

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.

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.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Минджуви, 200 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

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

Тафаситамаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к CD19 подкласса иммуноглобулинов G (IgG), вырабатываемое клетками млекопитающих (яичники китайского хомячка) по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: тафаситамаб.

Каждый флакон содержит 200 мг тафаситамаба.

После восстановления каждый мл раствора содержит 40 мг тафаситамаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизат белого или слегка желтоватого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Минджуви показан к применению в комбинации с леналидомидом с последующей монотерапией препаратом Минджуви для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДВКЛ), которые не являются кандидатами для проведения трансплантации аутологичных стволовых клеток.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Минджуви должен применяться только под контролем врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний.

Рекомендуемая премедикация

Для снижения риска развития реакций, связанных с инфузией, перед введением тафаситамаба в интервале от 30 минут до 2 часов должна проводиться премедикация. Если во время первых 3 инфузий у пациента не возникли реакции, связанные с инфузией, при последующих инфузиях премедикацию следует проводить при необходимости.

Премедикация может включать жаропонижающие препараты (например, парацетамол), блокаторы гистаминовых H1-рецепторов (например, дифенгидрамин), блокаторы гистаминовых H2-рецепторов или глюкокортикостероиды (например, метилпреднизолон).

Лечение реакций, связанных с инфузией

При возникновении реакции, связанной с инфузией (степень 2 и выше), инфузию следует прервать. Кроме того, следует начать соответствующее медикаментозное лечение симптомов. После устранения признаков и симптомов или снижения их до 1 степени тяжести инфузию Минджуви можно возобновить с уменьшенной скоростью вливания (см. Таблицу 1).

Если у пациента наблюдалась реакция, связанная с инфузией, 1–3 степени тяжести, перед последующими инфузиями тафаситамаба следует провести премедикацию.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза Минджуви составляет 12 мг/кг массы тела, вводимая в виде внутривенной инфузии по следующей схеме:

- Цикл 1: инфузии в 1, 4, 8, 15 и 22-й дни цикла.
- Циклы 2 и 3: инфузии в 1, 8, 15 и 22-й дни каждого цикла.
- Цикл 4 до прогрессирования заболевания: инфузии в 1-й и 15-й дни каждого цикла.

Каждый цикл длится 28 дней.

Кроме того, пациентам следует принимать леналидомид в рекомендуемой начальной дозе 25 мг ежедневно с 1-го по 21-й день каждого цикла. Начальная доза и последующий режим дозирования леналидомида могут быть скорректированы в соответствии с его общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП).

Комбинация «Минджуви + леналидомид» назначается на срок не более двенадцати циклов. Лечение леналидомидом следует прекратить максимум после двенадцати циклов комбинированной терапии. Пациенты должны продолжать получать инфузии Минджуви в качестве монотерапии на 1-й и 15-й день каждого 28-дневного цикла до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

Изменение дозы

В Таблице 1 приведены изменения дозы в случае возникновения нежелательных реакций. Для получения информации об изменении дозы леналидомида, ознакомьтесь с его ОХЛП.

Таблица 1: Изменение дозы в случае нежелательных реакций

Нежелательная реакция	Степень тяжести	Изменение дозы
Инфузионные реакции	2 степень (умеренная)	• следует немедленно прервать инфузию препарата Минджуви и устранить признаки и симптомы инфузионных реакций. • как только признаки и симптомы инфузионных реакций исчезнут или снизятся до 1 степени тяжести, возобновляют инфузию препарата Минджуви со скоростью не более чем 50% от скорости, при которой возникла реакция. Если в течение 1 часа у пациента не наблюдается дальнейшей реакции и показатели жизнедеятельности стабильны, скорость инфузии можно увеличивать каждые 30 минут в зависимости от переносимости до скорости, при которой возникла реакция.
	3 степень (тяжелая)	• следует немедленно прервать инфузию препарата Минджуви и устранить признаки и симптомы инфузионных реакций. • как только признаки и симптомы инфузионных реакций исчезнут или снизятся до 1 степени тяжести, возобновляют инфузию препарата

