

სამედიცინო გამოყენების ინსტრუქცია

გაზივა®

ობინუტუზუმაბი

1. აღწერილობა

1.1 წამლის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი

ანტინეოპლაზიური პრეპარატი, მონოკლონური ანტისხეული.

ათქ კლასიფიკაციის კოდი: L01XC15

1.2 გამოშვების ფორმა

კონცენტრატი საინფუზიო ხსნარის დასამზადებლად

1.3 მიღების გზა

ინტრავენური ინფუზია

1.4 სტერილობა/რადიაქტიული მდგომარეობა

სტერილური პროდუქტი

1.5 თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ინგრედიენტი: ობინუტუზუმაბი

გაზივა არის გამჭვირვალე, უფეროდან ოდნავ მოყავისფრომდე ფერის მქონე სითხე, რომელიც მოთავსებულია 1000 მგ ერთეული დოზის სახით სტერილურ, კონსერვანტების არშემცველ, არაპიროგენულ 50 მლ-იან შუშის ფლაკონში, რომელიც შეიცავს 40 მლ თხევად კონცენტრატს (25 მგ/მლ).

შემავსებლები: L-ჰისტიდინი/ L-ჰისტიდინის ჰიდროქლორიდი, ტრეჰალოზი, პოლოქსამერი 188, და საინექციო წყალი.

2. კლინიკური მახასიათებლები

2.1 თერაპიული ჩვენებები

გაზივა ქლორამბუცილთან კომბინაციაში განკუთვნილია მანამდე არანამკურნალევი ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის (ქლლ/CLL) მქონე პაციენტების სამკურნალოდ.

2.2 დოზირება და მიღების წესი

ზოგადი

გაზივას შეცვლა ნებისმიერი სხვა ბიოლოგიური პრეპარატით დაუშვებელია მკურნალი ექიმის თანხმობის გარეშე.

გაზივას შეყვანა უნდა მოხდეს ინტრავენური კათეტერის საშუალებით სამედიცინო დაწესებულებაში, სადაც დაუყოვნებლად მისაწვდომია სრული სარეანიმაციო აღჭურვილობა, და გამოცდილი ექიმის ახლო მეთვალყურეობის პირობებში.

გაზივას შეყვანა არ უნდა მოხდეს ინტრავენური ნაკადის სახით ან ბოლუსურად. საბაზისო საინფუზიო ხსნარად გამოყენებული უნდა იქნას ნატრიუმის ქლორიდის 0.9%-იანი, იზოტონური ხსნარი. (იხ. 4.2 გამოყენების, შენახვისა და განადგურების სპეციალური ინსტრუქციები).

სიმსივნის ლიზისის სინდრომის (TLS) პროფილაქტიკა

იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ მოცირკულირე ლიმფოციტების დიდი რაოდენობა (> 25 x 10⁹/ლ), სიმსივნის ლიზისის სინდრომის პროფილაქტიკისათვის, მკურნალობის დაწყებამდე 12-24 საათით ადრე რეკომენდებულია ადექვატური ჰიდრატაცია და ურიკოსტატიური პრეპარატების (მაგ. ალოპურინოლის) მიღება.

პრემედიკაცია ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების (IRR) პრევენციისათვის

ცხრილი 1. პრემედიკაცია, რომელიც უნდა ჩატარდეს ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების პრევენციისათვის.

მკურნალობის ციკლი მკურნალობის დღე	პაციენტები, რომლებიც საჭიროებენ პრემედიკაციას	პრემედიკაცია	შეყვანის წესი
ციკლი 1: დღე 1	ყველა პაციენტი	ინტრავენური კორტიკოსტეროიდი ¹	დასრულდეს გაზივას ინფუზიის დაწყებამდე 1 საათით ადრე მაინც
		პერორალური ანალგეტიკი/ანტიპირეტიკი ²	გაზივას ინფუზიის დაწყებამდე 30 წუთით ადრე მაინც
		ანტიჰისტამინური პრეპარატი ³	
		ინტრავენური კორტიკოსტეროიდი ¹	დასრულდეს გაზივას ინფუზიის დაწყებამდე 1 საათით ადრე

ციკლი 1: დღე 2	ყველა პაციენტი		მაინც
		პერორალური ანალგეტიკი/ანტიპირეტიკი ²	გაზივას ინფუზიის დაწყებამდე 30 წუთით ადრე მაინც
		ანტიჰისტამინური პრეპარატი ³	
ციკლი 1: დღე 8, დღე 15	პაციენტები მე-3 ხარისხის ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციით წინა ინფუზიისას ან პაციენტები, რომელთა ლიმფოციტების რიცხვია >25 x 10 ⁹ /ლ მომდევნო მკურნალობის წინ	ინტრავენური კორტიკოსტეროიდი ¹	ინფუზიის დაწყებამდე 1 საათით ადრე მაინც
	ყველა პაციენტი	პერორალური ანალგეტიკი/ანტიპირეტიკი ²	გაზივას ინფუზიის დაწყებამდე 30 წუთით ადრე მაინც
ციკლი 2-6: დღე 1	პაციენტები ხარისხის ან მეტი ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციით	¹ ანტიჰისტამინური პრეპარატი ³	

¹100 მგ პრედნიზონი/პრედნიზოლონი ან 20 მგ დექსამეტაზონი ან 80 მგ მეთილპრედნიზოლონი. ჰიდროკორტიზონის გამოყენება არ არის მიზანშეწონილი, რადგან იგი IRR ხარისხის შემცირებისათვის არაეფექტური აღმოჩნდა.

² მაგ. 1000 მგ აცეტამინოფენი/პარაცეტამოლი

³ მაგ. 50 მგ დიფენჰიდრამინი

გაზივას დოზირების წესი ქლორამბუცილთან კომბინაციაში *

გაზივას რეკომენდებული დოზაა 1000 მგ მკურნალობის პირველი 28 დღიანი ციკლის 1-2 დღეს, მე-8 დღეს და მე-15 დღეს. მომდევნო მკურნალობის ციკლების (ციკლები 2-6) 1000 მგ

შეყვანილი უნდა იქნას ყოველი ამ ციკლის მხოლოდ პირველ დღეს, როგორც ეს ნაჩვენებია ცხრილში 2.

ცხრილი 2. გაზივას შესაყვანი დოზა მკურნალობის 6 ციკლის დროს, რომელთაგან თითოეული ციკლი 28 დღიანია.

მკურნალობის ციკლის დღე		გაზივას დოზა	ინფუზიის სიჩქარე (თუ წინა ინფუზიების დროს არ ყოფილა ინფუზიასთან დაკავშირებული/ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები)†
ციკლი 1	დღე 1	100 მგ	100 მგ შეიყვანეთ 25 მგ/სთ სიჩქარით 4 საათის მანძილზე. არ გაზარდოთ ინფუზიის სიჩქარე.
	დღე 2	900 მგ	900 მგ შეიყვანეთ 50 მგ/სთ. ინფუზიის სიჩქარე შეიძლება გაზარდოთ 50 მგ/სთ-ით ყოველ 30 წუთში, მაქსიმალური სიჩქარე არ უნდა აღემატებოდეს 400 მგ/სთ.
	დღე 8	1000 მგ	ინფუზია შეიძლება დაიწყოს სიჩქარით 100 მგ/სთ და ყოველ 30 წუთში გაიზარდოს 100 მგ/სთ-იანი ინკრემენტით; მაქსიმალური სიჩქარე არ უნდა აღემატებოდეს 400მგ/სთ-ს.
	დღე 15	1000 მგ	
ციკლი 2-6	დღე 1	1000 მგ	

* ქლორამბუცილის დოზირების შესახებ ინფორმაცია. იხ. 3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები [3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები] -ში.

† ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების აღმოცენების შემთხვევაში, შეცვალეთ ინფუზია ისე, როგორც ეს ნაჩვენებია ცხრილში 3 და ნაწილში 2.4.1 ზოგადი (2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები), ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები.

ცხრილი 3 ინფუზიის სიჩქარის მოდიფიცირების სახელმძღვანელო ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების აღმოცენების შემთხვევაში

(იხ. 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები]), ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები).

ხარისხი 4 (სიცოცხლისათვის საფრთხის შემცველი)	გააჩერეთ ინფუზია და შეწყვიტეთ მკურნალობა.
---	---

<p>ხარისხი 3 (მძიმე)</p>	<p>დროებით შეწყვეტეთ ინფუზია და უმკურნალოთ სიმპტომებს.</p> <p>სიმპტომების ალაგების შემდეგ განაახლეთ ინფუზია სიჩქარით, რომელიც მანამდე არსებული სიჩქარის ნახევარს არ აღემატება (იმ სიჩქარისა, რომელიც აღინიშნებოდა როდესაც გამოვლინდა ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია). თუ პაციენტს აღარ აღენიშნება ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციის არანაირი სიმპტომი, შესაძლოა ინფუზიის სიჩქარის გაზრდა ისეთი ნამატით და ინტერვალებით, როგორც მოცემული სამკურნალო დოზისათვისაა რეკომენდებული (იხ. ცხრილი 2).</p>
<p>ხარისხი 1-2 (მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის)</p>	<p>შეამცირეთ ინფუზიის სიჩქარე და უმკურნალოთ სიმპტომებს.</p> <p>სიმპტომების ალაგების შემდეგ განაახლეთ ინფუზია და თუ პაციენტს აღარ აღენიშნება ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციის არანაირი სიმპტომი, შესაძლოა ინფუზიის სიჩქარის გაზრდა ისეთი ნამატით და ინტერვალებით, როგორც მოცემული სამკურნალო დოზისათვისაა რეკომენდებული (იხ. ცხრილი 2).</p>

მკურნალობის ხანგრძლივობა

მკურნალობის ექვსი ციკლი, ყოველი მათგანი 28 დღიანი ხანგრძლივობის.

