою > 6 за Сукупною шкалою оцінки захворювання (CIRS) і КК < 70 мл/хв ризик розвитку ІР, у тому числі тяжких, більш високий (див. розділ «Побічні реакції»).

Крім того, повідомлялося про випадки розвитку синдрому вивільнення цитокінів на фоні лікування препаратом Газіва®.

Інформацію про профілактику цього синдрому, а також про лікування інфузійних реакцій див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Якщо у пацієнтів виникають нижчезазначені явища, проводити інфузії препарату Газіва® надалі не можна:

- гострі респіраторні симптоми, що загрожують життю;
- ІР 4-го ступеня (тобто така, що загрожує життю) або
- друга поява ІР 3-го ступеня (подовження/рецидив) (після відновлення першої інфузії або під час наступної інфузії).

За пацієнтами з наявними до початку лікування серцево-судинними або легеневиими захворюваннями слід уважно спостерігати протягом всієї інфузії та у постінфузійному періоді. Під час внутрішньовенних інфузій препарату Газіва® може розвиватися гіпотензія. Через це слід розглянути доцільність утримання від застосування антигіпертензивних препаратів за 12 годин до початку лікування, протягом усього часу проведення інфузії препарату Газіва®, а також протягом першої години після введення препарату. Для пацієнтів з високим ризиком розвитку гіпертонічного кризу необхідно зважити усі переваги та ризики тимчасової відміни антигіпертензивних ліків.

Реакції підвищеної чутливості

Повідомлялося про розвиток реакцій підвищеної чутливості негайного (наприклад, анафілаксія) та сповільненого типів (наприклад, сироваткова хвороба) у пацієнтів, які отримували препарат Газіва®. Реакцію гіперчутливості може бути складно клінічно відрізнити від інфузійних реакцій. Симптоми гіперчутливості можуть виникати після попереднього введення та дуже рідко під час першої інфузії. Якщо під час або після інфузії підозрюється розвиток реакції підвищеної чутливості, інфузію слід зупинити та остаточно припинити лікування препаратом. У пацієнтів із відомими реакціями підвищеної чутливості до обінутузумабу, лікування проводити не слід (див. розділ «Протипоказання»).

Синдром лізису пухлини (СЛП)

Повідомлялося про розвиток синдрому лізису пухлини (СЛП) під час лікування препаратом Газіва®. Пацієнти з ризиком розвитку СЛП (наприклад, пацієнти з великим пухлинним навантаженням, та/або високим рівнем циркулюючих лімфоцитів [$>25 \times 10^9/\text{л}$], та/або порушенням функції нирок [$\text{КК} < 70 \text{ мл/хв}$]) мають отримувати профілактику. Профілактика повинна складатися з адекватної гідратації та застосування урикозостатиків (наприклад, алопуринолу), або відповідних альтернативних засобів лікування, таких як уратоксидаза (наприклад, расбуриказа), та розпочинатися за 12-24 години до початку інфузії препарату Газіва® згідно зі стандартною практикою (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід проводити ретельний моніторинг усіх пацієнтів з ризиком протягом перших днів лікування, звертаючи особливу увагу на функцію нирок, показники рівня калію та сечової кислоти. Необхідно дотримуватися будь-яких додаткових методичних рекомендацій згідно зі стандартною практикою. Для лікування СЛП необхідно коригувати електролітні відхилення, стежити за нирковою функцією та водним балансом та проводити підтримувальну терапію, включаючи діаліз, якщо для цього є показання.

Нейтропенія

Під час лікування препаратом Газіва® повідомляли про розвиток тяжкої та небезпечної для життя нейтропенії, включаючи фебрильну нейтропенію. За пацієнтами, у яких розвивається нейтропенія, необхідно ретельно спостерігати та регулярно робити аналіз крові, поки нейтропенія не мине. У разі необхідності проводять належне лікування, також необхідно розглянути можливість введення гранулоцитарних колонієстимулювальних факторів. Будь-які ознаки супутніх інфекцій слід лікувати належним чином. У разі тяжкої або небезпечної для життя нейтропенії необхідно розглянути питання про перенос застосування наступної дози.

Настійно рекомендується призначати пацієнтам із тяжкою нейтропенією тривалістю більше 1 тижня антимикробну профілактику протягом усього періоду лікування, поки нейтропенія не полегшиться до 1-го або 2-го ступеня. Слід також розглянути можливість призначення антивірусної та протигрибкової профілактики (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Крім того, можливі випадки пізньої нейтропенії (яка розвивається через 28 днів після завершення лікування) або тривалої нейтропенії (яка триває більше 28 діб після завершення/припинення лікування). Пацієнти із порушенням функції нирок ($\text{КК} < 50 \text{ мл/хв}$) мають більш високий ризик нейтропенії (див. розділ «Побічні реакції»).

Тромбоцитопенія

Під час лікування препаратом Газіва® спостерігалися випадки тяжкої та небезпечної для життя тромбоцитопенії, включаючи гостру тромбоцитопенію (яка розвивається протягом 24 годин після інфузії). Пацієнти із порушенням функції нирок ($\text{КК} < 50 \text{ мл/хв}$) мають більш високий ризик тромбоцитопенії (див. розділ «Побічні реакції»). Також повідомлялося про

випадки летальних кровотеч у пацієнтів, які отримували препарат Газіва[®], під час циклу 1. Чіткий взаємозв'язок між тромбоцитопенією та геморагічними явищами не встановлено.

За пацієнтами необхідно ретельно спостерігати на предмет появи тромбоцитопенії, особливо під час першого циклу лікування; необхідно регулярно проводити аналіз крові, поки усі явища не минуть, і у випадку тяжкої або загрозованої для життя тромбоцитопенії необхідно розглянути питання про перенос застосування наступної дози. Переливання препаратів крові (наприклад переливання тромбоцитів) відповідно до прийнятих в лікувальній установі правил застосовується на розсуд лікаря. Також слід брати до уваги застосування будь-яких супутніх ліків, які можуть посилити явища, пов'язані із тромбоцитопенією, таких як інгібітори тромбоцитів та антикоагулянти, особливо під час першого курсу лікування.

Погіршення перебігу існуючих захворювань серцево-судинної системи

У пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи під час лікування препаратом Газіва[®] розвивалися аритмії (такі як фібриляція передсердь та тахіаритмія), стенокардія, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда та серцева недостатність (див. розділ «Побічні реакції»). Ці явища можуть розвиватися як складова IP та закінчуватися летально. З огляду на це, за пацієнтами із кардіологічними захворюваннями в анамнезі слід ретельно спостерігати. Крім того, таким пацієнтам гідратацію слід проводити з обережністю, щоб попередити можливе перенавантаження рідиною.