		Минджуви со скоростью не более чем 25% от скорости, при которой возникла реакция. Если в течение 1 часа у пациента не наблюдается дальнейшей реакции и показатели жизнедеятельности стабильны, скорость инфузии можно увеличивать каждые 30 минут в зависимости от переносимости не более, чем до 50% от скорости, при которой возникла реакция. • если после повторного введения препарата реакция возвращается, следует немедленно прекратить инфузию.
	4 степень (жизнеугрожающая)	• следует немедленно прекратить инфузию и навсегда отменить препарат Минджуви.
Миелосупрессия	Количество тромбоцитов менее 50 000/мкл	• следует прекратить применение препарата Минджуви и прием леналидомида и еженедельно контролировать общий анализ крови, пока количество тромбоцитов не достигнет 50 000/мкл или выше. • возобновляют применение препарата Минджуви в той же дозе и прием леналидомида в сниженной дозе, если количество тромбоцитов вернется к уровню $\geq 50\ 000/\text{мкл}$. Информацию о коррекции дозы леналидомида см. в его ОХЛП.
	Количество нейтрофилов менее 1 000/мкл в течение не менее 7 дней или Количество нейтрофилов менее 1 000/мкл с повышением температуры тела до 38 °C или выше или Количество	• следует прекратить применение препарата Минджуви и прием леналидомида и еженедельно контролировать общий анализ крови, пока количество нейтрофилов не достигнет 1 000/мкл или выше. • возобновляют применение препарата Минджуви в той же дозе и прием леналидомида в сниженной дозе, если количество нейтрофилов вернется к уровню $\geq 1\ 000/\text{мкл}$. Информацию о коррекции дозы леналидомида см. в его ОХЛП.

	нейтрофилов менее 500/мкл	
--	------------------------------	--

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2). Данные о рекомендациях по дозированию у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2). Данные о рекомендациях по дозированию у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени тяжести отсутствуют.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Минджуви при применении у детей до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Минджуви предназначен для внутривенного введения в виде инфузии после восстановления и разведения.

- Для первой инфузии в цикле 1 скорость внутривенной инфузии должна составлять 70 мл/ч в течение первых 30 минут. Затем скорость следует увеличить, чтобы завершить первую инфузию в течение 2,5 часов.
- Все последующие инфузии следует проводить в течение 1,5–2 часов.
- В случае возникновения нежелательных реакций следует учитывать рекомендуемые изменения дозы, приведенные в Таблице 1.
- Препарат Минджуви нельзя вводить одновременно с другими лекарственными препаратами через одну и ту же инфузионную систему.
- Препарат Минджуви нельзя вводить внутривенно струйно или болюсно.

Инструкции по восстановлению и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов следует четко указывать наименование и номер серии вводимого лекарственного препарата.

Реакции, связанные с инфузией

Могут возникать реакции, связанные с инфузией, о которых чаще сообщалось во время первой инфузии (см. раздел 4.8). Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением на протяжении всей инфузии. Пациентам следует рекомендовать обратиться к своим лечащим врачам, если они испытывают признаки и симптомы реакций, связанных с инфузией, в том числе лихорадку, озноб, сыпь или проблемы с дыханием, в течение 24 часов после инфузии. Перед началом инфузии тафаситамаба пациентам следует провести премедикацию. В зависимости от тяжести реакции, связанной с инфузией, инфузию тафаситамаба следует прервать или отменить и назначить соответствующее медикаментозное лечение (см. раздел 4.2).

Миелосупрессия

Лечение тафаситамабом может вызвать серьезную и/или тяжелую миелосупрессию, включая нейтропению, тромбоцитопению и анемию (см. раздел 4.8). На протяжении всего лечения и перед началом каждого цикла лечения следует контролировать общий анализ крови. В зависимости от тяжести нежелательной реакции инфузию тафаситамаба следует прекратить (см. Таблицу 1). Информацию о коррекции дозы леналидомида см. в его ОХЛП.

Нейтропения

Сообщалось о нейтропении, в том числе фебрильной нейтропении, во время лечения тафаситамабом. Следует рассмотреть возможность применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ), особенно у пациентов с нейтропенией 3 или 4 степени тяжести. Следует предвидеть, оценивать и лечить любые симптомы или признаки развивающейся инфекции.

Тромбоцитопения

Сообщалось о случаях тромбоцитопении во время лечения тафаситамабом. Следует рассмотреть возможность отмены сопутствующих лекарственных средств, которые могут повышать риск кровотечения (например, антиагрегантов, антикоагулянтов). Пациентам следует рекомендовать немедленно сообщать о признаках или симптомах появления синяков или кровотечения.

Инфекции

Смертельные и серьезные инфекции, в том числе инфекции, вызываемые условно-патогенными организмами, возникали у пациентов во время лечения тафаситамабом.

Тафаситамаб следует назначать пациентам с активной инфекцией только в том случае, если инфекция лечится надлежащим образом и хорошо контролируется. Пациенты с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе могут иметь повышенный риск инфекции и должны находиться под пристальным наблюдением.

