

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

Колумви, 2,5 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Колумви, 10 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Глофитамаб представляет собой биспецифическое гуманизированное моноклональное антитело к CD-20 и CD-3, продуцируемое в клетках яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: глофитамаб.

Колумви, 2,5 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон с 2,5 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 2,5 мг глофитамаба.

Каждый мл концентрата содержит 1 мг глофитамаба.

Колумви, 10 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон с 10 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 10 мг глофитамаба.

Каждый мл концентрата содержит 1 мг глофитамаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или почти бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Колумви показан к применению в качестве монотерапии у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДВКЛ), которые ранее получили, как минимум, две линии терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Замена на другой препарат биологического происхождения должна быть согласована с лечащим врачом.

Препарат Колумви следует вводить только под контролем медицинского специалиста с опытом лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, с возможностью купирования тяжелых нежелательных реакций, связанных с синдромом высвобождения цитокинов (СВЦ). Перед инфузией препарата Колумви в циклах 1 и 2 должна быть в наличии, как минимум, одна доза тоцилизумаба для применения в случае развития СВЦ. Должна быть обеспечена возможность введения дополнительной дозы тоцилизумаба в течение 8 часов с момента введения предыдущей дозы тоцилизумаба (см. раздел 4.4).

Предварительное введение обинутумаба

Все пациенты должны получить одну дозу обинутумаба – 1000 мг в День 1 цикла 1 (за 7 дней до начала лечения препаратом Колумви), см. таблицу 2 и пункт «Задержка введения или пропуск дозы» ниже в данном разделе. Это необходимо для снижения числа циркулирующих В-клеток и В-клеток лимфоидной ткани, что позволяет снизить риск развития СВЦ.

Обинутумаб следует вводить путем внутривенной (в/в) инфузии со скоростью 50 мг/ч. Скорость инфузии можно постепенно увеличивать с шагом 50 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.

Обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата обинутумаба для получения полной информации о премедикации, подготовке, применении и лечении побочных реакций обинутумаба.

Профилактика СВЦ

Препарат Колумви следует вводить пациентам с адекватным уровнем гидратации.

Премедикация для снижения риска развития СВЦ описана в таблице 1 (см. также раздел 4.4).

Таблица 1. Премедикация перед инфузией препарата Колумви для снижения риска развития синдрома высвобождения цитокинов

Цикл терапии (день)	Пациенты, нуждающиеся в премедикации	Премедикация	Применение
------------------------	--	--------------	------------

Цикл 1 (День 8, День 15) Цикл 2 (День 1) Цикл 3 (День 1)	Все пациенты	В/в введение глюкокортикостероидов ^a	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии препарата Колумви
		Анальгетик/антипиретик для приема внутрь ^b	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Колумви
		Антигистаминный препарат ^c	
Все последующие инфузии	Все пациенты	Анальгетик/антипиретик для приема внутрь ^b	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Колумви.
		Антигистаминный препарат ^c	
	Пациенты, у которых развился СВЦ при введении предыдущих доз	В/в введение глюкокортикостероидов ^a	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии препарата Колумви.

a 20 мг дексаметазона или 100 мг преднизона/преднизолона или 80 мг метилпреднизолона.

b Например, 1000 мг ацетаминофена/парацетамола.

c Например, 50 мг дифенгидрамина.

Режим дозирования

Введение препарата Колумви начинают по схеме с постепенным повышением дозы (которая разработана для снижения риска развития СВЦ) до достижения рекомендованной дозы 30 мг.

Схема постепенного повышения дозы препарата Колумви

Препарат Колумви следует вводить путем в/в инфузии по схеме с постепенным повышением дозы до достижения рекомендованной дозы 30 мг (как показано в таблице 2) после завершения введения обинутузумаба в День 1 цикла 1. Продолжительность каждого цикла составляет 21 день.

Таблица 2. Схема постепенного повышения дозы при монотерапии препаратом Колумви у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ

Цикл терапии, день ^a		Доза препарата Колумви	Продолжительность инфузии
Цикл 1 (предварительное введение обинутузумаба и повышение дозы)	День 1	Предварительное введение обинутузумаба 1000 мг ^b	
	День 8	2,5 мг	4 часа ^c
	День 15	10 мг	
Цикл 2	День 1	30 мг	2 часа ^d
Цикл 3 – 12	День 1	30 мг	

- a. Каждый цикл терапии составляет 21 день
- b. См. описание в подразделе «Предварительное введение обинутузумаба» выше в данном разделе.
- c. У пациентов, у которых при введении предыдущей дозы препарата Колумви развивался СВИЦ, длительность инфузии может быть увеличена до 8 часов (см. таблицу 3 и раздел 4.4).
- d. По решению лечащего врача при хорошей переносимости предыдущей инфузии. Если при введении предыдущей дозы у пациента развивался СВИЦ, длительность инфузии должна оставаться равной 4 часам.

Мониторинг после инфузии

- При введении первой дозы препарата Колумви (2,5 мг в День 8 цикла 1) необходимо проводить мониторинг состояния всех пациентов во время инфузии и в течение, как минимум, 10 часов после ее завершения для выявления признаков и симптомов возможного СВИЦ.
- Пациенты, у которых при предыдущей инфузии развился СВИЦ ≥ 2 -й степени тяжести, должны оставаться под наблюдением после завершения инфузии (см. таблицу 3).

После введения препарата Колумви необходимо проводить мониторинг состояния всех пациентов на предмет признаков и симптомов СВИЦ и/или синдрома нейротоксичности, связанного с иммунными эффекторными клетками (ICANS). Все пациенты должны быть проинформированы о риске развития, признаках и симптомах СВИЦ и/или неврологической токсичности, включая ICANS. Им рекомендовано немедленно обратиться к врачу, если у них появятся признаки и симптомы СВИЦ и/или неврологической токсичности, включая ICANS, в любой момент времени.

Продолжительность терапии

Лечение препаратом Колумви рекомендовано проводить в течение максимум 12 циклов или до появления признаков прогрессирования заболевания, или до развития непереносимой токсичности, в зависимости от того, что возникнет раньше.

Задержка введения или пропуск дозы

В период постепенного повышения дозы (еженедельное дозирование)

- Если введение дозы 2,5 мг препарата Колумви задерживается более чем на 1 неделю после предварительного введения обинутузумаба, то необходимо повторно ввести обинутузумаб.
- Если интервал без введения препарата Колумви составляет от 2 до 6 недель после введения препарата Колумви в дозе 2,5 мг или в дозе 10 мг, то необходимо повторно ввести последнюю переносимую дозу препарата Колумви и возобновить запланированное постепенное повышение дозы.
- Если интервал без введения препарата Колумви составляет более 6 недель после введения препарата Колумви в дозе 2,5 мг или в дозе 10 мг, то необходимо повторно

вести обинутузумаб и постепенно повышать дозу препарата Колумви (см. цикл 1 в таблице 2).

После цикла 2 (доза 30 мг)

- Если интервал без введения препарата Колумви составляет более 6 недель между циклами, то необходимо повторно ввести обинутузумаб и постепенно повышать дозу препарата Колумви (см. цикл 1 в таблице 2), а затем возобновить запланированный цикл лечения (дозы 30 мг).

Коррекция дозы

Снижать дозу препарата Колумви не рекомендуется.

Лечение СВЦ

СВЦ идентифицируют на основании клинической картины (см. раздел 4.4). Следует оценить возможность иных причин повышения температуры, гипоксии и артериальной гипотензии, например, инфекции или сепсиса. При подозрении на СВЦ лечение следует проводить в соответствии с рекомендациями по лечению СВЦ на основании гармонизированной классификации Американского общества трансплантологии и клеточной терапии (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) (см. таблицу 3).

Таблица 3. Классификация СВЦ согласно ASTCT и указания по лечению СВЦ

Степень тяжести ^a	Лечение СВЦ	Для следующей запланированной инфузии препарата Колумви
1-я степень тяжести Повышение температуры $\geq 38^{\circ}\text{C}$	В случае развития СВЦ во время инфузии: • Прервать инфузию и устранить симптомы • Возобновить инфузию с меньшей скоростью после разрешения симптомов • Если симптомы возобновятся, прекратить текущую инфузию В случае развития СВЦ после инфузии: • Устранить симптомы Если СВЦ продолжается более 48 часов после симптоматического лечения: • Рассмотреть возможность применения глюкокортикостероидов^c • Рассмотреть возможность применения тоцилизумаба^d	• Следующую инфузию следует проводить не ранее чем через 72 часа после исчезновения симптомов • Рассмотреть возможность снижения скорости инфузии^b

