

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

Лансумио, 1 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Лансумио, 30 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мосунетузумаб*.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 1 мг мосунетузумаба.

Лансумио, 1 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон с 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 1 мг мосунетузумаба.

Лансумио, 30 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон с 30 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 30 мг мосунетузумаба.

*Мосунетузумаб представляет собой полноразмерный гуманизированный анти-CD20/CD3 иммуноглобулин (Ig) изотипа G1, который производится в клетках яичника китайского хомяка с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или слегка коричневатая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Лансумио показан к применению в качестве монотерапии у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфомой (ФЛ), которые ранее получили, как минимум, две линии системной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Лансумио следует вводить только под контролем квалифицированного в области противоопухолевой терапии медицинского специалиста, в условиях соответствующего медицинского обеспечения для лечения тяжелых реакций, таких как синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Профилактика и премедикация

Препарат Лансумио следует вводить пациентам с адекватным уровнем гидратации. В таблице 1 представлены подробные рекомендации по премедикации с целью профилактики СВЦ и инфузионных реакций.

Таблица 1. Премедикация до начала инфузии препарата Лансумио.

Пациенты, нуждающиеся в премедикации	Премедикация	Доза	Введение
Циклы 1 и 2: все пациенты Начиная с цикла 3: пациенты, у которых отмечалось развитие СВЦ любой степени тяжести при введении предшествующей дозы	Глюкокортикостероид	Дексаметазон (20 мг внутривенно) или метилпреднизолон (80 мг внутривенно)	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии
	Антигистаминный препарат	Дифенгидрамина гидрохлорид (50–100 мг) или эквивалентный препарат внутрь или антигистаминный препарат внутривенно	Как минимум за 30 минут до инфузии
	Антипиретик	Парацетамол внутрь (500–1000 мг)	Как минимум за 30 минут до инфузии

Рекомендуемая доза препарата Лансумио в каждом 21-дневном цикле представлена в таблице 2.

Таблица 2. Режим дозирования препарата Лансумио у пациентов с ФЛ.

День введения препарата		Доза препарата Лансумио	Скорость инфузии
Цикл 1	День 1	1 мг	Инфузии препарата Лансумио в цикле 1 следует проводить в течение, как минимум, 4 часов.
	День 8	2 мг	
	День 15	60 мг	
Цикл 2	День 1	60 мг	

Начиная с цикла 3	День 1	30 мг	Если инфузии в цикле 1 переносятся хорошо, последующие инфузии препарата Лансумио можно проводить в течение 2 часов.
-------------------	--------	-------	--

Продолжительность лечения

Препарат Лансумио следует вводить в течение 8 циклов или до развития непереносимой токсичности, или до прогрессирования заболевания.

У пациентов, достигших полного ответа, продолжения терапии свыше 8 циклов не требуется.

Пациентам, которые достигли частичного ответа или стабилизации заболевания в ответ на терапию препаратом Лансумио, следует провести 9 дополнительных циклов терапии (всего 17 циклов). При развитии непереносимой токсичности или прогрессирования заболевания терапию препаратом Лансумио следует прекратить.

Задержка введения или пропуск дозы

При задержке введения любой дозы в цикле 1 более 7 дней, следует повторно ввести предшествующую переносимую дозу и возобновить введение согласно таблице 2.

При задержке введения или пропуске дозы между циклами 1 и 2, приводящих к перерыву в терапии ≥ 6 недель, следует ввести препарат Лансумио в дозе 1 мг в 1-й день, 2 мг в 8-й день, а затем возобновить запланированное введение в цикле 2 в дозе 60 мг в день 15.

При задержке введения или пропуске дозы, приводящих к перерыву в терапии ≥ 6 недель, между любыми циклами, начиная с цикла 3, следует ввести препарат Лансумио в дозе 1 мг в 1-й день, 2 мг в 8-й день, а затем возобновить запланированное введение в дозе 30 мг в день 15.

Коррекция дозы

Пациентам, у которых наблюдаются реакции 3 или 4 степени (например, серьезная инфекция, транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли, синдром лизиса опухоли (СЛО)), лечение следует временно приостановить до исчезновения симптомов (см. разделы 4.4, 4.8).

СВЦ

СВЦ идентифицируют на основании клинической картины (см. раздел 4.4). Следует оценить возможность иных причин повышения температуры, гипоксии и артериальной гипотензии, например, инфекции/сепсиса и, при необходимости, провести лечение. Инфузионные реакции могут быть клинически неотличимы от проявлений СВЦ. При подозрении на СВЦ или инфузионную реакцию следует провести лечение согласно рекомендациям, представленным в таблице 3.

Таблица 3. Степень тяжести¹ и купирование СВЦ.

Степень тяжести СВЦ	Купирование СВЦ ²	Следующая запланированная инфузия препарата Лансумио
1-я степень тяжести Повышение температуры ≥ 38 °C	При возникновении СВЦ во время инфузии: Прервать инфузию и устранить симптомы	Следующую инфузию следует проводить не ранее чем через 72 часа

	- После разрешения симптомов возобновить инфузию с той же скоростью - Если при возобновлении введения препарата симптомы возникнут снова, прекратить инфузию Если СВЦ возникает после инфузии: - Устранить симптомы Если СВЦ сохраняется в течение >48 часов после симптоматического лечения: - Рассмотреть необходимость применения дексаметазона³ и/или тоцилизумаба^{4,5}	симптомов Следует чаще контролировать состояние пациента
2-я степень тяжести Повышение температуры $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и/или артериальная гипотензия без потребности в применении вазопрессоров и/или гипоксия с потребностью в низкопоточной оксигенотерапии⁶ через носовую канюлю или с подачей кислорода к лицу	При возникновении СВЦ во время инфузии: - Прервать инфузию и устранить симптомы - После разрешения симптомов, возобновить инфузию и снизить скорость введения на 50% - Если при возобновлении введения препарата симптомы возникнут снова, прекратить инфузию Если СВЦ возникает после инфузии: - Устранить симптомы Если после симптоматического лечения улучшение не наступает: - Рассмотреть необходимость применения дексаметазона³ и /или тоцилизумаба^{4,5}	Следующую инфузию следует проводить не ранее чем через 72 часа после разрешения симптомов Провести премедикацию в максимальной дозе (если применимо)⁷ Рассмотреть необходимость проведения следующей инфузии, снизив скорость введения на 50%, и чаще контролировать состояние пациента
3-я степень тяжести Повышение температуры $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и/или артериальная гипотензия с потребностью в	При возникновении СВЦ во время инфузии: - Прекратить инфузию - Устранить симптомы - Ввести дексаметазон³ и тоцилизумаб^{4,5} Если СВЦ возникает после инфузии:	Следующую инфузию следует проводить не ранее чем через 72 часа после разрешения симптомов.

