

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
САРКЛИЗА®

Регистрационный номер: ЛП-006430

Торговое наименование: САРКЛИЗА®

Международное непатентованное наименование: изатуксимаб

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

1 мл концентрата содержит:

Ингредиент	Содержание (для 5 мл)		Содержание (для 25 мл)	
	В 1 мл	В флаконе	В 1 мл	В флаконе
<i>Действующее вещество</i>				
Изатуксимаб	20 мг	100 мг	20 мг	500 мг
<i>Вспомогательные вещества</i>				
L-гистидин	1,46 мг	7,3 мг	1,46 мг	36,5 мг
L-гистидина гидрохлорида моногидрат	2,22 мг	11,1 мг	2,22 мг	55,5 мг
Сахароза	100 мг	500 мг	100 мг	2500 мг
Полисорбат 80	0,2 мг	1,0 мг	0,2 мг	5,0 мг
Вода для инъекций	до 1 мл	до 5,0 мл	до 1 мл	до 25,0 мл

Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или коричневатого или коричневато-желтоватого или желтоватого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: моноклональные антитела

Код АТХ: не присвоен

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Изатуксимаб представляет собой моноклональное антитело класса IgG1, которое специфично связывается с внеклеточным эпитопом CD 38 и запускает механизмы, ведущие к гибели опухолевых клеток экспрессирующих белок CD 38. CD38 – трансмембранный гликопротеин, обладающий эктоэнзиматической активностью, характеризующийся высоким уровнем экспрессии на поверхности клеток при гематологических злокачественных новообразованиях и широко экспрессируется клетками множественной миеломы.

Изатуксимаб действует посредством IgG Fc-зависимых механизмов, включающих: антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ), антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ) и комплемент-зависимую цитотоксичность (КЗЦ). Кроме этого изатуксимаб может вызывать гибель опухолевых клеток путем индукции апоптоза посредством Fc-независимого механизма.

В периферической крови человека мононуклеарные клетки и НК клетки (НК-клетки – natural killers) в значительном количестве экспрессируют белок CD38. Было показано, что изатуксимаб *in vitro* может активировать НК-клетки в отсутствие CD38-позитивных опухолевых клеток-мишеней посредством механизма, связанного с Fc-фрагментом изатуксимаба. Кроме того, изатуксимаб ингибирует регуляторные Т-клетки, которые экспрессируют более высокие уровни CD38 у пациентов с множественной миеломой по сравнению со здоровыми людьми.

Изатуксимаб блокирует ферментативную активность CD38, катализирующую синтез и гидролиз циклической АДФ-рибозы. АДФ-рибоза

регулирует мобилизацию кальция, что может влиять на иммунорегуляцию. Изатуксимаб ингибирует продукцию циклической АДФ-рибозы из экстрацеллюлярного никотинамидадениндинуклеотида (НАД+) в клетках множественной миеломы.

In vitro было показано, что комбинация препаратов изатуксимаб и помалидомид усиливает клеточный лизис CD 38, экспрессируемый клетками множественной миеломы, за счет эффекторных клеток (АЗКЦ) и путем прямого воздействия на опухолевые клетки по сравнению с применением препарата изатуксимаб в монорежиме.

На основании исследований *in vivo*, с использованием модели опухолевого ксенотрансплантата множественной миеломы человека, было показано, что комбинация препаратов изатуксимаб и помалидомид приводила к усилению противоопухолевой активности по сравнению с активностью препаратов изатуксимаб или помалидомид в монотерапии.

Фармакокинетика

Фармакокинетику изатуксимаба оценивали у 476 пациентов с множественной миеломой, получавших внутривенную инфузию препарата изатуксимаб в монотерапии или в комбинации с помалидомидом/дексаметазоном в дозах от 1 до 20 мг/кг массы тела, вводимых 1 раз в неделю; каждые 2 недели; или каждые 2 недели в течение 8 недель, а затем каждые 4 недели; или каждую неделю в течение 4 недель, а затем каждые 2 недели.

