

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Карзиба, 4,5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

#### 2.1. Общее описание

Динутуксимаб бета представляет собой химерное мышино-человеческое моноклональное антитело класса IgG1, продуцируемое клеточной линией млекопитающих (клетками яичника китайского хомячка, СНО) с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

#### 2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: динутуксимаб бета

Каждый мл концентрата содержит 4,5 мг динутуксимаба бета. Каждый флакон содержит 20 мг динутуксимаба бета в 4,5 мл.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат Карзиба показан к применению у взрослых и у детей в возрасте от 12 месяцев по следующим показаниям:

- лечение нейробластомы высокого риска у пациентов, ранее получавших индукционную химиотерапию и достигших, по меньшей мере, частичного ответа, с последующей миелоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток;
- лечение пациентов с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой в анамнезе, с остаточной болезнью или без нее.

Перед лечением рецидивирующей нейробластомы следует добиться стабилизации любого активно прогрессирующего заболевания другими подходящими методами терапии.

У пациентов с рецидивирующим/рефрактерным заболеванием и пациентов, которые не достигли полного ответа после первой линии терапии, препарат Карзиба следует комбинировать с интерлейкином-2 (ИЛ-2).

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Карзиба следует вводить только в условиях лечебного учреждения и строго под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. Препарат должен вводиться медицинским работником, который обучен купированию тяжелых аллергических реакций, включая анафилактические.

Необходимо располагать подходящим реанимационным оборудованием.

Перед началом каждой инфузии показано проведение премедикации (см. раздел 4.4).

Перед началом каждого курса лечения необходимо оценить следующие клинические показатели, и если они не соответствуют приведенным ниже целевым значениям, лечение следует отложить до тех пор, пока эти значения не будут достигнуты:

- пульсоксиметрия:  $\text{SaO}_2 > 94\%$  в помещении;
- адекватная функция костного мозга: абсолютное количество нейтрофилов  $\geq 500/\text{мкл}$ , количество тромбоцитов  $\geq 20\,000/\text{мкл}$ , гемоглобин  $> 8,0\text{ г/дл}$ ;
- адекватная функция печени: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), превышающая верхнюю границу нормы (ВГН) менее чем в 5 раз;
- адекватная функция почек: клиренс креатинина или  $\text{pСКФ} > 60\text{ мл/мин/1,73 м}^2$ .

##### Режим дозирования

Лечение препаратом Карзиба состоит из 5 последовательных курсов, продолжительность каждого из которых составляет 35 дней. Индивидуальную дозу определяют на основе площади поверхности тела, и она должна составлять в общей сложности  $100\text{ мг/м}^2$  на курс. Возможны два режима дозирования:

- непрерывная инфузия в течение первых 10 дней каждого курса (в общей сложности 240 ч) в суточной дозе  $10\text{ мг/м}^2$ ;
- 5 ежедневных инфузий по  $20\text{ мг/м}^2$ , вводимых в течение 8 ч, в первые 5 дней каждого курса.

Если в комбинации с препаратом Карзиба вводят ИЛ-2, его следует вводить в виде подкожных инъекций в дозе  $6 \times 10^6\text{ МЕ/м}^2/\text{сут}$ , в течение 2 периодов по 5 последовательных дней, при этом общая доза должна составлять  $60 \times 10^6\text{ МЕ/м}^2$  на курс. Первый 5-дневный курс должен начинаться за 7 дней до первой инфузии динутуксимаба бета, а второй 5-дневный курс должен начинаться одновременно с инфузией динутуксимаба бета (с 1-го по 5-й день каждого курса динутуксимаба бета).

##### *Модификация дозы*

При возникновении нежелательных реакций (НР) при применении динутуксимаба бета врач может снизить дозу препарата на 50% или временно прекратить инфузии, основываясь на оценке степени тяжести НР. Чтобы обеспечить введение полной дозы, впоследствии можно или продлить период инфузии или, если пациент получает непрерывную инфузию и хорошо ее переносит, увеличить скорость инфузии до 3 мл/ч.

##### Рекомендации по модификации дозы динутуксимаба бета

| Нежелательная реакция                                            | Степень тяжести                                | Модификация терапии                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Любая                                                            | Степень 1–2                                    | Снизить скорость инфузии на 50%.<br>После разрешения НР возобновить инфузию с первоначальной скоростью                                                                                                                               |
| Реакция гиперчувствительности                                    | Например, артериальная гипотензия              | Прервать инфузию и начать лечение НР.<br>После разрешения НР возобновить инфузию с первоначальной скоростью                                                                                                                          |
| Расширение зрачков с замедленным зрачковым рефлексом ± фотофобия |                                                | Прервать инфузию.<br>После разрешения НР возобновить инфузию со скоростью 50% от первоначальной                                                                                                                                      |
| Любая                                                            | Степень $\geq 3$                               | Прервать инфузию и начать лечение НР.<br>После разрешения НР или снижения ее выраженности до 1–2 степени возобновить инфузию со скоростью 50% от первоначальной.<br>После разрешения НР увеличить скорость инфузии до первоначальной |
|                                                                  | Повторные НР                                   | Прекратить инфузию.<br>Возобновить инфузию на следующий день, если НР разрешилась                                                                                                                                                    |
| Реакция гиперчувствительности                                    | Например, бронхоспазм, ангионевротический отек | Немедленно прервать инфузию и провести надлежащее лечение (см. раздел 4.4).<br>Возобновить лечение для завершения последующих курсов                                                                                                 |
| Синдром повышенной проницаемости капилляров                      |                                                | Прервать инфузию и начать лечение НР.<br>После разрешения НР или снижения ее выраженности до 1–2 степени возобновить инфузию со скоростью 50% от первоначальной                                                                      |
| Центральная нейротоксичность                                     |                                                | Немедленно прервать инфузию, исключить другие причинные факторы и провести соответствующее лечение.<br>Вследствие ограниченных данных рекомендации о возобновлении лечения отсутствуют                                               |