დოზის დაგვიანება ან გამოტოვება

თუ მოხდა გაზივას დაგეგმილი დოზის გამოტოვება, მისი მიღება უნდა მოხდეს რაც შეიძლება სწრაფად; არ დაელოდოთ შემდეგ დაგეგმილ დოზას. სამკურნალო დოზებს შორის ინტერვალი (მაგ. 28 დღე) გაზივასთვის, უნდა იყოს დაცული.

დოზის ცვლილებები მკურნალობის განმავლობაში

გაზივას დოზის შემცირება არ არის რეკომენდებული.

გვერდითი მოვლენების (ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების ჩათვლით) მართვის რეკომენდაციები იხილეთ ზევით, ცხრილში 3 და თავში 2.4 *გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*.

2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები

ბავშვები

გაზივას უსაფრთხოება და ეფექტურობა 18 წელზე უმცროსი ასაკის ბავშვებში დადგენილი არ არის.

ხანდაზმულები

ხანდაზმული პაციენტებისათვის დოზის განსაკუთრებული ცვლილება საჭირო არ არის (იხ. 2.5.4 გერიატრიული/ხანდაზმულებში გამოყენება [2.5 გამოყენება განსაკუთრებულ პოპულაციებში]).

თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება

პაციენტებში თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებით დოზის სპეციალური ცვლილება საჭირო არ არის (კრეატინინის კლირენსი (CrCl) >30 მლ/წთ). გაზივა არ ყოფილა შესწავლილი პაციენტებში, რომელთა CrCl \leq 30 მლ/წთ (იხ 2.5.5 თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება [2.5 გამოყენება განსაკუთრებულ პოპულაციებში]).

ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

გაზივას უსაფრთხოება და ეფექტურობა პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებით დადგენილი არ არის.

2.3 უკუჩვენებები

გაზივა უკუჩვენებია პაციენტებისათვის, რომელთაც აქვთ ცნობილი მომატებული მგრძობელობა (IgE-განპირობებული) ობინუტუზუმაბის ან მისი რომელიმე შემავსებლის მიმართ.

2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

ბიოლოგიური სამედიცინო პროდუქტის მიკვლევადობის გასაუმჯობესებლად, სამკურნალოდ გამოყენებული პროდუქტის სავაჭრო დასახელება გასაგებად უნდა იყოს დაფიქსირებული პაციენტის სამედიცინო დოკუმენტაციაში (ისტორიაში).

2.4.1 ზოგადი

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები (IRR)

ყველაზე ხშირი წამლის გვერდითი მოვლენა პაციენტებში, რომლებიც იღებენ გაზივას იყო ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები, რომლებიც ჩნდებოდა ძირითადად პირველი ინფუზიის დროს. პაციენტებში, რომლებმაც ჩაიტარეს მკურნალობის 1 ციკლი გადანაწილებული 2 დღეზე, როგორც ეს აღწერილია ნაწილში 2.2 დოზირება და მიღების წესი, აღინიშნებოდა ტენდენცია ყველა ხარისხის და 3-4 ხარისხის ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების შემცირებისაკენ. ინფუზიასთან დაკავშირებული სიმპტომების სიხშირე და სიმძიმე მნიშვნელოვნად შემცირდა მომდევნო ინფუზიების დროს და პაციენტთა უმეტესობას გაზივას მეორე და მომდევნო მიღებისას IRRs არარ აღენიშნებოდათ (იხ 2.6 გვერდითი მოვლენები).

პაციენტთა უმრავლესობაში ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები იყო მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის და მათი მართვა შესაძლებელი იყო პირველი ინფუზიის სიჩქარის შენელებით ან მისი დროებითი შეჩერებით. მიუხედავად ამისა, აღწერილი იქნა ასევე მძიმე და სიცოცხლისათვის უშუალო საფრთხის შემცველი IRRs, რომლებიც საჭიროებდნენ სიმპტომურ მკურნალობას. ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები შეიძლება კლინიკურად განურჩეველი იყოს IgE-განპირობებული ალერგიული რეაქციებისაგან (მაგ. ანაფილაქსიისაგან). პაციენტები სიმსივნის, როგორც დაავადების, მაღალი ტვირთით

(როგორცაა პერიფერიულ სისხლში ლიმფოციტების მაღალი რიცხვი [$> 25 \times 10^9/\text{ლ}$]) შესაძლოა იყენენ მძიმე ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ. იხ. 2.2 დოზირება და მიღების წესი ინფორმაცია პროფილაქტიკაზე.

თუ პაციენტს არენიშნება ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები, ინფუზია უნდა წარიმართოს რეაქციის ხარისხის შესაბამისად.

მე-4 ხარისხის ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების შემთხვევაში, ინფუზია უნდა გაჩერდეს და სამუდამოდ შეწყდეს. მე-3 ხარისხის ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების შემთხვევაში, ინფუზია დროებით უნდა შეჩერდეს და შესატყვისი მედიკამენტებით მოხდეს სიმპტომების მკურნალობა. ორველი და მე-2 ხარისხის დროს, ინფუზია უნდა შენეიდეს და მოხდეს სიმპტომების სათანადოდ მკურნალობა. სიმპტომების გაქრობის შემდეგ ინფუზია უნდა განახლდეს (მე-4 ხარისხის ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების შემთხვევების გარდა) მანამდე არსებული სიჩქარის არა უმეტეს ნახევარი სიჩქარით. თუ პაციენტს არ უვითარდება იგივე სიმძიმის იგივე გვერდითი მოვლენა, ინფუზიის სიჩქარის ზრდა შეიძლება ისეთივე ინკრემენტებით და ინტერვალებით, როგორც მოცემული სამკურნალო დოზისთვისაა შესაფერისი. თუ მანამდე არსებული ინფუზიის სიჩქარე პაციენტს კარგად ვერ გადაჰქონდა, უნდა გამოიყენოთ ინსტრუქციები 1 ციკლის 1 და მე-2 დღისათვის (იხ. ცხრილი 3. თავში 2.2. დოზირება და მიღების წესი).

პაციენტებმა გაზივას მიღება არ უნდა განაგრძონ, თუ მათ აღენიშნებათ:

- მწვავე, სიცოცხლისათვის სახიფათო სუნთქვის დარღვევის სიმპტომები
- მე-4 ხარისხის (ანუ სიცოცხლისათვის საშიში) ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები ან,
- მეორედ აქვთ მე-3 ხარისხის (გახანგრძლივებული/განმეორებითი) ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები (პირველი ინფუზიის განახლებისას, ან მომდევნო ინფუზიისას).

პაციენტები, რომლებსაც აქვთ გულის ან ფილტვის რაიმე პათოლოგია, ინფუზიის დროს და ინფუზიის შემდგომ პერიოდში მკაცრი დაკვირვების ქვეშ უნდა იყვნენ. გაზივას ინტრავენური ინფუზიის დროს შესაძლოა განვითარდეს ჰიპოტენზია. ამიტომ, თუ პაციენტი იღებს ანტიჰიპერტენზიულ მკურნალობას, იგი უნდა შეწყდეს გაზივას ინფუზიამდე 12 საათით ადრე, მთელი ინფუზიის განმავლობაში და ინფუზიის შემდგომი 1 საათის განმავლობაში.

იმ პაციენტების შემთხვევაში, რომლებსაც ჰიპერტენზიული კრიზისი განვითარების მაღალი რისკი აქვთ, უნდა შეფასდეს ანტიჰიპერტენზიული მედიკამენტის შეწყვეტასთან დაკავშირებული რისკები და სარგებელი.

მომატებული მგრძობელობის (ჰიპერმგრძობელობის) რეაქციები და ანაფილაქსია

ჰიპერმგრძობელობა შესაძლოა ძნელი გასარჩევი იყოს ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციებისაგან; თუმცა ანაფილაქსიის შემთხვევები აღწერილია იმ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ გაზივით. თუ ინფუზიის განმავლობაში განვითარდა ჰიპერმგრძობელობის მსგავსი სიმპტომები (სიმპტომები ტიპურად ჩნდება თუ პაციენტს ადრე უკვე მიღებული ჰქონდა გაზივა, პირველი ინფუზიისას ძალიან იშვიათად ვლინდება), ინფუზია უნდა გაჩერდეს და მკურნალობა სამუდამოდ შეწყდეს. იმ პაციენტებს, რომლებსაც ცნობილია, რომ

აქვთ IgE-განპირობებული ჰიპერმგრძობელობა გაზივას მიმართ, ამ პრეპარატით მკურნალობა არ უნდა ჩატარდეთ (იხ. 2.3. უკუჩვენებები).

სიმსივნის ლიზისის სინდრომი (TLS)

გაზივას მიღების დროს აღწერილია სიმსივნის ლიზისის სინდრომი. იმ პაციენტებს, რომლებიც არიან სიმსივნის ლიზისის სინდრომის განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ [მაგ. პაციენტები სიმსივნის, როგორც დაავადების, მაღალი ტვირთით ან პეფიდერიულ სისხლში ლიმფოციტების მაღალი რიცხვით ($> 25 \times 10^9/\text{ლ}$)] უნდა ჩატარდეთ ურიკოსტატიკური პრეპარატებით სიმსივნის ლიზისის ადექვატური პროფილაქტიკა (მაგ. ალოპურინოლით) და ჰიდრატაცია. ჰიდრატაცია უნდა დაიწყოს 12-24 საათით ადრე გაზივას ინფუზიამდე ისე, როგორც ეს აღწერილია თავში 2.2. დოზირება და მიღების წესი. სიმსივნის ლიზისის სინდრომის მკურნალობისათვის მოახდინეთ ელექტროლიტური დარღვევების და სითხის ბალანსის კორექცია და გამოიყენეთ დამხმარე მკურნალობა, თუ ნაჩვენებია, დიალიზის ჩათვლითაც.