применении вазопрессора (с применением или без применения вазопрессина) и/или гипоксия с потребностью в высокопоточной оксигенотерапии⁸ через носовую канюлю, лицевую маску, маску без ребризера или маску Вентури	- Устранить симптомы - Ввести дексаметазон³ и тоцилизумаб^{4,5} Если СВЦ окажется рефрактерным к дексаметазону и тоцилизумабу: - Применять альтернативные иммунодепрессанты⁹ и метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут внутривенно до клинического улучшения	Провести следующую инфузию в условиях стационара. Провести премедикацию в максимальной дозе (если применимо)⁷. Провести следующую инфузию, снизив скорость введения на 50%.
4-я степень тяжести Повышение температуры ≥ 38 °C и/или артериальная гипотензия с потребностью в применении нескольких вазопрессоров (за исключением вазопрессина) и/или гипоксии с потребностью в подаче кислорода с положительным давлением (например, СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях), ВiРАР (двухфазное положительное давление в дыхательных путях), интубация и искусственная вентиляция легких)	При возникновении СВЦ во время или после инфузии: - Терапию препаратом Лансумио следует полностью прекратить - Устранить симптомы - Ввести дексаметазон³ и тоцилизумаб^{4,5} Если СВЦ окажется рефрактерным к дексаметазону и тоцилизумабу: - Применять альтернативные иммунодепрессанты⁹ и метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут внутривенно до клинического улучшения	

¹ ASTCT = Американское общество трансплантологии и клеточной терапии (American Society for Transplant and Cellular Therapy). Премедикация может маскировать повышение температуры, поэтому, если клиническая картина соответствует СВЦ, следуйте данным рекомендациям.

² Если СВЦ окажется рефрактерным к лечению, следует рассмотреть другие причины, включая гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ).

- ³ Дексаметазон (или эквивалентный препарат) следует вводить внутривенно в дозе 10 мг каждые 6 часов до наступления клинического улучшения.
- ⁴ В исследовании GO29781 тоцилизумаб вводили внутривенно в дозе 8 мг/кг (не превышая дозу 800 мг за одну инфузию) по мере необходимости терапии СВЦ.
- ⁵ При отсутствии клинического улучшения признаков и симптомов СВЦ после введения первой дозы, вторая доза тоцилизумаба 8 мг/кг внутривенно может быть введена через 8 часов (максимум 2 дозы на одно явление СВЦ). В рамках каждого 6-ти недельного периода терапии препаратом Лансумио, общее число доз тоцилизумаба не должно превышать 3.
- ⁶ Низкопоточная оксигенотерапия определяется как подача кислорода со скоростью <6 л/мин.
- ⁷ Дополнительную информацию см. в таблице 1.
- ⁸ Высокопоточная оксигенотерапия определяется как подача кислорода со скоростью ≥6 л/мин.
- ⁹ Riegler L et al. (2019).

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 Лансумио 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 Лансумио 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, левитирацетама) для профилактики судорог.
2-я степень тяжести ICE ^b 3-6 или сниженный уровень сознания: пробуждается от голоса.	• Прервать инфузии препарата Лансумио 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. - Рассмотреть вопрос о применении противосудорожных препаратов без седативного эффекта (например, леветирацетама) для профилактики судорог.
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.	- Прервать инфузии препарата Лансумио 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 тяжести рассмотрите возможность окончательного прекращения применения препарата Лансумио.
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 Лансумио. - 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. - В качестве альтернативы рассмотрите введение метилпреднизолона 1000 мг в день внутривенно в течение 3 дней, если

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

- ^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 Лансумио следует обратить внимание на тип неврологической токсичности.
- ^d Указания по возобновлению введения препарата Лансумио после задержки введения приведены в пункте «Задержка введения или пропуск дозы».
- ^e Перед возобновлением инфузий препарата Лансумио следует оценить соотношение «польза - риск».

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Применение Лансумио у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не изучалось. Коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется на основании фармакокинетики (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Применение Лансумио у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется на основании фармакокинетики (см. раздел 5.2).

Дети

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

Способ применения

Препарат Лансумио предназначен только для внутривенного введения.

Препарат Лансумио следует разбавлять асептическим методом под наблюдением медицинского работника. Его следует вводить в виде внутривенной инфузии через специальную инфузионную систему. Не используйте встроенный фильтр для введения препарата.

Для введения препарата Лансумио можно использовать фильтры капельной камеры.

Первый цикл препарата Лансумио следует вводить в течение, как минимум, 4 часов в виде внутривенной инфузии. Если инфузии хорошо переносятся в цикле 1, последующие циклы можно проводить в течение 2-часовой инфузии.

Препарат Лансумио нельзя вводить внутривенно струйно или болюсно.

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 Лансумио, отмечались случаи СВЦ, в том числе жизнеугрожающие. Признаки и симптомы включали в себя пирексию, озноб, артериальную гипотензию, тахикардию, гипоксию и головную боль. Инфузионные реакции могут быть клинически неотличимы от проявлений СВЦ.

Явления СВЦ возникали преимущественно в цикле 1 и, в основном, были связаны с введением дозы в день 1 и день 15.