Лечение динутуксимабом бета должно быть окончательно прекращено, если возникают следующие токсические проявления:

- анафилактические реакции 3 или 4 степени;
- длительно существующая периферическая моторная нейропатия 2 степени;

- периферическая нейропатия 3 степени;
- токсичность в отношении органа зрения 3 степени;
- гипонатриемия 4 степени ( $<120$  ммоль/л), несмотря на надлежащую коррекцию водного баланса;
- повторные НР или синдром повышенной проницаемости капилляров 4 степени (требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ));
- тяжелая центральная нейротоксичность, в том числе реакции 3 или 4 степени с выраженным длительно существующим неврологическим дефицитом (если не выявлена никакая другая причина), рецидивирующая нейротоксичность 1–3 степени и стойкий неврологический дефицит;
- синдром задней обратимой энцефалопатии и поперечный миелит любой степени тяжести.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Данные о безопасности и эффективности динутуксимаба бета у пациентов с нарушениями функции почек отсутствуют.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Данные о безопасности и эффективности динутуксимаба бета у пациентов с нарушениями функции печени отсутствуют.

### Дети

Режим дозирования для детей от 12 месяцев не отличается от режима дозирования для взрослых.

Безопасность и эффективность препарата Карзиба у детей в возрасте до 12 месяцев на данный момент не установлены.

Данные отсутствуют.

### Способ применения

Внутривенно.

Препарат Карзиба вводится путем инфузии в виде раствора для инфузий.

Инструкции по приготовлению/растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Раствор следует вводить через периферический или центральный внутривенный катетер. При необходимости одновременного внутривенного введения других препаратов следует использовать для них отдельную инфузионную систему.

При проведении непрерывных инфузий раствор вводят со скоростью 2 мл/ч (48 мл в сутки) с помощью инфузионного насоса.

В случае проведения 8-часовых ежедневных инфузий раствор вводят со скоростью примерно 13 мл/ч.

Перед началом каждой инфузии всегда следует учитывать необходимость проведения премедикации (см. раздел 4.4).

### 4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к динутуксимабу бета или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) 3 или 4 степени тяжести или распространенная хроническая РТПХ.
- Беременность (см. раздел 4.6).

### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

*Чтобы улучшить отслеживаемость биологических лекарственных средств, необходимо четко записывать название и номер серии введенного препарата.*

#### Боль

В начале лечения у пациентов, как правило, возникает нейропатическая боль, поэтому перед каждой инфузией динутуксимаба бета необходимо проводить премедикацию анальгетиками, в том числе внутривенными опиоидами. Для лечения боли рекомендуется трехкомпонентная терапия, включающая неопиоидные анальгетики (в соответствии с рекомендациями ВОЗ), габапентин и опиоидные анальгетики. Индивидуальная доза указанных препаратов может значительно варьировать.

#### *Неопиоидные анальгетики*

На всем протяжении лечения следует применять неопиоидные анальгетики, например парацетамол или ибупрофен.

#### *Габапентин*

За 3 дня до проведения инфузии динутуксимаба бета пациент должен начать принимать габапентин внутрь: в первый день доза составляет 10 мг/кг 1 раз в сутки, во второй — 10 мг/кг 2 раза в сутки и начиная с третьего дня (накануне начала инфузии) — 10 мг/кг 3 раза в сутки. Максимальная разовая доза габапентина составляет 300 мг. Такой режим дозирования должен поддерживаться до тех пор, пока это необходимо пациенту.

После прекращения внутривенной инфузии морфина дозу габапентина для приема внутрь постепенно снижают до полной отмены, которая должна произойти, самое позднее, после прекращения инфузии динутуксимаба бета.

#### *Опиоидные анальгетики*

Применение опиоидных анальгетиков является стандартной процедурой при введении динутуксимаба бета. В первый день инфузии и во время первого курса инфузии динутуксимаба бета обычно требуется более высокая доза опиоидов по сравнению с последующими днями и курсами.

- За 2 ч до начала инфузии динутуксимаба бета необходимо начать инфузию морфина в дозе от 0,02 до 0,05 мг/кг/ч.
- Одновременно с инфузией динутуксимаба бета проводят постоянную внутривенную инфузию морфина; рекомендуемая скорость введения морфина составляет 0,03 мг/кг/ч.
- Если динутуксимаб бета вводится в виде ежедневных инфузий, после прекращения инфузии динутуксимаба бета дозу морфина снижают (например, до 0,01 мг/кг/ч) и продолжают инфузию морфина в сниженной дозе в течение еще 4 ч.

- Если динутуксимаб бета вводится в виде непрерывной инфузии, можно постепенно отменять морфин в течение 5 дней, медленно уменьшая его дозу (например, до 0,02 мг/кг/ч, затем до 0,01 мг/кг/ч и до 0,005 мг/кг/ч), ориентируясь на выраженность болевых ощущений.
- Если постоянная инфузия морфина требуется в течение более 5 дней, после последнего дня инфузии динутуксимаба бета дозу морфина следует постепенно уменьшать (на 20% в сутки).

После прекращения внутривенного введения морфина при сильной нейропатической боли при необходимости можно применять морфина сульфат внутрь (от 0,2 до 0,4 мг/кг каждые 4–6 ч). При умеренной нейропатической боли можно назначать трамадол внутрь.

