

# Газива - Gazyva (обинутузумаб)

- В комбинации с хлорамбуцилом у пациентов с ранее нелеченным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ).
- В комбинации с бендамустином и последующей поддерживающей монотерапией препаратом Газива® у пациентов с фолликулярной лимфомой, не ответивших на лечение ритуксимабом или на лечение по содержащей ритуксимаб схеме, или у которых развилось прогрессирование заболевания во время или после такого лечения.

Владелец регистрационного удостоверения: F.Hoffmann-La Roche, Ltd. (Швейцария)

Произведено: Roche Diagnostics, GmbH (Германия)

Упаковано: F.Hoffmann-La Roche, Ltd. (Швейцария) или ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА, ОАО (Россия)

Контакты для обращений: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)

Код АТХ: L01XC15 (Obinutuzumab)

Активное вещество: обинутузумаб (obinutuzumab) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

## Форма выпуска, упаковка и состав препарата Газива®

**Концентрат для приготовления раствора для инфузий** в виде прозрачной или опалесцирующей жидкости от бесцветного до слегка коричневатого цвета.

	<b>1 мл</b>	<b>1 фл.</b>
--	-------------	--------------

обинутузумаб	25 мг	1000 мг
--------------	-------	---------

*Вспомогательные вещества:* L-гистидин – 57.6 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат – 89.6 мг,  $\alpha,\alpha$ -трегалозы дигидрат – 3632 мг, полоксамер 188 – 8 мг, вода д/и – до 40 мл.

40 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

**Клинико-фармакологическая группа:** Противоопухолевый препарат. Моноклональные антитела

**Фармако-терапевтическая группа:** Противоопухолевое средство, моноклональные антитела

## Фармакологическое действие

Противоопухолевый препарат.

### *Механизм действия*

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

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

Обинутузумаб напрямую индуцирует гибель клеток, опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) и антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ) путем привлечения Fc $\gamma$ RIII-положительных эффекторных клеток иммунной системы. Кроме того,

обинутузумаб в низкой степени индуцирует комплемент-зависимую цитотоксичность (КЗЦ). По сравнению с анти-CD20 антителами I типа обинутузумаб (антитело II типа) обладает повышенной способностью к прямой индукции гибели клеток на фоне пониженной способности вызывать КЗЦ. Благодаря модификации схемы гликозилирования обинутузумаб более эффективно индуцирует АЗКЦ и АЗКФ по сравнению с анти-CD20 антителами, не прошедшими такую модификацию, что проявляется в более выраженном истощении пула В-клеток и повышенной противоопухолевой активности.

Истощение пула CD19+ В-клеток (до значений  $<0.07 \times 10^9$ /л) наблюдалось у 91% пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) после завершения терапии обинутузумабом в комбинации с хлорамбуцилом и сохранялось в течение 6 месяцев.

Восстановление числа В-клеток происходило в течение 12-18 месяцев у 35% пациентов при отсутствии прогрессирования и у 13% пациентов с прогрессированием заболевания.

### *Иммуногенность*

Тестирование на наличие антител к лекарственному препарату (АТА) проводилось в различных временных точках. У 10 из 146 пациентов, получавших препарат Газива<sup>®</sup>, были обнаружены антитела к препарату через 12 месяцев после завершения последнего цикла терапии. У пациентов не выявлено случаев анафилаксии или реакций гиперчувствительности, связанных с АТА, или негативного влияния на клинический ответ.

У 2 пациентов с индолентной неходжкинской лимфомой из группы терапии препаратом Газива<sup>®</sup> в комбинации с бендамустином и имевших положительные результаты при исходном определении антител человека к человеческим антителам (НАНА – HumanAnti-HumanAntibodies) развились инфузионные реакции. Образование НАНА к препарату Газива<sup>®</sup> во время или после его применения не наблюдалось.

Результаты анализа иммуногенности в значительной степени зависят от различных факторов, методологии проведения анализа, концентрации

препарата Газива®/антител в сыворотке крови, сопутствующих препаратов и характера основного заболевания. Таким образом, сравнение частоты обнаружения антител к препарату Газива® и частоты обнаружения антител к другим биологическим препаратам может оказаться неинформативным.

## Фармакокинетика

### *Всасывание*

Обинутузумаб вводят в/в. Другие пути введения препарата не изучались. Рассчитанное значение медианы  $C_{max}$  после инфузии в цикле 6, день 1 у пациентов с хроническим лимфолейкозом составило 465.7 мкг/мл, а значение AUC за период применения  $AUC_{(t)}$  составило 8961 мкгхд/мл и у пациентов с индолентной неходжкинской лимфомой (иНХЛ) – 539.3 мкг/мл и 10 956 мкгхд/мл соответственно.

### *Распределение*

После в/в введения объем распределения в центральной камере ( $V_c$ ) составляет 2.72 л и приблизительно равен объему сыворотки. Значения  $V_c$  и  $V_d$  обинутузумаба при равновесном состоянии ( $V_{ss}$ ) свидетельствуют о том, что распределение происходит только в плазме крови и внеклеточной жидкости.

### *Метаболизм*

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

### *Выведение*

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

Выведение обинутузумаба характеризуется как линейным клиренсом, так и нелинейным клиренсом. В начальном периоде лечения зависящий от времени

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

### *Фармакокинетика у особых групп пациентов*

По данным популяционного анализа клиренс в равновесном состоянии и  $V_d$  у мужчин выше на 18% и 19% соответственно. Тем не менее, отличия в экспозиции обинутузумаба у мужчин и у женщин незначительны (при ХЛЛ медианы AUC и  $C_{max}$  в 6 цикле составили 11 282 мкг·д/мл и 578.9 мкг/мл у женщин и 8451 мкг·д/мл и 432.5 мкг/мл у мужчин соответственно; при иНХЛ медианы AUC и  $C_{max}$  составили 13 172 мкг·д/мл и 635.7 мкг/мл у женщин и 9769 мкг·д/мл и 481.3 мкг/мл у мужчин соответственно), коррекция дозы в зависимости от пола не требуется.

Не отмечено значительных различий в фармакокинетики обинутузумаба у пациентов в возрасте <65 лет, от 65 до 75 лет и у пациентов в возрасте >75 лет.

Значения фармакокинетических параметров обинутузумаба у пациентов с легкой (КК 50-89 мл/мин) и средней (КК 30-49 мл/мин) степенью почечной недостаточности схожи с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек (КК  $\geq$ 90 мл/мин). Данные по фармакокинетики у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК 15-29 мл/мин) ограничены, поэтому дать специальные указания по дозированию не представляется возможным.

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

## **Показания препарата Газива®**

*Хронический лимфолейкоз:*

- в комбинации с хлорамбуцилом у пациентов с ранее нелеченным

хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ).

*Фолликулярная лимфома:*

- в комбинации с бендамустином и последующей поддерживающей монотерапией препаратом Газива® у пациентов с фолликулярной лимфомой, не ответивших на лечение ритуксимабом или на лечение по содержащей ритуксимаб схеме, или у которых развилось прогрессирование заболевания во время или после такого лечения.