ნეიტროპენია

მე-3-4 ხარისხის ნეიტროპენია, ფებრილური ნეიტროპენიის ჩათვლით აღწერილი იქნა გაზივითი მკურნალობის დროს. პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებათ მე-3-4 ხარისხის ნეიტროპენია უნდა იყვნენ მკაცრი მეთვალყურეობის ქვეშ და უნდა უტარდებოდეთ რეგულარული ლაბორატორიული გამოკვლევა მანამ, სანამ არ მოხდება ნეიტროფილების ნორმალიზება. თუ აუცილებელია მკურნალობა, იგი უნდა ჩატარდეს ლოკალური გაიდლაინების თანახმად და შესაძლოა ნაჩვენები იყოს გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორების მიღება. თანდართული ინფექციის ნებისმიერი ნიშანი სათანადოდ უნდა იყოს ნამკურნალევი. მოგვიანებით დაწყებული მე-3-4 ხარისხის ნეიტროპენიის (გაჩნდა მკურნალობის დასრულებიდან 28 დღის შემდეგ) და გახანგრძლივებული მე-3-4 ხარისხის ნეიტროპენიის შემთხვევები (გრძელდება 28 დღეზე მეტი დროის მანძილზე მას შემდეგ, რაც მკურნალობა დასრულდა/შეწყდა) ასევე იყო აღწერილი.

თრომბოციტოპენია

მე-3-4 ხარისხის თრომბოციტოპენია, მწვავე მე-3-4 ხარისხის თრომბოციტოპენიის ჩათვლით, ასევე აღინიშნებოდა გაზივითი მკურნალობის ფონზე. პაციენტები, რომლებსაც აქვთ მე-3-4 ხარისხის თრომბოციტოპენია მკაცრი დაკვირვების ქვეშ უნდა იყვნენ და უნდა ჩატარდეთ რეგულარული ლაბორატორიული გამოკვლევა თრომბოციტების რაოდენობის მოწესრიგებამდე. სისხლის პროდუქტების გადასხმა (როგორცაა თრომბოციტული მასის გადასხმა) სამედიცინო დაწესებულების პრაქტიკის შესაბამისად მკურნალი ექიმის გადაწყვეტილების თანახმად უნდა მოხდეს.

მკურნალობამდე არსებული გულის პრობლემების გაუარესება

გულის დაავადების მქონე პაციენტებში გაზივითი მკურნალობის ფონზე აღწერილი იქნა არითმიები, როგორცაა წინაგულთა თრთოლვა და ტაქიარითმია, სტენოკარდია, მწვავე კორონარული სინდრომი, მიოკარდიუმის ინფარქტი და გულის უკმარისობა (იხ. 2.6 არასასურველი ეფექტები). ეს მოვლენები შესაძლოა განვითარდეს როგორც ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების გამოვლინება და იყოს ფატალური. ამიტომ, პაციენტები, რომლებსაც აქვთ გულის დაავადების ანამნეზი, მკაცრი დაკვირვების ქვეშ უნდა იყვნენ. ამასთანავე, სითხეების გადასხმა (ჰიდრატაცია) ამ პაციენტებისათვის უნდა მოხდეს ფრთხილად, რათა არ განვითარდეს მათი სითხით გადატვირთვა.

ინფექციები

გაზივას მიღება არ შეიძლება თუ პაციენტს აქვს აქტიური ინფექციური პროცესი. იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ მორეციდივე ან ქრონიკული ინფექციის ანამნეზი, გაზივას გამოყენებისას საჭიროა სიფრთხილე. სერიოზული ბაქტერიული, სოკოვანი, ახალი ან რეაქტივირებული ვირუსით გამოწვეული ინფექცია შეიძლება გაზივითი მკურნალობის დროს ან მკურნალობის დასრულების შემდეგ აღმოცენდეს.

B ჰეპატიტის რეაქტივაცია

ანტი-CD20 მკურნალობის ფონზე არსებობს B ჰეპატიტის რეაქტივაციის საფრთხე. ამიტომ, ყოველთვის, გაზივითი მკურნალობის დაწყებამდე, ინსტიტუციური გაიდლაინების შესაბამისად, უნდა ჩატარდეს სკრინინგი B ჰეპატიტის ვირუსზე (HBV). აქტიური B ჰეპატიტის მქონე პაციენტის მკურნალობა გაზივითი არ შეიძლება. პაციენტები, რომლებსაც დადებითი სეროლოგიური სინჯები აქვთ, მკურნალობის დაწყებამდე უნდა იყვნენ მიმართული ჰეპატოლოგთან ან გასტროენტეროლოგთან და მათი მდგომარეობის მონიტორინგი და მართვა უნდა მოხდეს ღვიძლის შესწავლის ევროპული ასოციაციის (European Association of the Study of the Liver) გაიდლაინის შესაბამისად, ჰეპატიტის რეაქტივაციის პრევენციისათვის.

პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია (PML)

პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათიის შემთხვევები აღწერილია პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებოდათ მკურნალობა ანტი-CD20 ანტისხეულებით, მათ შორის გაზივითი (იხ. 2.6 არასასურველი ეფექტები). პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათიის დიაგნოზი უნდა ვივარაუდოთ ყველა შემთხვევაში, როდესაც პაციენტს აღმოაჩნდება ახალი ნევროლოგიური გამოვლინებები. პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათიის სიმპტომები არასპეციფიურია და შესაძლოა იყოს სხვადასხვაგვარი იმის მიხედვით, თავის ტვინის რომელი ნაწილია დაზიანებული. ხშირია მოტორული სიმპტომები კორტიკოსპინალური გზების დაზიანების ნიშნებით (მაგ. კუნთების სისუსტე, დამბლა, სენსორული დარღვევები), მგრძობელობის მოშლა, ნათხემის დაზიანების ნიშნები და მხედველობის ველის დეფექტები. შესაძლოა გაჩნდეს ზოგიერთი ნიშანი/სიმპტომი, რომლებიც ითვლება „ქერქული“ დაზიანების მაჩვენებლად (მაგ. აფაზია ან მხედველობით-სივრცობრივი დარღვევები). პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათიის დროს საჭიროა ნევროლოგის კონსულტაცია, თავის ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია და ლუმბალური პუნქცია (თავ-ზურგ ტვინის გამოკვლევა JC ვირუსის დნმ-ზე). შესაძლოა ასევე საჭირო იყოს სხვა გამოკვლევების ჩატარება. გაზივითი მკურნალობა უნდა შეჩერდეს პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათიაზე ეჭვის დროს და სამუდამოდ უნდა შეწყდეს, თუ პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია დადასტურდა. ასევე სასურველია ყველანაირი თანხლები ქიმიოთერაპიის ან იმუნოსუპრესიული მკურნალობის შემცირება ან შეწყვეტა. პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათიის გამოკვლევისა და მკურნალობისათვის პაციენტი უნდა გაიგზავნოს ნევროლოგთან.

იმუნოზაცია

ცოცხალი ან დასუსტებული ვირუსული ვაქცინებით იმუნოზაციის უსაფრთხოება გაზივითი მკურნალობის შემდეგ შესწავლილი არ ყოფილა. ამიტომ, ცოცხალი ვირუსების ვაქცინით

ვაქცინაცია არ არის რეკომენდებული მკურნალობის განმავლობაში და მანამ, სანამ არ მოხდება B-უჯრედების აღდგენა.

2.4.2 ავტომობილის მართვა და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობა

კვლევები იმის შესაფასებლად, თუ როგორ მოქმედებს გაზივთ ავტომობილის მართვისა და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობის უნარზე, არ ჩატარებულა. იმ პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები, უნდა ვურჩიოთ არ მართონ ავტომობილი და მანქანა-დანადგარები მანამ, სანამ სიმპტომები არ გაუვლით.

2.4.3 ლაბორატორიული გამოკვლევები

იხ. 2.4.1 ზოგადი (2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

2.4.4 ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

კვლევები სხვა წამლებთან ურთიერთქმედების შესაფასებლად არ ჩატარებულა. გაზივასთან პარალელურად მიღებულ სამედიცინო პროდუქტთან ურთიერთქმედების რისკი არ არის გამორიცხული.

2.5 გამოყენება განსაკუთრებულ პოპულაციებში

2.5.1 ორსულობა

გაზივას გამოყენებას უნდა ვერიდოთ ორსულობის დროს გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც დედისათვის პოტენციური სარგებლობა მეტია, ვიდრე პოტენციური რისკი ნაყოფისათვის. შვილოსნობის უნარის მქონე ქალებმა გაზივას მიღებისას და მკურნალობის დასრულებიდან 12 თვის მანძილზე უნდა გამოიყენონ კონტრაცეფციის ეფექტური საშუალებები (იხ. 3.2.4 გამოყოფა [3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები]).

ორსული ქალების მონაწილეობით კვლევები არ ჩატარებულა. მაკაკებში ჩატარებულმა რეპროდუქციულმა კვლევამ არ გამოავლინა ტერატოგენული ეფექტები. თუმცა, ორსული მაკაკების მკურნალობამ გესტაციის პერიოდში გამოიწვია ჩვილებში B-ლიმფოციტების სრული გაქრობა. ახალშობილებში B უჯრედების რიცხვი და იმუნოგენური ფუნქციის აღდგენა მოხდა დაბადებიდან 6 თვეში (იხ. 3.3.4 ტერატოგენობა [3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება]).