2-я степень тяжести Повышение температуры $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и/или артериальная гипотензия, не требующая применения вазопрессоров, и/или гипоксия, требующая применения низкопоточной оксигенации с использованием назальной канюли или продувки	В случае развития СВЦ во время инфузии: • Прервать текущую инфузию и устранить симптомы • Ввести глюкокортикостероиды^c • Рассмотреть возможность применения тоцилизумаба^d В случае развития СВЦ после инфузии: • Устранить симптомы • Ввести глюкокортикостероиды^c • Рассмотреть возможность применения тоцилизумаба^d	• Следующую инфузию следует проводить не ранее чем через 72 часа после исчезновения симптомов • Рассмотреть возможность снижения скорости инфузии^b • Проводить мониторинг состояния пациента после инфузии^{e,f}
При 2-й степени тяжести: применение тоцилизумаба Не следует вводить больше 3 доз тоцилизумаба^d в течение 6 недель. Если ранее тоцилизумаб не вводили или если в течение последних 6 недель была введена 1 доза тоцилизумаба: • Ввести первую дозу тоцилизумаба^d • При отсутствии улучшений в течение 8 часов ввести вторую дозу тоцилизумаба^d • После введения 2 доз тоцилизумаба следует рассмотреть возможность альтернативной антицитокиновой и/или альтернативной иммуносупрессивной терапии Если в течение последних 6 недель было введено 2 дозы тоцилизумаба: • Ввести только одну дозу тоцилизумаба • При отсутствии улучшений в течение 8 часов следует рассмотреть возможность проведения альтернативной антицитокиновой и/или альтернативной иммуносупрессивной терапии		
3-я степень тяжести Повышение температуры $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и/или артериальная гипотензия, требующая применения вазопрессора (с вазопрессином или без него) и/или гипоксия, требующая высокопоточной оксигенации с помощью назальной	В случае развития СВЦ во время инфузии: • Прервать текущую инфузию и устранить симптомы • Ввести глюкокортикостероиды^c • Ввести тоцилизумаб^d В случае развития СВЦ после инфузии: • Устранить симптомы • Ввести глюкокортикостероиды^c • Ввести тоцилизумаб^d	• Следующую инфузию следует проводить не ранее чем через 72 часа после исчезновения симптомов • Рассмотреть возможность снижения скорости инфузии^b • Вести мониторинг состояния пациента после инфузии^{e,f} • Если СВЦ ≥ 3-й степени тяжести повторится при последующей инфузии, немедленно прекратить инфузию и полностью отменить препарат Колумви

канюли, лицевой маски, маски без ребризера или маски Вентури	
4-я степень тяжести Повышение температуры $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и/или артериальная гипотензия, требующая применения нескольких вазопрессоров (исключая вазопрессин) и/или гипоксия, требующая оксигенации с положительным давлением (например, СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях), BiPAP (двухфазное положительное давление в дыхательных путях), интубация и искусственная вентиляция)	Если СВЦ развивается во время или после инфузии: • Полностью отменить препарат Колумви и устранить симптомы • Ввести глюкокортикостероиды^c • Ввести тоцилизумаб^d
При 3-й и 4-й степени тяжести: применение тоцилизумаба Не следует вводить больше 3 доз тоцилизумаба^d в течение 6 недель. Если ранее тоцилизумаб не вводили или если в течение последних 6 недель была введена 1 доза тоцилизумаба: • Ввести первую дозу тоцилизумаба^d • При отсутствии улучшения в течение 8 часов или в случае быстрого прогрессирования СВЦ, ввести вторую дозу тоцилизумаба^d • После введения 2 доз тоцилизумаба следует рассмотреть возможность альтернативной антицитокиновой и/или альтернативной иммуносупрессивной терапии Если в течение последних 6 недель было введено 2 дозы тоцилизумаба: • Ввести только одну дозу тоцилизумаба	

- При отсутствии улучшений в течение 8 часов или в случае быстрого прогрессирования СВЦ следует рассмотреть возможность проведения альтернативной антицитокиновой и/или альтернативной иммуносупрессивной терапии
- a Критерии гармонизированной классификации ASTCT.
- b Длительность инфузии может быть увеличена до 8 часов, в зависимости от соответствующего цикла (см. таблицу 2).
- c Глюкокортикостероиды (например, 10 мг дексаметазона в/в, 100 мг преднизолона в/в, 1-2 мг/кг метилпреднизолона в/в в сутки или эквивалент).
- d Тоцилизумаб 8 мг/кг в/в (не более 800 мг).
- e СВЦ ≥ 2 -й степени тяжести после введения препарата Колумви в дозе 10 мг в День 15 цикла 1 развивался у 5,2% пациентов, и медиана времени до его развития (с начала инфузии) составляла 26,2 часа (диапазон: 6,7 - 144,2 часа).
- f СВЦ ≥ 2 -й степени тяжести после введения препарата Колумви в дозе 30 мг в День 1 цикла 2 развивался у одного пациента (0,8%), время до развития составило 15,0 часа.

Синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS): классификация и лечение

ICANS идентифицируют на основании клинической картины (см. раздел 4.4). При первых признаках ICANS, в зависимости от типа и степени тяжести неврологической токсичности следует рассмотреть возможность проведения поддерживающей терапии, неврологического обследования и прерывания инфузий препарата Колумви в соответствии с таблицей 4. Необходимо исключить другие причины развития неврологических симптомов. При подозрении на ICANS лечение следует проводить в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 4.

Таблица 4. Синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS)

Степень тяжести ^a	Действия
1-я степень тяжести ICE ^b 7-9 или сниженный уровень сознания: пробуждается спонтанно.	• Прервать инфузии препарата Колумви и отслеживать симптомы неврологической токсичности до тех пор, пока они не исчезнут ^{c,d}. • Проводить поддерживающую терапию и рассмотреть возможность консультации невролога и неврологического обследования. • Рассмотреть возможность однократного применения дексаметазона в дозе 10 мг, если пациент не получает другие глюкокортикостероиды. • Рассмотреть вопрос о применении противосудорожных препаратов без седативного эффекта (например, леветирацетама) для профилактики судорог.
2-я степень тяжести ICE ^b 3-6 или сниженный уровень сознания: пробуждается от голоса.	• Прервать инфузии препарата Колумви и отслеживать симптомы неврологической токсичности до тех пор, пока они не исчезнут ^{c,d}. • Проводить симптоматическую терапию и рассмотреть возможность консультации невролога и неврологического обследования. • Вводить дексаметазон в дозе 10 мг внутривенно каждые 6 часов, если пациент не получает другие глюкокортикостероиды, до ослабления симптомов до 1-й степени тяжести, затем постепенно снижать дозу.

Степень тяжести ^а	Действия
3-я степень тяжести ICE^b 0-2 или сниженный уровень сознания: пробуждается только от тактильного стимула; или эпилептический припадок: - любой клинический припадок, очаговый или генерализованный, который быстро разрешается, или - бессудорожный припадок на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), который разрешается при вмешательстве; или повышенное внутричерепное давление/отек мозга: фокальный/локальный отек при нейровизуализации.	- Рассмотреть вопрос о применении противосудорожных препаратов без седативного эффекта (например, леветирацетама) для профилактики судорог. - Прервать инфузии препарата Колумви и отслеживать симптомы неврологической токсичности до тех пор, пока они не исчезнут^{d, e}. - Проводить симптоматическую терапию, которая может включать интенсивную терапию, и рассмотреть возможность консультации невролога и неврологического обследования. - Вводить дексаметазон в дозе 10 мг внутривенно каждые 6 часов, если пациент не получает другие глюкокортикостероиды, до ослабления симптомов до 1-й степени тяжести, затем постепенно снижать дозу. - Рассмотреть вопрос о применении противосудорожных препаратов без седативного эффекта (например, леветирацетама) для профилактики судорог. Используйте противосудорожные препараты для лечения приступов по мере необходимости. - При рецидивирующем ICANS 3 степени рассмотрите возможность окончательного прекращения применения препарата Колумви.
4-я степень тяжести ICE^b равен 0 или сниженный уровень сознания: - пациент не может проснуться или для пробуждения ему требуются энергичные или повторяющиеся тактильные стимулы, или - ступор или кома; или эпилептический припадок: - опасный для жизни длительный припадок (>5 мин), или	- Полностью прекратить применение препарата Колумви. - Проводить симптоматическую терапию, которая может включать интенсивную терапию, и рассмотреть возможность консультации невролога и неврологического обследования. - Вводить дексаметазон в дозе 10 мг внутривенно каждые 6 часов, если пациент не получает другие глюкокортикостероиды, до ослабления симптомов до 1-й степени, затем постепенно снижать дозу. - В качестве альтернативы рассмотрите введение метилпреднизолона 1000 мг в день внутривенно в течение 3 дней, если симптомы улучшатся, то ведите, как указано выше. - Рассмотреть вопрос о применении противосудорожных препаратов без седативного эффекта (например, леветирацетама) для профилактики судорог. Используйте противосудорожные препараты для лечения приступов по мере необходимости.

Степень тяжести ^a	Действия
- повторяющиеся клинические или по данным ЭЭГ припадки без возврата к исходному уровню между ними; или двигательные нарушения: глубокая очаговая двигательная слабость (гемипарез, параспарез); или повышенное внутричерепное давление/отек мозга: - диффузный отек мозга при нейровизуализации, или - паралич VI черепного нерва, или - отек диска зрительного нерва, или - триада Кушинга	

^a Критерии оценки гармонизированной классификации Американского общества трансплантологии и клеточной терапии (ASTCT).