#### Реакции гиперчувствительности

Несмотря на премедикацию, при инфузии динутуксимаба бета могут возникать такие тяжелые реакции, как синдром высвобождения цитокинов (CRS), анафилактические реакции и реакции гиперчувствительности. При возникновении тяжелой инфузионной реакции (включая CRS) следует немедленно прекратить инфузию динутуксимаба бета и при необходимости провести неотложные мероприятия.

Синдром высвобождения цитокинов (CRS) часто проявляется в течение нескольких минут или часов после начала первой инфузии такими системными симптомами, как лихорадка, артериальная гипотензия и крапивница.

Анафилактические реакции могут возникать уже в течение нескольких минут после первой инфузии динутуксимаба бета и обычно сочетаются с бронхоспазмом и крапивницей.

#### *Премедикация*

Примерно за 20 мин до начала каждой инфузии динутуксимаба бета следует проводить премедикацию антигистаминными препаратами (например, дифенгидрамином) внутривенно. При необходимости рекомендуется повторять введение антигистаминного препарата каждые 4–6 ч во время инфузии динутуксимаба.

Необходимо внимательно наблюдать за пациентом, чтобы не пропустить проявления анафилактических и прочих аллергических реакций, особенно во время первого и второго курсов лечения.

#### *Лечение реакций гиперчувствительности*

Для купирования жизнеугрожающих аллергических реакций во время введения динутуксимаба бета следует держать наготове антигистаминный препарат для внутривенного введения, эпинефрин и преднизолон для внутривенного введения. Для лечения таких реакций рекомендуется применять внутривенное болюсное введение преднизолона, а также внутривенное болюсное введение эпинефрина каждые 3–5 мин, в зависимости от клинической ситуации. При бронхоспазме и/или других проявлениях реакций гиперчувствительности со стороны легких рекомендуются ингаляции с эпинефрином, которые следует повторять каждые 2 ч в зависимости от клинической ситуации.

#### Синдром повышенной проницаемости капилляров (CLS)

CLS характеризуется утратой тонуса сосудов и экстравазацией белков плазмы и жидкости во внесосудистое пространство. CLS обычно развивается в течение нескольких часов после

начала лечения, в то время как клинические симптомы (например, артериальная гипотензия, тахикардия) появляются спустя 2–12 ч. Необходим тщательный контроль функций кровообращения и дыхания.

#### Неврологические нарушения со стороны органа зрения

Нарушения со стороны органа зрения возможны, поскольку динутуксимаб бета связывается с нейронами зрительного нерва. При нарушении зрительной аккомодации, которое можно скорректировать с помощью очков, модификация дозы не требуется, при условии, что препарат хорошо переносится.

У пациентов с токсическими проявлениями 3 степени со стороны органа зрения (такими как субтотальная потеря зрения по шкале оценки токсичности) лечение следует приостановить. При возникновении любых нарушений со стороны органа зрения пациента следует незамедлительно направить к офтальмологу.

#### Периферическая нейропатия

При применении препарата Карзиба были зарегистрированы отдельные случаи периферической нейропатии. Следует оценивать случаи моторной или сенсорной нейропатии, длящиеся более 4 дней, и исключать такие невоспалительные причины, как прогрессирование заболевания, инфекции, метаболические нарушения и применение сопутствующих лекарственных препаратов.

Лечение должно быть окончательно прекращено у пациентов, испытывающих любую объективную длительную слабость, связанную с введением динутуксимаба бета. У пациентов с умеренной нейропатией 2 степени (моторной в сочетании с сенсорной или без нее) лечение необходимо приостановить до разрешения неврологических симптомов.

#### Центральная нейротоксичность

Сообщалось о центральной нейротоксичности при лечении препаратом Карзиба. В случае возникновения центральной нейротоксичности инфузию динутуксимаба бета следует немедленно прекратить и провести симптоматическое лечение, а также исключить другие причинные факторы, такие как активная инфекция, метастазирование нейробластомы в ЦНС, сопутствующее применение нейротоксичных препаратов.

Лечение динутуксимабом бета должно быть окончательно прекращено при возникновении тяжелой нейротоксичности, которая включает центральную нейротоксичность 3 или 4 степени с выраженным стойким неврологическим дефицитом без установленной причины, рецидивирующую нейротоксичность 1–3 степени и/или постоянный неврологический дефицит и синдром задней обратимой энцефалопатии и поперечный миелит любой степени тяжести.

#### Системные инфекции

В результате предшествующей терапии у пациентов может быть ослаблен иммунитет. Поскольку пациентам, как правило, устанавливают постоянный центральный венозный катетер, они подвержены риску развития системной инфекции. Перед началом терапии следует убедиться, что у пациента отсутствуют признаки системной инфекции, а при выявлении инфекции следует провести соответствующее лечение.

#### Гематологическая токсичность

При применении препарата Карзиба сообщалось о развитии гематологической токсичности, например, снижение числа эритроцитов, тромбоцитов или нейтрофилов. Если к началу следующего курса лечения гематологическая токсичность 4 степени улучшается, по меньшей мере, до 2 степени или показатели восстанавливаются до исходных значений, коррекция дозы препарата не требуется.

#### Лабораторные исследования

В период лечения динутуксимабом бета рекомендуется регулярный мониторинг показателей функции печени и уровней электролитов.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Исследования взаимодействия динутуксимаба бета с другими лекарственными средствами не проводились. Не исключен риск лекарственных взаимодействий в результате опосредованного снижения активности изоферментов цитохрома P450 из-за повышенных уровней ФНОα и ИЛ-6.

#### Глюкокортикостероиды (ГКС)

В связи с иммуносупрессивным действием ГКС не следует применять препараты этой группы одновременно с курсом динутуксимаба бета, а также в течение 2 недель до первого курса лечения и на период до 1 недели после последнего курса лечения динутуксимабом бета, если только это не требуется для купирования жизнеугрожающих состояний (см. раздел 4.4, «Реакции гиперчувствительности»).