Следует провести премедикацию глюкокортикостероидами, антипиретиками и антигистаминными препаратами, как минимум, в течение первых двух циклов. Следует убедиться в адекватной гидратации пациента перед введением препарата Лансумио. Следует мониторировать пациентов на предмет признаков или симптомов СВЦ. Следует проинформировать пациента незамедлительно обратиться за медицинской помощью при возникновении признаков или симптомов СВЦ в любое время. Следует провести поддерживающую терапию СВЦ, например, тоцилизумабом и/или глюкокортикостероидами в зависимости от показаний (см. раздел 4.2).

Серьезные инфекции

У пациентов, получавших препарат Лансумио, отмечались случаи серьезных инфекций, таких как: пневмония, бактериемия, сепсис или септический шок, некоторые из которых были жизнеугрожающими или приводили к летальному исходу.

Также отмечались случаи фебрильной нейтропении после инфузии препарата Лансумио.

Препарат Лансумио не следует вводить пациентам с активными инфекциями. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Лансумио пациентам с рецидивирующими или хроническими инфекциями (например, с хронической активной инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барра) в анамнезе, с наличием исходных состояний, предрасполагающих к развитию инфекций, а также пациентам, которые ранее

получали значимую иммуносупрессивную терапию. При необходимости следует провести антибактериальную, противовирусную и/или противогрибковую терапию.

Следует мониторировать пациентов на предмет развития признаков и симптомов инфекции до и после введения препарата Лансумио и при развитии инфекции провести соответствующее лечение.

В случае развития фебрильной нейтропении следует провести обследование на предмет инфекции, назначить антибиотики, инфузионную гидратацию и другую поддерживающую терапию.

Синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS)

У пациентов, получавших лечение препаратом Лансумио, были зарегистрированы случаи ICANS, в том числе серьезные реакции и реакции с летальным исходом. Начало ICANS может быть одновременным с СВЦ, после разрешения СВЦ или при отсутствии СВЦ. ICANS может проявляться в виде афазии, энцефалопатии, спутанности сознания, нарушения когнитивных функций, сонливости, делирия, мышечной слабости, эпилептических припадков и отека головного мозга. Проявления ICANS, зарегистрированные в клинических исследованиях, включали спутанность сознания, летаргию, энцефалопатию, сниженный уровень сознания и нарушение памяти. Большинство случаев ICANS возникло во время цикла 1 лечения препаратом Лансумио.

После введения препарата Лансумио 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 Лансумио следует прервать или отменить в соответствии с рекомендациями (см. раздел 4.2).

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

При применении препарата Лансумио отмечались случаи ГЛГ, в том числе с летальным исходом на фоне прогрессирования заболевания и/или вирусных инфекций. ГЛГ представляет собой синдром гипервоспаления с потенциально жизнеугрожающими осложнениями, который характеризуется повышением температуры тела, гепатомегалией, спленомегалией и цитопенией. Следует учитывать возможность развития ГЛГ, включая ГЛГ-подобный синдром, связанный с иммунными эффекторными клетками, в случае атипичного или длительного СВЦ. У пациентов следует проводить мониторинг на предмет возникновения признаков и симптомов ГЛГ. При подозрении на ГЛГ применение препарата Лансумио следует прервать и начать лечение ГЛГ согласно действующим практическим рекомендациям.

Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли

При применении препарата Лансумио отмечались случаи транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли.

Симптомы включали возникновение или усиление плеврального выпота, локализованную боль и отеки в месте очагов лимфомы и воспаление опухоли.

Согласно механизму действия препарата Лансумио возникновение транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли вероятно в связи с поступлением Т-клеток в очаги опухоли после введения препарата.

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 препарат Лансумио, рекомендуется проводить мониторинг и оценку на предмет транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли в критических анатомических областях.

СЛО

При применении препарата Лансумио отмечались случаи СЛО. Следует убедиться в адекватной гидратации пациента перед введением препарата Лансумио. При необходимости следует провести профилактическую антигиперурикемическую терапию (например, применить аллопуринол, разбуриказу).

Следует мониторировать пациентов на предмет признаков и симптомов СЛО, особенно пациентов с высокой опухолевой нагрузкой или быстро пролиферирующими опухолями, а также у пациентов со сниженной функцией почек.

Необходимо проводить биохимический анализ крови и своевременно контролировать отклонения.

Иммунизация

Не следует применять живые и/или живые ослабленные вакцины одновременно с препаратом Лансумио. У пациентов, которые недавно получили живые вакцины, исследования не проводились.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований взаимодействия не проводилось.

Нельзя исключать временное клинически значимое влияние на субстраты CYP450 с узким терапевтическим индексом (например, варфарин, вориконазол, циклоспорин и др.), поскольку начало терапии препаратом Лансумио приводит к временному повышению уровня цитокинов, что, в свою очередь, может вызывать ингибирование ферментов CYP450. Следует рассмотреть проведение терапевтического мониторинга у пациентов, получающих субстраты CYP450 с узким терапевтическим индексом, перед началом терапии препаратом Лансумио. При необходимости следует скорректировать дозу препарата, который применяется одновременно с препаратом Лансумио.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом/контрацепция

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Лансумио и в течение, как минимум, 3 месяцев после введения последней дозы препарата Лансумио.

Беременность

Данные по применению препарата Лансумио у беременных женщин отсутствуют. Исследования у животных в отношении репродуктивной токсичности недостаточны (см. раздел 5.3). Не рекомендуется применять препарат Лансумио во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию.

Лактация

Неизвестно, выводится ли мосунетузумаб/метаболиты с грудным молоком человека. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Следует прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Лансумио.

Фертильность

Данные по влиянию на фертильность человека недоступны. Не отмечалось негативного влияния на репродуктивные органы самцов или самок в рамках 26-недельных исследований токсичности у яванских макаков при экспозициях (AUC) сходных с AUC у пациентов, получавших рекомендованную дозу препарата.