Изатуксимаб демонстрирует нелинейную фармакокинетику с мишень-опосредованным распределением за счет связывания с рецептором CD38.

Экспозиция изатуксимаба в плазме крови (AUC, площадь под кривой «концентрация-время») увеличивается пропорционально дозе от 1 до 20 мг/кг массы тела через каждые 2 недели, при этом отклонений от пропорциональности дозы не наблюдается в диапазоне от 5 до 20 мг/кг массы тела каждую неделю в течение 4 недель, а затем каждые 2 недели. После введения изатуксимаба в дозе 10 мг/кг массы тела каждую неделю в течение 4

недель, а затем каждые 2 недели, медиана времени достижения равновесного состояния составляла 18 недель с кумуляцией в 3,1 раза. В исследовании ICARIA-MM среднее (CV%) значение максимальной концентрации (C_{max}) и AUC в плазме в равновесном состоянии составило - 351 мкг/мл (36,0%) и 72,6 мкг*ч/мл (51,7%) соответственно. В исследовании ИКЕМА среднее (CV%) значение максимальной концентрации (C_{max}) и AUC в плазме в равновесном состоянии составило - 655 мкг/мл (30,8%) и 159,000 мкг*ч/мл (37,1%) соответственно. Разница в воздействии обусловлена изменением метода анализа и более высоким терапевтическим эффектом Isa-Kd по сравнению с Isa-Pd.

Абсорбция

Ввиду того, что изатуксимаб вводится внутривенно, абсорбция не наблюдается.

Распределение

Расчетный общий объем распределения изатуксимаба составляет 8,75 л.

Метаболизм

Ожидается, что изатуксимаб, как большой белок метаболизируется в результате ненасыщаемого процесса протеолитического катаболизма.

Выведение

Изатуксимаб выводится двумя параллельными путями, при этом нелинейный, мишень-опосредованный путь преобладает при низких концентрациях, а неспецифический линейный путь - при более высоких концентрациях. В диапазоне плазменных терапевтических концентраций линейный путь является доминирующим и со временем снижается на 50% от значения в равновесном состоянии 0,00955 л/ч (0,229 л/сутки). Это связано с конечным периодом полувыведения изатуксимаба, который составляет 28 дней.

Лекарственное взаимодействие

Совместное применение препаратов изатуксимаб и помалидомид или препаратов изатуксимаб и карфилзомиб не оказывало влияния на фармакокинетику препаратов.

Особые группы пациентов

Возраст, пол и раса

Популяционный фармакокинетический анализ продемонстрировал сопоставимую экспозицию изатуксимаба у пациентов в возрасте <75 лет и ≥ 75 лет. Пол и раса не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику изатуксимаба.

Масса тела

Экспозиция изатуксимаба (AUC) в равновесном состоянии увеличивается с повышением массы тела, поддерживая расчет дозы, основанный на значении массы тела

Печеночная недостаточность

Официальных исследований изатуксимаба у пациентов с нарушениями функции печени не проводилось. При проведении популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с легкой печеночной недостаточностью [общий билирубин в 1-1,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) или активностью аспартатаминотрансферазы (АСТ) $>$ ВГН] и умеренной печеночной недостаточностью (общий билирубин $>$ 1,5 - 3 раза ВГН и любая активность АСТ) было показано, что легкая печеночная недостаточность не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику изатуксимаба. Влияние умеренной (общий билирубин $>$ 1,5-3 раза ВГН и любая активность АСТ) и тяжелой печеночной недостаточности (общий билирубин $>$ 3 раза ВГН и любая активность АСТ) на фармакокинетику изатуксимаба неизвестно. Однако, поскольку изатуксимаб является моноклональным антителом, не ожидается, что он будет метаболизироваться печеночными ферментами, и поэтому также не ожидается, что изменение функции печени повлияет на выведение

изатуксимаба (см.раздел «Особые популяции»).