Пациентам следует рекомендовать обратиться к своим лечащим врачам при появлении лихорадки или других признаков потенциальной инфекции, таких как озноб, кашель или боль при мочеиспускании.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

Сообщалось о прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) во время комбинированной терапии с тафаситамабом. Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет появления новых или усугубляющихся неврологических симптомов или признаков, которые могут указывать на ПМЛ. Симптомы ПМЛ неспецифичны и могут варьироваться в зависимости от пораженной области головного мозга. К ним относятся изменение психического состояния, потеря памяти, нарушение речи, двигательное расстройство (гемипарез или монопарез), атаксия конечностей, атаксия походки и симптомы нарушения зрения, такие как гемианопсия и диплопия. При подозрении на ПМЛ дальнейшее применение тафаситамаба должно быть немедленно приостановлено. Следует рассмотреть вопрос об обращении к неврологу. Соответствующие диагностические мероприятия могут включать МРТ, исследование спинномозговой жидкости на ДНК вируса Джона Каннингема и повторные неврологические обследования. При подтверждении ПМЛ прием тафаситамаба необходимо прекратить навсегда.

Синдром лизиса опухоли

Пациенты с высокой опухолевой нагрузкой и быстро разрастающейся опухолью могут иметь повышенный риск развития синдрома лизиса опухоли. У пациентов с ДВКЛ наблюдался синдром лизиса опухоли во время лечения тафаситамабом. Перед началом лечения тафаситамабом следует принять соответствующие меры/профилактику в соответствии с местными клиническими рекомендациями. Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением на предмет синдрома лизиса опухоли во время лечения тафаситамабом.

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми вакцинами после терапии тафаситамабом не исследовалась, и вакцинация живыми вакцинами одновременно с терапией тафаситамабом не рекомендуется.

Вспомогательное вещество

Данный лекарственный препарат содержит 37,0 мг натрия на 5 флаконов (доза для пациента весом 83 кг). Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным поступлением натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Лечение тафаситамабом в комбинации с леналидомидом не следует начинать у женщин до исключения беременности. Также ознакомьтесь с ОХЛП леналидомида.

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Женщинам с детородным потенциалом рекомендуется использовать эффективные средства контрацепции во время и в течение по крайней мере 3 месяцев после окончания лечения тафаситамабом.

Беременность

Исследования по влиянию тафаситамаба на репродуктивную токсичность и токсическое действие на внутриутробное развитие не проводились.

Данные о применении тафаситамаба у беременных женщин отсутствуют. Однако известно, что IgG проникает через плаценту, и тафаситамаб может вызывать снижение В-лимфоцитов плода на основании его фармакологических свойств (см. раздел 5.1). В случае применения препарата во время беременности новорожденные должны находиться под наблюдением на предмет снижения В-лимфоцитов, а вакцинацию живыми вирусными вакцинами следует отложить до тех пор, пока количество В-лимфоцитов у младенца не восстановится (см. раздел 4.4).

Применение тафаситамаба не рекомендовано во время беременности, а также женщинам с детородным потенциалом, не использующим контрацепцию.

Леналидомид может нанести вред эмбриону и плоду и противопоказан к применению во время беременности, а также у женщин с детородным потенциалом, если не соблюдены условия программы по предупреждению беременности при применении леналидомида.

Лактация

Неизвестно, проникает ли тафаситамаб в грудное молоко человека. Однако известно, что материнский IgG выделяется с грудным молоком. Данные о применении тафаситамаба у

кормящих женщин отсутствуют, и нельзя исключить риск для детей, находящихся на грудном вскармливании. Женщинам рекомендуется воздержаться от грудного вскармливания во время и в течение по крайней мере 3 месяцев после приема последней дозы тафаситамаба.

Фертильность

Специальные исследования для оценки потенциального влияния тафаситамаба на фертильность не проводились. При исследовании токсичности многократных доз на животных неблагоприятного воздействия на репродуктивные органы самцов и самок не наблюдалось (см. раздел 5.3).

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

Препарат Минджуви не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациенты, получающие терапию тафаситамабом, могут испытывать усталость, что следует принимать во внимание при управлении транспортными средствами или работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями стали инфекции (73%), нейтропения (51%), астения (40%), анемия (36%), диарея (36%), тромбоцитопения (31%), кашель (26%), периферические отеки (24%), повышение температуры тела (24%), снижение аппетита (22%).

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями стали инфекции (26%), включая пневмонию (7%), и фебрильная нейтропения (6%).

Полное прекращение применения тафаситамаба по причине нежелательной реакции наблюдалось у 15% пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые привели к окончательному прекращению применения тафаситамаба, стали инфекции и инвазии (5%), нарушения со стороны нервной системы (2,5%) и нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (2,5%).