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

Препарат Лансумио может оказывать слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Пациентам, у которых возникают нежелательные явления, вызывающие нарушение сознания, включая ICANS, следует провести обследование и рекомендовать им воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами до тех пор, пока эти явления не разрешатся.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, описанные в данном разделе, отмечались в опорном клиническом исследовании GO29781 у пациентов, получавших лечение в рекомендованной дозе (n=218). У пациентов была ФЛ (41.3%), диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома/трансформированная ФЛ (40.4%), мантийно-клеточная лимфома (11.5%), трансформация Рихтера (6.4%) и другие гистологии (0.5%). Медиана числа циклов терапии составила 8 (диапазон 1–17): 37% пациентов получали препарат в течение 8 циклов и 15% пациентов получали препарат в течение 8–17 циклов.

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 20\%$) были СВЦ, нейтропения, пирексия, гипофосфатемия и головная боль. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями ($\geq 2\%$) были СВЦ (21% согласно классификации ASTCT), пирексия (5%) и пневмония (3%). Девять из 218 пациентов (4.1%) прекратили применение препарата Лансумио в связи с нежелательной реакцией. СВЦ был единственной нежелательной реакцией, которая привела к прекращению терапии у более чем одного пациента (2 пациента [0.9%]).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с системно-органной классификацией медицинского словаря для медицинско-правовой деятельности (MedDRA). Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории:

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 ($< 1/10000$);

частота неизвестна (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

В рамках каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Таблица 5. Резюме нежелательных реакций у пациентов, получавших препарат Лансумио.

Системно-органный класс/ предпочтительный термин или нежелательная реакция	Все степени тяжести	3 – 4 степень тяжести
Инфекции и инвазии		
Инфекция верхних дыхательных путей	Часто	Часто
Инфекция мочевыводящих путей	Часто	Часто
Пневмония	Часто	Часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		
Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли	Часто	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Нейтропения ¹	Очень часто	Очень часто
Анемия	Очень часто	Часто
Тромбоцитопения ²	Очень часто	Часто
Фебрильная нейтропения	Часто	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы		
СВЦ ³	Очень часто	Часто
ГЛГ	Нечасто	Нечасто
Нарушения метаболизма и питания		
Гипофосфатемия	Очень часто	Очень часто
Гипокалиемия	Очень часто	Часто
Гипомагниемия	Очень часто	Очень редко
СЛО	Нечасто	Нечасто

Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	Очень часто	Нечасто
ICANS ⁴	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Диарея	Очень часто	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Сыпь	Очень часто	Нечасто
Зуд	Очень часто	Очень редко
Сухость кожи	Очень часто	Очень редко
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Пирексия	Очень часто	Часто
Озноб	Очень часто	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные		
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Очень часто	Часто
Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)	Часто	Часто

¹ Нейтропения включает случаи нейтропении и снижения числа нейтрофилов

² Тромбоцитопения включает случаи тромбоцитопении и снижения числа тромбоцитов

³ Согласно ASTCT

⁴ Соответствует медицинской концепции ICANS по данным ASTCT, включает состояние спутанности сознания, ICANS, летаргию, энцефалопатию, сниженный уровень сознания и нарушение памяти.

Описание отдельных нежелательных реакций

СВЦ

При применении препарата Лансумио СВЦ (по классификации ASTCT) всех степеней тяжести отмечался у 39% (86/218) пациентов, СВЦ 2 степени тяжести отмечался у 14% пациентов, СВЦ 3 степени тяжести отмечался у 2.3% пациентов, СВЦ 4 степени тяжести отмечался у 0.5% пациентов. Рецидивирующий СВЦ отмечался у 11% пациентов. Одним пациентом с СВЦ 4 степени тяжести был пациент с ФЛ в лейкомиической фазе и одновременным СЛЮ.

СВЦ всех степеней тяжести отмечался у 15% пациентов после введения препарата в день 1 цикла 1; у 5% пациентов – после введения препарата в день 8 цикла 1; у 33% пациентов – после

введения препарата в день 15 цикла 1; у 5% пациентов – после цикла 2 и у 1% пациента – после цикла 3 и дальнейших циклов. Медиана времени до развития СВИ с момента введения препарата в день 1 цикла 1 составила 5 часов (диапазон: 1–73 часа), в день 8 цикла 1 – 28 часов (диапазон: 5–81 час), в день 15 цикла 1 – 25 часов (диапазон: 0.1–391 час), в день 1 цикла 2 – 46 часов (диапазон: 12–82 часа). СВИ у всех пациентов разрешился, медиана длительности до разрешения СВИ составила 3 дня (диапазон: 1–29 дней).

Из 86 пациентов с СВИ наиболее частые признаки и симптомы СВИ включали пирексию (98%), озноб (36%), артериальную гипотензию (35%), тахикардию (24%), гипоксию (22%) и головную боль (16%).

С целью терапии СВИ 16% пациентов получили тоцилизумаб и/или глюкокортикостероиды: 6% получили только тоцилизумаб, 6% получили только глюкокортикостероиды и 4% получили как тоцилизумаб, так и глюкокортикостероиды. Среди 10% пациентов, получивших тоцилизумаб (с или без глюкокортикостероида), 86% пациентов получили только одну дозу тоцилизумаба, и ни один пациент не получил более 2 доз тоцилизумаба по поводу одного явления СВИ. 48% пациентов с СВИ 2 степени тяжести получили симптоматическую терапию без глюкокортикостероидов и тоцилизумаба, 18% получили только тоцилизумаб, 21% получили только глюкокортикостероиды, и 12% получили как тоцилизумаб, так и глюкокортикостероиды. Пациенты с СВИ 3 или 4 степени тяжести получили тоцилизумаб, глюкокортикостероиды, вазопрессоры и/или поддерживающую терапию кислородом. У 3% пациентов отмечалась артериальная гипотензия и/или гипоксия без повышения температуры тела после введения препарата Лансумио; 2% пациентов без повышения температуры тела получили тоцилизумаб и/или глюкокортикостероиды.