Почечная недостаточность

Официальных исследований изатуксимаба у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Популяционный фармакокинетический анализ у пациентов с легкой почечной недостаточностью ($60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2 \leq$ расчетная скорость клубочковой фильтрации (р-СКФ) $< 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), умеренной почечной недостаточностью ($30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2 \leq$ р-СКФ $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) и тяжелой почечной недостаточностью (р-СКФ $< 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) показал отсутствие клинически значимого влияния почечной недостаточности от легкой до тяжелой степени на фармакокинетику изатуксимаба по сравнению с нормальной функцией почек.

Дети

Препарат Сарклиза® не изучался у пациентов в возрасте до 18 лет.

Показания к применению

Лечение множественной миеломы в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном у пациентов, которые получили, как минимум, два предшествующих режима терапии, включающих леналидомид и ингибитор протеасом.

Лечение множественной миеломы в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном для лечения пациентов с рецидивирующей и (или) рефрактерной множественной миеломой, ранее получавших от 1 до 3 линий терапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность к изатуксимабу или любому вспомогательному веществу (см. раздел «Состав»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Доступные данные о применении препарата Сарклиза® у беременных женщин отсутствуют. Исследования репродуктивной токсичности препарата

Сарклиза® у животных не проводились. Какие-либо выводы относительно безопасного применения препарата Сарклиза® во время беременности не могут быть сделаны.

Известно, что моноклональные антитела типа IgG1 проникают через плаценту. Применение препарата Сарклиза® у беременных женщин не рекомендуется. Женщины, детородного возраста, получающие препарат Сарклиза®, должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 5 месяцев после прекращения терапии.

За информацией о других лекарственных препаратах, которые вводятся наряду с препаратом Сарклиза®, необходимо обращаться к соответствующей инструкции по медицинскому применению.

Период грудного вскармливания

Отсутствуют доступные данные о проникновении изатуксимаба в грудное молоко, о влиянии на лактацию и ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Известно, что человеческий иммуноглобулин G присутствует в материнском молоке. Антитела могут секретироваться в грудное молоко. Какие-либо выводы относительно безопасного применения препарата Сарклиза® во время грудного вскармливания не могут быть сделаны. Применение препарата Сарклиза® у кормящих женщин не рекомендуется.

Влияние на фертильность

Отсутствуют данные у человека и животных, позволяющие установить возможное влияние препарата Сарклиза® на фертильность мужчин и женщин.

Способ применения и дозы

Препарат Сарклиза® должен вводиться медицинским персоналом в помещениях, оснащенных средствами для проведения реанимации.

Премедикация

Для снижения риска и тяжести инфузионных реакций перед введением препарата Сарклиза® необходимо использовать премедикацию следующими препаратами:

- дексаметазон 40 мг внутрь или внутривенно [в/в] (или 20 мг перорально или в/в для пациентов ≥ 75 лет): при приеме в комбинации с изатуксимабом и помалидомидом.

Дексаметазон 20 мг (внутривенно в дни инфузий изатуксимаба и/или карфилзомиба, и перорально в другие дни): при приеме в комбинации с изатуксимабом и карфилзомибом.

- парацетамол в дозе 650-1000 мг внутрь (или эквивалент).
- дифенгидрамин в дозе 25-50 мг в/в или внутрь (или эквивалент (например, цетиризин, прометазин, дексхлорфенирамин)). В/в введение предпочтительно как минимум для первых 4 инфузий.

Вышеуказанная рекомендуемая доза дексаметазона (перорально или в/в) соответствует общей дозе, которую следует вводить только 1 раз перед инфузией, как часть премедикации или основной терапии до введения изатуксимаба и помалидомида, а также до введения изатуксимаба и карфилзомиба.

Рекомендуемые препараты для премедикации следует вводить за 15-60 минут до начала инфузии препарата Сарклиза[®]. Пациентам, у которых инфузионные реакции не развиваются в первые 4 введения препарата Сарклиза[®], можно пересмотреть необходимость в последующей премедикации.