Частота изменения дозы или прерывания лечения по причине нежелательных реакций составила 65%. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводящими к прерыванию терапии тафаситамабом, стали нарушения со стороны крови и лимфатической системы (41%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, данные о которых были получены в результате клинических исследований, перечислены в соответствии с системно-органными классами MedDRA и представлены по частоте возникновения. Частота нежелательных реакций основана на результатах регистрационного исследования фазы II MOR208C203 (L-MIND) с участием 81 пациента. Медиана длительности получения пациентами тафаситамаба составила 7,7 месяцев. Частота нежелательных реакций, полученная в результате клинических исследований, основана на частоте нежелательных реакций по всем причинам, где доля случаев нежелательной реакции может быть вызвана другими причинами, помимо лекарственного препарата, такими как заболевание, другие лекарственные препараты или несвязанные причины.

Частота развития нежелательных реакций определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой категории частота возникновения нежелательной реакции представлена в порядке уменьшения ее серьезности.

Таблица 2: Нежелательные реакции у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, получавших тафаситамаб в рамках клинического исследования MOR208C203 (L-MIND)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Бактериальные, вирусные и грибковые инфекции ⁺ , включая условно-патогенные инфекции со смертельным исходом (например, бронхопульмональный аспергиллёз, бронхит, пневмония и инфекции мочевыводящих путей)
	Часто	Сепсис (включая нейтропенический сепсис)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто	Базально-клеточная карцинома
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Фебрильная нейтропения ⁺ , нейтропения ⁺ , тромбоцитопения ⁺ , анемия, лейкопения ⁺
	Часто	Лимфопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Гипогаммаглобулинемия

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Гипокалиемия, снижение аппетита
	Часто	Гипокальциемия, гипوماгнемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, парестезия, дисгевзия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Одышка, кашель
	Часто	Обострение хронической обструктивной болезни легких, заложенность носа
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея, запор, рвота, тошнота, боль в животе
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз (включая повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ)), повышение активности гамма-глутамилтрансферазы
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь (включает различные типы сыпи, например, сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, эритематозная сыпь)
	Часто	Зуд, алопеция, эритема, гипергидроз
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Очень часто	Боль в спине, мышечные спазмы
	Часто	Артралгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Повышение креатинина в крови
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Астения ⁺⁺ , периферические отеки, повышение температуры тела
	Часто	Воспаление слизистых оболочек
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Снижение массы тела, повышение уровня С-реактивного белка
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Реакция, связанная с инфузией

⁺ Дополнительная информация об этой нежелательной реакции приведена в тексте ниже.

⁺⁺ Астения включает в себя астению, утомляемость и недомогание.

По сравнению с частотой возникновения при комбинированной терапии с леналидомидом частота возникновения негематологических нежелательных реакций при монотерапии тафаситамабом снизилась по меньшей мере на 10% в отношении снижения аппетита, астении, гипокалиемии, запора, тошноты, мышечных спазмов, одышки и повышения уровня С-реактивного белка.

Описание отдельных нежелательных реакций

Миелосупрессия

Терапия тафаситамабом может вызвать серьезную или тяжелую миелосупрессию, в том

числе нейтропении, тромбоцитопении и анемии (см. разделы 4.2 и 4.4).

В исследовании L-MIND миелосупрессия (т. е. нейтропения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения или анемия) наблюдалась у 65,4% пациентов, получавших тафаситамаб. Миелосупрессию удалось купировать путем уменьшения или прерывания приема леналидомида, прерывания применения тафаситамаба и/или введения Г-КСФ (см. разделы 4.2 и 4.4). Миелосупрессия привела к прерыванию приема тафаситамаба у 41% пациентов и к окончательной отмене тафаситамаба у 1,2%.

Нейтропения / фебрильная нейтропения

Частота возникновения нейтропении составила 51%. Частота возникновения нейтропении 3 или 4 степени тяжести составила 49%, а фебрильной нейтропении 3 или 4 степени тяжести – 12%. Медиана продолжительности нейтропении любой степени тяжести составила 8 дней (диапазон от 1 до 222 дней); медиана времени до начала первого проявления нейтропении составила 49 дней (диапазон от 1 до 994 дней).

Тромбоцитопения

Частота возникновения тромбоцитопении составила 31%. Частота возникновения тромбоцитопении 3 или 4 степени тяжести составила 17%. Медиана продолжительности тромбоцитопении любой степени тяжести составила 11 дней (диапазон от 1 до 470 дней); медиана времени до начала первого проявления тромбоцитопении составила 71 день (диапазон от 1 до 358 дней).