Госпитализация в связи с СВИ потребовалась 21% пациентов, медиана длительности госпитализации составила 5 дней (диапазон: 0–30 дней).

Нейтропения

Нейтропения всех степеней тяжести отмечалась у 28% пациентов, включая 24% явлений 3–4 степени тяжести. Медиана времени до возникновения первого явления нейтропении/снижения числа нейтрофилов составила 48 дней (диапазон: 1–280 дней), медиана продолжительности явления составила 8 дней (диапазон: 1–314 дней). Из 60 пациентов с нейтропенией/снижением числа нейтрофилов, 68% получили терапию гранулоцитарным колониестимулирующим фактором для лечения данных явлений.

Серьезные инфекции

Серьезные инфекции всех степеней тяжести отмечались у 17% пациентов. У 1.8% пациентов серьезные инфекции наблюдались одновременно с нейтропенией 3–4 степени тяжести. Медиана времени до развития первого явления серьезной инфекции составила 50 дней (диапазон: 1–561 день), медиана продолжительности явления составила 12 дней (диапазон: 2–174 дня). Явления 5 степени тяжести, включая пневмонию и сепсис, были зарегистрированы у 0.9% пациентов.

ICANS

ICANS отмечался у 2.1% (20/949) пациентов и включал в себя состояние спутанности сознания, летаргию и ICANS. У 19 пациентов наблюдались явления 1–2 степени тяжести и у 1 пациента – явление 3 степени тяжести. Большинство явлений возникли в ходе цикла 1 терапии и разрешились. Медиана времени до возникновения явлений после введения первой дозы составила 17 дней (диапазон: 1 – 48 дней). Медиана длительности составила 3 дня (диапазон: 1 – 20 дней).

ГЛГ

ГЛГ отмечался у 0.2% (2/949) пациентов. У одного пациента наблюдалось явление 4 степени тяжести на фоне прогрессирования заболевания с началом в день 8. Пациент умер в день 17 в

связи с прогрессированием заболевания, при этом ГЛГ не разрешился. У одного пациента отмечалось явление 5 степени тяжести на фоне трансформации заболевания и сопутствующего инфекционного заболевания, вызванного вирусом Эпштейна-Барра и цитомегаловирусной инфекцией с началом в день 20.

Транзитное усугубление клинических проявлений опухоли

Транзитное усугубление клинических проявлений опухоли (включая плевральный выпот и воспаление опухоли) отмечалось у 4% пациентов. В 1.8% случаев отмечались явления 2 степени тяжести, в 2.3% – явления 3 степени тяжести. Медиана времени до развития явления составила 13 дней (диапазон: 5–84 дня), медиана продолжительности явления составила 10 дней (диапазон: 1–77 дня).

СЛО

СЛО отмечался у 0.9% пациентов одновременно с СВЦ. У одного пациента с ФЛ в лейкоцитарной фазе отмечался СЛО 4 степени тяжести. СЛО развивался в день 2 и день 24 и разрешился в течение 3 и 6 дней, соответственно.

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.

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

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

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. Амангелди Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

В случае передозировки за пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет признаков и симптомов нежелательных реакций и провести соответствующее симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01FX25.

Механизм действия

Мосунетузумаб представляет собой анти-CD20/CD3 биспецифическое антитело, взаимодействующее с Т-клетками, мишенью которого являются В-клетки, экспрессирующие CD20. Мосунетузумаб – это условный агонист: целенаправленное уничтожение В-клеток наблюдается только при одновременном связывании с CD20 на В-клетках и CD3 на Т-клетках. Вовлечение двух частей молекулы мосунетузумаба приводит к формированию иммунологического синапса между В-клеткой-мишенью и цитотоксической Т-клеткой, приводя к активации Т-клеток. Последующее целенаправленное высвобождение перфорина и гранзимов из активированных Т-клеток через иммунологические синапсы индуцирует лизис и гибель В-клеток.

Препарат Лансумио вызывал истощение пула В-клеток (определяется как число В-клеток $CD19 < 0.07 \times 10^9 / л$) и гипогаммаглобулинемию (определяется как показатель IgG < 500 мг/дл).

Клиническая эффективность и безопасность

Рецидивирующая или рефрактерная В-клеточная неходжкинская лимфома

Было проведено открытое, многоцентровое, многокогортное исследование (GO29781), для оценки применения препарата Лансумио у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной В-клеточной неходжкинской лимфомой для которых не было доступной терапии, которая могла бы улучшить выживаемость. В когорте лечения ФЛ (n=90) пациенты с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ (степени 1–3А) должны были ранее получить, как минимум, два курса системной терапии, включая моноклональное антитело к CD20 и алкилирующий препарат. Пациенты с ФЛ стадии 3b и пациенты с трансформированной ФЛ на момент начала исследования не подходили для участия. Пациенты с трансформированной ФЛ в анамнезе, но ФЛ стадий 1–3А на момент начала исследования были включены в когорту ФЛ.

В исследование не включались пациенты с баллом оценки общего состояния ≥ 2 по шкале Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG), пациенты со значимым сердечно-сосудистым заболеванием (с заболеванием сердца класса III или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, инфарктом миокарда в последние 6 месяцев, нестабильными аритмиями или нестабильной стенокардией), пациенты с значимым активным заболеванием легких, пациенты с нарушением функции почек (клиренс креатинина (КлКр) < 60 мл/мин с одновременным повышением уровня креатинина в сыворотке крови), пациенты с активным аутоиммунным заболеванием, требующем проведения иммуносупрессивной терапии, активными инфекциями (например, хронической активной инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барра, острым или хроническим вирусным гепатитом С, вирусным гепатитом В, ВИЧ-инфекцией), прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией, лимфомой или заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) в настоящее время или в

анамнезе, синдромом активации макрофагов/ТЛГ в анамнезе, с аллогенной трансплантацией стволовых клеток или трансплантацией органа в анамнезе.