2.5.2 მეძუბური დედები

იმის გამო, რომ ადამიანის IgG გადადის ადამიანის რძეში, ხოლო აბსორბციისა და ბავშვისათვის ვნების პოტენციალი უცნობია, ქალებს უნდა ვურჩიოთ გაზივითი მკურნალობისას და მკურნალობის ბოლო დოზის მიღებიდან 12 თვის მანძილზე შეწყვიტონ ბავშვის ძუძუთი კვება (იხ. 3.2.4 გამოყოფა [3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები]). ცხოველურ მოდელებში გაზივას რძეში ექსკრეცია დადასტურებული იქნა (იხ. 3.3.4 ტერატოგენობა [3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება]).

2.5.3 გამოყენება ბავშვებში

18 წლამდე ასაკის ბავშვებში გაზივას უსაფრთხოება და ეფექტურობა დადგენილი არ არის.

2.5.4 გამოყენება გრიატრიაში/ხანდაზმულებში

საბაზისო კვლევებში 45% (240 პაციენტიდან 109) პაციენტებისა, რომლებიც მკურნალობდნენ გაზივითი იყვნენ 75 წლის ან უფრო მეტი ასაკის (საშუალო ასაკი იყო 74 წელი). ამ პაციენტებს ქონდათ უფრო მეტი სერიოზული გვერდითი მოვლენა და ასევე სიკვდილის გამომწვევი გვერდითი მოვლენა, ვიდრე 75 წელზე ახალგაზრდა პაციენტებს. მსგავსი მაჩვენებლები დაფიქსირდა კომპარატორის ჯგუფში. ≥ 75 წლის და 75 წელზე ახალგაზრდა პაციენტებში პრეპარატის ეფექტურობაში მნიშვნელოვანი სხვაობა არ დაფიქსირებულა (იხ 3.1.2 ეფექტურობა/კლინიკური კვლევები [3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები]).

2.5.5 თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება

საბაზისო კვლევაში იმ პაციენტთა 29% (240-დან 69), რომლებიც იღებდნენ გაზივას, ქონდათ საშუალო სიმძიმის თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება (კრეატინინის კლირენსი < 50 მლ/წთ). ამ პაციენტებს ქონდათ უფრო მეტი სერიოზული გვერდითი მოვლენა და სიკვდილის გამომწვევი გვერდითი მოვლენა, ვიდრე მათ, ვისაც კრეატინინის კლირენსი ქონდათ ≥ 50 მლ/წთ. მსგავსი მაჩვენებლები დაფიქსირდა კომპარატორის ჯგუფში (იხ.2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები [2.2 დოზირება და მიღების წესი] და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციფიურ პოპულაციებში [3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები]).

2.5.6 ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებით გაზივას უსაფრთხოება და ეფექტურობა დადგენილი არ არის.

2.6 გვერდითი მოვლენები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

ამ ნაწილში აღწერილი წამლისმიერი გვერდითი მოვლენები იდენტიფიცირებული იყო მკურნალობისა და დაკვირვების პერიოდში საბაზისო კლინიკურ კვლევაში.

კვლევაში BO21004/CLL11 ხდებოდა შედარება პაციენტებისა, რომლებიც გაზივას და ქლორამბუცილის კომბინაციას იღებდნენ, იმ პაციენტებთან, რომლებიც მხოლოდ ქლორამბუცილით მკურნალობდნენ. იმ პაციენტთა შორის, რომლებიც გაზივას და ქლორამბუცილის კომბინაციას იღებდნენ 81%-მა მიიღო მკურნალობის ყველა, 6-ვე ციკლი, ხოლო ქლორამბუცილის ჯგუფში ყველა 6 ციკლი ჩაუტარდა 67%-ს.

ცხრილში 4 წარმოდგენილია ის გვერდითი მოვლენები, რომლებიც უფრო ხშირად აღინიშნებოდა (სხვაობა $\geq 2\%$) გაზივა+ქლორამბუცილი ჯგუფში, მხოლოდ ქლორამბუცილის ჯგუფთან შედარებით.

ცხრილი 4. შეჯამება გვერდითი მოვლენებისა, რომლებიც უფრო ხშირად აღინიშნებოდა (სხვაობა $\geq 2\%$) გაზივა+ქლორამბუცილი ჯგუფში, მხოლოდ ქლორამბუცილის ჯგუფთან შედარებით.

გვერდითი მოვლენა /	ყველა ხარისხი	% ხარისხი 3-5 ⁺ %
-----------------------	---------------	------------------------------

(MedDRA) ორგანოთა სისტემა				
	ქლორამბუცილი n=116	გაზივა + ქლორამბუცილი n=240	ქლორამბუცილი n=116	გაზივა + ქლორამბუცილი n=240
ტრავმატიზაცია, მოწამვლა და პროცედურული გართულებები				
ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები	NA	68.8	N/A	21.3
დარღვევები სისხლისა და ლიმფური სისტემის მხრივ				
ნეიტროპენია	18.1	40.0	15.5	34.2
თრომბოციტოპენია	6.9	15.0	3.4	10.8
ლეიკოპენია	0	6.7	0	5.4
ინფექციები და ინფესტაციები				
საშარდე გზების ინფექცია	2.6	4.6	<1	1.3
პირის ღრუს ჰერპესი	<1	3.3	0	0
რინიტი	<1	2.1	0	0
ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის რეაქციები				
ცხელება	6.9	10.4	0	<1
სუნთქვითი, გულმკერდის და შუასაყრის დარღვევები				
ხველა	6.9	9.6	<1	0
მეტაბოლური და ნუტრიციული დარღვევები				
სიმსივნის ლიზისის სინდრომი	<1	4.2	0	1.7
ჰიპერურიკემია	0	3.3	0	<1
საყრდენმამოძრავებ ელი სისტემის და შემაერთებელი ქსოვილის				

დარღვევები				
ართრალოგია	2.6	4.6	<1	<1
ზურგის ტკივილი	<1	4.6	0	<1
ძვლოვანი ან კუნთოვანი ხასიათის გულმკერდის ტკივილი	0 2.	1	0	<1
გამოკვლევები				
სისხლის თეთრი უჯრედების რაოდენობის შემცირება	<1	2.1	0	2.1
ნეიტროფიების რაოდენობის შემცირება	0	2.1	0	2.1
წონის მომატება	0	2.1	0	0
კუჭ-ნაწლავის სისტემის დარღვევები				
ფაღარათი	11.2	10.4	<1	2.5
კანისა და კანქვეშა ქსოვილის დარღვევები				
ალოპეცია	0	2.1	0	0

* ყველა ხარისხი ან ხარისხი 3-5

† სამკურნალო ჯგუფებს შორის არ აღნიშნულა მე-5 ხარისხის გვერდითი რეაქციების სიხშირეში $\geq 2\%$ სხვაობით

დამატებითი ინფორმაცია ზოგიერთ წამლისმიერ გვერდით მოვლენაზე:

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები: ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების აღმოცენების სიხშირე (IRR) (ტერმინი, რომელიც სპეციალურად იქნა შემოღებული მკვლევარების მიერ) იყო 69% პირველი ინფუზიისას (პაციენტთა 21%-ს აღნიშნა მე-3-4 ხარისხის ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები, პაციენტების 8%-ს განუვითარდა მოვლენა, რომლის გამო მოხდა მკურნალობის შეწყვეტა). პაციენტებში, რომელთა პირველი ციკლის 1 დღის დოზის მიღების გადანაწილება ორ დღეზე მოხდა, როგორც ეს აღწერილია თავში 2.2 დოზირება და მიღების წესი, აღნიშნა ყველა ხარისხის და მე-3-4 ხარისხის ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების სიხშირის შემცირება. ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების სიხშირე მნიშველოვნად შემცირდა მომდევნო ინფუზიებისას. არცერთი მე-3-4 ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები, არ დაფიქსირებულა პირველი ციკლის 1 და 2 დღის შემდეგ. ინფუზიასთან დაკავშირებული ყველაზე ხშირი სიმპტომები იყო: გულისრევა, შემცივნება, ჰიპოტენზია, ცხელება, ღებინება, ქოშინი, წამოხურება, ჰიპერტენზია, თავის ტკივილი, ტაქიკარდია და ფაღარათი.

სუნთქვითი და კარდიალური სიმპტომები, როგორცაა ბრონქოსპაზმი, ხახის და ყელის გაღიზიანება, მსტვენავი სუნთქვა, ხორხის შეშუპება და წინაგულთა ციმციმი ასევე იქნა აღწერილი (იხ. თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

ნეიტროპენია და ინფექციები: ნეიტროპენიის სიხშირე იყო 40% გაზივას ჯგუფში და 18% მხოლოდ ქლორამბუცილის ჯგუფში, ხოლო სერიოზული გვერდითი მოვლენების სიხშირე იყო 1% და 0%, შესაბამისად. ნეიტროპენია სპონტანურად ან გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორის გამოყენებით უკუგანვითარდა. გაზივას ჯგუფში ნეიტროპენიის უფრო მაღალი დონე არ კორელირებდა ინფექციის უფრო მაღალ სიხშირესთან [38% გაზივას ჯგუფში და 40% მხოლოდ ქლორამბუცილის ჯგუფში (სერიოზული მოვლენები აღინიშნა 10%-ში და 14%-ში, შესაბამისად, ხოლო ფატალური მოვლენები დაფიქსირდა 0 და 4%-ში, შესაბამისად)]. გახანგრძლივებული ნეიტროპენიის შემთხვევები (2% გაზივას ჯგუფში და 10% ქლორამბუცილის ჯგუფში) ასევე იქნა დაფიქსირებული (იხ. 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

თრომბოციტოპენია: თრომბოციტოპენიის ინსიდენსი იყო 15% გაზივას ჯგუფში და 15% მხოლოდ ქლორამბუცილის ჯგუფში, სერიოზული მოვლენების შესაბამისი განაწილებით <1% და 0%. ფატალური მოვლენები არ ყოფილა. გაზივას ჯგუფში პაციენტთა 5%-ს განუვითარდა მწვავე თრომბოციტოპენია (გაჩნდა გაზივას ინფუზიიდან 24 საათის განმავლობაში) (იხ. თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

დამატებითი ინფორმაცია უსაფრთხოების შესახებ კლინიკური კვლევების გამოცდილების მიხედვით.

პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათია: პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათიის შემთხვევები აღწერილი იქნა პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ქიმიოთერაპიით ან ანტი-CD20 ანტისხეულებით; ზოგიერთ შემთხვევაში ეს მოხდა ბოლო მკურნალობიდან რამოდენიმე თვის ან წლის შემდეგ. დღემდე პროგრესირებადი მულტიფოკალური ლეიკოენცეფალოპათიის მხოლოდ ერთი შემთხვევა აღწერილი პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ გაზივას არაჰოჯკინის ლიმფომის გამო (იხ. თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

გულის არსებული დაავადებების გაუარესება: გაზივათი ნამკურნალევ პაციენტებში აღწერილია ფატალური კარდიალური მოვლენები (იხ. თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

2.6.1.1 ლაბორატორიული მაჩვენებლების დარღვევა

იხილეთ ზემოთ, დამატებითი ინფორმაცია ზოგიერთ წამლისმიერ გვერდით რეაქციაზე, ნეიტროპენია და თრომბოციტოპენია.

2.7 დოზის გადაჭარბება

ადამიანების მონაწილებით ჩატარებული კლინიკური კვლევების შედეგად არ არსებობს დოზის გადაჭარბების შესახებ გამოცდილება. გაზივას კლინიკურ კვლევებში პაციენტების მიერ მიღებული დოზები ვარიირებდა 50 მგ-დან 2000 მგ-მდე ერთ ინფუზიაზე. ამ კვლევებში დაფიქსირებული გვერდითი მოვლენების სიხშირე და ინტენსივობა დოზადამოკიდებული არ იყო.

დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში ინფუზია დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს ან შენელდეს და პაციენტი უნდა მოექცეს მკაცრი დაკვირვების ქვეშ. საჭიროა სისხლის სურათის

რეგულარული მონიტორინგი ინფექციის მომატებული რისკის გათვალისწინებით, მანამ, სანამ პაციენტს B-უჯრედების ნაკლებობა აღენიშნება.

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები

3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

გაზივა არის რეკომბინანტული მონოკლონური ჰუმანიზებული და გლიკონჟინერული IgG1 იზოტიპის CD20 ანტისხეულის ტიპი II. იგი სპეციფურად მოქმედებს ტრანსმემბრანული CD20 ანტიგენის უჯრედგარე მარყუჟზე არაავთვისებიანი და ათვისებიანი პრე-B და ზრდასრულ B-ლიმფოციტების ზედაპირზე. იგი არ მოქმედებს ჰემოპოეტურ ღეროვან უჯრედებზე, პრო-B უჯრედებზე, ნორმალურ პლაზმურ უჯრედებსა და სხვა ნორმალურ ქსოვილებზე. გაზივას Fc ნაწილის გლიკონჟინერებამ განაპირობა, არაგლიკონჟინერულ ანტისხეულებთან შედარებით, უფრო მეტი აფინურობა FcγRIII რეცეპტორებისადმი იმუნურ ეფექტორულ უჯრედებზე, როგორებიცაა ნატურალური კილერი (NK) უჯრედები, მაკროფაგები და მონოციტები. არაკლინიკურ კვლევებში გაზივამ გამოიწვია უჯრედების უშუალო სიკვდილი, ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიურობა (ADCC) და ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ფაგოციტოზი (ADCP) FcγRIII-პოზიტიური იმუნური ეფექტორული უჯრედების ჩართვის გზით. ამასთანავე, გაზივა განაპირობებს დაბალი დონის კომპლემენტ-დამოკიდებულ ციტოტოქსიურობას (CDC). ცხოველურ მოდელებში, გაზივა იწვევს ძლიერ B-უჯრედულ გამოფიტვას და ავლენს სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტს. ტიპი I CD20 ანტისხეულებთან შედარებით გაზივა, ტიპი II ანტისხეული, ხასიათდება გაძლიერებული უშუალო უჯრედული სიკვდილით და კომპლემენტ-დამოკიდებულ ციტოტოქსიურობის თანხლებული შემცირებით. არაგლიკონჟინერული CD20 ანტისხეულებისაგან განსხვავებით, გაზივა ხასიათდება გაძლიერებული ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ტოქსიურობით (ADCC), რაც გლიკონჟინერიის შედეგია. ეს განაპირობებს B-უჯრედების უკიდურეს გაღარიბებას ცხოველურ მოდელებში და სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტურობას. საბაზისო კლინიკურ კვლევაში BO21004/CLL11, 91% (44-დან 40) გაზივათი ნამკურნალევ, გამოკვლევისათვის მისაწვდომ პაციენტს, აღენიშნებოდა B-უჯრედების სიღარიბე (განისაზღვრა როგორც CD19+ B-უჯრედების რიცხვი $< 0.07 \times 10^9/\text{ლ}$) მკურნალობის პერიოდის ბოლოსათვის და რჩებოდა ასე შემდგომი დაკვირვების 6 თვის მანძილზე. B-უჯრედების აღდგენა დაფიქსირდა დაკვირვების 12-18 თვეში არაპროგრესირებადი დაავადების მქონე პაციენტთა 33%-ში (40-დან 13 პაციენტში), ხოლო პროგრესირებადი დაავადების მქონე პაციენტთა 13%-ში (40-დან 5 პაციენტი).

3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები

ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია

III ფაზის, საერთაშორისო, მულტიცენტრული, ღია-ეტეკტიანი, რანდომიზებული, ორეტაპიანი, სამ ჯგუფიანი კვლევა BO21004/CLL11 ჩატარებული იქნა პაციენტებში მანამდე

არანამკურნალევი ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიით და თანმხლები დაავადებებით. კვლევაში ერთმანეთთან შედარდა გაზივა და ქლორამბუცილით მკურნალობა რიტუქსიმაბითა და ქლორამბუცილით ერთობლივ მკურნალობასთან ან მხოლოდ ქლორამბუცილის გამოყენებასთან.

1 ეტაპის საბოლოო შედეგების ანალიზი, რომელიც ადარებდა ერთმანეთს გაზივა დაქლორამბუცილის კომბინაციას მხოლოდ ქლორამბუცილთან, მოყვანილია ცხრილში 6. 1 ეტაპის საბოლოო ანალიზის დროისათვის, ჩატარდა პროტოკოლით დაგეგმილი შედარებითი ანალიზი გაზივა +ქლორამბუცილისა და რიტუქსიმაბი+ქლორამბუცილისა, რამაც საშუალება მისცა კვლევას გადასულიყო მე-2 ეტაპზე. მეორე ეტაპის შედეგები გამოქვეყნებული იქნება მომავალში. კვლევაში ჩართვამდე, პაციენტებს უნდა ქონოდათ დოკუმენტირებული CD20+ CLL, და ერთი ან ორივე მაჩვენებელი თანმხლები სამედიცინო მდგომარეობებისა: კომორბიდულობის ინდექსი [საერთო კუმულაციური დაავადების ხარისხის სკალა (CIRS)] 6-ზე მეტი ან თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება, რაც განისაზღვრებოდა როგორც CrCl <70 მლ/წთ.

1 ეტაპზე, 356 პაციენტი იყო რანდომიზებული (2:1) გაზივა + ქლორამბუცილის ან მხოლოდ ქლორამბუცილის მისაღებად. პაციენტთა უმრავლესობას გაზივა ეძლეოდა ინტრავენურად საწყისი დოზით 1000 მგ, რომლის შეყვანა ხდებოდა მკურნალობის პირველი ციკლის 1, მე-8 და მე-15 დღეს.

პაციენტებში ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების შესამცირებლად, შეტანილი იქნა ცვლილება და 45 პაციენტში გაზივას პირველი დოზა გადანაწილდა 1 (100 მგ) და მე-2 (900მგ) დღეებზე [იხ. 2.2 დოზირება და მიღების წესი]. მკურნალობის ყოველ მომდევნო ციკლზე (ციკლები 2-6), პაციენტები იღებდნენ 1000 მგ გაზივას მხოლოდ პირველ დღეს. ქლორამბუცილი ეძლეოდა დოზით 0.5 მგ/კგ სხეულის წონაზე პერორალურად, მკურნალობის ყველა ციკლის (1-დან მე-6- მდე) პირველ და მე-15 დღეზე .

დემოგრაფიული მონაცემები და საბაზისო მახასიათებლები სამკურნალო ჯგუფებს შორის კარგად იყო დაბალანსებული. ჩართული პაციენტების უმრავლესობა იყო კავკასიური რასის (95%) მამაკაცი (60%). საშუალო ასაკი იყო 73 წელი, ხოლო 42% იყო 75 წელზე მეტი ასაკის. პირველი ვიზიტისას პაციენტთა 22%-ს აღენიშნებოდა ბინეტის სტადია A (Binet Satge A) 42%-ს ქონდა ბინეტის სტადია B (Binet Satge B), ხოლო 36%-ს ბინეტის სტადია C ((Binet Satge C). კომორბიდობის საშუალო ინდექსი იყო 8 და ჩართული პაციენტების 76%-ს კომორბიდობის ინდექსი ქონდა 6-ზე მეტი. საშუალო განსაზღვრული კრეატინინის კლირენსი იყო 61 მლ/წთ და ყველა პაციენტის 65%-ს ქონდა კრეატინინის კლირენსი <70 მლ/წთ.