Інфекції

Препарат Газіва[®] не слід вводити на фоні активної інфекції, також необхідно обережно ставитися до застосування препарату Газіва[®] пацієнтам із рецидивами або хронічними інфекціями в анамнезі. Під час та після завершення терапії препаратом Газіва[®] можуть розвиватися серйозні бактеріальні, грибові та нові або реактивовані вірусні інфекції. Повідомлялося про випадки летальних інфекцій. У пацієнтів з оцінкою > 6 за CIRS і КК < 70 мл/хв ризик розвитку інфекцій, у тому числі тяжких, більш високий (див. розділ «Побічні реакції»).

У дослідженнях фолікулярної лімфоми відзначали високу частоту інфекцій на всіх етапах досліджень, включаючи подальші спостереження, причому найбільша частота була на етапі підтримуючого лікування. Протягом фази подальших спостережень інфекції 3–5 ступеня розвиваються частіше у пацієнтів, які отримували Газіва[®] та бендамустин під час індукційного лікування.

Реактивація гепатиту В

У пацієнтів, які отримують лікування анти-CD20 антитілами, у тому числі препаратом Газіва[®], може спостерігатися реактивація вірусу гепатиту В (ВГВ), яка у деяких випадках може призвести до блискавичного гепатиту, печінкової недостатності та смерті (див. розділ «Побічні реакції»). Перед початком лікування препаратом Газіва[®] всім пацієнтам проводять скринінг на ВГВ. Мінімально такий скринінг має включати аналізи на статус поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) та статус антитіл до серцевинного антигену вірусу гепатиту В (HBcAb). Скринінг можна доповнити іншими прийнятними маркерами. Пацієнтам з активним гепатитом В лікування препаратом Газіва[®] проводити не можна. Пацієнти із позитивними серологічними тестами на гепатит В повинні проконсультуватися із гепатологом, перш ніж починати лікування, окрім того, за ними необхідно ретельно спостерігати та лікувати згідно з медичними стандартами, щоб не допустити реактивації гепатиту.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

Під час лікування препаратом Газіва[®] у пацієнтів відзначали розвиток прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) (див. розділ «Побічні реакції»). У будь-якого пацієнта із вперше виявленою або змінами у вже існуючій неврологічній симптоматиці можливий діагноз ПМЛ. Симптоми ПМЛ неспецифічні і можуть змінюватися залежно від ділянки ураження головного мозку. Розповсюдженими бувають рухові симптоми із ознаками ураження кортикоспінального тракту (наприклад м'язова слабкість, параліч та сенсорні порушення), сенсорні відхилення, мозочкові симптоми та дефекти полів зору. Можуть виникати деякі симптоми, які вважаються «кортикальними» (наприклад афазія або зорово-просторова дезорієнтація). Діагностика ПМЛ передбачає (але не обмежується) консультацію невролога, магнітно-резонансну томографію головного мозку (МРТ) та люмбальну пункцію

(аналіз спинномозкової рідини на ДНК вірусу Джона Канінгема). Під час діагностичних досліджень для виявлення можливої ПМЛ терапію препаратом Газіва® припиняють, а в разі підтвердження діагнозу ПМЛ – остаточно відмінюють. У цьому випадку також може бути доцільним відміна або зменшення доз будь-якої супутньої хіміотерапії або імуносупресивної терапії. Пацієнта необхідно направити до невролога для обстеження і лікування ПМЛ.

Імунізація

Безпека імунізації живими або атенуйованими противірусними вакцинами після терапії препаратом Газіва® не вивчалася, проводити вакцинацію живими противірусними вакцинами під час лікування і до відновлення В-лімфоцитів не рекомендується.

Внутрішньоутробна експозиція обінутузумабу і вакцинація новонароджених живими противірусними вакцинами

Через можливе зниження числа В-лімфоцитів у новонароджених внаслідок впливу препарату Газіва® під час вагітності необхідно контролювати у новонароджених рівень В-лімфоцитів, а вакцинацію живими вірусними вакцинами слід відкласти до того часу, коли рівень В-лімфоцитів у новонародженого відновиться. Питання щодо безпеки і часу вакцинації слід обговорити з лікарем немовляти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: надходження препарату у навколишнє середовище необхідно звести до мінімуму. Препарат не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» за наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки дітородного віку

Жінки дітородного віку повинні застосовувати ефективний засіб контрацепції протягом лікування препаратом Газіва® та ще 18 місяців після завершення терапії.

Вагітність

Дослідження репродуктивної функції на тваринах не продемонструвало ознак внутрішньоутробної токсичності або тератогенних ефектів, але закінчилося повним виснаженням В-лімфоцитів у потомства. Протягом перших 6 місяців життя рівень В-лімфоцитів та імунна функція у потомства відновилися. Концентрації обінутузумабу в сироватці крові у потомства були подібними до таких у матерів на 28-й день після пологів. Концентрації у молоці у той самий день були дуже низькими, що свідчить про те, що обінутузумаб проникає через плаценту. Дані щодо застосування обінутузумабу вагітним жінкам відсутні. Препарат Газіва® не слід вводити вагітним жінкам, за винятком випадків, коли користь від препарату переважає потенційний ризик.

У разі застосування препарату під час вагітності у немовлят можна очікувати виснаження В-лімфоцитів, що обумовлено фармакологічними властивостями препарату. Слід розглянути питання про відстрочення вакцинації живими вакцинами для немовлят, матері яких мали застосовувати препарат Газіва® під час вагітності, до тих пір, поки рівень В-лімфоцитів повернеться до нормального рівня (див. розділ «Особливості застосування»).

Годування груддю

Дослідження на тваринах продемонстрували, що обінутузумаб виділяється у грудне молоко. Оскільки людський імуноглобулін G (IgG) виділяється в грудне молоко жінок, тоді як можливість абсорбції та шкода для новонародженого залишаються невідомими, жінкам слід рекомендувати відмовитися від годування груддю під час терапії препаратом Газіва® та протягом ще 18 місяців після застосування останньої дози препарату Газіва®.

Репродуктивна функція

Спеціальні дослідження на тваринах для вивчення впливу обінутузумабу на репродуктивну функцію не проводилися. Під час досліджень токсичності повторних доз побічний вплив на репродуктивні органи самців та самок не спостерігали.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Газіва® не впливає або впливає незначним чином на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Під час першої інфузії препарату Газіва® дуже розповсюдженими є інфузійні реакції, і тому пацієнтам, у яких розвиваються симптоми, пов'язані з проведенням інфузії, рекомендується не керувати транспортними засобами та не працювати з механізмами, поки симптоми не минуть.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Газіва® слід вводити під пильним наглядом досвідченого лікаря та в умовах, де можливе негайне проведення усіх заходів невідкладної допомоги.