#### Вакцинация

Следует избегать вакцинации во время введения динутуксимаба бета и в течение до 10 недель после последнего курса лечения, поскольку динутуксимаб бета обладает иммуностимулирующим действием и из-за возможного риска редких неврологических токсических проявлений.

#### Внутривенный иммуноглобулин

Сопутствующее внутривенное введение иммуноглобулинов не рекомендуется, поскольку они могут препятствовать опосредованной динутуксимабом бета цитотоксичности.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Женщины с детородным потенциалом

Препарат Карзиба не следует применять у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих контрацепцию. Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом рекомендуется продолжать использовать контрацепцию в течение 6 месяцев после прекращения лечения динутуксимабом бета.

##### Беременность

Данные о применении динутуксимаба бета у беременных женщин отсутствуют. Данные о тератогенности или эмбриотоксичности у животных отсутствуют. Мишень динутуксимаба бета (дисialogанглиозид 2) экспрессируется в нейрональных тканях, особенно во время

эмбриофетального развития, и динутуксимаб бета может проникать через плаценту; таким образом, препарат Карзиба может причинить вред плоду при применении беременными женщинами.

Применение препарата Карзиба во время беременности противопоказано.

#### Лактация

Данные о применении у женщин в период грудного вскармливания отсутствуют. Неизвестно, проникает ли динутуксимаб бета в грудное молоко. Грудное вскармливание следует прекратить на время лечения препаратом Карзиба и на период до 6 месяцев после введения последней дозы.

#### Фертильность

Влияние динутуксимаба бета на репродуктивную функцию у людей неизвестно. У животных специальных исследований влияния на фертильность не проводили, однако в исследованиях токсичности, проведенных у морских свинок и яванских макаков, нежелательных эффектов в отношении органов репродуктивной системы не наблюдалось.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Динутуксимаб бета оказывает значимое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациенты не должны управлять транспортными средствами или работать с механизмами во время лечения динутуксимабом бета.

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

Безопасность динутуксимаба бета оценивали у 791 пациента с нейробластомой высокого риска и рецидивирующей/рефрактерной нейробластомой, которые получали его в виде непрерывной инфузии (212 пациентов) или в виде многократных ежедневных инфузий (416 пациентов). У большинства пациентов препарат комбинировали с 13-цис-ретиноевой кислотой и у 307 пациентов — с ИЛ-2.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями были пирексия (86%) и боль (57%), которая развивалась несмотря на применение анальгетиков. Другими частыми нежелательными реакциями были реакции гиперчувствительности (74,1%), рвота (55%), диарея (52%), синдром повышенной проницаемости капилляров (36%), анемия (49%), нейтропения (46%), тромбоцитопения (42%) и артериальная гипотензия (41%).

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ ). В каждой частотной категории нежелательных реакций представлены в порядке уменьшения степени тяжести. Структура и характер нежелательных реакций, зарегистрированных в реальной клинической практике, соответствуют нежелательным реакциям, зарегистрированным в клинических исследованиях.

| Системно-органный класс                            | Частота     | Нежелательные реакции                                                                               |
|----------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии                                 | очень часто | инфекция (в том числе пневмония, кожная инфекция, герпес-вирусная инфекция, миелит, энцефаломиелит) |
|                                                    |             | инфекция, связанная с медицинским изделием                                                          |
|                                                    | часто       | сепсис                                                                                              |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | очень часто | анемия                                                                                              |
|                                                    |             | лейкопения                                                                                          |
|                                                    |             | нейтропения                                                                                         |
|                                                    |             | тромбоцитопения                                                                                     |
|                                                    | часто       | лимфопения                                                                                          |
|                                                    | нечасто     | синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания                                            |
|                                                    |             | эозинофилия                                                                                         |
| Нарушения со стороны иммунной системы              | очень часто | гиперчувствительность                                                                               |
|                                                    |             | синдром высвобождения цитокинов                                                                     |
|                                                    | часто       | анафилактические реакции                                                                            |
|                                                    | нечасто     | сывороточная болезнь                                                                                |
| Нарушения метаболизма и питания                    | очень часто | задержка жидкости                                                                                   |
|                                                    | часто       | снижение аппетита                                                                                   |
|                                                    |             | гипоальбуминемия                                                                                    |
|                                                    |             | гипонатриемия                                                                                       |
|                                                    |             | гипокалиемия                                                                                        |
|                                                    |             | гипофосфатемия                                                                                      |
|                                                    |             | гипомагниемия                                                                                       |
|                                                    |             | гипокальциемия                                                                                      |
|                                                    |             | обезвоживание                                                                                       |
| Психические нарушения                              | часто       | возбуждение                                                                                         |
|                                                    |             | чувство тревоги                                                                                     |
| Нарушения со стороны нервной системы               | очень часто | головная боль                                                                                       |
|                                                    | часто       | периферическая нейропатия                                                                           |
|                                                    |             | судорожные припадки                                                                                 |
|                                                    |             | парестезия                                                                                          |
|                                                    |             | головокружение                                                                                      |
|                                                    |             | тремор                                                                                              |
|                                                    | нечасто     | повышение внутричерепного давления                                                                  |
|                                                    |             | синдром задней обратимой энцефалопатии                                                              |
| Нарушения со стороны органа зрения                 | очень часто | мидриаз                                                                                             |
|                                                    |             | нейротоническая зрачковая реакция (пупиллотония)                                                    |