^b Если пациент способен выполнить оценку энцефалопатии, связанной с эффекторными иммунными клетками (ICE), оцените: *ориентацию* (ориентацию на год, месяц, город, больницу = 4 балла); *называние* (назовите 3 объекта, например, укажите на часы, ручку, кнопку = 3 балла); *выполнение команд* (например, «покажите мне 2 пальца» или «закройте глаза и высуньте язык» = 1 балл); *письмо* (способность написать стандартное предложение = 1 балл); и *внимание* (обратный счет от 100 до десяти = 1 балл). Если пациент не может проснуться и не может выполнить оценку ICE (степень 4 ICANS) = 0 баллов.

^c Перед принятием решения об отмене препарата Колумви следует обратить внимание на тип неврологической токсичности.

^d Указания по возобновлению введения препарата Колумви после задержки введения приведены в пункте «Задержка введения или пропуск дозы».

^e Перед возобновлением инфузий препарата Колумви следует оценить соотношение «польза - риск».

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата Колумви у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

На основании данных популяционного фармакокинетического анализа коррекции дозы препарата Колумви у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней

степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30 - <90 мл/мин) не требуется. Безопасность и эффективность препарата Колумви у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести не изучали (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

На основании данных популяционного фармакокинетического анализа коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (показатель общего билирубина от верхней границы нормы (ВГН) до $\leq 1,5$ x ВГН или активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) $\geq$ ВГН) не требуется. Безопасность и эффективность препарата Колумви у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени тяжести не изучали (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Колумви у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

В/в капельно через отдельную инфузионную систему.

Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя.

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

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к глофитамабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие рекомендации

Чтобы улучшить прослеживаемость биологических лекарственных препаратов, следует четко зафиксировать торговое наименование и номер серии вводимого препарата в медицинской документации пациента.

СВЦ

У пациентов, получавших препарат Колумви, отмечались случаи СВЦ, в том числе жизнеугрожающие.

Наиболее частыми проявлениями СВЦ были пирексия, тахикардия, артериальная гипотензия, озноб и гипоксия. Инфузионные реакции могут быть клинически неотличимы от проявлений СВЦ.

СВЦ любой степени тяжести (критерии гармонизированной классификации ASTCT) развивался у 64,3% пациентов в исследовании NP30179. СВЦ 3-й или 4-й степени тяжести

развивался у 3,9% пациентов. Случаев СВИ с летальным исходом отмечено не было. В большинстве случаев СВИ развивался после введения первой дозы препарата Колумви (см. раздел 4.8).

Чтобы сократить частоту возникновения СВИ, пациентам следует предварительно ввести обинутузумаб за 7 дней до начала лечения препаратом Колумви, а также провести премедикацию антипиретиком, антигистаминным препаратом и глюкокортикостероидом (см. раздел 4.2).

Перед инфузией препарата Колумви в циклах 1 и 2 должна быть в наличии, как минимум, одна доза тоцилизумаба для применения в случае развития СВИ. Должна быть обеспечена возможность введения дополнительной дозы тоцилизумаба в течение 8 часов с момента введения предыдущей дозы тоцилизумаба.

Мониторинг состояния пациентов необходимо проводить во время всех инфузий препарата Колумви и, как минимум, в течение 10 часов после завершения первой инфузии. Полная информация о мониторинге представлена в разделе 4.2. Специалист, назначающий лечение, должен проинформировать пациента о необходимости незамедлительно обратиться за медицинской помощью при возникновении признаков или симптомов СВИ в любое время.

Необходимо исключить другие причины повышения температуры тела, гипоксии и артериальной гипотензии, такие как инфекционные заболевания или сепсис. Лечение СВИ следует проводить в зависимости от клинических проявлений у пациента и в соответствии с указаниями по лечению СВИ, представленными в таблице 3 (см. раздел 4.2).

Синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS)

У пациентов, получавших лечение препаратом Колумви, были зарегистрированы случаи ICANS, в том числе серьезные реакции и реакции с летальным исходом. Начало ICANS может быть одновременным с СВИ, после разрешения СВИ или при отсутствии СВИ. ICANS может проявляться в виде афазии, энцефалопатии, спутанности сознания, нарушения когнитивных функций, сонливости, делирия, мышечной слабости, эпилептических припадков и отека головного мозга.

Большинство случаев ICANS возникло во время цикла 1 лечения препаратом Колумви, однако некоторые явления возникли и в более поздних циклах (см. раздел 4.8).

После введения препарата Колумви у пациентов следует проводить мониторинг на предмет признаков и симптомов ICANS. Специалист, назначающий лечение, должен проинформировать пациента о необходимости незамедлительно обратиться за медицинской помощью при возникновении признаков или симптомов ICANS в любое время.

При первых признаках или симптомах ICANS лечение следует проводить в соответствии с указаниями для ICANS, приведенными в таблице 4. Лечение препаратом Колумви следует прервать или отменить в соответствии с рекомендациями (см. раздел 4.2).

Серьезные инфекции

У пациентов, получавших лечение препаратом Колумви, развивались серьезные инфекции (такие как сепсис и пневмония) (см. раздел 4.8).

Препарат Колумви не следует вводить пациентам с активной инфекцией. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Колумви пациентам с хроническими или рецидивирующими инфекциями в анамнезе, с наличием исходных состояний, предрасполагающих к развитию инфекций, а также пациентам, которые ранее получали значимую иммуносупрессивную терапию.

Следует мониторировать состояние пациентов до и во время лечения препаратом Колумви с целью выявления возможных бактериальных, грибковых, а также вновь возникших или рецидивирующих вирусных инфекций, и провести соответствующее лечение.

Следует временно прекратить лечение препаратом Колумви при наличии активной инфекции до тех пор, пока инфекция не разрешится.

Пациентов необходимо информировать о том, что при появлении признаков и симптомов инфекции следует обратиться за медицинской помощью.

Во время лечения препаратом Колумви были зарегистрированы случаи фебрильной нейтропении. Необходимо оценить состояние пациента с фебрильной нейтропенией на предмет инфекции и незамедлительно провести лечение.

Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли

У пациентов, получающих препарат Колумви, было зарегистрировано транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли. Клинические проявления включали в себя локализованную боль и отек (см. раздел 4.8).

В соответствии с механизмом действия препарата Колумви транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли, вероятно, связано с поступлением Т-клеток в очаги опухоли после введения препарата Колумви и может напоминать прогрессирование заболевания. Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли не означает, что лечение неэффективно или что опухоль прогрессирует.

Каких-либо специфических факторов риска, влияющих на развитие транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли, нет, однако существует повышенный риск нарушения нормального течения и развития осложнений из-за значимого вторичного эффекта у пациентов с массивными очагами опухоли, расположенными в непосредственной близости к дыхательным путям и/или жизненно важным органам. У

пациентов, получающих лечение препаратом Колумви, рекомендуется проводить мониторинг и оценку на предмет транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли в наиболее значимых анатомических областях; следует провести лечение в соответствии с клиническими показаниями.

Взаимодействие с субстратами изоферментов CYP450

Первоначальное высвобождение цитокинов, связанное с началом лечения препаратом Колумви, может подавлять изоферменты CYP450 и приводить к колебаниям концентрации одновременно применяемых препаратов.

В начале терапии препаратом Колумви пациенты, получающие лечение субстратами изоферментов CYP450 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под наблюдением, поскольку колебания концентрации одновременно применяемых препаратов могут привести к токсичности, потере эффективности или нежелательным явлениям (см. раздел 4.5).

Синдром лизиса опухоли

У пациентов, получающих лечение препаратом Колумви, был зарегистрирован синдром лизиса опухоли (СЛО) (см. раздел 4.8). Более высокому риску развития СЛО подвержены пациенты с высокой опухолевой нагрузкой, быстро пролиферирующими опухолями, нарушением функции почек или обезвоживанием.

У пациентов из группы риска необходимо проводить тщательный мониторинг с помощью соответствующих клинических и лабораторных исследований, направленных на оценку электролитного статуса, уровня гидратации и функции почек.

До начала инфузии препарата Колумви следует рассмотреть возможность проведения соответствующих профилактических мероприятий, включающих применение антигиперурикемических средств (например, аллопуринол или расбуриказа) и достаточный уровень гидратации.

Лечение СЛО может включать в себя интенсивную гидратацию, коррекцию электролитных нарушений, антигиперурикемическую терапию и поддерживающее лечение.

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми вакцинами во время или после лечения препаратом Колумви не изучалась. Иммунизация живыми вакцинами во время лечения препаратом Колумви не рекомендуется.

Возможность злоупотребления препаратом и развития зависимости

Применение препарата Колумви не связано с риском злоупотребления и развития зависимости.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия не проводились.

Лекарственных взаимодействий с препаратом Колумви за счет изоферментов системы цитохрома (CYP) P450, других метаболизирующих ферментов или транспортеров не ожидается.

Было проведено моделирование фармакокинетики, основанное на физиологических механизмах, для оценки величины потенциальных лекарственных взаимодействий, обусловленных вызываемым глофитамабом временным повышением уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6), которые могут влиять на активность CYP.