Дозування

Профілактика та премедикація для попередження синдрому лізису пухлини (СЛП)

Вважається, що пацієнти з великим пухлинним навантаженням, та/або високим рівнем циркулюючих лімфоцитів ($> 25 \times 10^9/\text{л}$), та/або порушенням функції нирок (КК < 70 мл/хв) мають ризик розвитку СЛП, і таким пацієнтам слід провести профілактику. Профілактика має складатися з адекватної гідратації та застосування урикозостатиків (наприклад, алопуринолу), або відповідних альтернативних засобів лікування, таких як уратоксидаза (наприклад, расбуриказа), та розпочинатися за 12-24 години до початку інфузії препарату Газіва® згідно зі стандартною практикою (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнти мають надалі отримувати повторну профілактику перед кожною наступною інфузією, якщо це буде визнано доцільним.

Профілактика та премедикація для попередження інфузійних реакцій (ІР)

Премедикацію проводять з метою зниження ризику інфузійних реакцій (див. таблицю 1, а також розділ «Особливості застосування»). Премедикація кортикостероїдами рекомендована пацієнтам з ФЛ і є обов'язковою для пацієнтів з ХЛЛ у першому циклі (див. таблицю 1). Премедикацію для наступних інфузій та інші премедикації проводять, як зазначено нижче. Під час внутрішньовенних інфузій препарату Газіва® може розвиватися гіпотензія як симптом інфузійної реакції. Через це може бути доцільним утримання від застосування антигіпертензивних препаратів за 12 годин до початку лікування, протягом усього часу проведення інфузії препарату Газіва®, а також протягом першої години після введення препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 1. Премедикація, яку необхідно проводити перед інфузією препарату Газіва® з метою зниження ризику розвитку ІР у пацієнтів з ХЛЛ і ФЛ (див. також розділ «Особливості застосування»).

День лікувального циклу	Пацієнти, яким потрібна премедикація	Премедикація	Час введення
Цикл 1: День 1 у пацієнтів ХЛЛ і ФЛ	Усі пацієнти	Внутрішньовенний кортикостероїд ^{1,4} (обов'язково пацієнтам з ХЛЛ і рекомендовано пацієнтам з ФЛ)	Завершити щонайменше за 1 годину до початку інфузії препарату Газіва®
		Пероральний анальгетик/антипіретик ²	Щонайменше за 30 хвилин до початку інфузії препарату Газіва®
		Антигістамінний препарат ³	
Цикл 1: День 2 у тільки пацієнтів ХЛЛ	Усі пацієнти	Внутрішньовенний кортикостероїд ¹ (обов'язково)	Завершити щонайменше за 1 годину до початку інфузії препарату Газіва®
		Пероральний анальгетик/антипіретик ²	Щонайменше за 30 хвилин до

День лікувального циклу	Пацієнти, яким потрібна премедикація	Премедикація	Час введення
		Антигістамінний препарат ³	початку інфузії препарату Газіва®
Усі наступні інфузії у пацієнтів з ХЛЛ і ФЛ	Пацієнти, у яких були відсутні інфузійні реакції протягом попередньої інфузії	Пероральний анальгетик/антипіретик ²	Щонайменше за 30 хвилин до початку інфузії препарату Газіва®
	Пацієнти з інфузійною реакцією (1-го або 2-го ступеня тяжкості) після попередньої інфузії	Пероральний анальгетик/антипіретик ² Антигістамінний препарат ³	
	Пацієнти із інфузійною реакцією 3-го ступеня тяжкості після попередньої інфузії або пацієнти з числом лімфоцитів >25 x 10 ⁹ /л перед початком наступного етапу лікування	Внутрішньовенний кортикостероїд ^{1, 4}	Завершити щонайменше за 1 годину до початку інфузії препарату Газіва®
		Пероральний анальгетик/антипіретик ² Антигістамінний препарат ³	Щонайменше за 30 хвилин до початку інфузії препарату Газіва®

¹100 мг преднізону/преднізолону або 20 мг дексаметазону, або 80 мг метилпреднізолону. Гідрокортизон застосовувати не слід, оскільки він не був ефективним для зменшення частоти розвитку інфузійних реакцій.

²Наприклад 1000 мг ацетамінофену/парацетамолу.

³Наприклад 50 мг дифенгідраміну.

⁴ Якщо схема хіміотерапії, що містить кортикостероїди, застосовується в той же день, що й Газіва®, кортикостероїд можна застосовувати у вигляді перорального препарату, якщо його приймати щонайменше за 60 хвилин до Газіва®, в цьому випадку додатковий внутрішньовенний кортикостероїд як премедикація не потрібний.

Доза

Хронічний лімфолейкоз (у комбінації з хлорамбуцилом)

Рекомендована доза препарату Газіва® у комбінації з хлорамбуцилом для пацієнтів з ХЛЛ наведена у таблиці 2.

Цикл 1

Рекомендована доза препарату Газіва® у комбінації з хлорамбуцилом становить 1000 мг, яку вводять протягом 1-го дня і 2-го дня (або протягом 1-го дня), 8-го дня та 15-го дня першого 28-денного циклу лікування.

Необхідно підготувати 2 інфузійні пакети для проведення інфузій у 1-й та 2-й дні (100 мг для 1-го дня і 900 мг для 2-го дня). Якщо під час введення першого пакета не виникало потреби змінювати швидкість або переривати інфузію, другий пакет можна ввести у той же день (перерва у введенні дози не потрібна, повторна премедикація не потрібна), за умови забезпечення достатнього часу, належних умов та медичного нагляду протягом усієї інфузії. Якщо під час введення перших 100 мг препарату виникла необхідність зміни швидкості або переривання інфузії, другий пакет розчину слід вводити наступного дня.

Цикли 2-6

Рекомендована доза препарату Газіва® у комбінації з хлорамбуцилом становить 1000 мг, яку вводять протягом 1-го дня кожного циклу.

Таблиця 2. Доза препарату Газіва[®], яку необхідно ввести під час 6 лікувальних циклів тривалістю 28 днів кожний, для пацієнтів з ХЛЛ.

Цикл	День лікування	Доза препарату Газіва [®]
Цикл 1	День 1	100 мг
	День 2 (або продовження 1-го дня)	900 мг
	День 8	1 000 мг
	День 15	1 000 мг
Цикли 2-6	День 1	1 000 мг

Тривалість лікування

Шість лікувальних циклів тривалістю 28 днів кожний.