Дозы и схема введения

Рекомендуемая доза препарата Сарклиза[®] составляет 10 мг/кг массы тела, которую вводят в виде в/в инфузии в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (Isa-Pd) или в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном (Isa-Kd), согласно схеме, приведенной в Таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемая схема введения препарата Сарклиза[®] в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном или в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном

Цикл	Схема введения
Цикл 1	1, 8, 15 и 22 день (еженедельно)
Цикл 2 и последующие	1, 15 день (каждые 2 недели)

Каждый цикл терапии составляет 28 дней. Лечение продолжается до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Для других лекарственных препаратов, которые вводятся наряду с препаратом Сарклиза[®], необходимо обращаться к соответствующей инструкции по медицинскому применению.

График введения препарата должен тщательно соблюдаться. В случае, если запланированная доза препарата Сарклиза[®] пропущена, необходимо ввести дозу как можно скорее и соответствующим образом скорректировать график лечения, поддерживая интервал между введениями.

Способ введения

Препарат Сарклиза[®] вводится в/в в виде инфузии.

Скорость инфузии

После разведения, инфузионный раствор следует вводить в/в инфузионно со скоростью инфузии, указанной в таблице 2 ниже. Постепенное повышение скорости инфузии следует рассматривать только при отсутствии инфузионных реакций. (см. раздел Особые указания).

Таблица 2. Скорость инфузии препарата Сарклиза[®]

	Объем разведения	Начальная скорость инфузии	Отсутствие инфузионных реакций	Повышение скорости инфузии	Максимальная скорость инфузии
1-я инфузия	250 мл	25 мл/ч	В течение 60 минут	25 мл/ч каждые 30 минут	150 мл/ч
2-я инфузия	250 мл	50 мл/ч	В	50 мл/ч в	200 мл/ч

			течение 30 минут	течение 30 минут, затем повышение до 100 мл/ч	
Последующие инфузии	250 мл	200 мл/ч	—	—	200 мл/ч

Коррекция дозы

Коррекция дозы препарата Сарклиза® не требуется.

Введение препарата может потребовать коррекции дозы в случае развития у пациента следующих нежелательных реакций:

Инфузионные реакции

- В случае развития инфузионных реакций, следует немедленно приостановить инфузию препарата Сарклиза® и провести надлежащую симптоматическую терапию. После улучшения состояния до легкой степени тяжести (степень ≤ 1) инфузия препарата Сарклиза® может быть возобновлена со снижением скорости инфузии в 2 раза от первоначальной, при тщательном наблюдении и симптоматической терапии при необходимости. Если в течение 30 минут после возобновления инфузии симптомы не повторяются, скорость инфузии может быть увеличена до первоначальной, а затем постепенно увеличена, как указано в таблице 2 (см. выше).

- Если после остановки инфузии препарата Сарклиза® не удастся быстро купировать симптомы или состояние не улучшается до степени ≤ 1 , тяжесть симптомов сохраняется или ухудшается, несмотря на проведение соответствующей терапии, или симптомы требуют госпитализации или являются жизнеугрожающими, лечение препаратом Сарклиза® должно быть окончательно прекращено; при необходимости следует провести дополнительную поддерживающую терапию.

Нейтропения

В случае развития нейтропении 4 степени введение препарата Сарклиза® следует отложить до тех пор, пока число нейтрофилов не возрастет, как минимум, до $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Следует применять колониестимулирующие факторы (например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – Г-КСФ) в соответствии с локальными руководствами (см. раздел «Особые указания»).

Для информации по другим лекарственным препаратам, которые вводятся наряду с препаратом Сарклиза®, необходимо обращаться к соответствующей инструкции по медицинскому применению.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Сарклиза® у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Пожилые

Основываясь на результатах популяционного фармакокинетического анализа, у пожилых пациентов коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Основываясь на результатах популяционного фармакокинетического анализа и клинической безопасности у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Основываясь на результатах популяционного фармакокинетического анализа, у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется.