| Системно-органный класс                                                        | Частота     | Нежелательные реакции                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------|
|                                                                                | часто       | отек глаза (века, периорбитальный отек)     |
|                                                                                |             | офтальмоплегия                              |
|                                                                                |             | отек диска зрительного нерва                |
|                                                                                |             | нарушение аккомодации                       |
|                                                                                |             | нечеткость зрения                           |
|                                                                                |             | фотофобия                                   |
| Нарушения со стороны сердца                                                    | очень часто | тахикардия                                  |
|                                                                                |             |                                             |
|                                                                                | часто       | сердечная недостаточность                   |
|                                                                                |             | дисфункция левого желудочка                 |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | очень часто | артериальная гипотензия                     |
|                                                                                |             | синдром повышенной проницаемости капилляров |
|                                                                                | часто       | артериальная гипертензия                    |
|                                                                                | нечасто     | гиповолемический шок                        |
|                                                                                |             | веноокклюзионная болезнь                    |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | очень часто | гипоксия                                    |
|                                                                                | часто       | кашель                                      |
|                                                                                |             | бронхоспазм                                 |
|                                                                                |             | одышка                                      |
|                                                                                |             | дыхательная недостаточность                 |
|                                                                                |             | инфильтрация легких                         |
|                                                                                |             | отек легких                                 |
|                                                                                |             | плевральный выпот                           |
|                                                                                |             | тахипноэ                                    |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | очень часто | рвота                                       |
|                                                                                |             | диарея                                      |
|                                                                                |             | запор                                       |
|                                                                                |             | стоматит                                    |
|                                                                                | часто       | тошнота                                     |
|                                                                                |             | отек губ                                    |
|                                                                                |             | асцит                                       |
|                                                                                |             | вздутие живота                              |
|                                                                                |             | кишечная непроходимость                     |
|                                                                                |             | сухость губ                                 |
|                                                                                | нечасто     | энтероколит                                 |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             | нечасто     | гепатоцеллюлярное поражение                 |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | очень часто | кожный зуд                                  |
|                                                                                |             | кожная сыпь                                 |
|                                                                                |             | крапивница                                  |

| Системно-органный класс                                         | Частота     | Нежелательные реакции                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | часто       | <div>дерматит (в том числе эксфолиативный дерматит)</div> <div>эритема</div> <div>сухость кожи</div> <div>гипергидроз</div> <div>петехии</div> <div>реакция фоточувствительности</div>                                                                                               |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | часто       | мышечные спазмы                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                | часто       | <div>олигурия</div> <div>задержка мочи</div> <div>гиперфосфатурия</div> <div>гематурия</div> <div>протеинурия</div>                                                                                                                                                                  |
|                                                                 | нечасто     | почечная недостаточность                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                      | очень часто | <div>пирексия</div> <div>озноб</div> <div>боль*</div> <div>периферические отеки</div> <div>отек лица</div>                                                                                                                                                                           |
|                                                                 | часто       | реакция в месте инъекции                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Лабораторные и инструментальные данные                          | очень часто | <div>увеличение массы тела</div> <div>повышение активности аминотрансфераз</div> <div>повышение активности гамма-глутамилтрансферазы</div> <div>повышение концентрации билирубина в крови</div> <div>повышение концентрации креатинина в крови</div>                                 |
|                                                                 | часто       | <div>снижение массы тела</div> <div>снижение скорости клубочковой фильтрации</div> <div>гипертриглицеридемия</div> <div>удлинение активированного частичного тромбопластинового времени</div> <div>удлинение протромбинового времени</div> <div>удлинение тромбинового времени</div> |

\* включает боль в животе, боль в конечностях, боль в ротоглотке и боль в спине, о которых сообщалось более чем у 10% пациентов. Также часто встречались другие типы боли, такие как артралгия, боль в месте инъекции, скелетно-мышечная боль, боль в костях, боль в груди, боль в шее.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

### *Гиперчувствительность*

Наиболее частыми реакциями гиперчувствительности были артериальная гипотензия (42,2%), крапивница (7%) и бронхоспазм (1%). У 32% пациентов был зарегистрирован синдром высвобождения цитокинов. Серьезные анафилактические реакции были зарегистрированы у 3,5% пациентов.

### *Боль*

Боль, как правило, возникает во время первой инфузии динутуксимаба бета и уменьшается при последующих курсах лечения. Чаще всего пациенты сообщали о боли в животе, конечностях, спине, груди или суставах.

### *Синдром повышенной проницаемости капилляров (CLS)*

В целом, 10% случаев CLS были тяжелыми (степень 3–4), и их частота снижалась при последующих курсах лечения.

### *Нарушения со стороны органа зрения*

Нарушения зрения включали нарушение аккомодации, корректируемое с помощью очков, а также мидриаз (2%), периорбитальный отек и отек век (3%), нечеткость зрения (3%) и фотофобию (3%), которые обычно разрешались после прекращения лечения. Также сообщалось о тяжелых нарушениях со стороны органа зрения, включая офтальмоплегия (2%) и атрофию зрительного нерва.

### *Периферическая нейропатия*

В общей сложности у 9% пациентов были зарегистрированы случаи моторной и сенсорной периферической нейропатии. Большинство явлений были обратимыми и имели 1 или 2 степень тяжести.

### *Центральная нейротоксичность*

Были получены сообщения о центральной нейротоксичности и тяжелой нейротоксичности, включая синдром задней обратимой энцефалопатии (0,7%) и судорожные припадки (1,7%).

### Прочие особые популяции

#### *Профиль безопасности при применении совместно с ИЛ-2 и без него*

Комбинация препарата Карзиба с ИЛ-2 повышает риск нежелательных реакций по сравнению с применением препарата Карзиба без ИЛ-2, особенно это касается пирексии (94% по сравнению с 80%), CLS (45% по сравнению с 20%), боли, связанной с динутуксимабом бета (70% по сравнению с 62%), артериальной гипотензии (44% по сравнению с 27%) и периферической нейропатии (9% по сравнению с 5%), соответственно.

### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

#### **4.9. Передозировка**

Сообщений о случаях передозировки динутуксимаба бета не поступало.

#### **Лечение**

В случае передозировки следует внимательно наблюдать за пациентами, чтобы не пропустить признаки нежелательных реакций, и при необходимости проводить поддерживающее лечение.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; другие моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами.

Код АТХ: L01FX06

#### **Механизм действия**

Динутуксимаб бета представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, специфически нацеленное на углеводный фрагмент дисialogанглиозида 2 (GD2), который в высокой степени экспрессируется на клетках нейробластомы.

#### **Фармакодинамические эффекты**

В условиях *in vitro* было показано, что динутуксимаб бета связывается с клеточными линиями нейробластомы, которые, как известно, экспрессируют GD2, и индуцирует комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC) и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (ADCC). Было обнаружено, что в присутствии человеческих эффекторных клеток, включая мононуклеары периферической крови и гранулоциты, полученные у здоровых доноров, динутуксимаб бета дозозависимо опосредует лизис клеточных линий нейробластомы и меланомы человека. Кроме того, исследования *in vivo* в сингенной мышинной модели метастазов в печени показали, что динутуксимаб бета может подавлять рост метастазов в печени.

Нейротоксичность динутуксимаба бета, вероятно, обусловлена индукцией механической аллодинии, которая может быть опосредована взаимодействием динутуксимаба бета с антигеном GD2, расположенным на поверхности периферических нервных волокон и миелиновой оболочки.

#### **Клиническая эффективность и безопасность**

Эффективность динутуксимаба бета была оценена в рандомизированном контролируемом исследовании, сравнивающем применение динутуксимаба бета с ИЛ-2 или без него в качестве первой линии терапии у пациентов с нейробластомой высокого риска и в двух неконтролируемых исследованиях при рецидивирующей/рефрактерной нейробластоме.

#### *Пациенты с рецидивирующей и рефрактерной нейробластомой*

В исследовании фазы I (исследование 1) 54 пациента получали динутуксимаб бета в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в сутки в виде непрерывной 10-дневной внутривенной инфузии в течение 5-недельного курса лечения, одновременно с подкожным введением ИЛ-2 (в дозе 6×10<sup>6</sup> МЕ/м<sup>2</sup>/сут в дни 1–5 и 8–12 каждого курса), а затем 13-цис-ретиноевой кислоты внутрь (160 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 14 дней на курс лечения). Такая же схема лечения применялась в исследовании фазы II (исследование 2), в которое были включены 44 пациента.

Помимо этих 98 пациентов с первичной рефрактерной нейробластомой (40 пациентов) и рецидивирующей нейробластомой (49 пациентов) в оценку эффективности и безопасности были включены еще 9 пациентов, ранее получавших терапию первой линии; 61 пациент был мужского пола и 37 – женского. Возраст пациентов составлял от 1 года до 26 лет (медиана — 5 лет). Большинство из них имели первоначальный диагноз стадии 4 по Международной системе стадирования нейробластом (INSS) без амплификации гена MYCN (у 16% пациентов была опухоль с амплификацией гена MYCN, у 14% эта информация отсутствовала). Большинство пациентов с рецидивирующим заболеванием были включены в исследование после первого рецидива, и медиана времени с момента постановки диагноза до первого рецидива составляло около 14 месяцев. Лечение, проводимое перед иммунотерапией, включало интенсивную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевую терапию и хирургическое вмешательство. На момент начала лечения у 72 пациентов была опухоль, поддающаяся измерению, и у 26 пациентов заболевание не поддавалось измерению.

В таблице ниже представлены показатели выживаемости (бессобытийная выживаемость, общая выживаемость) в зависимости от типа заболевания. Общая частота ответа (полный ответ плюс частичный ответ) у пациентов с признаками заболевания на исходном уровне составила 36% (95% доверительный интервал [25; 48]), этот показатель был выше у пациентов с рефрактерным заболеванием (41% [23; 57]) по сравнению с пациентами с рецидивирующим заболеванием (29% [15; 46]).

*Показатели бессобытийной выживаемости (EFS) и общей выживаемости (OS) при рецидивирующем и рефрактерном заболевании*

|     |        | Исследование 1<br>N=29     | Исследование 2<br>N=19 | Исследование 1<br>N=15   | Исследование 2<br>N=25 |
|-----|--------|----------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
|     |        | Рецидивирующее заболевание |                        | Рефрактерное заболевание |                        |
| EFS | 1 год  | 45%                        | 42%                    | 58%                      | 60%                    |
|     | 2 года | 31%                        | 37%                    | 29%                      | 56%                    |
| OS  | 1 год  | 90%                        | 74%                    | 93%                      | 100%                   |
|     | 2 года | 69%                        | 42%                    | 70%                      | 78%                    |

#### *Терапия первой линии после трансплантации аутологичных стволовых клеток*

В исследование 3 были включены пациенты с нейробластомой высокого риска, у которых была проведена индукционная химиотерапия и достигнут по крайней мере частичный ответ, после чего им провели миелоаблативную терапию и трансплантацию стволовых

клеток. Пациенты с прогрессирующим заболеванием были исключены. Динутуксимаб бета вводили в дозе 20 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 5 дней подряд в виде 8-часовой внутривенной инфузии в рамках 5-недельного курса лечения в комбинации с 13-цис-ретиноевой кислотой; части пациентов дополнительно вводили ИЛ-2 подкожно в той же дозе, что и в предыдущих исследованиях.