Відкладене або пропущене введення

Якщо заплановану дозу препарату Газіва[®] не було введено, її необхідно ввести якомога швидше і не чекати часу введення наступної запланованої дози. Запланований інтервал між введеннями доз препарату Газіва[®] необхідно витримувати.

Фолікулярна лімфома

Рекомендована доза препарату Газіва[®] у комбінації з хіміотерапією для пацієнтів з ФЛ наведена у таблиці 3.

Пацієнти, які раніше не отримували лікування з приводу фолікулярної лімфоми

Індукційна терапія (у комбінації з хіміотерапією)

Препарат Газіва[®] слід застосовувати з хіміотерапією таким чином:

- Шість 28-денних циклів у комбінації з бендамустином² або
- Шість 21-денних циклів у комбінації з циклофосамідом, доксорубіцином, вінкристином, преднізолоном (СНОР), після чого 2 додаткових цикли препарату лише Газіва[®], або
- Вісім 21-денних циклів у комбінації з циклофосамідом, вінкристином та преднізолоном/преднізолоном/метилпреднізолоном (СVP).

Підтримуюча терапія

Пацієнти, які повністю або частково відповіли на індукційну терапію препаратом Газіва[®] у комбінації з хіміотерапією (СНОР, СVP або бендамустин) мають продовжувати отримувати препарат Газіва[®] по 1000 мг як підтримуючу монотерапію одноразово кожні 2 місяці протягом 2 років або до прогресування захворювання (залежно від того, що трапиться раніше).

Пацієнти з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування або які мали прогресування захворювання протягом або до 6 місяців після лікування ритуксимабом або за схемою, що містить ритуксимаб.

Індукційна терапія (у комбінації з бендамустином)

Препарат Газіва[®] слід вводити протягом шести 28-денних циклів у комбінації з бендамустином.

Підтримуюча терапія

Пацієнти, які повністю або частково відповіли на індукційне лікування (тобто початкові 6 циклів лікування) з препаратом Газіва[®] у комбінації з бендамустином або мають стабільний стан захворювання, повинні продовжувати отримувати препарат Газіва[®] 1000 мг як підтримуючу монотерапію одноразово кожні 2 місяці протягом 2 років або до прогресування захворювання (залежно від того, що трапиться раніше).

Таблиця 3 Фолікулярна лімфома: доза препарату Газіва[®], яку призначають під час індукційної терапії, після чого проводять підтримуючу терапію.

Цикл	День лікування	Доза препарату Газіва®
Цикл 1	День 1	1000 мг
	День 8	1000 мг
	День 15	1000 мг
Цикли 2–6 або 2-8	День 1	1000 мг
Підтримуюча терапія	Кожні 2 місяці протягом 2 років або до прогресування захворювання (в залежності від того, що відбудеться першим).	1000 мг

Тривалість лікування

Індукційна терапія - приблизно 6 місяців (шість циклів лікування препаратом Газіва®, кожен тривалістю 28 днів, у комбінації з бендамустином, або вісім 21-денних циклів у комбінації з СНОР, СVP) з наступною підтримуючою терапією кожні 2 місяці протягом 2 років або до прогресування захворювання (в залежності від того, що трапиться раніше).

Відкладене або пропущене введення

Якщо заплановану дозу препарату Газіва® не було введено, її необхідно ввести якомога швидше, не пропускаючи і не чекаючи часу введення наступної запланованої дози.

Якщо токсичність виникає до 8-го дня циклу 1 або до 15-го дня циклу 1, що вимагає затримки лікування, ці дози слід вводити після усунення токсичності. У таких випадках всі наступні візити та початок циклу 2 будуть зміщені згідно затримки в циклі 1.

Під час підтримуючої терапії слід дотримуватися початкової схеми дозування для наступних доз.

Модифікації дози під час лікування (усі показання)

Зменшувати дози препарату Газіва® не рекомендується.

Щодо лікування симптоматичних побічних явищ (у тому числі інфузійних реакцій) див. інформацію, наведену нижче, а також розділ «Особливості застосування».

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну [КК] 30 – 89 мл/хв) корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»). Безпека та ефективність препарату Газіва® для пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (КК < 30 мл/хв) не вивчалися (див. розділ «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»)

Порушення функції печінки

Безпека та ефективність препарату Газіва® для пацієнтів з порушеною функцією печінки не вивчалися. Конкретні рекомендації щодо дози надати неможливо.

Спосіб введення

Препарат Газіва® призначена для внутрішньовенного введення. Після розведення препарат вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії через інфузійну систему. Препарат Газіва® не можна вводити внутрішньовенно як швидку ін'єкцію або болюсно.

Інструкції з розведення

Розчин препарату Газіва® повинен готувати медичний працівник, дотримуючись правил асептики. Не струшувати флакон.

Цикли 2-6 при ХЛЛ і всі цикли при ФЛ

Набирають 40 мл концентрату з флакона і розводять в інфузійному пакеті з полівінілхлориду (ПВХ) або поліолефіну (не-ПВХ), в якому міститься розчин натрію хлориду для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9 %).

Цикл 1 при ХЛЛ

Для диференціації двох інфузійних пакетів для початкової дози 1 000 мг рекомендується застосовувати мішки різного розміру, щоб відрізнити дозу 100 мг для 1-го дня циклу 1 і дозу 900 мг для 1-го дня (продовження) або 2-го дня циклу 1. Щоб приготувати 2 інфузійні пакети, набирають 40 мл концентрату з флакона і розводять 4 мл у 100 мл з інфузійного пакета з полівінілхлориду (ПВХ) або поліолефіну (не-ПВХ), а решту 36 мл – у 250 мл з інфузійного пакета з полівінілхлориду (ПВХ) або поліолефіну (не-ПВХ) (в обох мішках міститься розчин натрію хлориду для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9 %). Чітко підписують кожний інфузійний пакет. Умови зберігання інфузійних пакетів див. у розділі «Особливості застосування».

Доза препарату Газіва®, яку необхідно ввести	Необхідна кількість концентрату Газіва®	Розмір інфузійного пакета з ПВХ або поліолефіну (не-ПВХ)
100 мг	4 мл	100 мл
900 мг	36 мл	250 мл
1 000 мг	40 мл	250 мл

Не застосовувати інші розчинники, такі як розчин глюкози (5 %) (див. розділ «Несумісність»).

Пакет необхідно обережно перевернути кілька разів, щоб перемішати розчин, але потрібно уникнути надмірного піноутворення. Розведений розчин не можна струшувати або заморожувати.