Это моделирование показывает, что величина подавляющего эффекта транзитного повышения уровней ИЛ-6 на активность CYP составляет <50%. Кроме того, ожидается, что изменения воздействий на субстраты изоферментов CYP3A4, CYP1A2 и CYP2C9 будут меньше или равны двукратным.

Наибольший риск лекарственных взаимодействий возникает в течение одной недели после введения каждой из двух первых доз препарата Колумви (то есть в День 8 и День 15 цикла 1) у пациентов, одновременно получающих субстраты изоферментов CYP450, в особенности с узким терапевтическим индексом (например, варфарин, циклоспорин). Следует рассмотреть необходимость тщательного мониторинга у пациентов, получающих субстраты изоферментов CYP450 с узким терапевтическим индексом, при начале терапии препаратом Колумви.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция)

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии и вплоть до 2 месяцев после завершения терапии препаратом Колумви.

Беременность

Женщин с детородным потенциалом следует предупредить о необходимости избегать беременности при применении препарата Колумви. Данные о применении глофитамаба у беременных женщин отсутствуют. Глофитамаб представляет собой иммуноглобулин G (IgG); известно, что IgG проникает через плаценту. Учитывая механизм действия глофитамаба, вероятно можно ожидать истощения пула В-клеток у плода при введении препарата беременной женщине. Пациенток, применяющих препарат Колумви, следует предупредить о потенциально вредном воздействии препарата на плод. Пациентки

должны быть предупреждены о необходимости обратиться к своему лечащему врачу в случае наступления беременности.

Лактация

Сведения о проникновении глофитамаба в грудное молоко человека отсутствуют.

Исследований по оценке влияния глофитамаба на выработку молока или определению его наличия в грудном молоке не проводили. Известно, что IgG проникают в грудное молоко у человека. Возможность всасывания глофитамаба и вероятность развития нежелательных реакций у грудного ребенка неизвестны. Женщинам следует рекомендовать прекратить кормление грудью во время лечения препаратом Колумви и в течение 2 месяцев после введения последней дозы препарата Колумви.

Фертильность

Данные по фертильности у человека отсутствуют. Никаких исследований фертильности у животных для оценки влияния глофитамаба на фертильность не проводилось (см. раздел 5.3).

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

Препарат Колумви не оказывает или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам с симптомами ICANS (угнетение уровня сознания), и/или СВИЦ (пирексия, тахикардия, артериальная гипотензия, озноб, гипоксия) следует рекомендовать не управлять транспортными средствами, не ездить на велосипеде или не работать с механизмами до тех пор, пока симптомы не исчезнут (см. разделы 4.4, 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Монотерапия препаратом Колумви

Приблизительно 450 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной неходжкинской лимфомой получали препарат Колумви в качестве монотерапии в рамках клинических исследований.

Нежелательные реакции, описанные ниже, отмечались у 145 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, которые ранее получили, как минимум, две линии системной терапии, включая пациентов с ДВКЛ, развившейся из фолликулярной лимфомы, В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности (БКЛВСЗ) и первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ПМВКЛ),

получавших лечение препаратом Колумви в качестве монотерапии в открытом многоцентровом клиническом исследовании NP30179.

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 20\%$) были СБЦ, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, зарегистрированными у $\geq 2\%$ пациентов, были СБЦ (20,8%), сепсис (3,9%), COVID-19 (3,2%), транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли (3,2%), пневмония, связанная с COVID-19 (3,2%).

Препарат Колумви из-за нежелательной реакции пришлось полностью отменить у 6,5% пациентов.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к полной отмене препарата Колумви, были COVID-19 (1,3%) и нейтропения (1,3%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований (см. таблицу 5), сгруппированы в соответствии с системно-органной классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Соответствующие категории частоты возникновения нежелательных реакций на препарат обозначали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Таблица 5. Нежелательные реакции на лекарственный препарат, развившиеся у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, которые получали лечение препаратом Колумви в качестве монотерапии

Системно-органный класс Нежелательная реакция	Колумви N=145	
	Любая степень тяжести; категория частоты встречаемости (%)	3–4-я степень тяжести; категория частоты встречаемости (%)
Инфекции и инвазии		
Вирусные инфекции ^a	Очень часто (11,0%)	Часто (3,4%)*
Бактериальные инфекции ^b	Часто (6,2%)	Часто (1,4%)
Инфекции верхних дыхательных путей ^c	Часто (5,5%)	Очень редко (0%)**
Сепсис ^d	Часто (4,1%)	Часто (2,8%)*
Инфекции нижних дыхательных путей ^e	Часто (2,1%)	Очень редко (0%)**
Пневмония	Часто (4,1%)	Нечасто (0,7%)

Инфекции мочевыводящих путей ^f	Часто (2,8%)	Нечасто (0,7%)
Грибковые инфекции ^g	Часто (1,4%)	Очень редко (0%)**
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		
Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли	Очень часто (11,7%)	Часто (2,8%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Нейтропения ^h	Очень часто (40,0%)	Очень часто (29,0%)
Анемия ⁱ	Очень часто (30,3%)	Часто (7,6%)
Тромбоцитопения ^j	Очень часто (24,1%)	Часто (6,9%)
Лимфопения ^k	Часто (4,8%)	Часто (4,8%)
Фебрильная нейтропения ^l	Часто (3,4%)	Часто (3,4%)
Нарушения со стороны иммунной системы		
СВЦ ^m	Очень часто (67,6%)	Часто (4,1%)
Нарушения метаболизма и питания		
Гипофосфатемия	Очень часто (18,6%)	Часто (6,2%)
Гипомагниемия	Очень часто (15,2%)	Очень редко (0%)**
Гипокальциемия	Очень часто (12,4%)	Очень редко (0%)**
Гипокалиемия	Очень часто (10,3%)	Нечасто (0,7%)
Гипонатриемия	Часто (8,3%)	Часто (1,4%)
СЛО	Часто (1,4%)	Часто (1,4%)
Психические нарушения		
Состояние спутанности сознания	Часто (1,4%)	Очень редко (0%)**
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	Очень часто (10,3%)	Очень редко (0%)**
ICANS ^{m,n}	Часто (4,8%)	Нечасто (0,7%)*
Сонливость	Часто (1,4%)	Нечасто (0,7%)
Тремор	Часто (1,4%)	Очень редко (0%)**
Миелит ^o	Нечасто (0,7%)	Нечасто (0,7%)
Желудочно-кишечные нарушения		
Запор	Очень часто (14,5%)	Очень редко (0%)**
Диарея	Очень часто (13,8%)	Очень редко (0%)**
Тошнота	Очень часто (10,4%)	Очень редко (0%)**
Желудочно-кишечное кровотечение ^p	Часто (2,8%)	Часто (2,8%)
Рвота	Часто (4,1%)	Очень редко (0%)**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Сыпь ^q	Очень часто (20,0%)	Часто (1,4%)
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Пирексия	Очень часто (15,9%)	Очень редко (0%)**
Лабораторные и инструментальные данные		
Повышение активности аланинаминотрансферазы	Часто (9,0%)	Часто (2,8%)
Повышение активности аспартатаминотрансферазы	Часто (8,3%)	Часто (2,8%)
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Часто (9,0%)	Часто (1,4%)

Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы	Часто (6,9%)	Часто (2,8%)
Повышение концентрации билирубина в крови	Часто (4,1%)	Нечасто (0,7%)
Повышение активности печеночных ферментов	Часто (1,4%)	Часто (1,4%)

* Зарегистрированные реакции 5-й степени тяжести включают COVID-19 (2,1%), сепсис (1,4%), пневмонию, связанную с COVID-19 (1,4%), и делирий (0,7%).

** О нежелательных реакциях 3-4-ой степени тяжести не сообщалось.

- a. Включает COVID-19, пневмонию, связанную с COVID-19, опоясывающий герпес, грипп и герпетическое поражение глаз.
- b. Включает инфекцию внутрисосудистого устройства, бактериальную инфекцию, инфекцию, вызываемую бактериями рода *Campylobacter*, бактериальную инфекцию желчевыводящих путей, бактериальную инфекцию мочевыводящих путей, инфекцию, вызываемую *Clostridium difficile*, инфекцию, вызываемую бактериями рода *Escherichia*, и перитонит.
- c. Включает инфекцию верхних дыхательных путей, синусит, назофарингит, хронический синусит и ринит.
- d. Включает сепсис и септический шок.
- e. Включает инфекцию нижних дыхательных путей и бронхит.
- f. Включает инфекцию мочевыводящих путей и инфекцию мочевыводящих путей, вызываемую бактериями рода *Escherichia*.
- g. Включает кандидоз пищевода и кандидоз полости рта.
- h. Включает нейтропению и снижение числа нейтрофилов.
- i. Включает анемию и снижение концентрации гемоглобина.
- j. Включает тромбоцитопению и снижение числа тромбоцитов.
- k. Включает лимфопению и снижение числа лимфоцитов.
- l. Включает фебрильную нейтропению и нейтропеническую инфекцию.
- m. На основании гармонизированной классификации ASTCT.
- n. Включает сонливость, когнитивные нарушения, состояние спутанности сознания, делирий и дезориентацию.
- o. Миелит, развившийся одновременно с СВЦ.
- p. Включает желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение в толстом кишечнике и желудочно-кишечное кровотечение.
- q. Включает сыпь, зудящую сыпь, макуло-папулезную сыпь, дерматит, угревидный дерматит, эксфолиативный дерматит, эритему, ладонную эритему, зуд и эритематозную сыпь.