ცხრილი 5. CIRS ინდექსი და კრეატინინის კლირენსი საბაზისო ვიზიტზე (ITT)

	ქლორამბუცილი n=118 (%)	გაზივა + ქლორამბუცილი n=238 (%)	ჯამურად n=356 (%)
CIRS და კრეატინინის კლირენსის კატეგორიები			
CIRS > 6 მხოლოდ	39	28	31
CIRS > 6 და CrCl <70	39	47	45

CrCl<70 მხოლოდ	21	24	23
არცერთი	<1	<1	<1

ყველაზე ხსირი თანმხლები სამედიცინო მდგომარეობა (სულ მცირე 30% ან მეტი) MedDRA-ს ორგანოთა სისტემების კლასიფიკაციის მიხედვით იყო: სისხლძარღვოვანი დარღვევები 77%; გულის პრობლემები 48%; გასტროინტესტინური დარღვევები 44%; მეტაბოლური და ნუტრიციული დარღვევები 42%; თირკმლის და შარდვის დარღვევები 37%, და ჩონჩხის, კუნთოვანი და შემაერთებელქსოვილოვანი დარღვევები 31%. მეორადი ეფექტურობის საკვანძო საბოლოო წერტილები იყო: მკურნალობის დასასრულის პასუხის დონე, მოლეკულური რემისია მკურნალობის ბოლოსთვის (დაავადების მინიმალური რეზიდუალური სტატუსი) და სიმპტომების გაჩენამდე გასული დრო (უსიმპტომო გადარჩენადობა, ახალი ანტილეიკემიური მურნალობა). საერთო გადარჩენადობაზე დაკვირვება გრძელდება, მაგრამ ჯერ დასკვნების გამოსატანად არასაკმარისია.

ცხრილი 6. ეფექტურობის შეჯამება BO21004 (CLL11) კვლევის საფუძველზე (დაკვირვების საშუალო დრო 14.2 თვე)

	ქლორამბუცილი n=118	გაზივა + ქლორამბუცილი n=238
მკვლევარის შეფასებული PFS (PFS-INV)*		
რიხვი (%) პაციენტებისა ახალი სიმპტომით	71 (60.2%)	52 (21.8%)
PFS საშუალო ხანგრძლივობა (თვეები)	10.9	23.0
HR (95% CI)	0.14 [0.09; 0.21]	
p-ინდექსი (ხანგრძლივობის საზომი ტესტი, სტრატეფიცირებული ¹⁾)	<0.0001	
IRC-შეფასებული PFS (PFS-IRC)*		
რიხვი (%) პაციენტებისა ახალი სიმპტომით	66 (55.9%)	52 (21.8%)
PFS საშუალო ხანგრძლივობა (თვეები)	11.1	23.0
HR (95% CI)	0.16 [0.11; 0.24]	
p-ინდექსი (ხანგრძლივობის საზომი ტესტი, სტრატეფიცირებული ¹⁾)	<0.0001	
მკურნალობის დასასრულის პასუხის დონე		
ანალიზში ჩართული	106	212

პაციენტების რაოდენობა		
მოპასუხეები (%)	32 (30.2%)	160 (75.5%)
არამოპასუხეები (%)	74 (69.8%)	52 (24.5%)
სხვაობა პასუხის დონეებში (95% CI)	45.28 [34.3; 56.3]	
p-ინდექსი (Chi-square test)	<0.0001	
სრულად მოპასუხეების რაოდენობა [†] (%)	0 (0.0%)	47 (22.2%)
მოლეკულური რემისია მკურნალობის დასასრულს[§]		
ანალიზში ჩართული პაციენტების რაოდენობა	80	142
MRD უარყოფითი [¶] (%)	0 (0%)	28 (19.7%)
MRD დადებითი [¶] (%)	80 (100%)	114 (80.3%)
სხვაობა MRD ხარისხებში (95% CI)	19.72 [12.5; 26.9]	
უსიმპტომო გადარჩენადობა		
სიმპტომების მქონე პაციენტების რაოდენობა (%)	79 (66.9%)	64 (26.9%)
საშუალო დრო სიმპტომის გაჩენამდე (თვეები)	10.6	23.0
HR (95% CI)	0.18 [0.13; 0.26]	
p- ინდექსი (ხანგრძლივობის საზომი ტესტი, სტრატეფიცირებული [†])	<0.0001	
დრო ახალ ანტილეიკემიურ მკურნალობამდე		
სიმპტომების მქონე პაციენტების რაოდენობა (%)	41 (34.7%)	29 (12.2%)
სიმპტომის საშუალო ხანგრძლივობა (თვეები)	14.8	-
HR (95% CI)	0.26 [0.16; 0.42]	
p-ინდექსი (ხანგრძლივობის საზომი ტესტი, სტრატეფიცირებული [†])	<0.0001	

PFS: პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობა; HR (hazard ratio): შანსის შეფარდება; CI (confidence intervals): სარწმუნოების ინტერვალი, MRD: მინიმალური რეზიდუალური დაავადება

* განისაზღვრა, როგორც დრო რანდომიზაციიდან პროგრესირების პირველ გამოვლინებამდე ან გარდაცვალებამდე ნებისმიერი მიზეზით, მკვლევარის აზრის თანახმად.

[†] საბაზისო ვიზიტზე სტრატეფიცირებულია Binet -ის სტადის მიხედვით

[‡] მოიცავს 11 პაციენტს გაზივა-ქლორამბუცილის ჯგუფში სრული პასუხითა და ძვლის ტვინის არასრული აღდგენით.

[§] სისხლისა და ძვლის ტვინის კომბინაცია

[¶] MRD უარყოფითი, რაც განისაზღვრა როგორც 0.0001-ზე ნაკლები პასუხი

ႁ მოიცავს MRD-დადებით პაციენტებს და პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნათ პროგრესირება, ან გარდაიცვალნენ მკურნალობის დასრულებამდე.

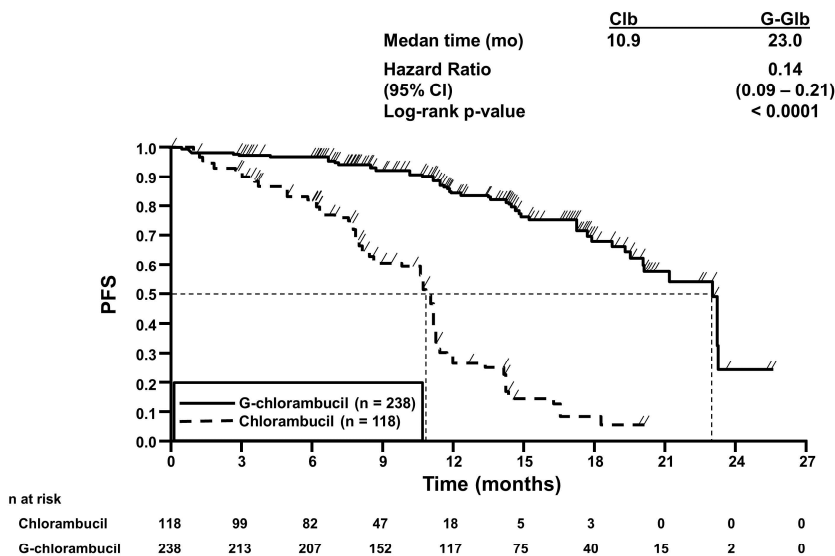
PFS ქვეჯგუფის ანალიზის შედეგები (როგორცაა სქესი, ასაკი Binet-ის სტადია, კრეატინინის კლირენსი, CIRS ინდექსი, ბეტა 2-მიკროგლობულინი, IGVH სტატუსი, ქრომოსომული დარღვევები, ლიმფოციტების რაოდენობა საბაზისო ეტაპზე) იყო ისეთივე, როგორც საერთო, მკურნალობისათვის შესაფერის პოპულაციაში. დაავადების პროგრესირების ან სიკვდილის რისკი იყო უფრო დაბალი გაზივა + ქლორამბუცილის ჯგუფში ვიდრე მხოლოდ ქლორამბუცილის ჯგუფში. შანსის შეფარდება ვარირებდა 0.03-დან 0.42-მდე.

პაციენტების აზრი გამოსავალზე

ცხოვრების ხარისხის კითხვარებში QLQC30 და QLQ-CLL-16, რომლებსაც პაციენტები ავსებდნენ მკურნალობის პერიოდში, არ დაფიქსირდა მნიშვნელოვანი სხვაობა არცერთ მაჩვენებელში. მონაცემები დაკვირვების პერიოდის შესახებ, განსაკუთრებით მხოლოდ ქლორამბუცილის ჯგუფისათვის, მწირია. მიუხედავად ამისა, დღესდღეობით დაკვირვების პერიოდში არ გამოვლენილა შესამჩნევი განსხვავება ცხოვრების ხარისხის თვალსაზრისით.