Пациенты получали препарат Лансумио внутривенно в рамках 21-дневного цикла по следующей схеме:

- Цикл 1, день 1 – 1 мг
- Цикл 1, день 8 – 2 мг
- Цикл 1, день 15 – 60 мг
- Цикл 2, день 1 – 60 мг
- Цикл 3 и далее, день 1 – 30 мг

Медиана числа циклов составила 8 циклов, 59% пациентов получили 8 циклов, а 18% пациентов получили более 8 циклов (до 17 циклов).

Медиана возраста составила 60 лет (диапазон: 29–90 лет), при этом 31% пациентов были ≥ 65 лет, 7.8% пациентов были ≥ 75 лет, 61% пациентов были мужского пола, 82% были представителями европеоидной расы, 9% - монголоидной расы, 4% - негроидной расы, у 100% балл оценки общего состояния по шкале ECOG составлял 0 или 1, а у 34% пациентов отмечалось массивное поражение (как минимум, один опухолевый очаг > 6 см). Медиана числа предшествующих курсов терапии составила 3 (диапазон: 2–10), при этом 38% пациентов получили 2 предшествующих курса терапии, 31% пациентов – 3 предшествующих курса терапии, и еще 31% пациентов – более 3 предшествующих курсов терапии.

Все пациенты получали предшествующую терапию моноклональным антителом к CD20 и алкилирующим препаратом, 21% перенесли трансплантацию аутологичных стволовых клеток, 19% получали ингибиторы PI3K, 9% получали предшествующую терапию ритуксимабом в комбинации с леналидомидом, и 3% получали терапию препаратами Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR). У 79% пациентов отмечалась рефрактерность к предшествующей терапии моноклональным антителом к CD20, а у 53% пациентов заболевание было рефрактерно к терапии как с применением моноклонального антитела к CD20, так и с применением алкилирующего препарата. У 69% пациентов наблюдалась рефрактерность к последней предшествующей терапии, а у 52% отмечалось прогрессирование заболевания в течение 24 месяцев после завершения первой системной терапии.

Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО) по оценке независимого экспертного учреждения [в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение при неходжкинской лимфоме (Cheson 2007)]. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 6.

Таблица 6. Резюме по эффективности у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ФЛ.

Показатель эффективности	Препарат Лансумио N=90
Медиана периода наблюдения: 18.3 месяца (диапазон 2 – 27 месяцев)	
ПО , n (%); (95% Доверительный интервал (ДИ))	54 (60.0); (49.1, 70.2)
Частота объективного ответа (ЧОО) , n (%); (95% ДИ)	72 (80.0); (70.3, 87.7)
Частичный ответ (ЧО), n (%); (95% ДИ)	18 (20.0); (12.3, 29.8)
Длительность ответа (ДО)¹	
Пациенты с явлением, n (%)	29 (40.3)

Показатель эффективности	Препарат Лансумио N=90
Медиана, месяцы (95% ДИ)	22.8 (9.7, не достигнуто (Н/Д))
Доля пациентов без явлений (по методу Каплана-Мейера)	
12 месяцев (95% ДИ)	61.8 (50.0, 73.7)
18 месяцев (95% ДИ)	56.9 (44.1, 69.6)
Длительность ответа у пациентов, достигших ПО (ДО-ПО)²	
Пациенты с явлением, n (%)	16 (29.6)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	Н/Д (14.6, Н/Д)
Доля пациентов без явлений (по методу Каплана-Мейера)	
12 месяцев (95% ДИ)	71.4 (57.9, 84.9)
18 месяцев (95% ДИ)	63.7 (48.0, 79.4)

Дата среза клинических данных 27 августа 2021 г.

Тестирование гипотезы было проведено на основании первичной конечной точки – частота ПО по оценке независимого экспертного учреждения

¹ ДО определяется как время от первоначального возникновения зарегистрированного ЧО или ПО до возникновения явления у пациента (зарегистрированного прогрессирования заболевания или летального исхода по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше).

² ДО-ПО определяется как время от первоначального возникновения зарегистрированного ПО до возникновения явления у пациента (зарегистрированного прогрессирования заболевания или летального исхода по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше).

Медиана наблюдения по показателю ДО составила 14.9 месяцев. Дополнительные поисковые исходы эффективности включали медиану времени до первого ответа (1.4 месяца, диапазон: 1.1 – 8.9) и медиану времени до первого ПО (3.0 месяца, диапазон: 1.1 – 18.9).

Иммуногенность

Иммуногенность мосунетузумаба оценивали по результатам проведения иммуноферментного анализа (ELISA). Среди 418 пациентов, оцениваемых на наличие антител к препарату и получавших монотерапию препаратом Лансумио путем внутривенной инфузии в рамках исследования GO27981, не было получено ни одного положительного результата на антитела к мосунетузумабу. Клиническую значимость антител к мосунетузумабу на основании имеющейся информации оценить невозможно.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические экспозиции мосунетузумаба увеличивались приблизительно пропорционально дозе в рамках изучаемого диапазона доз, от 0.05 до 60 мг. Популяционная фармакокинетика после внутривенного введения препарата Лансумио была описана с помощью двухкамерной фармакокинетической модели с клиренсом, зависимым от времени ($CL_{ЗВ}$) с параметрами снижения до плато клиренса в равновесном состоянии ($CL_{РС}$) относительно исходного значения клиренса ($CL_{ИСК}$) на момент начала лечения в соответствии с переходным периодом полувыведения в 16.3 дня. При применении мосунетузумаба отмечалась умеренная или высокая вариабельность фармакокинетических параметров. Для фармакокинетических параметров мосунетузумаба была характерна межиндивидуальная

вариабельность (МИВ) в диапазоне от 18% до 86% коэффициента вариации (КВ). МИВ оценивалась для $K_{\text{Лисх}}$ (63% КВ), центрального объема распределения (31% КВ), периферического объема распределения (25% КВ), $K_{\text{Лрс}}$ (18% КВ) и переходного периода полувыведения (86% КВ).