Описание отдельных нежелательных реакций

СВЦ

В исследовании NP30179 СВЦ любой степени тяжести (по критериям гармонизированной классификации ASTCT) развился у 67,6% пациентов, при этом СВЦ 1-й степени тяжести был зарегистрирован у 50,3% пациентов, СВЦ 2-й степени тяжести – у 13,1% пациентов, СВЦ 3-й степени тяжести – у 2,8% пациентов и СВЦ 4-й степени тяжести – у 1,4% пациентов. Случаев СВЦ с летальным исходом отмечено не было. СВЦ разрешился у всех пациентов, кроме одного. Один пациент прекратил лечение препаратом Колумви в связи с СВЦ.

У пациентов с СВЦ наиболее распространенные проявления включали пирексию (99,0%), тахикардию (25,5%), артериальную гипотензию (23,5%), озноб (14,3%) и гипоксию

(12,2%). Явления ≥ 3 -й степени тяжести, связанные с СВЦ, включали в себя артериальную гипотензию (3,1%), гипоксию (3,1%), пирексию (2,0%) и тахикардию (2,0%).

СВЦ любой степени тяжести развился у 54,5% пациентов после введения препарата Колумви в дозе 2,5 мг в День 8 цикла 1 с медианой времени до развития (с начала инфузии) 12,6 часа (диапазон: 5,2 – 50,8 часа); у 33,3% пациентов после введения дозы 10 мг в День 15 цикла 1 с медианой времени до развития 26,8 часа (диапазон: 6,7 – 125,0 часа); и у 26,8 % пациентов после введения дозы 30 мг в День 1 цикла 2 с медианой времени до развития 28,2 часа (диапазон: 15,0 – 44,2 часа). СВЦ был зарегистрирован у 0,9% пациентов в цикле 3 и у 2% пациентов после цикла 3.

СВЦ ≥ 2 -й степени тяжести развился у 12,4% пациентов после введения первой дозы препарата Колумви (2,5 мг), с медианой времени до развития 9,7 часа (диапазон: 5,2 – 19,1 часов) и медианой длительности течения 50,4 часа (диапазон: 6,5 – 316,7 часа). После введения препарата Колумви в дозе 10 мг в День 15 цикла 1 частота развития СВЦ ≥ 2 -й степени тяжести снизилась до 5,2% пациентов, при этом медиана времени до развития составила 26,2 часа (диапазон: 6,7 – 144,2 часа), а медиана длительности течения – 30,9 часа (диапазон: 3,7 – 227,2 часа). СВЦ ≥ 2 -й степени тяжести после введения препарата Колумви в дозе 30 мг в День 1 цикла 2 развился у одного пациента (0,8%), и время до развития составило 15,0 часа, а длительность течения – 44,8 часа. После цикла 2 случаев СВЦ ≥ 2 -й степени тяжести зарегистрировано не было.

Среди 25 пациентов, у которых развился СВЦ ≥ 2 -й степени тяжести после лечения препаратом Колумви, 22 (88%) получали тоцилизумаб, 15 (60%) получали глюкокортикостероиды и 14 (56%) получали как тоцилизумаб, так и глюкокортикостероиды. Десять пациентов (40%) получали кислород. Все 6 пациентов (24,0%) с СВЦ 3–4-й степени тяжести получали один вазопрессор.

У 48,7% пациентов, которые получили премедикацию дексаметазоном (n=39), по сравнению с 56,6% пациентов, которые получили премедикацию другим глюкокортикостероидом (n=106), и препарат Колумви в дозе 2,5 мг в День 8 цикла 1 отмечался СВЦ всех степеней тяжести. СВЦ 1-й степени, 2-й степени, 3-й степени и 4-й степени тяжести отмечались у 38,5%, 7,77%, 2,6% и 0% пациентов, которые получили премедикацию дексаметазоном, по сравнению с 43,4%, 9,4%, 1,9% и 1,9% пациентов, которые получили премедикацию другим глюкокортикостероидом.

После введения препарата Колумви в дозе 10 мг в День 15 цикла 1 (36 пациентов получили премедикацию дексаметазоном и 99 пациентов получили премедикацию другим глюкокортикостероидом) СВЦ всех степеней тяжести отмечался у 22,2% по сравнению с 37,4% пациентов, СВЦ 1-й степени тяжести у 22,2% по сравнению с 30,3% пациентов,

СВЦ 2-й степени тяжести у 0% по сравнению с 6,1% пациентов, СВЦ 3-й степени тяжести у 0% по сравнению с 1% пациентов.

После введения препарата Колумви в дозе 30 мг в День 1 цикла 2 (32 пациента получили премедикацию дексаметазоном и 95 пациентов получили премедикацию другим глюкокортикостероидом) СВЦ всех степеней тяжести отмечался у 6,3% по сравнению с 33,7% пациентов, СВЦ 1-й степени тяжести у 6,3% по сравнению с 32,6% пациентов, СВЦ 2-й степени тяжести у 0% по сравнению с 1,1% пациентов.

Неврологическая токсичность, включая ICANS

В исследовании NP30179 неврологическая токсичность была зарегистрирована у 40,0% пациентов. Наиболее часто регистрируемыми проявлениями неврологической токсичности любой степени тяжести были головная боль (10,3%), головокружение (5,5%), тревожность (4,1%) и парестезии (2,8%). Нежелательные неврологические реакции ≥ 3 -й степени тяжести наблюдались у 2,1% пациентов и включали сонливость, делирий и миелит.

У 7 пациентов (4,8%) отмечали ICANS: у 5 пациентов (3,4%) наблюдались явления 1-й степени тяжести (2 пациента с состоянием спутанности сознания и по 1 пациенту с сонливостью, когнитивными нарушениями и дезориентацией), а у 1 пациента (0,7%) была отмечена сонливость 3-й степени тяжести. У одного пациента (0,7%) развилось явление делирия с летальным исходом (5-й степени тяжести).

Медиана времени до возникновения первого явления ICANS составила 8 дней (диапазон: от 1 до 106 дней) с момента введения первой дозы препарата Колумви. Медиана времени до разрешения ICANS составила 1,5 дня (диапазон: от 1 до 8 дней). Среди 7 пациентов с ICANS возникновение ICANS совпало с СВЦ у 5 пациентов и не совпало с СВЦ у 2 пациентов.

Серьезные инфекции

В исследовании NP30179 серьезные инфекции были зарегистрированы у 15,9% пациентов.

Наиболее частыми серьезными инфекциями, зарегистрированными у $\geq 2\%$ пациентов, были сепсис (4,1%), пневмония, связанная с COVID-19 (3,4%), и COVID-19 (2,8%).

Летальные исходы, связанные с инфекционными заболеваниями, были зарегистрированы у 4,8% пациентов (в результате сепсиса, пневмонии, связанной с COVID-19, и COVID-19).

У четырех пациентов (2,8%) серьезные инфекции развились одновременно с нейтропенией 3–4-й степени тяжести.

Нейтропения

Нейтропения (включая сниженное количество нейтрофилов) была зарегистрирована у 40,0% пациентов, а нейтропения тяжелой степени тяжести (3 – 4-я степень тяжести) была зарегистрирована у 29,0% пациентов. Медиана времени до развития первого эпизода

нейтропении составляла 29 дней (диапазон: 1 – 203 дня). Длительная нейтропения (более 30 дней) отмечалась у 11,7% пациентов. Большинство пациентов с нейтропенией (79,3%) получали лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Фебрильная нейтропения была зарегистрирована у 3,4% пациентов.

Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли

Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли было зарегистрировано у 11,7% пациентов, включая явления 2-й степени тяжести у 4,8% пациентов и явления 3-й степени тяжести у 2,8% пациентов. Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли было зарегистрировано с вовлечением лимфатических узлов головы и шеи, что проявлялось болевым синдромом, а также с вовлечением лимфатических узлов грудной клетки, что проявлялось одышкой из-за образования плеврального выпота.

Большинство случаев транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли (16/17) развились во время цикла 1, а после цикла 2 случаев транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли зарегистрировано не было. Медиана времени до развития транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли любой степени тяжести составляла 2 дня (диапазон: 1 – 16 дней), а медиана длительности течения составляла 3,5 дня (диапазон: 1 – 35 дней). Никто из пациентов не прекратил лечение препаратом Колумви в связи с транзиторным усугублением клинических проявлений опухоли.

СЛО

СЛО был зарегистрирован у 2 пациентов (1,4%) и в обоих случаях имел 3-ю степень тяжести. Медиана времени до развития СЛО составляла 2 дня, а медиана длительности течения составляла 4 дня (диапазон: 3 – 5 дней).

Отклонения лабораторных показателей

В таблице 6 представлен краткий обзор отклонений лабораторных показателей по сравнению с исходными значениями, которые отмечались в исследовании NP30179.