У пациентов с умеренно выраженной и тяжелой печеночной недостаточностью данные по применению препарата ограничены, однако нет никаких доказательств того, что этим пациентам требуется коррекция дозы. (см. раздел «Фармакокинетика»).

Подготовка и проведение инфузии

Приготовление инфузионного раствора должно проводиться в асептических условиях.

На основании массы тела пациента (измеряемой перед каждым циклом для соответствующей коррекции введенной дозы), необходимо вычислить требуемую дозу (мг) концентрата препарата Сарклиза®. Для получения необходимой дозы пациенту может потребоваться более одного флакона концентрата препарата Сарклиза®.

- Флаконы с концентратом препарата Сарклиза® перед разведением должны быть визуально проверены на цвет (бесцветный или слегка желтоватый раствор) и отсутствие видимых посторонних частиц.

- Объем разбавителя, равный требуемому объему концентрата препарата Сарклиза®, должен быть удален из пакета, содержащего 250 мл раствора хлорида натрия 9 мг / мл (0,9%) для инъекций или разбавителя раствора глюкозы 5%.

- Извлечь из флакона соответствующий объем концентрата препарата Сарклиза®. Развести, добавив в инфузионный пакет, содержащий раствор натрия хлорида 0,9 %, 250 мл или раствор декстрозы 5%.

- Инфузионный пакет должен быть изготовлен из полиолефинов (ПО), полиэтилена (ПЭ), полипропилена (ПП), поливинилхлорида (ПВХ) с ди-(2-этилгексил) фталатом (ДЭГФ) или этил-винилацетатом (ЭВА).

- Аккуратно перевернуть пакет для перемешивания раствора. Встряхивание запрещено.

Введение

- Инфузионный раствор должен вводиться путем внутривенной инфузии с использованием набора для инфузий (из ПЭ, ПВХ с/без ДЭГФ, полибутадиена или ПУ) со встроенным фильтром содержащим (полиэфирсульфон, полисульфон или нейлон).

- Время введения инфузионного раствора будет зависеть от скорости инфузии (см. раздел «Способ применения и дозы»).

- Приготовленный инфузионный раствор может храниться до введения в течение 48 ч. при температуре 2–8°C, затем в течение 8 ч (включая время инфузии) при комнатной температуре.

- Не требуется дополнительной защиты от света инфузионного пакета, подготовленного в стандартных условиях с искусственным освещением.

- Не следует вводить раствор препарата Сарклиза® через один и тот же внутривенный катетер одновременно с другими лекарственными препаратами.

Уничтожение

Любые неиспользованные лекарственные средства или отходы должны быть утилизированы в соответствии с локальными требованиями.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции (НР), которые были расценены, как возможно или вероятно связанные с применением препарата Сарклиза®, были выявлены у пациентов, получавших его в комбинации с помалидомидом и низкими дозами дексаметазона.

Нежелательные реакции перечисляются с использованием общих критериев токсичности Национального института рака (Common Toxicity Criteria NCI), терминов словаря COSTART (Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms) и медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA.

Частота возникновения нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1 / 10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$); очень редко ($<1/10,000$); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

В рамках каждой частотной группы соответствующие нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Данные по безопасности, описанные в этом разделе, основаны на

результатах рандомизированного открытого клинического исследования ICARIA - MM у пациентов с множественной миеломой, ранее получавших терапию. В исследовании сравнивались 2 группы пациентов: группа пациентов получавших препарат изатуксимаб (Isa) в дозе 10 мг/кг массы тела в комбинации с помалидомидом (P) и дексаметазоном (d) и группа пациентов получавших только комбинацию помалидомида и дексаметазона.