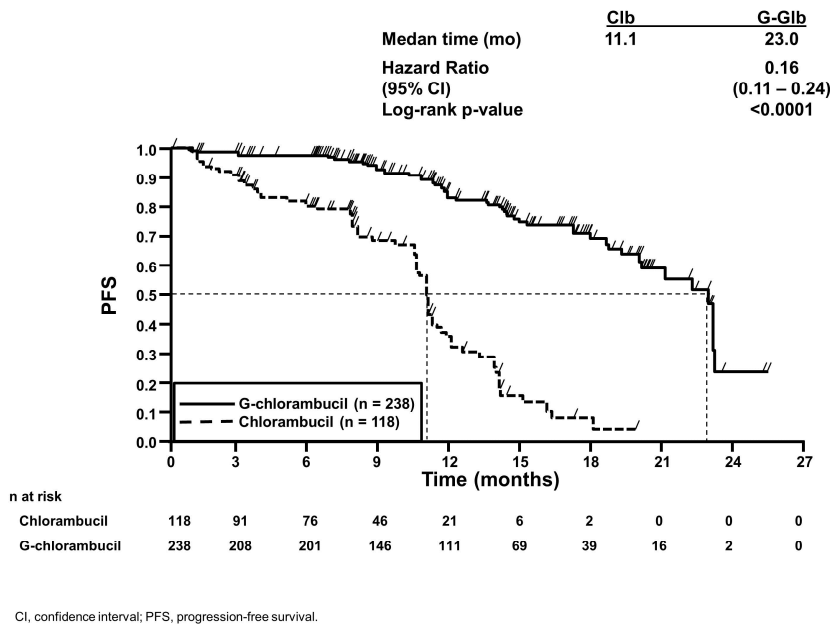
ჯანმრთელობის მდგომარეობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხის შეფასება, რაც ავლენდა დადლილობას მკურნალობის პერიოდში, არ აჩვენებს სტატისტიკურ სხვაობას. ეს ნიშნავს, რომ გაზივას დამატება ქლორამბუცილზე არ იწვევს პაციენტებში დადლილობის მომატებას.

სურათი 1. კაპლან-მაიერის მრუდი მკვლევარის მიერ შეფასებული პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის.



CI, confidence interval; PFS, progression-free survival.

სურათი 2. კაპლან-მაიერის მრუდი IRC-შეფასებული პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის.



მიიჩნევა, რომ კაპლან-მაიერის მაჩვენებელი არ არის სარწმუნო იმ დროის ფარგლებს გარეთ, როდესაც რისკის ქვეშ მყოფი პაციენტების რიცხვი მეტად დაბალია (შეთავაზებული იქნა დროის ზღვარი, როდესაც პაციენტთა 10-20%-ია რისკის ქვეშ). ამიტომ, კაპლან-მაიერის მარჯვენა ნაწილზე დამყარებული დასკვნები სიფრთხილით უნდა იქნას აღქმული. მხოლოდ ქლორამბუცილის ჯგუფთან შედარებით, გაზივან+ქლორამბუცილის საშუალო PFS ვერ იქნა სარწმუნოდ განსაზღვრული, მედიანას მიღწევის დროისათვის რისკის ქვეშ მყოფი პაციენტების მცირე რიცხვის (<20%) გამო.

3.1.3 იმუნოგენურობა

BO21004/CLL11 საბაზისო კვლევაში მონაწილე პაციენტები, სხვადასხვა დროს რამოდენიმეჯერ ფასდებოდნენ გაზივანს მიმართ ანტითერაპიული ანტისხეულების (ATA) არსებობაზე. გაზივანთი ნამკურნალე პაციენტებში რანდომიზაციის ეტაპზე შეფასებული 64-დან 7 -ს და ჩართვის ეტაპზე შეფასებული 6-დან 2 პაციენტს ჰქონდათ დადებითი პასუხი ანტისხეულებზე დაკვირვების მე-12 თვისთვის. ამ პაციენტებიდან არცერთს არ ქონია ანტითერაპიული ანტისხეულების არსებობასთან დაკავშირებული არც ანაფილაქსიური და არც ჰიპერსენსიტიურობის რეაქციები. ასევე არ ყოფილა გავლენა კლინიკურ პასუხზე. იმუნოგენურობის შეფასების შედეგები მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული სხვადასხვა ფაქტორებზე, მათ შორის გამოყენებული სატესტო სისტემების სპეციფიურობასა და სენსიტიურობაზე, მეთოდოლოგიაზე, ტესტის მგრძობელობაზე მოცირკულირე გაზივანს რაოდენობის მიმართ, ნიმუშების შენახვის პირობებზე, ნიმუშების შეგროვების დროზე, თანმხლებ მედიკამენტებზე და არსებულ დაავადებაზე. ამის გამო, გაზივანს მიმართ ანტისხეულების გამომუშავების სიხშირის შედარება სხვა პროდუქტების მიმართ ანტისხეულების გამომუშავების სიხშირეზე შესაძლოა იყოს მცდარი დასკვნების წყარო.

3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

შემუშავებული იქნა პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური მოდელი რათა მოხდეს გაანალიზება ფარმაკოკინეტიკური მონაცემებისა I, II და III ფაზის კვლევებში 590 არაპოჯკინის ლიმფომის და ქრონიკული ლიმფოლეიკოზის მქონე პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ გაზივას.

3.2.1 შეწოვა

გაზივას შეყვანა ხდება ინტრავენურად და ამიტომ მცნება „შეწოვა“ არასათანადოა ამ შემთხვევისათვის. პრეპარატის სხვა გზით მიღების კლინიკური კვლევები არ ჩატარებულა. პოპულაციური მოდელის თანახმად, მე-6 ციკლის 1 დღის ინფუზიის შემდეგ ქლლ-ს მქონე პაციენტებში, C_{max} მაჩვენებელი იყო 510.6 მკგ/მლ, ხოლო $AUC_{(0-t)}$ მაჩვენებელი იყო 10,113მკგ•დ/მლ.

3.2.2 განაწილება

ინტრავენური შეყვანის შემდეგ, განაწილების მოცულობა ცენტრალურ ნაწილში (2.77ლ) უახლოვდება შრატში მოცულობას, რაც ნიშნავს, რომ განაწილება მკაცრად შემოიფარგლება პლაზმითა და ინტერსტიციული სითხით.

3.2.3 მეტაბოლიზმი

გაზივას მეტაბოლიზმი უშუალოდ შესწავლილი არ არის. ანტისხეულები უპირატესად კატაბოლიზმით ალაგდება.

3.2.4 გამოყოფა

მე-6 ციკლზე ქლლ-ს მქონე პაციენტებში გაზივას კლირენსია დაახლოებით 0.085 ლ/დღეში, გამოყოფის $t_{1/2}$ -ის დაახლოებით 30.4 დღე. გაზივას ელიმინაცია (გამოყოფა) დროზე დამოკიდებული მოდელის თანახმად მიმდინარეობს და შეიცავს ორ პარალელურ გზას: ლინეარული კლირენსის გზა და არალინეარული კლირენსის გზა, რომლებიც ცვალებადობენ დროში. მკურნალობის დაწყებისას არალინეარული დროში მერყევი კლირენსის გზა დომინირებს და, თითქმის მთლიანად, თავის თავზე იღებს კლირენსის ფუნქციას. მკურნალობის გაგრძელებისას ამ გზის წვლილი მცირდება და დომინირებას იწყებს ლინეარული კლირენსის გზა. ეს საგულისხმოა სამიზნე წამლის დისპოზიციისათვის (TMDD), სადაც CD20 უჯრედების საწყისი სიუხვე იწვევს გაზივას სწრაფ ხარჯვას. მიუხედავად ამისა, როდესაც CD20 უჯრედების უმრავლესობა გაზივას დაუკავშირდება, TMDD გავლენა ფარმაკოკინეტიკაზე მცირდება.

3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში

პოპულაციურმა ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ პაციენტთა შორის ვარიაბელობის ერთერთი მნიშვნელოვანი მიზეზია სქესი. მამაკაცებში 23%-ით მეტია სტაბილური კონცენტრაციის კლირენსი და 18%-ით მეტია განაწილების მოცულობა (V). მიუხედავად ამისა, პოპულაციური ანალიზის შედეგებმა აჩვენა, რომ ექსპოზიციის განსხვავება არ არის მნიშვნელოვანი (გამოთვლილი საშუალო AUC და C_{max} შეადგენს 11,256 მკგ•დ/მლ და 578.8 მკგ/მლ ქალებში და 8,064 მკგ•სთ/მლ და 431.3 მკგ/მლ მამაკაცებში,

შესაბამისად, მე-6 ციკლზე), რაც ნიშნავს, რომ სქესის მიხედვით დოზირების მორგება საჭირო არ არის.

ხანდაზმული პაციენტები

გაზივას პოპულაციურმა ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ასაკი გაზივას ფარმაკოკინეტიკაზე გავლენას არ ახდენს. არ დაფიქსირებულა მნიშვნელოვანი სხვაობა გაზივას ფარმაკოკინეტიკაში <65 წლის პაციენტებს (n=265), 65-75 წლის პაციენტებს (n=197) და >75 წლის პაციენტებს (n=128) შორის.

პედიატრიული პაციენტები

გაზივას ფარმაკოკინეტიკის შესაფასებელი კვლევები ბავშვებში არ ჩატარებულა.

თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება

გაზივას პოპულაციურმა ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ კრეატინინის კლირენსი გაზივას ფარმაკოკინეტიკაზე გავლენას არ ახდენს. გაზივას ფარმაკოკინეტიკა პაციენტებში მსუბუქი (კრეატინინის კლირენსი 50-89 მლ/წთ, n=306) ან საშუალო სიმძიმის (კრეატინინის კლირენსი 30-49 მლ/წთ, n=72) თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებით ისეთივე იყო, როგორც პაციენტებში თირკმლის ნორმალური ფუნქციით (კრეატინინის კლირენსი ≥ 90 მლ/წთ, n=207). მონაცემები ფარმაკოკინეტიკის შესახებ პაციენტებში თირკმლის ფუნქციის მძიმე დაქვეითებით (კრეატინინის კლირენსი 15-29 მლ/წთ) მწირია (n=5), ამიტომ დოზირების შესახებ რაიმე რეკომენდაციის გაკეთება შეუძლებელია.

ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებით ფორმალური ფარმაკოკინეტიკური კვლევა არ ჩატარებულა, ასევე არ არსებობს ამ საკითხზე პოპულაციური მონაცემები.

3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

3.3.1 კანცეროგენობა

გაზივას კანცეროგენული პოტენციალის დასადგენად კანცეროგენობის კვლევები არ ჩატარებულა.

3.3.2 მუტაგენობა

გაზივას მუტაგენური პოტენციალის დასადგენად კვლევები არ ჩატარებულა.

3.3.3 ფერტილობის დაქვეითება

ცხოველებში სპეციალური კვლევები გაზივას ფერტილობაზე გავლენის დასადგენად არ ჩატარებულა. განმეორებითი დოზირების ტოქსიურობის კვლევებში მდედრ და მამრ მაკაკებში რეპროდუქციულ სისტემის მხრივ გვერდითი მოვლენები არ დაფიქსირებულა.

3.3.4 ტერატოგენობა

პრე- და პოსტნატალურ განვითარებაზე (ePPND) ტოქსიური გავლენის კვლევები ჩატარდა ორსულ მკვებებზე. ორსული ცხოველები იღებდნენ ყოველკვირეულად გაზივას ინტრავენურ დოზას [საშუალო AUC_{0-168h} სტაბილური კონცენტრაციისას (პოსტკოიტალური პერიოდის 139-ე დღე) იყო 125,000 და 250,000 (მკგ·სთ)/მლ 25 და 50 მგ/კგ-ზე, შესაბამისად; საშუალო C_{max} იყო 1,220 და 2,470 მკგ/მლ 25 და 50 მგ/კგ-ზე, შესაბამისად] გესტაციის პერიოდში (ორგანოგენეზის პერიოდი; პოსტკოიტალური მე-20 დღიდან მშობიარობამდე) ახალშობილებს არ აღენიშნებოდათ არანაირი ტერატოგენული ეფექტი, თუმცა B-უჯრედები იყო სრულად გამქრალი დაბადებიდან 28-ე დღეს. ეს ნიშნავს, რომ გაზივას აქვს უნარი გადალახოს ჰემატო-პლაცენტარული ბარიერი. დაბადებიდან 28-ე დღეს ახალშობილთა შრატში კონცენტრაცია შეესაბამებოდა დედის შრატში არსებულ კონცენტრაციას, მაშინ როდესაც იმავე დღეს კონცენტრაცია რძეში იყო ძალიან დაბალი (0.5%-ზე ნაკლები შესაბამისი დედის შრატის დონისა), რაც ნიშნავს, რომ ჩვილებზე გაზივას ზემოქმედება მოხდა მათი მუცლად ყოფნის დროს. B-უჯრედების რაოდენობა დაუბრუნდა ნორმას და იმუნოლოგიური ფუნქციები აღსდგა დაბადებიდან 6 თვის მანძილზე.

3.3.5 სხვა

მკვებებზე ჩატარებულ 26 კვირიან კვლევაში აღინიშნა ჰიპერსენსიტიურობის რეაქციები, რაც ჩაითვალა მკვებებში ჰუმანიზებული ანტისხეულის უცხო სხეულად აღქმის შედეგად [C_{max} და AUC_{0-168h} სტაბილური კონცენტრაციისას (დღე 176) ყოველკვირეული მიღების შემდეგ 5, 25, და 50 მგ/კგ დოზის, იყო 377, 1,530, და 2,920 მკგ/მლ და 39,800, 183,000, და 344,000 (მკგ·სთ)/მლ, შესაბამისად]. დაფიქსირებული იქნა მწვავე ანაფილაქსიური და ანაფილაქსიოიდური რეაქციები და სისტემური ანთეზებისა და ინფილტრატების პრევალენსის მომატება, რაც იმუნური კომპლექსებით განპირობებული ჰიპერსენსიტიურობის რეაქციებისთვის არის დამახასიათებელი. მათ შორის იყო არტერიიტი/პერიარტერიიტი, გლომერულონეფრიტი და სეროზული/ადვენტიციური ანთეზა. ამ რეაქციებმა გამოიწვია კვლევის დაუგეგმავი შეწყვეტა 6/36 ცხოველში, რომლებიც იღებდნენ გაზივას დოზირებისა და აღდგენის ფაზებში; ეს ცვლილებები იყო ნაწილობრივ შექცევადი. ადამიანებში თირკმლის მიმართ გაზივას ტოქსიურობა არ გამოვლენილა.

4. ფარმაცევტული ნაწილი

4.1 შენახვა

ფლაკონები

შეინახეთ მაცივარში 2°C-8°C ტემპერატურაზე.

ამ მედიკამენტის გამოყენება არ შეიძლება კოლოფზე მითითებული ვარგისიანობის ვადის თარიღის (EXP) გასვლის შემდეგ.

ფლაკონი შეინახეთ კოლოფში სინათლისაგან დაცვის მიზნით.

არ გაყინოთ. არ შეანჯღრიოთ.

აღნიშნული პროდუქტის შემცველი გადასასხმელად გამზადებული ხსნარის შენახვის ვადა

ხსნარი ქიმიურ და ფიზიკური სტაბილურობას ინარჩუნებს 24 საათის მანძილზე 2°C-8°C ტემპერატურაზე შენახვის პირობებში, შემდეგი 24 საათი ოთახის ტემპერატურაზე ($\leq 30^{\circ}\text{C}$), და შემდგომი ინფუზიის მანძილზე, რომელიც არ უნდა გრძელდებოდეს 24 საათზე მეტ ხანს.

მიკრობიოლოგიური თვალსაზრისით, გადასასხმელად გამზადებული ხსნარის გადასხმა დაუყოვნებლივ უნდა მოხდეს. თუ მისი გადასხმა მაშინვე არ მოხდა ხსნარის შენახვის დროსა და მდგომარეობაზე მის გამოყენებამდე პასუხს აგებს მომხმარებელი: წესით დრო არ უნდა აღემატებოდეს 24 საათს 2°C-8°C ტემპერატურის პირობებში იმ შემთხვევების გარდა, როდესაც განზავება მოხდა სპეციალურად კონტროლირებულ და ვალიდირებულ ასეპტიკურ პირობებში. გაზივა არ შეიცავს ანტიმიკრობულ კონსერვანტებს. ამიტომ, საჭიროა სიფრთხილის დაცვა, რათა გადასასხმელი ხსნარის მომზადების დროს არ მოხდეს მისი მიკრობიოლოგიური დაზიანება.

4.2 გამოყენების, შენახვის და განადგურების სპეციალური ინსტრუქციები

განზავების ინსტრუქცია

გაზივა უნდა მომზადდეს ჯანდაცვის მუშაკის მიერ ასეპტიკის წესების დაცვით. ამოიღეთ გაზივას თხევადი კონცენტრატის საჭირო რაოდენობა ფლაკონიდან და განზავეთ 250 მლ-იან პოლივინილქლორიდის (PVC) ან არა -PVC პოლიოლეფინის საინფუზიო პაკეტში, რომელიც შეიცავს არაპიროგენულ ნატრიუმის ქლორიდის 0.9%-იან ხსნარს.

გაზივას შესაყვანი დოზა	გაზივას თხევადი კონცენტრატის საჭირო რაოდენობა
100 მგ	4 მლ
900 მგ	36 მლ
1000 მგ	40 მლ

სხვა გამხსნელები, როგორცაა დექსტროზას (5%) ხსნარი არ შეიძლება იქნას გამოყენებული (იხ. შეუთავსებლობა).

პაკეტი ნელა უნდა გადავაბრუნოთ ხსნარის შესარევად რათა თავიდან ავიცილოთ აქაფება.

პარენტერალური გამოყენებისათვის განკუთვნილი პროდუქტები შეყვანამდე უნდა დავათვალიეროთ რათა მათში არ აღმოჩნდეს ნაწილაკები ან ხსნარი არ იყოს გაუფერულებული.

შეუთავსებლობა

გაზივას 0.4 მგ/მლ-დან 20.0 მგ/მლ დოზის 0.9% ნატრიუმის ქლორიდში განზავებული ხსნარის შეუთავსებლობა არ აღინიშნება: პოლივინილქლორიდის, პოლიეთილენის ან პოლიოლეფინის პაკეტებს და პოლივინილქლორიდის (PVC), პოლიურეთანის (PUR) ან პოლიეთილენის (PE) საინფუზიო სისტემებს შორის; ასევე პოლიეთერსულფონის (PES), ზედაპირის მქონე სისტემისშიდა ფილტრებს, პოლიკარბონატის (PC) 3-მიმართულელებიანი ჩამკეტს და პოლიეთერურეთანის (PEU) კათეტერებს შორის.

განზავებული ხსნარი არ შეანჯღრიოთ და არ გაყინოთ.

გაზივას განზავება სხვა გამხსნელებში, როგორცაა 5%-იანი დექსტროზა, არ შეიძლება, რადგან მათი გამოყენების გამოცდილება არ არსებობს.

გამოყენებელი/ვადაგასული მედიკამენტების განადგურება

ფარმაცევტული პროდუქტების გარემოში მოხვედრა მინიმუმამდე უნდა იქნას დაყვანილი. მედიკამენტები არ უნდა გადავადოთ საკანალიზაციო სისტემაში ან სახლის ნაგავში. გამოიყენეთ „შესაგროვებელი სისტემები“ თუ ისინი ხელმისაწვდომია.

4.3 შეფუთვა

ფლაკონები 1000 მგ/40 მლ

მედიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისათვის მიუწვდომელ ადგილზე.

მარტი, 2013

დამზადებულია F. Hoffmann-La Roche Ltd-სათვის, ბაზელი, შვეიცარია

Roche Diagnostics GmbH-ს მიერ, მანჰაიმი, გერმანია