После завершения первых двух циклов (т. е. 42 дней) терапии препаратом Лансумио его концентрация в сыворотке крови достигала максимальной концентрации (C_{max}) в конце введения внутривенной инфузии препарата Лансумио в день 1 цикла 2; средняя C_{max} при этом составила 17.9 мкг/мл и КВ = 49.6%. Средняя общая экспозиция АУС мосунетузумаба в течение двух циклов (42 дня) составила 126 дней •мкг/мл (КВ = 44.4%).

Абсорбция

Препарат Лансумио вводится внутривенно.

Распределение

Популяционный расчетный показатель центрального объема распределения мосунетузумаба составил 5.49 л после внутривенной инфузии препарата Лансумио. Поскольку мосунетузумаб представляет собой антитело, исследования по связыванию белка не проводились.

Биотрансформация

Отдельных исследований путей метаболизма мосунетузумаба не проводилось. Ожидается, что как все белковые лекарственные препараты, мосунетузумаб будет подвергаться катаболизму, приводя к образованию малых пептидов и аминокислот.

Элиминация

По данным популяционного фармакокинетического анализа, расчетный средний $K_{\text{Лрс}}$ и $K_{\text{Лисх}}$ составили 0.584 л/сут и 1.08 л/сут, соответственно. Конечный период полувыведения, рассчитанный с помощью популяционной фармакокинетической модели, составил 16.1 дня в равновесном состоянии. Результаты, полученные в исследовании GO29781, указывают, что концентрация мосунетузумаба в сыворотке крови достигает C_{max} в конце внутривенной инфузии и снижается биэкспоненциально.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов в возрасте 19–96 лет ($n = 439$), возраст не оказывал влияния на фармакокинетику мосунетузумаба. Каких-либо клинически значимых различий в фармакокинетики мосунетузумаба у пациентов данной возрастной группы не отмечалось.

Масса тела

Как и для других белковых лекарственных препаратов, масса тела положительно коррелировала с расчетным Кл и объемом распределения мосунетузумаба. Однако на основании анализа экспозиция-ответ и пределов клинической экспозиции, считая экспозицию у пациентов либо «низкой» (<50 кг), либо высокой (≥ 112 кг), коррекции дозы на основании массы тела пациента не требуется.

Пол

На основании популяционного фармакокинетического анализа Кл мосунетузумаба в равновесном состоянии в небольшой степени ниже у женщин (~13%) по сравнению с мужчинами. Коррекции дозы в зависимости от пола не требуется согласно анализу экспозиция-ответ.

Раса

Раса (азиатская по сравнению с неазиатской) не была определена в качестве ковариаты, которая оказывает влияние на фармакокинетику мосунетузумаба.

Почечная недостаточность

Отдельных исследований по изучению влияния нарушения функции почек на фармакокинетику мосунетузумаба не проводилось. Ожидается, что почечная элиминация неизмененного мосунетузумаба, моноклонального антитела IgG, будет низкой и незначительной.

Анализ популяционной фармакокинетики показал, что КлКр не оказывает влияния на фармакокинетику мосунетузумаба. Фармакокинетические показатели мосунетузумаба у пациентов с нарушением функции почек легкой (КлКр 60–89 мл/мин, n = 178) или средней (КлКр 30–59 мл/мин, n = 53) степени тяжести были сопоставимы с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек (КлКр ≥ 90 мл/мин, n = 200).

Данные о показателях фармакокинетики у пациентов с нарушением функции почек тяжелой (КлКр 15–29 мл/мин) степени тяжести ограничены (n = 1), поэтому дать указания по дозированию не представляется возможным. Исследований препарата Лансумио у пациентов с терминальной стадией нарушения функции почек и/или у пациентов, находящихся на диализе, не проводилось.

Печеночная недостаточность

Специальных исследований по изучению влияния нарушения функции печени на фармакокинетику мосунетузумаба не проводилось. IgG преимущественно выводятся посредством межклеточного катаболизма, не ожидается, что нарушение функции печени окажет влияние на Кл мосунетузумаба.

Анализ популяционной фармакокинетики мосунетузумаба показал, что нарушение функции печени не оказывает влияния на фармакокинетику мосунетузумаба. Показатели фармакокинетики мосунетузумаба у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (показатель общего билирубина > верхней границы нормы (ВГН) – $1.5 \times \text{ВГН}$ или активность АСТ > ВГН, n = 53) были сопоставимы с таковыми у пациентов с нормальной функцией печени (n = 384). Число пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести ограничено (показатель общего билирубина $> 1.5\text{--}3 \times \text{ВГН}$, любая активность АСТ, n = 2), пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести не включались в исследование.

Дети

Исследований по изучению фармакокинетики мосунетузумаба у пациентов детского возраста (<18 лет) не проводилось.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Исследования канцерогенности препарата Лансумио не проводились.

Генотоксичность

Исследования генотоксичности препарата Лансумио не проводились. При применении препарата Лансумио, которое является моноклональным антителом, непосредственного взаимодействия с ДНК не ожидается.

Нарушение фертильности

Фертильность у самцов и самок изучали в рамках 26-недельного исследования у яванских макак, которое проводилось согласно требованиям надлежащей лабораторной практики.

Каких-либо изменений, связанных с мосунетузумабом, не отмечалось для репродуктивных конечных точек у самцов и самок при введении максимальной изучаемой дозы (0.5 мг/кг) при экспозициях (AUC) сопоставимых с таковыми у пациентов, получающих препарат в рекомендованной дозе.

Репродуктивная токсичность

Исследования онтогенетической токсичности у животных с применением препарата Лансумио не проводились. С учетом низкой степени проникновения антител через плаценту в течение первого триместра, механизма действия и имеющихся данных о мосунетузумабе и о классе антител к CD20 риск тератогенности является низким. Исследования с применением мосунетузумаба у небеременных животных показали, что продолжительное истощение пула В-клеток может повысить риск оппортунистической инфекции, которая может привести к гибели плода. Преходящий СВЦ, связанный с введением препарата Лансумио, также может оказать неблагоприятное влияние на течение беременности.

