

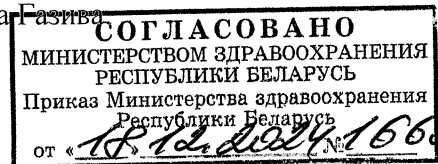
**Инструкция по применению (листок-вкладыш): информация для потребителя
Газива, 1000 мг/40мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий
Обинутузумаб**

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

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

Содержание листка-вкладыша

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



1. Что из себя представляет препарат Газива и для чего его применяют

Препарат Газива содержит действующее вещество обинутузумаб, которое представляет собой моноклональные антитела. Антитела действуют путем присоединения к специфическим мишеням в организме.

Препарат Газива применяется у взрослых для лечения двух разных типов рака.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

- Препарат Газива применяют у пациентов, которые ранее не получали лечения от ХЛЛ и имеющих сопутствующие заболевания, не позволяющие провести лечение с полноценными дозами флударабина.
- Препарат Газива применяется в комбинации с хлорамбуцилом для лечения рака.

Фолликулярная лимфома (ФЛ)

- Препарат Газива применяется у пациентов, которые ранее не лечились от ФЛ.
- Препарат Газива применяется у пациентов, которые ранее прошли хотя бы один курс лечения ритуксимабом или у которых развилось прогрессирование заболевания во время или после завершения такого лечения.
- В начале лечения ФЛ препарат Газива применяется в комбинации с другими препаратами от рака.
- После этого препарат Газива можно использовать самостоятельно в течение 2 лет в качестве «поддерживающего лечения».

ХЛЛ и ФЛ – это типы рака, поражающие лейкоциты, которые называются «В-лимфоцитами». Пораженные «В-лимфоциты» слишком быстро размножаются и живут слишком долго. Препарат Газива связывается с мишенями на поверхности пораженных «В-лимфоцитов» клеток и заставляет их умирать.

Назначении препарата Газива пациентам с ХЛЛ или ФЛ вместе с другими препаратами от

рака приводит к сокращению времени обострения в период болезни.

2. О чем следует знать перед применением препарата Газива



Вам не следует применять препарат Газива, если:

- у Вас есть аллергия на обинутузумаб (действующее вещество препарата Газива), или на любой другой компонент данного лекарственного средства (список представлен в разделе 6).

Если Вы не уверены, проконсультируйтесь с лечащим врачом до начала применения препарата Газива.

Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом применения препарата Газива проконсультируйтесь с лечащим врачом или медсестрой, если:

- у Вас возникали инфекционные заболевания, которые продолжались долгое время и/или продолжают повторяться;
- Вы ранее принимали или получали препараты, которые влияют на Вашу иммунную систему (например, химиотерапию или иммунодепрессанты);
- Вы принимаете препараты от высокого артериального давления или препараты, используемые для разжижения крови – в этом случае Ваш врач может внести изменения в схему их приема;
- Вы страдаете сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- у Вас ранее возникали заболевания головного мозга (например, проблемы с памятью, затрудненное движение или ощущения в теле, проблемы со зрением);
- у Вас ранее были проблемы с дыханием или легкими;
- Вы ранее переносили гепатит В - тип заболевания печени;
- Вам должна быть сделана вакцина или вы знаете, что она может вам понадобиться в ближайшем будущем.

Если что-либо из вышеперечисленного относится к Вам (или Вы не уверены), проконсультируйтесь со своим лечащим врачом или медсестрой, прежде чем Вам назначат препарат Газива.

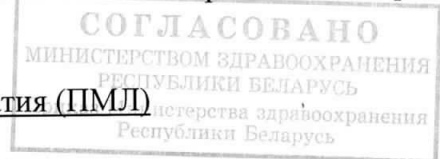
Обратите внимание на следующие нежелательные реакции

Препарат Газива может вызвать серьезные нежелательные реакции, о которых Вам необходимо немедленно сообщить лечащему врачу или медсестре, такие как:

Инфузионные реакции

- **Немедленно сообщите своему врачу или медсестре, если у Вас возникнут какие-либо реакции, связанные с инфузией**, перечисленные в начале раздела 4. Реакции, связанные с инфузией, могут возникнуть во время инфузии или в течение 24 часов после инфузии.
- Если у Вас возникла реакция, связанная с инфузией, Вам может потребоваться дополнительное лечение или может потребоваться замедлить или прекратить инфузию. Когда эти симптомы исчезнут или улучшатся, вливание можно продолжить. Эти реакции чаще возникают при первой инфузии. Ваш врач может принять решение о прекращении лечения препаратом Газива, если у Вас возникла серьезная реакция, связанная с инфузией.
- Перед каждой инфузией препарата Газива Вам будут вводить лекарства, которые

помогают уменьшить возможные реакции, связанные с инфузией, или «синдром лизиса опухоли». Синдром лизиса опухоли - это потенциально опасное для жизни осложнение, вызванное химическими изменениями в крови из-за распада умирающих раковых клеток (см. Раздел 3).



Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

- ПМЛ - очень редкая и опасная для жизни инфекция головного мозга, о которой сообщалось у очень небольшого числа пациентов, получавших лечение препаратом Газива.
- Немедленно сообщите своему врачу или медсестре, если у Вас потеря памяти, проблемы с речью, трудности при ходьбе или проблемы со зрением.
- Если у Вас были какие-либо из этих симптомов до лечения препаратом Газива, немедленно сообщите своему врачу, если Вы заметите в них какие-либо изменения. Вам может потребоваться медицинская помощь

Инфекции

Немедленно сообщите своему врачу или медсестре, если у Вас появятся какие-либо признаки инфекции после лечения препаратом Газива (см. «Инфекции» в разделе 4).

Дети и подростки

Не давайте препарат Газива® детям в возрасте до 18 лет вследствие отсутствия информации о применении препарата в данной возрастной группе.

Другие препараты и препарат Газива

Сообщите лечащему врачу или медсестре, если Вы принимаете, недавно принимали или могли принимать любые другие лекарственные препараты, в том числе препараты, отпускаемые без рецепта врача и растительные препараты.

Беременность

- Перед применением данного лекарственного препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом или медсестрой, если Вы беременны, думаете, что можете быть беременны, или планируете беременность. Они помогут Вам оценить пользу от продолжения приема препарата Газива и риск для Вашего ребенка.
- Если Вы забеременели во время лечения препаратом Газива, как можно скорее сообщите об этом своему врачу или медсестре. Это связано с тем, что лечение препаратом Газива может повлиять на ваше здоровье или здоровье ребенка.

Грудное вскармливание

В течение лечения препаратом Газива и в течение не менее 18 месяцев после применения последней дозы препарат Газива не следует кормить грудью, поскольку препарат может переходить ребенку через грудное молоко.

Контрацепция

- Во время лечения препаратом Газива используйте эффективный метод контрацепции.
- Продолжайте использовать эффективную контрацепцию в течение 18 месяцев после прекращения лечения препаратом Газива.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Препарат Газива вряд ли может повлиять на Вашу способность управлять автомобилем, ездить на велосипеде или пользоваться какими-либо инструментами или механизмами. Однако, если у Вас появилась реакция, связанная с инфузией (см. Раздел 4),

не водите машину, не ездите на велосипеде и не используйте какие-либо инструменты или механизмы, пока реакция не прекратится.



3. Применение препарата Газива

Препарат Газива назначается под наблюдением врача, имеющего опыт применения данного лекарственного препарата. Препарат Газива вводят в вену капельно (внутривенная инфузия) в течение нескольких часов.

Как применяется препарат Газива

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

- Вам будет предложено 6 курсов лечения препаратом Газива в сочетании с другим лекарством от рака, называемым хлорамбуцилом. Каждый цикл длится 28 дней.
- В день 1 Вашего первого цикла Вам очень медленно дадут часть вашей первой дозы препарата Газива в количестве 100 миллиграммов (мг). Ваш врач/медсестра будет внимательно следить за Вами на предмет реакций, связанных с инфузией.
- Если у Вас нет реакции, связанной с инфузией, после небольшой части вашей первой дозы, Вам могут дать оставшуюся часть вашей первой дозы (900 мг) в тот же день.
- Если у Вас действительно возникла реакция, связанная с инфузией, после небольшой части вашей первой дозы, Вам дадут оставшуюся часть Вашей первой дозы в день 2.

Рекомендуемые дозы представлены ниже.

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

- День 1 - часть вашей первой дозы (100 мг)
- День 2 или День 1 (продолжение) - остаток от первой дозы 900 мг
- День 8 - полная доза (1000 мг)
- День 15 - полная доза (1000 мг)

Циклы 2, 3, 4, 5 и 6 - это всего лишь одна доза препарата Газива за 28 дней:

- 1 день - полная доза (1000 мг).

Фолликулярная лимфома

- Вам будет предложено 6 или 8 циклов лечения препаратом Газива в сочетании с другими лекарствами от рака - каждый цикл длится 28 или 21 день, в зависимости от того, какие другие лекарства от рака назначаются вместе с препаратом Газива.
- За этой индукционной фазой последует «поддерживающая фаза» - в течение этого времени Вам будут назначать препарат Газива каждые 2 месяца на срок до 2 лет, пока Ваше заболевание не прогрессирует. В зависимости от статуса Вашего заболевания после начальных циклов лечения Ваш врач решит, будете ли Вы получать лечение на поддерживающей фазе.
- Рекомендуемые дозы представлены ниже.