В общей сложности были рандомизированы и получали лечение 370 пациентов. Среди них 64% пациентов были мужского пола и 36% — женского (медиана возраста — 3 года, диапазон от 0,6 до 20 лет); у 89% пациентов была опухоль стадии 4 по INSS, у 44% была выявлена амплификация гена MYCN. Первичной конечной точкой эффективности была 3-летняя EFS, вторичной — OS. В таблицах ниже представлены показатели EFS и OS в зависимости от наличия признаков заболевания к моменту начала терапии. У пациентов, не имевших признаков заболевания на исходном уровне, добавление ИЛ-2 не улучшало EFS и OS.

*Показатели бессобытийной выживаемости (EFS) и общей выживаемости (OS) [95% доверительный интервал] у пациентов без признаков заболевания на исходном уровне (полный ответ на первоначальное лечение)*

| Эффективность | без ИЛ-2<br>N=104 |                 |                 | с ИЛ-2<br>N=107 |                 |                 |
|---------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|               | 1 год             | 2 года          | 3 года          | 1 год           | 2 года          | 3 года          |
| EFS           | 77%<br>[67; 84]   | 67%<br>[57; 75] | 62%<br>[51; 71] | 73%<br>[63; 80] | 70%<br>[60; 77] | 66%<br>[56; 75] |
| OS            | 89%<br>[81; 94]   | 78%<br>[68; 85] | 71%<br>[60; 80] | 89%<br>[81; 93] | 78%<br>[68; 85] | 72%<br>[61; 80] |

*Показатели бессобытийной выживаемости (EFS) и общей выживаемости (OS) [95% доверительный интервал] у пациентов с признаками заболевания на исходном уровне (отсутствие полного ответа на первоначальное лечение)*

| Эффективность | без ИЛ-2<br>N=73 |                 |                 | с ИЛ-2<br>N=76  |                 |                 |
|---------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|               | 1 год            | 2 года          | 3 года          | 1 год           | 2 года          | 3 года          |
| EFS           | 67%<br>[55; 76]  | 58%<br>[45; 69] | 46%<br>[33; 58] | 72%<br>[60; 81] | 62%<br>[49; 72] | 54%<br>[41; 65] |
| OS            | 83%<br>[72; 90]  | 73%<br>[61; 82] | 54%<br>[40; 66] | 86%<br>[75; 92] | 71%<br>[58; 80] | 63%<br>[50; 74] |

### Иммуногенность

В 3 клинических исследованиях уровень нейтрализующих антител (ADA), поддающийся количественному определению, был хотя бы однажды выявлен у 57,1% (112/196) пациентов; этих пациентов отнесли к как ADA-положительным. Нейтрализующая активность антител наблюдалась у 63,5% (54/85) ADA-положительных субъектов в 2 исследованиях. Наблюдалась общая тенденция к снижению концентрации динутуксимаба бета при увеличении титра ADA (низкий, средний и высокий). У 16,8% субъектов (33/196) с высоким титром ADA снижение концентрации динутуксимаба бета отразилось на его фармакодинамических эффектах. На основании имеющихся данных невозможно определить количественную связь между титром ADA и их влиянием на эффективность.

Четкой связи между наличием ADA и нежелательными явлениями, подлежащими выборочному мониторингу, не наблюдалось.

С точки зрения эффективности и безопасности нет оснований рекомендовать коррекцию дозы или прекращение лечения из-за обнаружения измеримых уровней ADA.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика динутуксимаба изучалась при проведении краткосрочных инфузий (STI — пять дней восьмичасовых инфузий 20 мг/м<sup>2</sup>/сут) и длительных инфузий (LTI — десять дней непрерывной инфузии 100 мг/м<sup>2</sup>).

Возраст пациентов был от 1 года до 27 лет (медиана — 6 лет). Масса тела составляла от 9 до 75 кг (медиана — 18,5 кг), площадь поверхности тела — от 0,44 до 1,94 м<sup>2</sup> (медиана — 0,75 м<sup>2</sup>). Данные 224 пациентов в четырех исследованиях (30 пациентов, получавших STI, и 194 пациентов, получавших LTI) были использованы для разработки двухкомпонентной популяционной модели ФК с кинетикой элиминации из центрального компартмента первого порядка. Объем распределения и клиренс во всем диапазоне доз увеличивались с возрастанием массы тела. Ковариатами для клиренса были масса тела и титр ADA, а для объема распределения — масса тела, возраст и сопутствующее применение ИЛ-2.

### Абсорбция

Динутуксимаб бета вводят в виде внутривенной инфузии. Максимальная концентрация (среднее ± стандартное отклонение (SD)) в конце длительной инфузии составила 11,2 ± 3,3 мг/л. Другие пути введения не исследовались.

### Распределение

Средняя популяционная оценка (среднее ± SD) для центрального объема распределения составила 2,04 ± 1,05 л, а для периферического объема распределения — 2,65 ± 1,01 л.

### Биотрансформация

Метаболизм динутуксимаба бета не исследовался. Ожидается, что, будучи белком, динутуксимаб бета будет расщепляться протеолитическими ферментами до небольших пептидов и отдельных аминокислот.

### Элиминация

Значения параметров элиминации приведены как среднее ± SD. Клиренс динутуксимаба бета после LTI составил 0,72 ± 0,24 л/сут/м<sup>2</sup>. Коэффициент накопления  $C_{\max}$  составил 1,13 ± 0,54 после 5 курсов LTI. Кажущийся терминальный  $t_{1/2}$  составил 8,7 ± 2,6 сут. Клиренс динутуксимаба бета увеличивался в присутствии высоких титров антител к препарату независимо от их нейтрализующей активности (см. раздел 5.1, «Иммуногенность»).