Прочее

Ключевые результаты доклинических исследований токсичности препарата Лансумио при однократном и повторном введении продолжительностью до 26 недель включали развитие преходящего СВЦ после введения препарата, главным образом после введения первой дозы, сосудистых /периваскулярных воспалительных инфильтратов, которые обнаруживались в основном в ЦНС и, нечасто, в других органах и, вероятно, были обусловлены высвобождением цитокинов и активацией иммунных клеток, а также повышение восприимчивости к инфекции при длительном введении препарата вследствие устойчивого истощения пула В-клеток.

Все выявленные эффекты были сочтены фармакологически опосредованными и обратимыми. В исследованиях наблюдали один случай развития судорог у одного животного при значениях экспозиции, выраженных через C_{max} и AUC (в среднем за 7 дней), в 3.3 и 1.8 раз выше, чем у пациентов, получающих препарат Лансумио в рекомендованной дозе, и у пациентов, включенных в исследование GO29781, соответственно. Каких-либо других неврологических отклонений ни в одном из исследований по изучению токсичности не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин
Уксусная кислота ледяная
L-метионин
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.

Не использовать встроенный фильтр!

Не было обнаружено признаков несовместимости между препаратом Лансумио и инфузионными пакетами, в которых поверхности, контактирующие с препаратом, изготовлены из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефинов (ПО), таких как полиэтилен (ПЭ) и полипропилен (ПП).

Кроме того, не было обнаружено несовместимости с инфузионными системами и изделиями для проведения инфузий, в которых поверхности, контактирующие с препаратом, изготовлены из ПВХ, ПЭ, полиуретана (ПУ), полибутадиена (ПБД), силикона, акрилонитрил-бутадиен-стирола (АБС), поликарбоната (ПК), полиэфируретана (ПЭУ), фторированного этиленпропилена (ФЭП) или политетрафторэтилена (ПТФЭ), и с мембранными фильтрами капельницы, изготовленными из полиамида (ПА).

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года

После разведения

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов при температуре от 2 °С до 8 °С и в течение 24 часов при температуре от 9 °С до 30 °С.

Препарат Лансумио не содержит антимикробных консервантов. Следует принять соответствующие меры во избежание микробиологического заражения во время приготовления.

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 упаковки

Лансумио, 1 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

По 1 мг (1 мл) препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I ЕФ/Ф.США/ЯФ), укупоренный пробкой из бутылкачука, 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.

Лансумио, 30 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

По 30 мг (30 мл) препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I ЕФ/Ф.США/ЯФ), укупоренный пробкой из бутылкачука, 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 утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Общие меры предосторожности

Препарат Лансумио не содержит консервантов и предназначен для введения только одной дозы. При обращении с данным лекарственным препаратом необходимо соблюдать соответствующие правила асептики. Не встряхивать.

Инструкция по разбавлению

Перед применением медицинский специалист должен развести концентрат препарата Лансумио в инфузионном пакете, изготовленном из ПВХ или ПО, таких как ПЭ и ПП, который содержит 0.9% раствор натрия хлорида или 0.45% раствор натрия хлорида для инъекций, с соблюдением правил асептики.

Следует использовать стерильную иглу и шприц для приготовления раствора для инфузий препарата Лансумио. Неиспользованный препарат необходимо утилизировать.

Препарат следует вводить в виде внутривенной инфузии через отдельную инфузионную систему.

Не используйте для введения препарата Лансумио фильтры, встроенные в систему для внутривенных инфузий!

Для введения препарата Лансумио можно использовать фильтры-капельницы.

Подготовка к инфузии

1. Из инфузионного пакета (согласно таблице 6 ниже) удалите объем 0.9% раствора натрия хлорида или 0.45% раствор натрия хлорида для инъекций, равный объему препарата Лансумио, который необходим для введения назначенной дозы, и утилизируйте его.
2. С помощью стерильного шприца извлеките из флакона необходимый объем препарата Лансумио и введите его в инфузионный пакет. Неиспользованную часть препарата, оставшуюся во флаконе, следует утилизировать.

Таблица 6. Разведение препарата Лансумио.

День терапии		Доза препарата Лансумио	Объем препарата Лансумио в 0.9% растворе натрия хлорида или 0.45% растворе натрия хлорида для инъекций	Размер инфузионного пакета
Цикл 1	День 1	1 мг	1 мл	50 мл или 100 мл
	День 8	2 мг	2 мл	50 мл или 100 мл
	День 15	60 мг	60 мл	100 мл или 250 мл
Цикл 2	День 1	60 мг	60 мл	100 мл или 250 мл
Цикл 3+	День 1	30 мг	30 мл	100 мл или 250 мл

3. Осторожно переверните инфузионный пакет и перемешайте раствор. Не встряхивать.
4. Проверьте инфузионный пакет на предмет посторонних включений и утилизируйте раствор при их наличии.
5. Отрывную этикетку с информацией «Не использовать встроенный фильтр», расположенную с внутренней стороны картонной пачки, из которой был извлечен флакон с препаратом Лансумио, переместите (наклейте) на инфузионный пакет.

Информация по условиям хранения инфузионных пакетов – см. раздел 6.3.

Утилизация

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать лекарственные препараты 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 (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

тел./факс: + 41 61 68 6880192

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

Адрес: 220030, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 1 этаж, помещение 20

Телефон: +375 740 740 97 41

Электронная почта: belarus.safety@roche.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

Адрес: 050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

Телефон: +7 (727) 321 24 24

Электронная почта: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

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

Телефон: +7 (495) 229 29 99

Электронная почта: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003673)-(ПГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. 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.

Общая характеристика лекарственного препарата Лансумио доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.