Парентеральні лікарські засоби перед введенням необхідно перевіряти візуально на предмет наявності твердих частинок і зміни забарвлення.

Під час вивчення не встановлено ознак несумісності між препаратом Газіва® у концентраціях в діапазоні від 0,4 мг/мл до 20,0 мг/мл після розведення препарату Газіва® із розчином натрію хлориду для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9 %) та:

- пакетами з ПВХ, поліетилену (ПЕ), поліпропілену або поліолефіну;
- системами для інфузій з ПВХ, поліуретану (ПУР) або ПЕ;
- додатковими вбудованими фільтрами з контактними поверхнями з поліефірсульфону (PES), 3-ходовим інфузійним клапаном з полікарбонату (ПК) і катетерами, виготовленими з поліефіроуретану (PEU).

Особливості зберігання готового розчину

Хімічна та фізична стабільність препарату після розведення була продемонстрована в розчині натрію хлориду для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9 %) в концентрації від 0,4 мг/мл до 20 мг/мл протягом 24 годин при температурі від 2 °С до 8 °С, а також протягом наступних 48 годин (включаючи час інфузії) при температурі ≤ 30 °С.

З мікробіологічної точки зору приготовлений інфузійний розчин слід використати негайно. Якщо розчин не використовують відразу, то термін і умови зберігання препарату є відповідальністю користувача. Як правило, термін зберігання не має перевищувати 24 години при температурі 2-8 °С, за умови, що процедура розведення відбулася у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Інструкції щодо швидкості інфузії наведені у таблицях 4, 5.

Таблиця 4. ХЛЛ: стандартна швидкість інфузії за відсутності ІР/реакцій гіперчутливості та рекомендації у разі розвитку ІР під час попередньої інфузії

Цикл	День лікування	Швидкість інфузії Швидкість інфузії може збільшуватися, якщо пацієнт може її переносити. Щодо контролю інфузійних реакцій протягом інфузії див. «Контроль інфузійних реакцій».
Цикл 1	День 1 (100 мг)	Вводять зі швидкістю 25 мг/год протягом 4 годин. Швидкість інфузії не збільшувати.
	День 2 (або продовження 1-го дня) (900 мг)	Якщо під час попередньої інфузії інфузійні реакції не виникали, слід вводити препарат зі швидкістю 50 мг/год. Швидкість інфузії можна збільшити кроками по 50 мг/год кожні 30 хвилин, доводячи до максимальної швидкості 400 мг/год. Якщо під час попередньої інфузії виникали інфузійні реакції, стартова швидкість інфузії має становити 25 мг/год. Швидкість інфузії можна збільшувати покроково, до 50 мг/год кожні 30 хвилин, доводячи до максимальної швидкості 400 мг/год.
	День 8 (1000 мг)	Якщо під час попередньої інфузії інфузійні реакції не виникали, фінальна швидкість інфузії становила 100 мг/год або більше, інфузії можна починати зі швидкістю 100 мг/год та збільшувати кроками по 100 мг/год кожні 30 хвилин, доводячи до максимальної швидкості 400 мг/год.
	День 15 (1000 мг)	
Цикли 2-6	День 1 (1000 мг)	Якщо під час попередньої інфузії виникали інфузійні реакції, швидкість інфузії має становити 50 мг/год. Швидкість інфузії можна збільшувати покроково, по 50 мг/год кожні 30 хвилин, доводячи до максимальної швидкості 400 мг/год.

Таблиця 5. ФЛ: стандартна швидкість інфузії за відсутності ІР/реакцій гіперчутливості та рекомендації у разі розвитку ІР під час попередньої інфузії

Цикл	День лікування	Швидкість інфузії Швидкість інфузії може збільшуватися, якщо пацієнт може її переносити. Щодо контролю інфузійних реакцій протягом інфузії див. «Контроль інфузійних реакцій».

Цикл 1	День 1 (1000 мг)	Вводять зі швидкістю 50 мг/год. Швидкість інфузії можна збільшити кроками по 50 мг/год кожні 30 хв, доводячи до максимальної швидкості 400 мг/год.
	День 8 (1000 мг)	Якщо під час попередньої інфузії інфузійні реакції не виникали або виникали інфузійні реакції ступеня 1, фінальна швидкість інфузії становила 100 мг/год або більше, інфузії можна починати зі швидкістю 100 мг/год та збільшувати кроками по 100 мг/год кожні 30 хвилин, доводячи до максимальної швидкості 400 мг/год.
	День 15 (1000 мг)	
Цикли 2–6 або 2–8	День 1 (1000 мг)	
Підтримуюча терапія	Кожні 2 місяці протягом 2 років або до прогресування захворювання (в залежності від того, що відбудеться першим).	Якщо під час попередньої інфузії виникали інфузійні реакції ступеня 2 або тяжчі, стартова швидкість інфузії має становити 50 мг/год. Швидкість інфузії можна збільшувати покроково, по 50 мг/год кожні 30 хвилин, доводячи до максимальної швидкості 400 мг/год.

Контроль інфузійних реакцій (всі показання)

Для контролю ІР можливо доведеться тимчасово перервати інфузію, зменшити швидкість інфузії або відмінити лікування препаратом Газіва[®], як зазначено нижче (див. також розділ «Особливості застосування»).

- Реакції 4-го ступеня (небезпечні для життя): інфузію слід зупинити та остаточно припинити лікування препаратом.
- Реакції 3-го ступеня (тяжкі): інфузію слід тимчасово зупинити та вдатися до лікування симптомів. Після зникнення симптомів інфузію можна поновити, але на швидкості, що не перебільшує половину попередньої (тобто швидкості, на фоні якої виникли ІР), і, якщо у пацієнта не виникають будь-які інші симптоми ІР, знову вдатися до поступового збільшення швидкості інфузії з інтервалами, які дозволені для цієї лікувальної дози (див. таблиці 5 і 6). Пацієнтам з ХЛЛ, які отримують дозу дня 1 (Цикл 1), розділену на 2 дні, швидкість інфузії в день 1 можна знову поновити до 25 мг/год через 1 годину, але надалі не збільшувати. Інфузію слід зупинити та остаточно припинити лікування препаратом, якщо у пацієнта повторно виникає ІР 3-го ступеня.
- Реакції 1 – 2-го ступеня (легкого або середнього ступеня): швидкість інфузії необхідно зменшити та вдатися до лікування симптомів. Після зникнення симптомів інфузію можна поновити і, якщо у пацієнта не виникають будь-які інші симптоми ІР, знову вдатися до поступового збільшення швидкості інфузії з інтервалами, які дозволені для цієї лікувальної дози (див. таблиці 5 і 6). Пацієнтам з ХЛЛ, які отримують дозу дня 1 (Цикл 1), розділену на 2 дні, швидкість інфузії в день 1 можна знову поновити до 25 мг/год через 1 годину, але надалі не збільшувати.