Анемия

Частота возникновения анемии составила 36%. Частота возникновения анемии 3 или 4 степени тяжести составила 7%. Медиана продолжительности анемии любой степени тяжести составила 15 дней (диапазон от 1 до 535 дней); медиана времени до начала первого проявления анемии составила 49 дней (диапазон от 1 до 1129 дней).

Когда пациенты в исследовании L-MIND были переведены с тафаситамаба и леналидомида в фазе комбинированной терапии на тафаситамаб в монотерапии в расширенной фазе исследования, частота возникновения гематологических реакций нейтропении, тромбоцитопении и анемии снизилась по меньшей мере на 20%; не сообщалось о случаях фебрильной нейтропении при монотерапии тафаситамабом (см. разделы 4.2 и 4.4).

Инфекции

В исследовании L-MIND инфекции встречались у 73% пациентов. Частота возникновения инфекций 3-й или 4-й степени тяжести составила 28%. Наиболее частыми регистрируемыми инфекциями 3-й степени тяжести или выше были пневмония (7%), инфекции дыхательных путей (4,9%), инфекции мочевыводящих путей (4,9%) и сепсис

(4,9%). Инфекция привела к летальному исходу у < 1% пациентов (пневмония) в течение 30 дней после последней терапии.

Медиана времени до первого проявления инфекции 3 или 4 степени тяжести составила 62,5 дня (от 4 до 1014 дней). Медиана продолжительности любой инфекции составила 11 дней (от 1 до 392 дней).

Рекомендации по лечению инфекций приведены в разделе 4.4.

Инфекция привела к временному прекращению терапии тафаситамабом у 27% пациентов и к окончательной отмене тафаситамаба у 4,9% пациентов.

Реакции, связанные с инфузией

В исследовании L-MIND реакции, связанные с инфузией, наблюдались у 6% пациентов. Все реакции, связанные с инфузией, были 1-й степени тяжести и разрешились в день возникновения. 80% этих реакций произошли во время 1-го или 2-го цикла терапии. Симптомы включали озноб, приливы, одышку и гипертензию (см. разделы 4.2 и 4.4).

Иммуногенность

У 245 пациентов, получавших тафаситамаб, не наблюдалось образование антител, обусловленных терапией, а также нарастания титра существующих антител к тафаситамабу. Ранее существовавшие антитела к тафаситамабу были обнаружены у 17 из 245 пациентов (6,9%) без влияния на фармакокинетику, эффективность или безопасность тафаситамаба.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Из 81 пациента, получавшего лечение в исследовании L-MIND, 56 (69%) пациентов были старше 65 лет. У пациентов в возрасте старше 65 лет частота возникновения серьезных нежелательных явлений, возникших во время лечения, была численно выше (55%), чем у пациентов в возрасте до 65 лет включительно (44%).

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

4.9. Передозировка

В случае передозировки следует тщательно наблюдать за пациентами на предмет признаков или симптомов нежелательных реакций и, при необходимости, назначать поддерживающую терапию.

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: L01FX12

Механизм действия

Тафаситамаб – это Fc-усиленное моноклональное антитело, направленное на антиген CD19, экспрессируемый на поверхности пре-В и зрелых В-лимфоцитов.

Связываясь с CD19, тафаситамаб опосредует лизис В-лимфоцитов через:

- вовлечение иммунных эффекторных клеток, таких как естественные клетки-киллеры, уδ-Т-клетки и фагоциты;
- прямую индукцию гибели клеток (апоптоз).

Модификация Fc приводит к усилению антителозависимой клеточной цитотоксичности и антителозависимого клеточного фагоцитоза.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ тафаситамаб приводил к

снижению количества В-лимфоцитов в периферической крови. Снижение количества В-лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем достигло 97% после восьми дней терапии в исследовании L-MIND. Максимальное снижение количества В-лимфоцитов примерно на 100% (медиана) было достигнуто в течение 16 недель терапии.

Хотя уменьшение количества В-лимфоцитов в периферической крови является измеримым фармакодинамическим эффектом, оно напрямую не коррелирует с уменьшением количества В-лимфоцитов в солидных органах или в очагах опухоли.