### Линейность (нелинейность)

Использование различных доз для первой инфузии в исследовании 2 позволило выявить пропорциональное дозе увеличение системной экспозиции ( $AUC_{0-\infty}$ ) вплоть до рекомендуемой дозы 100 мг/м<sup>2</sup> на курс в течение 10 дней.

#### Лица пожилого возраста

Популяционный фармакокинетический анализ показал сопоставимую экспозицию динутуксимаба бета у пациентов всех возрастов при дозе 100 мг/м<sup>2</sup>.

#### Пол

Популяционный фармакокинетический анализ данных 89 (40%) пациентов женского пола и 135 (60%) пациентов мужского пола не показал клинически значимого влияния пола на фармакокинетику динутуксимаба бета.

#### Раса

Поскольку популяция для анализа фармакокинетики на 92,9% состояла из представителей европеоидной расы, раса формально не рассматривалась как потенциальная ковариата фармакокинетики.

#### Вес

Дозирование на основе площади поверхности тела обеспечивает постоянную экспозицию у пациентов.

#### Почечная недостаточность

Отдельных исследований у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Почечная функция не была значимой ковариатой в популяционном фармакокинетическом анализе, который включал пациентов с нормальной функцией почек и легкой степенью почечной недостаточности.

#### Печеночная недостаточность

Отдельных исследований у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось. Фармакокинетика препарата у субъектов с активностью АЛТ  $>3 \times \text{ВГН}$  была сопоставима с таковой у субъектов с активностью АЛТ  $\leq 3 \times \text{ВГН}$ .

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

Динутуксимаб бета вводили молодым особям (самцам и самкам) морских свинок, а также молодым особям (самцам и самкам) яванских макаков в виде режимов с многократными дозами, превышающими рекомендованную клиническую дозу. Следует отметить изменение (уменьшение) массы тимуса, а также изменения в костном мозге (атрофия, влияющая на линии миелоидных и эритроидных клеток-предшественников). Изменения в костном мозге представляли собой изменения от незначительных до серьезных. Отмечалось полное восстановление после прекращения введения препарата. Эффектов в отношении функции сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, артериальное давление) у обезьян не наблюдалось.

Доклинические исследования канцерогенности, генотоксичности или токсического действия динутуксимаба бета на репродуктивную функцию и развитие не проводились.

В ходе исследований токсичности при многократном введении доз морским свинкам и яванским макакам эффектов динутуксимаба бета в отношении органов репродуктивной системы при уровнях воздействия выше клинических не наблюдалось.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Гистидин

Сахароза

Полисорбат 20

Вода для инъекций

Хлористоводородная кислота (для коррекции pH)

### **6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

Невскрытый флакон

4 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре от 2 до 8 °C в оригинальной упаковке в защищенном от света месте.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

Флакон объемом 6 мл из стекла I гидролитического класса с пробкой из галобутилового каучука, алюминиевым колпачком и отламывающимся полипропиленовым колпачком, с минимальным извлекаемым объемом концентрата для приготовления раствора для инфузий – 4,5 мл.

1 маркированный флакон с лекарственным препаратом помещают в картонную пачку с картонным фиксатором для флакона вместе с листком-вкладышем.

Пачка картонная снабжена двумя прозрачными этикетками контроля первого вскрытия. По одной этикетке контроля первого вскрытия помещается на каждый закрывающийся клапан пачки.

### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом**

Раствор для инфузии должен быть подготовлен в асептических условиях. Раствор не должен подвергаться воздействию прямых солнечных лучей или тепла.

Специфическую для пациента суточную дозу препарата Карзиба рассчитывают на основе площади поверхности тела.

Препарат Карзиба следует разводить в асептических условиях до конкретной концентрации/дозы 0,9% раствором хлорида натрия, содержащим 1% альбумина человека (например, 5 мл альбумина человека 20% на 100 мл раствора хлорида натрия).

При проведении непрерывных инфузий раствор для инфузии можно готовить ежедневно или приготовить достаточное количество на срок до 5 дней. Суточная доза — 10 мг/м<sup>2</sup>. Количество раствора, который вводится в сутки (за курс лечения продолжительностью 10 дней подряд), должно составлять 48 мл; за 5 дней — 240 мл. Рекомендуется готовить 50 мл раствора в шприце объемом 50 мл или 250 мл в инфузионном мешке, подходящем для используемой инфузионной помпы, то есть с обеспечением резервного объема 2 мл (шприц) или 10 мл (инфузионный мешок), чтобы обеспечить мертвый объем для инфузионных систем.

При проведении многократных ежедневных 8-часовых инфузий суточная доза составляет 20 мг/м<sup>2</sup>; рассчитанную дозу следует развести в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия, содержащего 1% альбумина человека.

Перед введением препарата следует провести визуальный осмотр содержимого упаковки на наличие твердых частиц. Во время инфузии рекомендуется использовать встроенный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм.

При проведении непрерывных инфузий можно использовать любое медицинское устройство, подходящее для выполнения инфузии со скоростью 2 мл/ч, например, инфузоры/инфузионные помпы, электронные амбулаторные инфузионные помпы. Следует обратить внимание, что эластомерные помпы в комбинации со встроенными фильтрами не считаются подходящими.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «Фармамондо-Биомедика»

109428, Москва, просп. Рязанский, д. 16, стр. 1, этаж 7, пом. I, ком. 3

Тел.: +7 495 098 0188;

e-mail: info@fmbm.bio

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармамондо-Биомедика»

109428, Москва, просп. Рязанский, д. 16, стр. 1, этаж 7, пом. I, ком. 3

Тел.: +7 495 098 0188;

e-mail: info@fmbm.bio

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

#### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Карзиба доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>