Діти.

Безпека та ефективність препарату Газіва[®] для дітей (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Досвід спостережень за передозуванням препарату у людей відсутній. У клінічних дослідженнях препарату Газіва® пацієнтам вводили дози у діапазоні від 50 мг до 2 000 мг/інфузію включно. Частота та інтенсивність побічних реакцій, про які повідомлялося у цих дослідженнях, очевидно, не залежали від дози.

Якщо у пацієнта виникає передозування, необхідно негайно перервати або скоротити інфузію та уважно спостерігати за пацієнтом. Слід пам'ятати про необхідність регулярного контролю формули крові та про підвищений ризик інфекцій, якщо у пацієнта спостерігається зниження числа В-лімфоцитів.

Побічні реакції.

Побічні реакції (ПР), описані в цьому розділі, були виявлені під час індукційної, підтримуючої терапії та подальших спостережень пацієнтів з індолентною неходжкінською лімфомою (іНХЛ), включаючи ФЛ; протягом лікування та подальших спостережень пацієнтів з ХЛЛ в трьох базових клінічних дослідженнях:

- VO21004/CLL11 (N=781): пацієнти з раніше не лікованим ХЛЛ;
- VO21223/GALLIUM (N=1390): пацієнти з раніше не лікованою іНХЛ (86% пацієнтів мали ФЛ);
- GAO4753g/GADOLIN (N=392): пацієнти з іНХЛ (81% пацієнтів мали ФЛ), у яких не було відповіді або захворювання яких прогресувало під час лікування або протягом 6 місяців після закінчення лікування ритуксимабом або комбінованого лікування з ритуксимабом.

У цих дослідженнях вивчали застосування препарату Газіва® у комбінації з хлорамбуцилом при ХЛЛ і бендамустином, СНОР або СVP з подальшою підтримуючою терапією препаратом Газіва® при іНХЛ. У дослідженнях VO21223/GALLIUM та GAO4753g/GADOLIN відбирали пацієнтів з іНХЛ, включаючи ФЛ. Тому з метою надання найбільш повної інформації з безпеки аналіз представлених ПР був виконаний для усієї досліджуваної популяції (тобто іНХЛ).

Частоту виникнення ПР визначали таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) і дуже рідко ($< 1/10\ 000$). У межах кожної групи за частотою небажані реакції наведені у порядку зменшення їх серйозності.

Нижче підсумовані ПР, які спостерігалися у базових дослідженнях (VO21004/CLL11, VO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) та виникали з більшою частотою (різниця $\geq 2\%$), ніж у відповідній групі порівняння, принаймні в одному базовому дослідженні у:

- пацієнтів з ХЛЛ, які отримували препарат Газіва® та хлорамбуцил, у порівнянні з пацієнтами, які отримували лише хлорамбуцил або ритуксимаб з хлорамбуцилом (дослідження VO21004/CLL11);
- пацієнтів з попередньо не лікованою іНХЛ, які отримували препарат Газіва® та хіміотерапію (бендамустин, СНОР, СVP) з подальшою підтримуючою терапією препаратом Газіва® пацієнтів з відповіддю, у порівнянні з пацієнтами, які отримували ритуксимаб та хіміотерапію з подальшою підтримуючою терапією ритуксимабом пацієнтів з відповіддю (дослідження VO21223/GALLIUM);
- пацієнтів з іНХЛ без відповіді або з прогресуванням захворювання протягом або після 6 місяців після лікування ритуксимабом або за схемою, що містить ритуксимаб, які отримували препарат Газіва® та бендамустин з подальшою підтримуючою терапією препаратом Газіва® деяких пацієнтів, у порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки бендамустин (дослідження GAO4753g/GADOLIN).

Частота наведених ПР (усі ступені тяжкості та ступені 3-5) є найвищою частотою ПР, повідомленою у будь-якому з трьох досліджень.

Нижче приведений огляд ПР, повідомлених з вищою частотою (різниця $\geq 2\%$ по відношенню до групи порівняння) у пацієнтів, які отримували препарат Газіва® та хіміотерапію*.

Інфекції та інвазії: дуже часто – інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит[§], інфекції сечовивідних шляхів, пневмонія[§], оперізувальний лишай[§]; часто – оральний герпес, риніт, фарингіт, легеневі інфекції, грипозний назофарингіт; інфекції сечовивідних шляхів,

пневмонія, легеневі інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит, оперізуючий лишай (3–5-го ступеня тяжкості[†]); нечасто – назофарингіт, риніт, грип, оральний герпес (3–5-го ступеня тяжкості[†]).

Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (в тому числі кістки та поліпи): часті – плоскоклітинна карцинома шкіри (у тому числі 3–5-го ступеня тяжкості[†]).

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: дуже часто – нейтропенія[§] (у тому числі 3–5-го ступеню тяжкості[†]), тромбоцитопенія (у тому числі 3–5-го ступеня тяжкості[†]), анемія, лейкопенія; часто – біль у лімфатичному вузлі, анемія, лейкопенія (3–5-го ступеня тяжкості[†]).

Порушення обміну речовин і харчування: часто – синдром лізису пухлини (у тому числі 3–5-го ступеня тяжкості[†]), гіперурикемія, гіпокаліємія (у тому числі 3–5-го ступеня тяжкості[†]); нечасто – гіперурикемія (3–5-го ступеня тяжкості[†]).

Порушення з боку нервової системи: дуже часто – головний біль (усі ступені тяжкості); нечасто – головний біль (3–5-го ступеня тяжкості[†]).

Психічні розлади: дуже часто – безсоння; часто – депресія, тривога (усі ступені тяжкості); нечасто – безсоння, депресія, тривога 3–5-го ступеня тяжкості[†].

Порушення з боку органів зору: часті – гіперемія очей.

Порушення з боку серця: часто – фібриляція передсердь, серцева недостатність.

Порушення з боку судинної системи: часто – артеріальна гіпертензія (у тому числі 3–5-го ступеня тяжкості[†]).

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже часто – кашель[§]; часто – закладеність носа, ринорея, орофарингеальний біль; нечасто – кашель, орофарингеальний біль (3–5-го ступеня тяжкості[†]).

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – діарея, запор[§] (усі ступені тяжкості); часто – диспепсія, коліт, геморої (усі ступені тяжкості); діарея, коліт (3–5-го ступеня тяжкості[†]); нечасто – запор, геморої (3–5-го ступеня тяжкості[†]).