Клиническая эффективность и безопасность

Комбинация «тафаситамаб + леналидомид» с последующей монотерапией тафаситамабом изучалась в исследовании L-MIND, открытом многоцентровом неконтролируемом исследовании. Исследование проводилось у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ после 1–3 предшествующих линий системной терапии ДВКЛ, которые на момент исследования не были кандидатами на высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных-СК (ауто-СК) или которые отказались от трансплантации ауто-СК. Одна из предшествующих линий системной терапии должна была включать таргетную анти-CD20 терапию. В исследование не включались пациенты с тяжелым нарушением функции печени (общий сывороточный билирубин > 3 мг/дл) и пациенты с нарушением функции почек (клиренс креатинина (CrCl) < 60 мл/мин), а также пациенты с наличием в анамнезе или признаками клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний ЦНС и/или других системных заболеваний. Пациенты с ДВКЛ с наличием в анамнезе генетического «double/triple-hit» повреждения также не включались в исследование.

В течение первых трех циклов пациенты получали тафаситамаб в дозе 12 мг/кг инфузионно на 1, 8, 15 и 22-й день каждого 28-дневного цикла плюс нагрузочную дозу на 4-й день 1-го цикла. После этого тафаситамаб вводили на 1-й и 15-й дни каждого цикла до прогрессирования заболевания. Премедикация, включающая жаропонижающие средства, блокаторы гистаминовых H1 и H2 рецепторов и глюкокортикостероиды, проводилась за 30–120 минут до начала первых трех инфузий тафаситамаба.

Пациенты самостоятельно принимали по 25 мг леналидомида ежедневно с 1-го по 21-й день каждого 28-дневного цикла, до 12 циклов.

В общей сложности в исследование L-MIND был включен 81 пациент. Медиана возраста составила 72 года (диапазон от 41 до 86 лет), 89% пациентов составили представители европеоидной расы и 54% – мужчины. Из 81 пациента 74 (91,4%) имели оценку по шкале ECOG, равную 0 или 1, и 7 (8,6%) имели оценку ECOG, равную 2. Медиана количества линий предшествующей терапии составила две (диапазон: от 1 до 4), при этом 40 пациентов

(49,4%) получили одну линию предшествующей терапии и 35 пациентов (43,2%) получили 2 линии предшествующей терапии. Пять пациентов (6,2%) ранее получили 3 линии терапии, а 1 (1,2%) – 4 линии терапии. Все пациенты ранее получали анти-CD20 терапию. У восьми пациентов была диагностирована ДВКЛ, трансформировавшаяся из низкодифференцированной лимфомы. У 15 пациентов (18,5%) было первично рефрактерное заболевание, 36 пациентов (44,4%) были рефрактерны к последней предшествующей линии терапии и 34 пациента (42,0%) были рефрактерны к ритуксимабу. Девять пациентов (11,1%) ранее получали трансплантацию ауто-СК. Основными причинами, по которым пациенты не были кандидатами на трансплантацию ауто-СК, были возраст (45,7%), резистентность к химиотерапии «спасения» (23,5%), сопутствующие заболевания (13,6%) и отказ от высокодозной химиотерапии / трансплантации ауто-СК (16,0%).

Один пациент получал тафаситамаб, но не леналидомид. Остальные 80 пациентов получили по меньшей мере по одной дозе тафаситамаба и леналидомида. Всем пациентам, включенным в исследование L-MIND, был поставлен диагноз ДВКЛ на основании патоморфологического заключения местной лаборатории. Однако, согласно пересмотру патоморфологического заключения в центральной лаборатории, 10 пациентов не могли быть классифицированы как ДВКЛ.

Медиана продолжительности лечения составила 9,2 месяца (диапазон: от 0,23 до 54,67 месяца). 32 пациента (39,5%) завершили 12 циклов терапии тафаситамабом. Тридцать пациентов (37,0%) завершили 12 циклов терапии леналидомидом.

Первичной конечной точкой эффективности была частота наилучшего объективного ответа (ЧОО), определяемая как доля пациентов с полными и частичными ответами, согласно оценке независимого наблюдательного комитета (IRC). Другие конечные показатели эффективности включали длительность ответа (ДО), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ). Результаты оценки эффективности обобщены в Таблице 3.

Таблица 3: Результаты эффективности у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой в исследовании MOR208C203 (L-MIND)

Показатель эффективности	Тафаситамаб + леналидомид (N = 81 [ITT]*)	
	30-НОЯ-2019 (прекращение сбора данных) (анализ за 24 месяца)	30-ОКТ-2020 (прекращение сбора данных) (анализ за 35 месяцев)
Первичная конечная точка		
Частота наилучшего объективного ответа (согласно IRC)		
Частота общего ответа, n (%) (95% ДИ)	46 (56,8) [45,3, 67,8]	46 (56,8) [45,3, 67,8]
Частота полного ответа, n (%) (95% ДИ)	32 (39,5) [28,8, 51,0]	32 (39,5) [28,8, 51,0]
Частота частичного ответа, n (%) (95% ДИ)	14 (17,3) [9,8, 27,3]	14 (17,3) [9,8, 27,3]
Вторичная конечная точка		
Общая продолжительность ответа (полный + частичный ответ)^a		
Медиана (месяцы) (95% ДИ)	34,6 [26,1, НД]	43,9 [26,1, НД]