Таблица 6. Отклонения лабораторных показателей по сравнению с исходными значениями, включая случаи 3 – 4-й степени тяжести, развившееся у $\geq 10\%$ пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, которые получали монотерапию препаратом Колумви

Отклонения лабораторных показателей от нормы ^a	Колумви	
	Степень тяжести по NCI - CTCAE	
	Все степени тяжести(%) ^b	3 или 4-я степень тяжести (%) ^{b,c}
Общий анализ крови		

Снижение числа лимфоцитов	90,2	83,2
Снижение числа нейтрофилов	55,6	25,7
Снижение числа лейкоцитов	71,0	13,8
Биохимический анализ крови		
Гипофосфатемия	68,8	27,8
Гипергликемия	14,2	14,2
Гиперурикемия	22,6	22,6

- а Процентные отношения основаны на числе пациентов, имевших исходную оценку и как минимум одну оценку после исходной по определенным лабораторным показателям.
- б N=143 для снижения числа лимфоцитов; N=144 для снижения числа нейтрофилов; N=145 для снижения числа лейкоцитов; N=144 для гипофосфатемии; N=141 для гипергликемии; N=137 для гиперурикемии.
- в Включает изменения от 0–2-й степени тяжести по шкале NCI - CTCAE при исходной оценке до ≥3-й степени тяжести при оценке после исходной, а также изменение от 3-й степени тяжести при исходной оценке до 4-й степени тяжести при оценке после исходного уровня.

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

Каких-либо различий по безопасности или эффективности препарата Колумви между пациентами в возрасте ≥ 65 лет и пациентами младше 65 лет отмечено не было.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Случаев передозировки препарата Колумви в клинических исследованиях не наблюдалось.

В случае передозировки пациентов следует тщательно наблюдать на предмет признаков или симптомов нежелательных реакций и назначить соответствующее симптоматическое 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: L01FX28.

Механизм действия

Глофитамаб представляет собой биспецифическое моноклональное антитело, которое бивалентно связывается (высокоспецифичное связывание) с CD20, экспрессируемыми на поверхности В-клеток, и моновалентно – с CD3 в составе Т-клеточного рецепторного комплекса на поверхности Т-клеток. За счет одновременного связывания с CD20 на поверхности В-клеток и с CD3 на поверхности Т-клеток, глофитамаб способствует формированию иммунологического синапса с последующей мощной активацией и пролиферацией Т-клеток, секрецией цитокинов и высвобождением цитолитических белков, в результате чего происходит лизис В-клеток, экспрессирующих CD20.

Фармакодинамические эффекты

Число периферических В-клеток до начала терапии препаратом Колумви почти у всех пациентов (98,6%) с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ составляло <70 клеток/мкл и оставалось низким во время терапии препаратом Колумви.

В течение цикла 1 (после введения дозы) отмечалось транзиторное повышение уровня ИЛ-6 в плазме крови через 6 часов после инфузии препарата Колумви, которое сохранялось через 20 часов после инфузии препарата Колумви. Уровень ИЛ-6 в плазме крови возвращался к исходному уровню перед следующей инфузией.

Клиническая эффективность и безопасность

Рецидивирующая или рефрактерная ДВКЛ

Эффективность препарата Колумви в качестве монотерапии оценивали в исследовании NP30179 – открытом несравнительном многоцентровом многокогортном клиническом исследовании с участием 155 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, которые ранее получили как минимум две линии системной терапии. В это исследование не включали пациентов, которым ранее была проведена трансплантация гематопозитических стволовых клеток, которые имели лимфому центральной нервной

системы в прошлом или на текущий момент, с оценкой общесоматического статуса по шкале ECOG ≥ 2 балла, КК <50 мл/мин, или активностью печеночных трансаминаз $>3 \times$ ВГН. После предварительного введения обинутузумаба в День 1 цикла 1 пациенты получали препарат Колумви в дозе 2,5 мг в День 8 цикла 1, 10 мг в День 15 цикла 1 и 30 мг в День 1 цикла 2 в соответствии со схемой постепенного повышения дозы. Пациенты продолжали получать препарат Колумви в дозе 30 мг в День 1 циклов 3 – 12. Пациенты получали премедикацию, включавшую антипиретик, антигистаминный препарат и глюкокортикостероид (см. раздел 4.2). Длительность каждого цикла составляла 21 день. Медиана циклов лечения препаратом Колумви составила 5 (диапазон: 1 – 13 циклов). Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания были следующими: медиана возраста 66 лет (диапазон: 21 – 90 лет); 65,2% мужчин; 76,8% представителей европеоидной расы, 4,5% представителей монголоидной расы и 1,9% представителей негроидной расы или афроамериканцев; 5,8% лиц испанского происхождения или латиноамериканцев; оценка общесоматического статуса по пятибалльной шкале оценки общего состояния онкологического больного (ECOG) 0 (44,5%) или 1 (54,2%) балл. Большинство пациентов (71,0%) имели диагноз ДВКЛ без дополнительных уточнений, у 18,7% была ДВКЛ, трансформированная из фолликулярной лимфомы, у 6,5% была БКЛВБСЗ и у 3,9% была ПМВКЛ. Среднее количество предыдущих линий терапии составляло 3 (диапазон: 2 – 7), при этом 39,4% пациентов ранее получили 2 линии терапии и 60,6% ранее получили 3 или более линий терапии. Все пациенты ранее получали химиотерапию и терапию моноклональными антителами к CD20; 33,5% пациентов ранее прошли терапию на основе Т-клеток с химерным рецептором антигена (CAR) и 18,1% пациентов прошли процедуру трансплантации аутологичных стволовых клеток. У большинства пациентов (89,7%) заболевание было рефрактерным; 58,7% пациентов имели первично рефрактерное заболевание и 84,5% пациентов были рефрактерны к последней ранее проведенной терапии и 88,5% пациентов, которые ранее получали терапию CAR были к ней рефрактерны. Общая медиана продолжительности периода наблюдения составляла 13,4 месяцев (диапазон: 0 – 28 месяцев). Медиана продолжительности наблюдения с даты впервые зарегистрированного ответа на лечение согласно оценке независимым наблюдательным комитетом (ННК) составляла 12 месяцев (диапазон: 0 – 27 месяцев). Основным показателем оценки эффективности была частота полного ответа на лечение (ПО) согласно оценке ННК с использованием критериев Лугано 2014 г. Вторичные показатели исхода со стороны эффективности включали в себя ПО согласно оценке

исследователем (ИССЛ), а также частоту общего ответа на лечение (ЧОО), длительность ответа на лечение (ДО), длительность полного ответа на лечение (ДПО), время до развития первого ответа на лечение (ВРПО), время до развития первого полного ответа на лечение (ВРППО), общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (заболевания) (ВБП) по оценке ННК и ИССЛ.

Краткий обзор результатов оценки эффективности представлен в таблице 7.

Таблица 7. Эффективность у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, получавших монотерапию препаратом Колумви

Конечные точки эффективности	Колумви N = 155	
<i>Первичная конечная точка</i>		
ПО по оценке ННК		
Пациенты с ПО, n (%)	62 (40,0)	
95% ДИ	[32,22; 48,17]	
<i>Вторичные конечные точки</i>		
ПО по оценке ИССЛ		
Пациенты с ПО, n (%)	59 (38,1)	
95% ДИ	[30,39; 46,20]	
ЧОО	<i>По оценке ННК</i>	<i>По оценке ИССЛ</i>
Пациенты с ПО или ЧО, n (%)	80 (51,6)	91 (58,7)
95% ДИ	[43,46; 59,70]	[50,53; 66,55]
ЧО, n (%)	18 (11,6)	32 (20,6)
95% ДИ	[7,03; 17,73]	[14,57; 27,88]
ДПО^a	<i>По оценке ННК</i>	<i>По оценке ИССЛ</i>
Медиана ДПО, мес [95% ДИ]	НО [16,8; НО]	НО [19,8; НО]
Диапазон, месяцы	0 ^b –27 ^b	0 ^b –27 ^b
ДПО 9 мес, % [95% ДИ] ^c	76,0 [63,26; 88,71]	72,5 [59,25; 85,68]
ДПО 12 мес, % [95% ДИ] ^c	73,1 [59,57; 86,53]	72,5 [59,25; 85,68]
ДО^d	<i>По оценке ННК</i>	<i>По оценке ИССЛ</i>
Медиана ДО, мес [95% ДИ]	16,8 [10,4; НО] ^a	10,4 [5,4; НО]
Диапазон, месяцы	0 ^b –27 ^b	0 ^b –27 ^b
ДО 9 мес, % [95% ДИ] ^c	66,5 [54,91; 78,00]	52,2 [41,10; 64,34]
ДО 12 мес, % [95% ДИ] ^c	59,6 [46,85; 72,28]	48,4 [36,93; 59,91]
ВРПО	<i>По оценке ННК</i>	<i>По оценке ИССЛ</i>
Медиана ВРПО, дни [95% ДИ]	42 [41; 42]	41 [40; 42]
Диапазон, дни	31–178	31–178
ВРППО	<i>По оценке ННК</i>	<i>По оценке ИССЛ</i>
Медиана ВРППО, дни [95% ДИ]	42 [41; 48]	43 [42; 48]
Диапазон, дни	31–308	31–274
ВБП	<i>По оценке ННК</i>	<i>По оценке ИССЛ</i>
Пациенты с явлением, n (%)	95 (61,3)	98 (63,2)
Медиана ВБП, мес [95% ДИ]	4,9 [3,4; 8,1]	3,8 [3,3; 5,4]
ВБП 6 мес, % [95% ДИ] ^c	46,7 [38,40; 54,92]	39,1 [30,98; 47,14]
ВБП 9 мес, % [95% ДИ] ^c	39,6 [31,34; 47,76]	35,1 [27,08; 43,03]

ВБП 12 мес, % [95% ДИ] ^c	34,9 [26,48; 43,31]	30,6 [22,55; 38,69]
ОВ	<i>По оценке ИССЛ</i>	
Пациенты с явлением, n (%)	81 (52,3)	
Медиана ОВ, месяцы [95% ДИ]	12 [8,0; 16,1]	
ОВ 6 мес, % [95% ДИ] ^c	71,6 [64,34; 78,89]	
ОВ 9 мес, % [95% ДИ] ^c	54,8 [46,65; 62,87]	
ОВ 12 мес, % [95% ДИ] ^c	50,4 [42,06; 58,71]	

ДИ = доверительный интервал; Н/П = неприменимо; НО = не поддается оценке.