Индукционная терапия

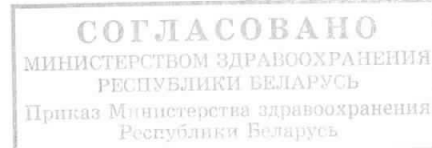
Цикл 1 - он будет включать три дозы препарата Газива в течение 21 или 28 дней в зависимости от того, какие другие лекарства от рака назначаются вместе с препаратом Газива:

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

Циклы 2-6 или 2-8 - это будет всего одна доза препарата Газива в течение 21 или 28 дней в зависимости от того, какие другие лекарства от рака назначаются вместе с препаратом

Газива:

- 1 день - полная доза (1000 мг).



Поддерживающая терапия

Полная доза (1000 мг) один раз в 2 месяца на срок до 2 лет, пока Ваше заболевание не прогрессирует.

Лекарственные препараты, вводимые перед каждой инфузией

Перед каждой инфузией препарата Газива Вам будут назначены другие лекарственные препараты для предотвращения или снижения риска развития возможных нежелательных реакций, связанных с инфузией, или синдрома лизиса опухоли. Они могут включать:

- жидкости
- препараты для снижения температуры
- препараты для уменьшения боли (анальгетики)
- препараты для уменьшения воспаления (кортикостероиды)
- препараты для уменьшения аллергической реакции (антигистаминные препараты)
- препараты для предотвращения синдрома лизиса опухоли (например, аллопуринол).

Если Вы пропустили инфузию препарата Газива

Если Вы пропустили инфузию препарата Газива, необходимо немедленно назначить новый прием. Не ждите следующей плановой инфузии. Чтобы это лекарство было максимально эффективным, важно соблюдать график дозирования.

Если у Вас есть дополнительные вопросы по применению этого лекарства, обратитесь к врачу или медсестре.

4. Возможные нежелательные реакции

Как и все лекарственные препараты, препарат Газива может вызывать нежелательные реакции, хотя они возникают не у всех. Некоторые из данных нежелательных реакций могут быть серьезными и приводить к госпитализации.

Серьезные нежелательные реакции

Инфузионные реакции

Немедленно сообщите своему врачу или медсестре, если у Вас появятся какие-либо из следующих симптомов во время инфузии или в течение 24 часов после инфузии:

Наиболее часто сообщаемые:

- тошнота
- усталость
- головокружение
- головная боль
- диарея (понос)
- лихорадка, приливы или озноб
- рвота
- сбивчивое дыхание
- низкое или высокое кровяное давление
- учащенное сердцебиение
- дискомфорт в груди

Менее часто сообщаемые:

- аритмия

- отек горла или дыхательных путей
- свистящее, затрудненное дыхание, сжатие грудной клетки, раздражение горла

При возникновении любых нежелательных реакций сообщите о них лечащему врачу или медсестре.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

ПМЛ - очень редкая и опасная для жизни инфекция мозга, о которой сообщалось при приеме препарата Газива.

Немедленно сообщите своему врачу или медсестре, если у Вас:

- потеря памяти
- проблемы с речью
- трудности при ходьбе
- проблемы со зрением

Если у Вас были какие-либо из этих симптомов до лечения препаратом Газива, немедленно сообщите своему врачу. Вам может потребоваться медицинская помощь.

Инфекции

Во время и после лечения препаратом Газива повышается восприимчивость к инфекциям. Часто это простуда, но были случаи и более тяжелых инфекций. Сообщалось также, что тип заболевания печени, называемый «гепатитом В», рецидивирует у пациентов, перенесших гепатит В в прошлом.

Немедленно сообщите своему врачу или медсестре, если у Вас появятся какие-либо признаки инфекции во время и после лечения препаратом Газива, такие как:

- высокая температура
- кашель
- грудная боль
- усталость
- болезненная сыпь
- больное горло
- боль или жжение при мочеиспускании
- чувство слабости или общее недомогание

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

Другие нежелательные реакции

Сообщите лечащему врачу или медсестре, если Вы заметили какие-либо из следующих нежелательных реакций:

Очень часто: могут возникнуть более чем у 1 из 10 человек:

- высокая температура
- легочная инфекция
- головная боль
- боль в суставах, боль в спине
- чувство слабости
- чувство усталости



- боль в руках и ногах
- диарея, запор
- бессонница
- выпадение волос, зуд
- инфекция мочевыводящих путей, воспаление носа и горла, опоясывающий лишай
- изменения в анализах крови:
 - анемия (низкий уровень эритроцитов и/или гемоглобина)
 - низкий уровень всех типов лейкоцитов (в сочетании)
 - низкий уровень нейтрофилов (тип лейкоцитов)
 - низкий уровень тромбоцитов (тип клеток крови, который помогает свертываться крови)
- инфекция верхних дыхательных путей (инфекция носа, глотки, гортани и пазух), кашель.