ITT = популяция в соответствии с назначенным лечением; НД = не достигнуто

* Один пациент получал только тафаситамаб

ДИ: Биномиальный точный доверительный интервал с использованием метода Клоппера Пирсона

^a По методу Каплана-Мейера

Общая выживаемость (ОВ) была вторичной конечной точкой в исследовании. После медианы периода наблюдения в 42,7 месяца (95% ДИ: 38,0; 47,2) медиана ОВ составила 31,6 месяца (95% ДИ: 18,3; не достигнута). Из восьми пациентов, у которых ДВКЛ трансформировалась из предшествующей вялотекущей лимфомы, у семи пациентов наблюдался объективный ответ (у троих – полный, у четверых – частичный), а у одного пациента наилучшим ответом на терапию комбинацией «тафаситамаб + леналидомид» была стабилизация заболевания.

Пациенты пожилого возраста

В группе ITT 36 из 81 пациента были в возрасте ≤ 70 лет, а 45 из 81 пациента были старше 70 лет. Общих различий в эффективности у пациентов в возрасте ≤ 70 лет по сравнению с пациентами в возрасте старше 70 лет не наблюдалось.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция, распределение, биотрансформация и выведение были установлены на основании популяционного фармакокинетического анализа.

Абсорбция

Основываясь на анализе тафаситамаба в комбинации с леналидомидом, средние минимальные концентрации тафаситамаба в сыворотке крови ($\pm$ стандартное отклонение) составили 179 ($\pm$ 53) мкг/мл при еженедельном (плюс дополнительная доза на 4-й день 1-го цикла) внутривенном введении в дозе 12 мг/кг. При введении каждые 14 дней, начиная с 4-го цикла, средние минимальные концентрации в сыворотке крови составляли 153 ($\pm$ 68) мкг/мл. Общая максимальная концентрация тафаситамаба в сыворотке крови составляла 483 ($\pm$ 109) мкг/мл.

Распределение

Общий объем распределения тафаситамаба составил 9,3 л.

Биотрансформация

Точный путь, посредством которого метаболизируется тафаситамаб, не был описан. Ожидается, что тафаситамаб как моноклональное антитело IgG человека будет расщепляться на небольшие пептиды и аминокислоты катаболическими путями таким же образом, как и эндогенный IgG.

Элиминация

Клиренс тафаситамаба составил 0,41 л/сут, а период полувыведения составил 16,9 дней. В результате долгосрочных наблюдений было обнаружено, что клиренс тафаситамаба со временем снижается до 0,19 л/сут через два года.

Особые группы пациентов

Возраст, масса тела, пол, размер опухоли, тип заболевания, количество В-лимфоцитов или абсолютное количество лимфоцитов, антитела к препарату, активность лактатдегидрогеназы и уровень сывороточного альбумина не оказывали существенного влияния на фармакокинетику тафаситамаба. Влияние расы и этнической принадлежности на фармакокинетику тафаситамаба неизвестно.

Нарушение функции почек

Влияние нарушения функции почек формально не проверялось в специальных клинических исследованиях; однако не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике тафаситамаба при нарушении функции почек легкой или средней степени тяжести ($\text{CrCl} \geq 30$ и < 90 мл/мин, оцененных по методу Кокрофта-Голта). Влияние нарушения функции почек тяжелой степени тяжести, включая терминальную стадию почечной недостаточности ($\text{CrCl} < 30$ мл/мин) неизвестно.

Нарушение функции печени

Влияние нарушения функции печени в специальных клинических исследованиях формально не проверялось; однако не наблюдалось клинически значимых различий в

фармакокинетике тафаситамаба при нарушении функции печени легкой степени тяжести (общий билирубин $\leq$ верхней границы нормы (ВГН) и АСТ $>$ ВГН, или общий билирубин в 1 – 1,5 раза превышает ВГН и любой уровень АСТ). Влияние нарушения функции печени средней или тяжелой степени тяжести (общий билирубин $>$ 1,5-кратной ВГН и любой уровень АСТ) неизвестно.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека.

