ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. **НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Газива, 1000 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

1. **КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**
   1. **Общее описание**

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

* 1. **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.

1. **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 (>25х109/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.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **День цикла приема препарата** | **Пациенты, требующие премедикации** | **Лекарственное средство** | **Применение** |
| **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/o)3 | Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива |
| Антигистаминный препарат4 |
| **Все последующие инфузии**  ХЛЛ и ФЛ | Пациенты без ИР при предшествующей инфузии | Анальгетик/ антипиретик, п/o 3 | Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива |
| Пациенты с ИР (1 или 2 степени) при предшествующей инфузии | Анальгетик/ антипиретик, п/o 3 | Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива |
| Антигистаминный препарат4 |
| Пациенты с ИР 3 степени при предшествующей инфузии ИЛИ пациенты с числом лимфоцитов >25x109/л перед проведением инфузии | Глюкокортикостероид, в/в1 | Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива |
| Анальгетик/ антипиретик, п/o 3 | Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива |
| Антигистаминный препарат4 |

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

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

3 Например, 1000 мг ацетаминофена/парацетамола.

4 Например, 50 мг дифенгидрамина.

Режим дозирования

*Хронический лимфолейкоз (в комбинации с хлорамбуцилом)*

*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 потребуется снизить скорость или прервать введение препарата, то 900 мг препарата Газива можно вводить в тот же день (без приостановки лечения) при условии, что в течение всей инфузии имеются соответствующие условия, необходимое время для проведения инфузии и медицинское наблюдение. Если введение 100 мг препарата пришлось прервать или изменить скорость, вводить 900 мг в тот же день нельзя (см. Таблицу 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.  Скорость инфузии можно увеличивать с шагом 50 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч. |
| День 15 | 1000 мг |
| **Циклы 2-6** | День 1 | 1000 мг |

*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 CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон), затем 2 дополнительных цикла препарата Газива в монотерапии

или

- 8 21-дневных циклов в комбинации с CVP (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 бендамустином 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 |
| **Поддерживающая терапия** | 1 раз в 2 мес, не более 2 лет или до прогрессирования заболевания | 1000 мг |

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

Необходимо следовать рекомендациям по дозированию циклофосфамида, винкристина, доксорубицина и преднизолона (стандартные схемы CHOP и CVP), 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:  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). |
| **Поддерживающая терапия** | 1 раз в 2 мес., не более 2 лет или до прогрессирования заболевания | 1000 мг |

*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)** | * Временно прекратить инфузию и провести симптоматическую терапию. * При развитии ИР 3 степени при стандартной скорости инфузии после разрешения симптомов возобновить инфузию со скоростью как минимум в два раза ниже, чем скорость предыдущей инфузии (скорость, с которой вводился препарат в то время, когда развились ИР). В дальнейшем при отсутствии каких-либо симптомов ИР скорость инфузии можно повышать с шагом и интервалом, рекомендованными в Таблицах 2 и 3. * 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. |
| **1-2 степень (ИР легкой и средней степени тяжести)** | * 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 (>25x109/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 СЛО. Пациентам из группы риска развития СЛО (пациенты с высокой опухолевой нагрузкой и/или с высоким содержанием циркулирующих лимфоцитов (>25x109/л) и/или нарушением функции почек (КК <70 мл/мин)) необходимо провести профилактику СЛО. 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 СЛО 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 СЛО 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 развивитие аритмий (в частности, фибрилляции предсердий и тахиаритмии), стенокардии, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (см. раздел 4.8). Данные явления могут развиться 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 B. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита B 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 B 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 развиться 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 B-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 B-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 BO21223), 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 CHOP, препаратами схемы FC (флударабин, циклофосфамид) и хлорамбуцилом. Совместное введение препарата Газиване оказывало влияния на фармакокинетику бендамустина, FC или отдельных компонентов схемы CHOP; кроме того, отсутствовало заметное влияние бендамустина, FC, хлорамбуцила или CHOP 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 врем 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 B-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 B-лимфоцитов у потомства. Количество B-клеток у потомства вернулось к нормальным уровням, а функция иммунной системы восстановилась в течение 6 месяцев после рождения. 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.

* 1. **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.

* 1. **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:

**•** BO21004/CLL11 (N = 781): пациенты с ранее нелеченным ХЛЛ;

**•** BO21223/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 CHOP или CVP 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 ≥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, CHOP, CVP), 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 нежелательным 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 используется следующие категории: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10) и нечасто (≥1/1000, но <1/100). Нежелательные реакции отнесены к той или иной категории на основании наиболее высокой частоты (различие ≥2% по сравнению с соответствующей группой сравнения), которая наблюдалась в любом из основных клинических исследований препарата Газива.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с системно-органной 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 (≥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 МО40597, 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. Специфичных исходных факторов риска развития ДВС-синдрома выявлено не было. Сообщалось о 3 пациентах, у которых развился ДВС-синдром (у одного пациента – серьезное явление, у 2 – 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 B*

Сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита B 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.

*Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

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

e-mail: [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.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 СD20, расположенного на поверхности нормальных и злокачественных зрелых B-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 B-клеток и повышенной противоопухолевой активности в моделях у животных.

Фармакодинамические эффекты

В опорном клиническом исследовании BO21004/CLL11 истощение пула CD19+ B-клеток (до значений <0.07х109/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 B-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 B-клеток в конце терапии, а у 97% (61 из 63) пациентов истощение сохранялось более 6 месяцев после введения последней дозы. Восстановление числа B-клеток наблюдалось в течение 12-18 месяцев в период последующего наблюдения у 11% (5 из 46) оцениваемых пациентов.

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 (AТA) 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 AТA, или негативного влияния на клинический ответ.

У пациентов с иНХЛ в исследовании GAO4753g/GADOLIN не отмечалось образования антител человека к антителам человеческого происхождения (HAHA – Human Anti-Human Antibody) по сравнению с исходным уровнем. В исследовании ВО21223/GALLIUM у 1 пациента из 565 (0.2%) с ранее нелеченной ФЛ развивались HAHA на момент завершения индукции. Несмотря на то, что клиническая значимость HAHA неизвестна, потенциальная взаимосвязь между развитием HAHA 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 Cmax 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(τ) 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 (Vc) 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 tl/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+ B-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 фармакокинетике 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 (CLss) 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 Cmax 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 Cmax 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.

**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 °C, 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 °C, затем в течение 24 часов при комнатной температуре (≤30 °C) 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**

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 инструкцией по применению (листок-вкладыш) помещают в картонную пачку.

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

*В случае упаковки на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия:* 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 7).

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 апирогенный 0.9% раствор натрия хлорида. Промаркировать каждый инфузионный пакет.

Таблица 7.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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 апирогенный 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:

*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](http://www.roche.ru)

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

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

тел./факс (347) 272 92 85

[www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)**

Дата первой регистрации:

**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.