Часто: могут возникнуть у 1 из 10 человек:

- герпес
- депрессия, беспокойство
- грипп
- увеличение веса
- насморк или заложенный нос
- экзема
- боль во рту или горле
- боль в мышцах и костях в груди
- рак кожи (плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак)
- боль в костях
- нерегулярное сердцебиение (фибрилляция предсердий)
- проблемы с мочеиспусканием, недержание мочи
- высокое артериальное давление
- проблемы с пищеварением (например, изжога), геморрой
- изменения, показанные в анализах крови:
 - низкий уровень лимфоцитов (тип лейкоцитов), лихорадка, связанная с низким уровнем нейтрофилов (тип лейкоцитов)
 - повышение уровня калия, фосфата или мочевой кислоты, что может вызвать проблемы с почками (часть синдрома лизиса опухоли)
 - снижение калия
- **язва желудка или кишечника (перфорация желудочно-кишечного тракта, особенно в случаях, когда рак поразил желудочно-кишечный тракт).**

Нечасто могут возникнуть у 1 из 100 человек:

- нарушение свертываемости крови, включая серьезное заболевание, при котором тромбы образуются по всему телу (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови)

Сообщите лечащему врачу или медсестре, если Вы заметили какие-либо из перечисленных выше нежелательных реакций.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или медицинской сестрой. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения EU PIL_CDS 12.0, 14.0_EMA approval_20-11-23.

о неэффективности лекарственных препаратов, через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <https://www.rceth.by>). Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

5. Хранение лекарственного препарата Газива

Препарат Газива хранится у медицинских работников в больнице или клинике при следующих условиях:

- Данный препарат следует хранить в недоступном и невидном для детей месте.
- Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на картонной пачке и на маркировке флакона после «Годен до». Датой истечения срока годности является последний день указанного месяца.
- Хранить при температуре 2 °C - 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать.
- Флакон хранить в картонной пачке для защиты от света.

Срок хранения разведенного раствора для инфузий препарата Газива®

После разведения химическая и физическая стабильность была продемонстрирована в растворе хлорида натрия 9 мг/мл (0.9%) для инъекций с концентрацией от 0.4 мг/мл до 20 мг/мл на протяжении 24 часов при температуре 2-8°C с последующей температурой ≤30°C на протяжении 48 часов (включая время инфузии).

С микробиологической точки зрения, разведенный раствор для инфузий подлежит немедленному введению. Если препарат не введен немедленно, хранение разведенного раствора препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2-8 °C, если разведение не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

Не выбрасывайте (не выливайте) препараты в канализацию (водопровод) или бытовые отходы. Ваш лечащий врач выбросит все лекарственные препараты, которые больше не используются. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат Газива содержит в качестве действующего вещества обинутузумаб: 1000 мг/40 мл на флакон, что соответствует концентрации до разведения 25 мг/мл.

Вспомогательные вещества: гистидин, моногидрат гидрохлорида гистидина, дигидрат трегалозы, полоксамер 188 и вода для инъекций.

Внешний вид лекарственного препарата Газива и содержимое упаковки

Препарат Газива представляет собой концентрат для приготовления раствора для инфузий. Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-коричневого цвета.

По 40 мл (1000 мг/40 мл) препарата во флаконы, изготовленные из бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренные крышкой из бутылкаучука.

Один флакон вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на упаковку наносится защитная голографическая наклейка.

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

F. Hoffmann-La Roche Ltd., /Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд,

8976 - 2020

BY_PIL_v.2

Grenzacherstrasse 124, CH-4070, Basel, Switzerland / Грензахерштрассе, 124, CH-4070 Базель,
Швейцария

**Производитель**

Roche Diagnostics GmbH/ Рош Диагностикас ГмбХ
Sandhofer Straße 116, 68305 Mannheim, Germany / Зандхофер Штрассе 116, 68305 Манхайм,
Германия

За любой информацией о препарате следует обращаться к локальному представителю
держателя регистрационного удостоверения:

ИООО «Рош Продактс Лимитед»:

Республика Беларусь

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

Тел. +375 740 740 9 741; факс +375 740 740 9 742.

Email: belarus.safety@roche.com

Листок-вкладыш пересмотрен:

СЛЕДУЮЩИЕ СВЕДЕНИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Дозировка

Препарат Газива® следует вводить под пристальным наблюдением опытного врача и при условии наличия всех средств реанимации.