Исследование токсичности при многократном введении

Тафаситамаб показал высокую специфичность к антигену CD19 на В-лимфоцитах. Исследования токсичности после внутривенного введения яванским макакам не показали никакого другого эффекта, кроме ожидаемого фармакологического снижения количества В-лимфоцитов в периферической крови и лимфоидных тканях. Эти изменения обратимы после прекращения лечения.

Мутагенность / канцерогенность

Поскольку тафаситамаб является моноклональным антителом, исследования генотоксичности и канцерогенности не проводились, поскольку такие испытания не имеют отношения к данной молекуле по предложенному показанию.

Репродуктивная токсичность

Исследования токсичности тафаситамаба для репродуктивной функции и внутриутробного развития, а также специальные исследования для оценки влияния на репродуктивную функцию не проводились. Однако в ходе 13-недельного испытания токсичности при многократном введении на яванских макаках не наблюдалось никаких побочных эффектов на репродуктивные органы самцов и самок и никакого влияния на продолжительность менструального цикла у самок.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия цитрата дигидрат

Кислоты лимонной моногидрат

Трегалозы дигидрат

Полисорбат 20

6.2. Несовместимость

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

Несовместимости со стандартными инфузионными материалами не отмечено.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

4 года.

Восстановленный раствор (перед разведением)

Химическая и физическая стабильность восстановленного раствора подтверждена в течение 30 дней при 2 – 8 °С или в течение 24 часов при 25 °С.

С микробиологической точки зрения восстановленный раствор подлежит немедленному использованию. Если восстановленный раствор не разведен немедленно, хранение восстановленного раствора и обеспечение условий до разведения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2 – 8 °С, если восстановление не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях. Не замораживать и не взбалтывать.

Разведенный раствор (для инфузий)

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение максимум 14 дней при 2 – 8 °С, а затем до 24 часов при температуре не выше 25 °С.

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2 – 8 °С, если разведение осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях. Не замораживать и не взбалтывать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить в холодильнике (2 – 8 °С) в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

200 мг тафаситамаба во флаконе из прозрачного стекла типа I вместимостью 20 мл с бутылкаучуковой пробкой, алюминиевым колпачком с пластиковой отрывной крышкой. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Препарат Минджуви выпускается в стерильных одноразовых флаконах без консервантов.

Перед проведением внутривенной инфузии препарат Минджуви следует восстановить и развести.

Используют соответствующую асептическую методику восстановления и разведения.

Инструкции по восстановлению

- Определяют дозу тафаситамаба в зависимости от массы тела пациента, умножив 12 мг на массу тела пациента (кг). После этого рассчитывают необходимое количество флаконов тафаситамаба (каждый флакон содержит 200 мг тафаситамаба) (см. раздел 4.2).
- Используя стерильный шприц, аккуратно добавляют по 5,0 мл стерильной воды для инъекций в каждый флакон препарата Минджуви. Направляют струю к стенкам каждого флакона, а не непосредственно на лиофилизат.
- Осторожно взбалтывают флакон(ы) с восстановленным раствором до растворения лиофилизата. Не встряхивать и не взбалтывать слишком энергично. Содержимое не извлекают до тех пор, пока все твердые вещества полностью не растворятся. Лيوфилизат должен растворяться в течение 5 минут.
- Восстановленный раствор представляет собой от бесцветного до светло-желтого цвета раствор. Прежде чем продолжить, необходимо убедиться в отсутствии твердых частиц или изменения цветности путем визуального осмотра. Если раствор мутный, наблюдается изменение цветности или видимые частицы, флакон(ы) утилизируют.

Инструкции по разведению

- Следует использовать инфузионный пакет, содержащий 250 мл раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) для инъекций.
- Рассчитывают общий объем необходимого восстановленного раствора тафаситамаба в дозе 40 мг/мл. Отбирают такой же объем из пакета для инфузий и утилизируют отобранный объем.
- Отбирают общий рассчитанный объем (мл) восстановленного раствора тафаситамаба из флакона(ов) и медленно добавляют в пакет для инфузий с натрия хлоридом 9 мг/мл (0,9%). Утилизируют всю неиспользованную порцию тафаситамаба, оставшуюся во флаконе.

- Конечная концентрация разбавленного раствора должна составлять от 2 до 8 мг/мл тафаситамаба.
- Аккуратно перемешивают пакет для внутривенного введения, медленно переворачивая его. Не встряхивать.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»

Адрес: 105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Тел.: +7 (495) 229-06-61

Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»

Адрес: 105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Тел.: +7 (495) 229-06-61

Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

Республика Беларусь

ООО «Свикс Биофарма»

Адрес: 220004, г. Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/40

Тел.: +375 (17) 329-0770

Электронная почта: belarus.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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