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже часто – алопеція, свербіж (усі ступені тяжкості); часто – нічне потіння, екзема (усі ступені тяжкості); нечасто – свербіж, нічне потіння (3–5-го ступеня тяжкості[†]).

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: дуже часто – артралгія[§], біль у спині; часто – кістково-м'язовий біль у грудях, біль у кістках, біль у кінцівках (у тому числі 3–5-го ступеня тяжкості[†]); нечасто (3–5-го ступеня тяжкості[†]) – артралгія, біль у спині, кістково-м'язовий біль у грудях, біль у кістках.

Порушення з боку нирок та сечовидільної системи: часто – дизурія, нетримання сечі; нечасто (3–5-го ступеня тяжкості[†]) – дизурія, нетримання сечі.

Загальні розлади та реакції у місці введення: дуже часто – підвищена температура тіла, астенія; часто – біль у грудях; підвищена температура тіла, астенія (3–5-го ступеня тяжкості[†]); нечасто – біль у грудях (3–5-го ступеня тяжкості[†]).

Порушення, виявлені за результатами обстежень: часто – зменшення числа лейкоцитів, зменшення числа нейтрофілів (у тому числі 3–5-го ступеня тяжкості[†]), збільшення маси тіла.

Травми, отруєння та ускладнення процедур: дуже часто – ІР (у тому числі 3–5-го ступеня тяжкості[†]).

[#]З більшою частотою (різниця $\geq 2\%$ між групами лікування). Наведено лише реакції з найбільшою частотою, які спостерігалися у дослідженнях (на основі досліджень BO21004/раніше не лікованої ХЛЛ, BO21223/раніше не лікованої поширеної іНХЛ і GAO4753g/іНХЛ, рефрактерної до ритуксимабу).

[†]Побічні реакції 5-го ступеня тяжкості спостерігалися із різницею $\geq 2\%$ між групами лікування.

* Хіміотерапія: хлорамбуцил при ХЛЛ; бендамустин, СНОР, СVP при іНХЛ, включаючи ФЛ.
[§] спостерігалось також під час підтримуючої терапії з частотою, щонайменше на 2% вищою в групі застосування препарату Газіва[®] (BO21223).

В дослідженні GAO4753g/GADOLIN пацієнти в групі бендамустину отримували лише індукційне лікування протягом 6 місяців, у той час як після індукційного періоду пацієнти в

групі лікування препаратом Газіва® та бендамустином продовжили отримувати підтримуюче лікування препаратом Газіва®.

Під час періоду підтримуючого лікування в дослідженні GAO4753g/GADOLIN найбільш частими побічними реакціями були: кашель (15%), інфекції верхніх дихальних шляхів (12%), нейтропенія (11%), синусит (10%), діарея (8%), IP (8%), нудота (8%), слабкість (8%), бронхіт (7%), артралгія (7%), підвищення температури (6%), назофарингіт (6%) та інфекції сечових шляхів (6%). Найчастішими побічними реакціями 3-5-го ступеня тяжкості були: нейтропенія (10%), анемія, фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія, сепсис, інфекція верхніх дихальних шляхів, інфекція сечових шляхів (усі з частотою 1%).

Профіль побічних реакцій у пацієнтів з ФЛ був порівняним із таким у загальній популяції iНХЛ у обох дослідженнях.

Опис окремих побічних реакцій

Частота ПР, наведена у наступних розділах, стосується пацієнтів з iНХЛ, і є найвищою частотою ПР, про яку повідомлялося у базових дослідженнях (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

Інфузійні реакції

Найчастішими ($\geq 5\%$) симптомами, які асоціювалися з інфузійними реакціями, були: нудота, блювання, діарея, головний біль, запаморочення, слабкість, озноб, підвищення температури, артеріальна гіпотензія, припливи, артеріальна гіпертензія, тахікардія, задишка і дискомфорт у грудній клітці. Також повідомлялося про такі респіраторні симптоми, як бронхоспазм, подразнення гортані і горла, свистяче дихання, набряк гортані та кардіологічні симптоми, такі як фібриляція передсердь (див. розділ «Особливості застосування»).

Хронічний лімфолейкоз

Частота розвитку IP була вище у групі застосування препарату Газіва® з хлорамбуцилом порівняно із групою застосування ритуксимабу з хлорамбуцилом. Частота IP становила 66 % при інфузії перших 1 000 мг препарату Газіва® (у 20 % пацієнтів розвинулися IP 3–4-го ступеня). Загалом, IP, які призвели до відміни препарату Газіва®, виникли у 7 % пацієнтів. Частота IP при наступних інфузіях становила 3 % для другої дози 1 000 мг та 1 % – надалі. За винятком інфузій перших 1 000 мг у циклі 1, IP 3–5-го ступеня після подальших доз не виникали.

У пацієнтів, яким проводили рекомендовані заходи для профілактики інфузійних реакцій, як описано у розділі «Спосіб застосування та дози», спостерігали зменшену частоту розвитку інфузійних реакцій усіх ступенів. Частота розвитку інфузійних реакцій 3-4-го ступенів тяжкості (які спостерігалися у відносно малої кількості пацієнтів) була однаковою до та після проведення профілактичних заходів.

Індолентна неходжкінська лімфома, включаючи фолікулярну лімфому

IP 3–4 ступенів тяжкості виникли у 12% пацієнтів. Під час циклу 1 загальна частота інфузійних реакцій була більшою у пацієнтів, які отримували препарат Газіва® та хіміотерапію, ніж у пацієнтів групи порівняння. У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Газіва® та хіміотерапію, частота інфузійних реакцій була найбільшою в день 1 і поступово зменшувалася з наступними інфузіями. Ця тенденція до зниження продовжувалась під час підтримуючої терапії лише препаратом Газіва®. Після циклу 1 частота інфузійних реакцій при наступних інфузіях була зіставною у групі лікування препаратом Газіва® і групі порівняння. В цілому, у 3% пацієнтів виникали інфузійні реакції, які призводили до відміни препарату Газіва®.