Профилактика и премедикация синдрома лизиса опухоли (СЛО)

Пациенты с риском СЛО (например, пациенты с высокой опухолевой нагрузкой и/или высоким уровнем циркулирующих лимфоцитов [$>25 \times 10^9/\text{л}$] и/или почечной недостаточностью [$\text{КК} < 70 \text{ мл/мин}$]) должны получать соответствующую профилактику. Профилактика состоит из адекватного восполнения жидкости и приема гипоурикемических препаратов (например, аллопуринол), либо подходящих альтернативных веществ, таких как уратоксидаза (например, разбуриказа) за 12-24 часа до инфузии препарата Газива согласно стандартной практике. Все пациенты с наличием риска должны подвергаться тщательному мониторингу во время первых дней лечения, с акцентом на контроль функции почек, уровня калия и мочевой кислоты. Также необходимо соблюдать любые рекомендации в соответствии со стандартной практикой.

Премедикация и профилактика инфузионных реакций (ИР)

Информация о проведении премедикации для снижения риска развития инфузионных реакций приведена в Таблице 1. Премедикация глюкокортикостероидами рекомендована для пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ) и обязательна для пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) при первой инфузии (см. Таблицу 1). Премедикацию при последующих инфузиях и другие виды премедикации следует проводить, как описано ниже.

Учитывая то, что одним из проявлений инфузионных реакций может быть понижение артериального давления, следует рассмотреть возможность приостановки лечения антигипертензивными средствами в течение 12 часов перед каждой инфузией на протяжении инфузии и в течение 1 часа после ее окончания

Таблица 1. Премедикация, которую необходимо провести до инфузии препарата Газива, для снижения риска ИР у пациентов с ХЛЛ и ФЛ (см. раздел 4.4)

День цикла лечения	Пациенты, требующие премедикации	Премедикация	Введение
Цикл 1: День 1 для ХЛЛ и ФЛ	Все пациенты	Кортикостероид внутривенно ^{1, 4} (в обязательном порядке для ХЛЛ, рекомендуется для ФЛ)	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива
		Анальгетик/жаропонижающее средство перорально ²	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива
		Антигистаминный препарат ³	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива
Цикл 1: День 2 только для ХЛЛ	Все пациенты	Кортикостероид внутривенно ¹ (в обязательном порядке)	Введение необходимо завершить не менее чем за 1

8976 - 2020

СОГЛАСОВАНО BY PIL_v.2
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства
 Республики Беларусь

			час до начала инфузии препарата Газива
		Анальгетик/жаропонижающее средство перорально ²	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива
		Антигистаминный препарат ³	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива
Все последующие инфузии для ХЛЛ и ФЛ	Пациенты без ИР при предшествующей инфузии	Анальгетик/жаропонижающее средство перорально ²	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива
	Пациенты с ИР (1 или 2 степени) при предшествующей инфузии	Анальгетик/жаропонижающее средство перорально ² Антигистаминный препарат ³	
	Пациенты с ИР 3 степени при предшествующей инфузии ИЛИ пациенты с числом лимфоцитов $>25 \times 10^9/\text{л}$ перед проведением инфузии	Кортикостероид внутривенно ^{1,4}	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива
		Анальгетик/жаропонижающее средство перорально ² Антигистаминный препарат ³	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива

¹ 100 мг преднизона/преднизолон или 20 мг дексаметазона, или 80 мг метилпреднизолон.

Не следует использовать гидрокортизон по причине отсутствия эффективности в отношении снижения риска ИР.

² Например, 1000 мг ацетаминофена/парацетамола.

³ Например, 50 мг дифенгидрамина.

⁴ Если курс химиотерапии, содержащий кортикостероид вводится, в тот же день, что и препарат Газива, кортикостероид можно вводить в виде перорального препарата, по меньшей мере, за 60 минут до препарата Газива, то в этом случае дополнительный в/в кортикостероид в качестве премедикации не требуется.

Дозы

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) в комбинации с хлорамбуцилом¹

Для пациентов с ХЛЛ рекомендуемая доза препарата Газива отображена в Таблице 2.

Цикл 1

Рекомендуемая доза лекарственного средства Газива в комбинации с хлорамбуцилом составляет 1000 мг, вводится в День 1 и День 2 (или в День 1 непрерывной длительной инфузией), а также в День 8 и День 15 первых 28 дней цикла лечения.