- С даты первого ПО до момента прогрессирования заболевания или смерти по любой причине
- Цензурированное наблюдение.
- Показатели бессобытийной выживаемости основаны на оценках по методу Каплана-Мейера.
- От даты первого ответа (ПО или ЧО) до момента прогрессирования заболевания или смерти по любой причине

Популяция для оценки эффективности включала группу пациентов (n=40), в которой требовалось применение дексаметазона в качестве премедикации глюкокортикостероидом. В данной группе ЧОО по оценке ИССЛ составила 52,5% (95% ДИ: 36,1; 68,5) и частота ПО составила 47,5% (95% ДИ: 31,5; 63,9).

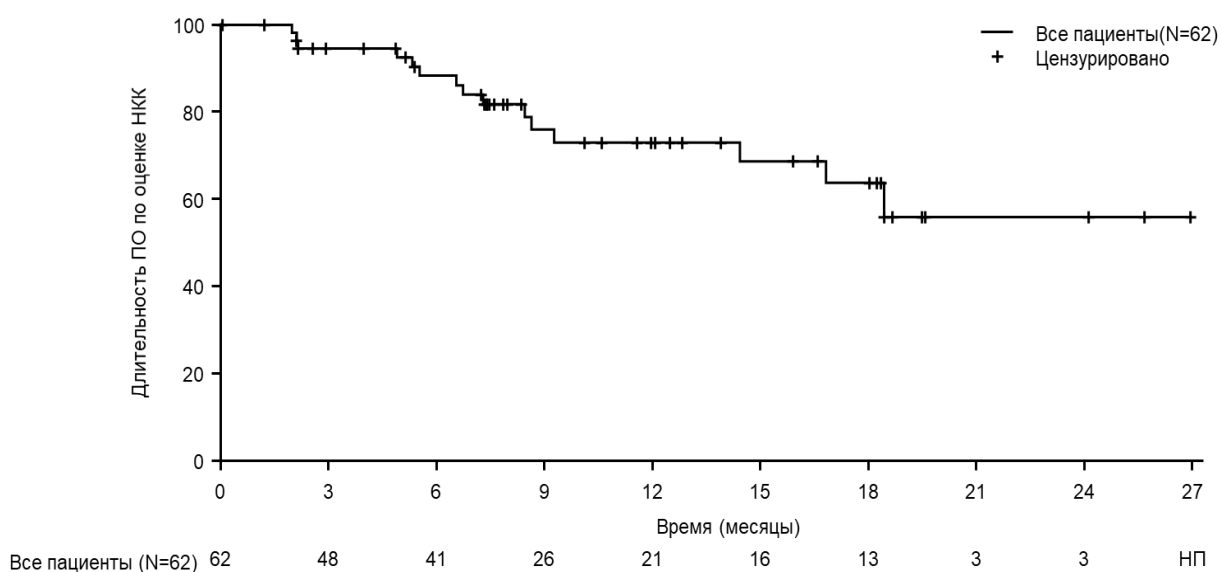


Рисунок 1.

График Каплана-Мейера для ДПО по оценке ННК: пациенты с Р/Р ДВКЛ, получившие ≥ 2 предшествующих линий системной терапии, получавшие лечение глофитамабом с поэтапным повышением дозы 2,5/10/30 мг в когортах D2 [доп. 2] + D3 + D5 (популяция пациентов с полным ответом).

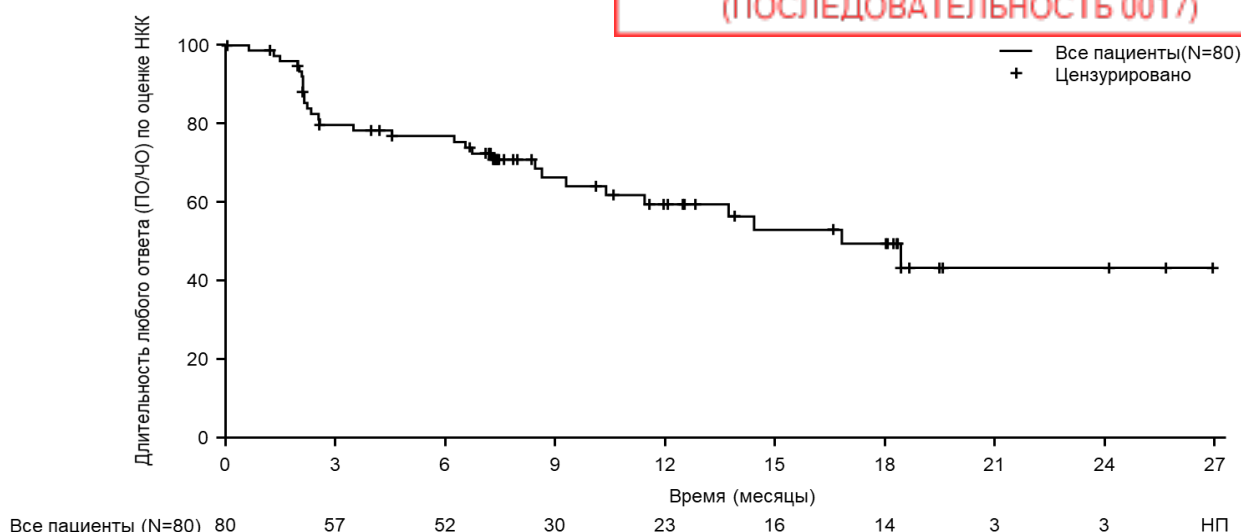


Рисунок 2.

График Каплана-Мейера для ДО по оценке ННК: пациенты с Р/Р ДВКЛ, получившие ≥ 2 предшествующих линий системной терапии, получавшие лечение глофитамабом с поэтапным повышением дозы 2,5/10/30 мг в когортах D2 [доп. 2] + D3 + D5 (популяция пациентов с полным ответом).

Исходы, сообщаемые пациентами

В исследовании NP30179 оценивали исходы лечения препаратом Колумви, сообщаемые пациентами. Пациенты сообщали о средних или умеренно высоких уровнях физических функций, ролевых функций и общего состояния здоровья/качества жизни, а также о низких уровнях утомляемости (слабость, усталость), которые оценивали по опроснику качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака EORTC QLQ-C30 на исходном визите.

Данные показатели оставались неизменными во время лечения. Большинство пациентов указывали на то, что симптомы, часто сопровождающие лечение препаратом Колумви (запор, диарея и тошнота), не развивались или имели низкую степень тяжести при их возникновении, и сохранялись на одном уровне во время лечения. Пациенты сообщали о низких исходных уровнях симптомов лимфомы, согласно функциональной оценке терапии рака для лимфомы (FACT-Lym), которые сохранялись во время лечения.

Иммуногенность

Как и при применении всех белковых лекарственных препаратов может развиваться иммунный ответ.

У большинства пациентов (94,6%, N=418), которые получали монотерапию глофитамабом в исследовании NP30179, антитела к лекарственному препарату на исходном уровне не обнаруживались; отрицательный результат сохранялся на протяжении всего лечения

препаратом Колумви. У двух пациентов (0,5%) был отрицательный результат на антитела к глофитамабу на исходном уровне и положительный результат на антитела к глофитамабу в ходе лечения.

У трех пациентов (0,7%) был получен положительный результат анализа на антитела к глофитамабу на исходном уровне, а также при оценке в одной или более временных точках после введения препарата. В связи с ограниченным числом пациентов с антителами к глофитамабу, нельзя сделать вывод в отношении потенциального влияния иммуногенности на эффективность или безопасность.

Обнаружение иммунного ответа в значительной степени зависит от чувствительности и специфичности используемого метода количественного определения, манипуляций с образцами, времени забора образцов, применения сопутствующих лекарственных препаратов и характера основного заболевания. Таким образом, сравнение частоты обнаружения антител к глофитамабу и частоты обнаружения антител к другим биологическим препаратам может оказаться неинформативным.