Нейтропенія та інфекції

Хронічний лімфолейкоз

Частота розвитку нейтропенії була вищою у групі застосування препарату Газіва® з хлорамбуцилом (41%) порівняно із групою застосування ритуксимабу з хлорамбуцилом, при цьому нейтропенія зникала спонтанно або завдяки застосуванню гранулоцитарних колонієстимулювальних факторів. Частота інфекцій становила 38 % у групі препарату Газіва® плюс хлорамбуцил та 37 % – у групі ритуксимаб плюс хлорамбуцил (випадки 3 – 5-го ступенів спостерігалися у 12 % та 14 % відповідно, про летальні наслідки повідомлялося у < 1 % випадків в обох групах лікування). Також повідомлялося про випадки тривалої

нейтропенії (2 % – у групі застосування препарату Газіва® з хлорамбуцилом та 4 % – у групі застосування ритуксимабу з хлорамбуцилом) та пізньої нейтропенії (16 % – у групі застосування препарату Газіва® з хлорамбуцилом та 12 % – у групі застосування ритуксимабу з хлорамбуцилом) (див. розділ «Особливості застосування»).

Індолентна неходжкінська лімфома, включаючи фолікулярну лімфому

Частота нейтропенії 1–4 ступенів тяжкості була вищою у групі лікування препаратом Газіва® з хіміотерапією ніж у групі порівняння, з підвищеним ризиком впродовж індукційного періоду (50%). Частота тривалої нейтропенії та пізньої нейтропенії становила 3% та 7% відповідно. Частота інфекції становила 81% у групі лікування препаратом Газіва® з хіміотерапією (реакції 3–5 ступеня тяжкості спостерігалися у 22% пацієнтів, а явища з летальним наслідком спостерігалися у 3% пацієнтів). Пацієнти, які отримували профілактику гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором, мали нижчу частоту виникнення реакцій 3–5 ступеня тяжкості (див. розділ «Особливості застосування»).

Тромбоцитопенія і геморагічні події

Хронічний лімфолейкоз

Частота розвитку тромбоцитопенії була вище у групі застосування препарату Газіва® з хлорамбуцилом (16%) порівняно із групою застосування ритуксимабу з хлорамбуцилом (7%), особливо під час першого циклу. У 4% пацієнтів, які отримували комбінацію препарату Газіва® плюс хлорамбуцил, розвинулася гостра тромбоцитопенія (яка виникла протягом перших 24 годин після інфузії препарату Газіва®) (див. розділ «Особливості застосування»). Загальна частота геморагічних явищ у групі лікування препаратом Газіва® та у групі лікування ритуксимабом була подібною. Кількість летальних геморагічних подій була збалансованою між групами лікування; однак у пацієнтів, які отримували препарат Газіва®, усі ці явища виникали тільки у циклі 1. Про тромбоцитопенію 5 ступеню тяжкості не повідомлялось. Чіткий взаємозв'язок між тромбоцитопенією та геморагічними явищами не встановлений.

Індолентна неходжкінська лімфома, включаючи фолікулярну лімфому

Частота тромбоцитопенії становила 14%. Тромбоцитопенія частіше виникала в циклі 1 у групі лікування препаратом Газіва® з хіміотерапією. Тромбоцитопенія, що виникала протягом або через 24 години після закінчення інфузії (гостра тромбоцитопенія), частіше спостерігалася у пацієнтів групи лікування препаратом Газіва® з хіміотерапією, ніж у групі порівняння. Частота геморагічних подій була подібною в усіх групах лікування. Геморагічні події 3–5 ступеня тяжкості спостерігалися у 12% та 5% пацієнтів відповідно. Незважаючи на те, що геморагічні події з летальним наслідком виникали менш як у 1% пацієнтів, жодної побічної реакції з летальним наслідком у циклі 1 не виникло.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Хронічний лімфолейкоз

У базовому дослідженні BO21004/CLL11 46 % (156 із 336) пацієнтів з ХЛЛ, які отримували комбінацію Газіва® плюс хлорамбуцил, становили люди віком понад 75 років (медіана віку – 74 роки). У цих пацієнтів розвинулися більш серйозні побічні явища та частіше виникали явища, які призводили до смерті, ніж у пацієнтів віком до 75 років.

Індолентна неходжкінська лімфома, включаючи фолікулярну лімфому

У базових дослідженнях при iНХЛ (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) у пацієнтів віком від 65 років виникали більш серйозні побічні реакції, що призводили до припинення участі в дослідженні або до смерті, ніж у пацієнтів віком до 65 років.

Порушення функції нирок

Хронічний лімфолейкоз

У базовому дослідженні BO21004/CLL11 у 27% (90 із 336) пацієнтів, які отримували лікування за схемою Газіва® плюс хлорамбуцил, спостерігалася ниркова недостатність середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). У цих пацієнтів спостерігалися більш серйозні побічні явища і побічні явища, які призвели до смерті, ніж у пацієнтів з кліренсом креатиніну ≥ 50 мл/хв (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Фармакокінетика»). Пацієнти з кліренсом креатиніну <30 мл/хв були виключені з дослідження.

Індоцитарна неходжкінська лімфома, включаючи фолікулярну лімфому

У базових дослідженнях при іНХЛ (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) 5% (35 з 698) і 8% (15 із 194) пацієнтів відповідно, які отримували лікування препаратом Газіва[®], мали порушення функції нирок середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну <50 мл/хв). У цих пацієнтів спостерігалися більш серйозні побічні реакції, які призвели до смерті або до припинення участі в дослідженні, ніж у пацієнтів з кліренсом креатиніну ≥ 50 мл/хв (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакокінетика»). Пацієнти з кліренсом креатиніну <40 мл/хв були виключені з досліджень.

Додаткова інформація про безпеку з досвіду клінічних досліджень

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

Повідомлялося про випадки розвитку ПМЛ у пацієнтів, які отримували препарат Газіва[®] (див. розділ «Особливості застосування»).

Реактивація гепатиту В

Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В у пацієнтів, які отримували препарат Газіва[®] (див. розділ «Особливості застосування»).

Перфорація шлунково-кишкового тракту

Повідомлялося про випадки перфорації шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, які отримували препарат Газіва[®], в основному при іНХЛ. В базових дослідженнях при іНХЛ перфорації шлунково-кишкового тракту спостерігалися у 1% пацієнтів.

Погіршення наявних кардіологічних захворювань

У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Газіва[®], спостерігалися випадки розвитку аритмії (такі як фібриляція передсердь та тахіаритмія), стенокардії, гострого коронарного синдрому, інфаркту міокарда та серцевої недостатності (див. розділ «Побічні реакції»). Ці явища можуть розвиватися як складова ІР та закінчуватися летально.

Лабораторні відхилення

Невдовзі після завершення першої інфузії препарату Газіва[®] спостерігалося транзиторне підвищення активності печінкових ферментів (аспартатамінотрансферази [АСТ], аланінамінотрансферази [АЛТ], лужної фосфатази).

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати.

Несумісність.

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком вказаних у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 40 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

4303, Кайсераугст, Швейцарія

Дата останнього перегляду.

24.06.2019