В День 1 и День 2 должны быть заготовлены два инфузионных пакета (100 мг для Дня 1 и 900 мг для Дня 2). Если введение первого пакета не сопровождалось изменениями скорости введения или прерыванием введения лекарственного средства, второй пакет может быть использован в этот же день (нет необходимости в приостановке лечения, повторной премедикации) при условии, что для инфузии выбрано подходящее время, соблюдены надлежащие условия и введение контролируется медицинским персоналом. Если же в процессе введения первых 100 мг скорость введения лекарственного средства была изменена либо имело место прерывание терапии, инфузия второго пакета должна быть назначена на следующий день.

Циклы 2-6

Рекомендуемая доза препарата Газива в комбинации с хлорамбуцилом составляет 1000 мг и вводится в День 1 каждого цикла.

Таблица 2. Доза препарата Газива в течение 6 циклов лечения, каждый продолжительностью в 28 дней для пациентов с ХЛЛ

Цикл	День лечения	Доза Газива
Цикл 1	День 1	100 мг
	День 2 (или продолжать в День 1)	900 мг
	День 8	1000 мг
	День 15	1000 мг
Циклы 2-6	День 1	1000 мг

¹ Хлорамбуцил назначают перорально в дозе 0,5 мг/кг массы тела в 1-й и 15-й дни всех циклов лечения

Продолжительность лечения

Шесть циклов лечения, каждый продолжительностью в 28 дней.

Фолликулярная лимфома

Для пациентов с ФЛ рекомендуемая доза препарата Газива в комбинации с химиотерапией отображена в Таблице 3.

Пациенты с ранее нелеченой фолликулярной лимфомой

Индукционная терапия (в комбинации с химиотерапией²)

Препарат Газива следует назначать с химиотерапией следующим образом:

- 6 циклов по 28 дней в комбинации с бендамустином² или
- 6 циклов по 21 дню в комбинации с циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином, преднизолоном (CHOP), а затем двумя дополнительными циклами только монотерапией препаратом Газива или,
- 8 циклов по 21 дню в комбинации с циклофосфамидом, винкристином и преднизолоном / преднизолоном / метилпреднизолоном (CVP).

Поддерживающая терапия

Пациенты, достигшие полного или частичного ответа на индукционную терапию с помощью препарата Газива в комбинации с химиотерапией (CHOP или CVP, или бендамустин), должны продолжить монотерапию препаратом Газива по 1000 мг в качестве поддерживающей терапии каждые 2 месяца в течение 2 лет или до прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше).

Пациенты с фолликулярной лимфомой, которые не ответили на лечение или у которых развилось прогрессирование заболевания во время лечения или в течение 6 месяцев после завершения лечения ритуксимабом или по схеме, включающей ритуксимаб.

Индукционная терапия (в комбинации с бендамустином²)

Препарат Газива должен быть назначен в течение 6 циклов по 28 дней в комбинации с бендамустином².

Поддерживающая терапия

Пациенты, достигшие полного или частичного ответа на индукционную терапию (начальные 6 циклов) препаратом Газива в комбинации с бендамустином, или имеющие стабильный контроль заболевания, должны продолжать монотерапию препаратом Газива

по 1000 мг в качестве поддерживающей терапии каждые 2 месяца в течение 2 лет или до прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше).

Таблица 3. Фолликулярная лимфома: доза препарата Газива для индукционной терапии с последующей поддерживающей терапией

Цикл	День лечения	Доза препарата Газива
Цикл 1	День 1	1000 мг
	День 8	1000 мг
	День 15	1000 мг
Циклы 2-6 или 2-8	День 1	1000 мг
Поддерживающая терапия	Каждые 2 месяца в течение 2 лет или до прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше)	1000 мг

² Бендамустин вводят внутривенно в 1-й и 2-й дни всех циклов лечения (1-6-й циклы) в дозе 90 мг/м²/день; CNOR и CVP в соответствии со стандартными схемами

Длительность лечения

Индукционная терапия проводится приблизительно 6 месяцев (препарат Газива 6 циклов по 28 дней в комбинации с бендамустином или препарат Газива 8 циклов по 21 дню в комбинации с CNOR или CVP), с последующей поддерживающей терапией каждые 2 месяца в течение 2 лет или до прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше).

Способ применения

Препарат Газива предназначен для внутривенной инфузии. Введение проводится путем отдельной внутривенной инфузии после разведения препарата (см. раздел 6.6). Препарат Газива не должен вводиться внутривенно струйно.

Инструкцию по разведению лекарственного средства Газива перед применением см. в разделе 6.6.

Инструкции по скорости введения препарата указаны в Таблицах 4-6.