5.2. Фармакокинетические свойства

Результаты некомпартментных анализов показывают, что концентрации глофитамаба в сыворотке крови достигают максимальных значений ($C_{\max}$) к концу инфузии и снижаются биэкспоненциально. Фармакокинетика глофитамаба носит линейный и дозозависимый характер в исследуемом диапазоне доз (0,005 – 30 мг) и не зависит от времени.

Абсорбция

Препарат Колумви вводят путем в/в инфузии. Максимальная концентрация глофитамаба ($C_{\max}$) была достигнута к моменту окончания инфузии.

Распределение

После в/в введения центральный объем распределения составлял 3,38 л, что близко к общему объему сыворотки крови. Периферический объем распределения составлял 2,13 л.

Биотрансформация

Отдельных исследований путей метаболизма глофитамаба не проводилось. Клиренс антител осуществляется, в основном, путем катаболизма.

Элиминация

Данные по зависимости «концентрация – время» в сыворотке крови для глофитамаба описываются двухкамерной популяционной фармакокинетической моделью, а также путем клиренса, независимым от времени, и путем клиренса, меняющимся во времени. Независимый от времени путь клиренса составил 0,627 л/сут, а первоначальный путь клиренса, меняющийся в зависимости от времени, – 0,584 л/сут, при этом уменьшение значений в зависимости от времени носило экспоненциальный характер ($K_{\text{des}} \sim 0,614/\text{сут}$).

Расчетный период полувыведения от начального значения общего клиренса до клиренса, не зависящего от времени, по оценке составил 1,26 дня.

Эффективный период полувыведения в линейной фазе (т.е. после того как клиренс, меняющийся в зависимости от времени, снизился до незначительной величины) может быть приближен к типичному линейному эффективному периоду полувыведения продолжительностью 6,10 дня согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики.

Лица пожилого возраста

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа различий в экспозиции глофитамаба у пациентов в возрасте ≥ 65 лет и пациентами в возрасте < 65 лет не отмечалось.

Почечная недостаточность

Анализ популяционной фармакокинетики показал, что клиренс креатинина не оказывает влияния на фармакокинетику глофитамаба. Фармакокинетические показатели глофитамаба у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (КК 30 - < 90 мл/мин) были сопоставимы с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек. Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется. Исследований препарата Колумви у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести не проводилось.

Печеночная недостаточность

Анализ популяционной фармакокинетики показал, что нарушение функции печени не оказывает влияния на фармакокинетику глофитамаба. Фармакокинетика глофитамаба у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (показатель общего билирубина $> \text{ВГН} \leq 1,5 \times \text{ВГН}$ или активность АСТ $> \text{ВГН}$) была сходной с таковой у пациентов с нормальной функцией печени. Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести не требуется. Применение препарата Колумви у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени тяжести не изучали.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Колумви у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Исследований канцерогенности с целью определения канцерогенного потенциала препарата Колумви не проводилось.

Генотоксичность

Исследований мутагенного потенциала препарата Колумви не проводилось.

Нарушение фертильности

Исследований по оценке влияния препарата Колумви на фертильность у животных не проводилось.

Репродуктивная токсичность

Исследований репродуктивной токсичности у животных для оценки влияния препарата Колумви не проводились.

Учитывая низкий уровень переноса антител через плаценту в течение первого триместра беременности, механизм действия глофитамаба (истощение пула В-клеток, активация Т-клеток, зависящая от мишени, и высвобождение цитокинов), имеющиеся данные по безопасности препарата Колумви, а также данные о других антителах к CD20, риск тератогенного действия является низким. Длительное истощение пула В-клеток может привести к повышению риска развития оппортунистической инфекции, что может стать причиной гибели плода. Кратковременный СВЦ, возникающий после введения препарата Колумви, также может оказать неблагоприятное влияние на плод.

Прочее

В исследовании у яванских макаков у животных наблюдался СВЦ тяжелой степени тяжести после однократного в/в введения глофитамаба (0,1 мг/кг) без предварительного введения обинутумаба: образовались эрозии на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и инфильтраты из воспалительных клеток в селезенке и синусоидах печени, а также спорадически в некоторых других органах. Данные инфильтраты из воспалительных клеток, вероятно, были вторичными по отношению к индуцированной цитокинами активации иммунных клеток.

Предварительное введение обинутумаба приводило к уменьшению высвобождения цитокинов (вызванного глофитамабом) и связанных с ним нежелательных явлений за счет истощения В-клеток в периферической крови и лимфоидной ткани, что позволяло использовать у яванских макаков, как минимум, в 10 раз более высокие дозы глофитамаба (1 мг/кг), которые обеспечивали достижение $C_{\max}$ до 3,74 раз превышающие $C_{\max}$ у человека при введении рекомендованной дозы 30 мг.

Все явления, наблюдаемые после введения глофитамаба, были расценены как фармакологически опосредованные эффекты и носили обратимый характер.

Исследований продолжительностью более 4 недель не проводили, поскольку глофитамаб обладал высокой иммуногенностью у яванских макаков и это приводило к потере экспозиции и утрате фармакологического эффекта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

L-метионин

D-сахароза

Полисорбат 20

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (хранения)

Невскрытый флакон

2,5 года

После разведения

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 72 часов при 2 – 8 °С и в течение 24 часов при 30 °С, при этом продолжительность последующей в/в инфузии не должна превышать 8 часов.

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2 – 8 °С в картонной пачке для защиты от света.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2,5 мг/2,5 мл или 10 мг/10 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

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

Препарат не содержит консервантов и предназначен только для однократного применения.

Перед применением медицинский специалист должен развести концентрат препарата Колумви в инфузионном пакете, который содержит 0,9% раствор натрия хлорида или 0,45% раствор натрия хлорида, с соблюдением правил асептики.

После разведения 0,9% раствором натрия хлорида не обнаружено признаков несовместимости между препаратом Колумви и инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена (ПЭ), полипропилена или не-ПВХ полиолефина.

После разведении 0,45% раствором натрия хлорида не обнаружено признаков несовместимости между препаратом Колумви и инфузионными пакетами, изготовленными из ПВХ.

Кроме того, не обнаружено признаков несовместимости с инфузионными системами с поверхностями, контактирующими с препаратом, из полиуретана, ПВХ или ПЭ и встроенными мембранными фильтрами из полиэфирсульфона или полисульфона.

Препарат следует вводить в виде в/в инфузии через отдельную инфузионную систему. Использование встроенных мембранных фильтров не является обязательным.

Перед введением необходимо визуально проверить флакон с препаратом Колумви на предмет наличия механических включений или изменения цвета. Препарат Колумви представляет собой бесцветную прозрачную жидкость. Концентрат утилизируют, если он помутнел, изменил цвет или содержит видимые включения.

В соответствии с таблицей 8 следует определить объем препарата Колумви, который необходим для введения назначенной дозы.

С помощью стерильного шприца и иглы из инфузионного пакета (размер определяется по таблице 8 в зависимости от назначенной дозы препарата Колумви) удалить объем 0,9% раствора натрия хлорида или 0,45% раствора натрия хлорида, указанный в таблице 8, и утилизировать его.

С помощью стерильного шприца и иглы извлечь из флакона необходимый объем препарата Колумви и ввести его в инфузионный пакет вместо удаленного объема раствора натрия хлорида. Весь оставшийся во флаконе концентрат препарата Колумви следует утилизировать.

Финальная концентрация лекарственного препарата после разведения должна составлять от 0,1 до 0,6 мг/мл.

Осторожно перевернуть инфузионный пакет для перемешивания раствора во избежание образования пены. Не встряхивать.

Проверить инфузионный пакет с раствором на предмет посторонних включений и утилизировать раствор при их наличии.

Перед проведением в/в инфузии содержимое инфузионного пакета должно быть комнатной температуры.

Таблица 8. Разведение препарата Колумви

Доза препарата Колумви, предназначенная для введения	Размер пакета для инфузий с 0,9% раствором натрия хлорида или 0,45% раствором натрия хлорида	Объем 0,9% раствора натрия хлорида или 0,45% раствора натрия хлорида для извлечения и утилизации	Объем препарата Колумви для добавления	Концентрация препарата Колумви после разведения
2,5 мг	50 мл	27,5 мл	2,5 мл	~ 0,1 мг/мл
	100 мл	77,5 мл	2,5 мл	~ 0,1 мг/мл
10 мг	50 мл	10 мл	10 мл	~ 0,2 мг/мл
	100 мл	10 мл	10 мл	~ 0,1 мг/мл
30 мг	50 мл	30 мл	30 мл	~ 0,6 мг/мл
	100 мл	30 мл	30 мл	~ 0,3 мг/мл

Инструкции по утилизации неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами.

Необходимо строго соблюдать следующие рекомендации по использованию и утилизации шприцев и расходных материалов:

- иглы и шприцы никогда нельзя использовать повторно;
- использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость).

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

тел./факс: + 41 61 68 6880192

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

e-mail: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006350)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации: 29.07.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

Установление пострегистрационных мер.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации» и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.