Таблица 4. Хронический лимфолейкоз: стандартная скорость введения при отсутствии ИР/реакций гиперчувствительности и рекомендации в случае наличия инфузионных реакций во время предыдущей инфузии

Цикл	День лечения	Скорость введения Скорость инфузии может быть увеличена при условии хорошей переносимости. Для управления ИР, которые возникают во время инфузии, см. раздел «Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями».
Цикл 1	День 1 (100 мг)	25 мг/ч в течение 4 часов. Не увеличивать скорость инфузии.
	День 2 (или продолжение в День 1) (900 мг)	Если во время предыдущей инфузии ИР не возникли, скорость инфузии составляет 50 мг/ч. Скорость введения можно постепенно увеличивать с шагом 50 мг/час каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/час. Если во время предыдущей инфузии возникли ИР начальная скорость инфузии составляет 25 мг/ч. Скорость введения можно постепенно увеличивать с шагом 50 мг/час каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/час.
	День 8 (1000 мг)	Если во время предыдущей инфузии (конечная скорость инфузии ≥ 100 мг/ч) ИР не возникли, начальная скорость инфузии может быть 100 мг/ч и затем постепенно увеличиваться с шагом 100 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.
	День 15 (1000 мг)	
Циклы 2-6	День 1 (1000 мг)	Если во время предыдущей инфузии возникли ИР начальная скорость инфузии составляет 50 мг/ч. Скорость введения можно постепенно увеличивать с шагом 50 мг/час каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/час.

Фолликулярная лимфома (ФЛ)

Препарат Газива® следует вводить со стандартной скоростью инфузии в цикле 1 (см. Таблицу 5). Пациентам, у которых не развились инфузионные реакции (ИР) ≥ 3 степени во время 1-го цикла, препарат Газива® можно вводить в виде короткой (приблизительно 90 минут) инфузии (SDI) начиная со 2-го цикла (см. Таблицу 6).

Таблица 5. Фолликулярная лимфома: стандартные значения скорости инфузии при отсутствии ИР/реакций гиперчувствительности и рекомендации в случае наличия инфузионных реакций во время предыдущей инфузии

Цикл	День лечения	Скорость инфузии Скорость инфузии может быть увеличена при условии хорошей переносимости. Для управления ИР, которые возникают во время инфузии, см. раздел «Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями».
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 возникли, начальная скорость
	День 15	

	(1000 мг)	инфузии может быть 100 мг/ч и затем постепенно увеличиваться с шагом 100 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.
Циклы 2-6 или 2-8	День 1 (1000 мг)	
Поддерживающая терапия	Один раз в два месяца в течение двух лет либо до прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше)	

Если во время предыдущей инфузии возникли ИР 2-й и выше степени тяжести начальная скорость инфузии составляет 50 мг/ч. Скорость введения можно постепенно увеличивать с шагом 50 мг/час каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/час.

Таблица 6 Фолликулярная лимфома: кратковременная скорость инфузии и рекомендации в случае возникновения ИР при предыдущей инфузии

Цикл	День лечения	Скорость инфузии Для управления ИР, которые возникают во время инфузии, см. раздел «Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями».
Циклы 2-6 или 2-8	День 1 (1000 мг)	Если во время цикла 1 не возникло ИР степени ≥ 3 : 100 мг/ч в течение 30 минут, затем 900 мг/ч в течение приблизительно 60 минут.
Поддерживающая терапия	Каждые 2 месяца в течение 2 лет или до прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше)	Если ИР степени 1-2 с сохраняющимися симптомами или ИР степени 3 возникла во время предыдущей инфузии SDI, введите следующую инфузию обинутумаба со стандартной скоростью (см. Таблицу 5).

Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями (все показания)

ИР могут потребовать прерывания, снижения скорости инфузии или прекращения лечения препаратом Газива, как представлено ниже.

- Степень 4 (жизнеугрожающая): инфузия должна быть остановлена и лечение должно быть навсегда прекращено.
- Степень 3 (тяжелая): инфузия должна быть временно приостановлена, необходимо проведение симптоматического лечения. После разрешения симптомов инфузию можно возобновить со скоростью в 2 раза меньше предыдущей (скорости введения препарата до появления ИР) и, при отсутствии у пациента симптомов ИР, скорость введения препарата можно постепенно увеличивать в соответствии с вводимыми дозами (см. Таблицы 4 и 5). Для пациентов с ХЛЛ, получающих инфузию Дня 1 (Цикла 1), разделенную на 2 дня, скорость инфузии может быть снова увеличена до первоначальных 25 мг/час спустя 1 час, однако больше ее увеличивать нельзя. Если у пациента повторно возникают ИР степени 3, инфузия должна быть остановлена и

лечение навсегда прекращено.

- Степень 1-2 (легкая - умеренная): Скорость инфузии следует уменьшить, провести симптоматическое лечение. После разрешения симптомов инфузию можно продолжить и, при отсутствии симптомов ИР, скорость введения препарата можно постепенно увеличить в соответствии с используемыми дозами (см. Таблицы 4 и 5). Для пациентов с ХЛЛ, получающих инфузию Дня 1 (Цикла 1), разделенную на 2 дня, скорость инфузии может быть снова увеличена до первоначальных 25 мг/час спустя 1 час, однако больше ее увеличивать нельзя.

Устранение ИР, возникающих во время SDI

- Степень 4 (опасно для жизни): Инфузия должна быть остановлена, а терапия должна быть окончательно прекращена.
- Степень 3 (тяжелая): Инфузию необходимо временно прекратить и лечить симптомы. После устранения симптомов инфузия может быть возобновлена не более чем наполовину от предыдущей скорости (скорость, использовавшаяся во время возникновения ИР) и не выше 400 мг/ч. Если у пациента возникает вторая ИР 3-й степени после возобновления инфузии, инфузия должна быть остановлена, а терапия должна быть окончательно прекращена. Если пациент может перенести инфузию без дальнейших ИР 3-й степени, следующую инфузию следует проводить со скоростью, не превышающей стандартную скорость.
- Степень 1-2 (от легкой до умеренной): Необходимо снизить скорость инфузии и устранить симптомы. Инфузию можно продолжать после исчезновения симптомов, и, если у пациента нет симптомов ИР, увеличение скорости инфузии можно возобновить с приращениями и интервалами, соответствующими терапевтической дозе (см. Таблицы 5-6).

Инструкции по разведению

Препарат Газива должен быть подготовлен к введению работником здравоохранения с использованием асептической техники.

Не встраивайте флакон. Используйте стерильные иглу и шприц при подготовке препарата Газива®.

Для ХЛЛ в Циклах 2-6 и для всех циклов ФЛ

Извлечь 40 мл концентрата из флакона и развести в поливинилхлоридном (ПВХ) или не-ПВХ полиолефиновом инфузионном пакете, содержащем раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%) для инъекций.

Только для ХЛЛ – Цикл 1

Чтобы обозначить разницу между двумя инфузионными пакетами для начальной дозы 1000 мг, рекомендуется использовать пакеты разных размеров, чтобы различать дозу 100 мг для Дня 1 Цикла 1 и дозу 900 мг для Дня 1 Цикла 1 (продолжающегося) или Дня 2. Чтобы приготовить 2 инфузионных пакета, следует извлечь 40 мл концентрата из флакона и развести 4 мл в 100 мл ПВХ или не-ПВХ полиолефиновом инфузионном пакете, а оставшиеся 36 мл в 250 мл ПВХ или не-ПВХ полиолефиновом инфузионном пакете, содержащем раствор хлорида натрия 9 мг/мл (0.9%) для инъекций. Целесообразно пометить каждый инфузионный пакет.

Вводимая доза препарата Газива	Требуемое количество концентрата Газива	Размер ПВХ и не-ПВХ полиолефинового
-----------------------------------	--	--

		инфузионного пакета
100 мг	4 мл	100 мл
900 мг	36 мл	250 мл
1000 мг	40 мл	250 мл

Не наблюдалось несовместимости между препаратом Газива в концентрациях от 0.4 мг/мл до 20 мг/мл после его разведения раствором хлорида натрия 9 мг/мл (0.9%) для инъекций, и:

- ПВХ, полиэтиленовым (ПЭ), полипропиленовым и полиолефиновым пакетом
- ПВХ, полиуретановыми (ПУР) или ПЭ инфузионными системами
- дополнительными встроенными фильтрами с поверхностью, контактирующей с продуктом из полиэфирсульфона (ПЭС), трехходовым краном для инфузионной системы из поликарбоната (ПК) и катетерами из полиэфируретана (ПЭУ).

Не используйте другие лекарственные средства для разведения, такие как раствор глюкозы (5%).

Для смешивания раствора пакет необходимо аккуратно перевернуть, избегая чрезмерного количества пены. Разведенный раствор нельзя трясти или замораживать.

До введения парентеральные медицинские препараты должны быть осмотрены на наличие твердых частиц или обесцвечивание.

После разведения химическая и физическая стабильность была продемонстрирована в растворе хлорида натрия 9 мг/мл (0.9%) для инъекций с концентрацией от 0.4 мг/мл до 20 мг/мл на протяжении 24 часов при температуре 2-8°C с последующей температурой ≤30°C на протяжении 48 часов (включая время инфузии).

С микробиологической точки зрения, разведенный раствор для инфузий подлежит немедленному введению. Если препарат не введен немедленно, хранение разведенного раствора препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2-8°C, если разведение не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

Утилизация

Если внутривенная инфузия не может быть завершена за один день, оставшийся раствор следует утилизировать.