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 20\%$ в группе пациентов Isa-Pd) были: нейтропения (46,7% в группе Isa-Pd против 33,6% в группе Pd как нежелательная реакция; 96,1% в группе Isa-Pd против 93,2% в группе Pd, как отклонения лабораторных показателей от нормы), инфузионные реакции (38,2% в группе Isa-Pd против 0% Pd), пневмония (30,9% в группе Isa-Pd против 22,8% Pd), инфекция верхних дыхательных путей (28,3% в группе Isa-Pd против 17,4% Pd), диарея (25,7% в группе Isa-Pd против 19,5% Pd), бронхит (23,7% в группе Isa-Pd против 8,7% Pd).

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями ($\geq 5\%$ пациентов) были пневмония (25,7% в группе Isa-Pd против 19,5% Pd) и фебрильная нейтропения (6,6% в группе Isa-Pd против 2,0% Pd). Полная отмена лечения вследствие нежелательных реакций зарегистрирована у 11 пациентов (7,2%), получавших препарат Сарклиза® в дозе 10 мг/кг в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (Isa-Pd), и у 19 пациентов (12,8%), получавших комбинацию помалидомид и дексаметазон (Pd).

Перечень нежелательных реакций представлен в форме таблицы.

В таблицах 3 и 4 представлены нежелательные реакции, наблюдаемые во время лечения у 301 пациента с множественной миеломой, получавших или препарат Сарклиза® в дозе 10 мг/кг в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (Isa-Pd) или комбинацию помалидомид-дексаметазон (Pd).

Таблица 3. Нежелательные реакции, сообщаемые с частотой $\geq 10\%$ у пациентов в исследовании, и превышавших по частоте на $\geq 5\%$ в группе получавших лечение изатуксимаб + помалидомид + дексаметазон (Isa-Pd) по сравнению с группой помалидомид + дексаметазон (Pd). – исследование ICARIA-MM^a

Системно-органный класс (предпочтительный термин)	Нежелательная реакция	Частота	Количество случаев (%) Isa-Pd, N = 152			Частота	Количество случаев (%) Pd, N = 149		
			Любая степень тяжести	3 степень	4 степень		Любая степень тяжести	3 степень	4 степень
Инфузионные реакции	Инфузионные реакции	Очень часто	58 (38.2)	2 (1.3)	2 (1.3)	Очень редко	0	0	0
Инфекции и инвазии	Пневмония ^b	Очень часто	47 (30.9)	33 (21.7)	5 (3.3)	Очень часто	34 (22.8)	24 (16.1)	4 (2.7)
	Инфекция верхних дыхательных путей	Очень часто	43 (28.3)	5 (3.3)	0	Очень часто	26 (17,4)	1 (0,7)	0
	Бронхит	Очень часто	36 (23.7)	5 (3.3)	0	Часто	13 (8,7)	1 (0,7)	0
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Фебрильная нейтропения	Очень часто	18 (11.8)	16 (10.5)	2 (1.3)	Часто	3 (2,0)	2 (1,3)	1 (0,7)
	Нейтропения	Очень часто	71(46.7)	24	45	Очень часто	50(33.3)	25	23 (15.4)

	пения ^в	часто)	(15.8)	(29.6)	часто	6)	(16.8))
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	Одышка	Очень часто	23 (15.1)	6 (3.9)	0	Очень часто	15 (10,1)	2 (1,3)	0
	Диарея	Очень часто	39 (25.7)	3 (2.0)	0	Очень часто	29 (19,5)	1 (0,7)	0
	Тошнота	Очень часто	23 (15.1)	0	0	Очень часто	14 (9,4)	0	0
	Рвота	Очень часто	18 (11.8)	2 (1.3)	0	Часто	5 (3,4)	0	0

^а В таблице 3 приведены только нежелательные явления, впервые возникшие или ухудшившиеся после начала лечения. Значения лабораторных гематологических показателей представлены в таблице 4.

^б Термин пневмония включает в себя следующие термины: атипичная пневмония, бронхолегочный аспергиллез, пневмония, вызванная гемофильной палочкой, гриппозная пневмония, пневмококковая пневмония, стрептококковая пневмония, вирусная пневмония, кандидозная пневмония, бактериальная пневмония, гемофильная инфекция, легочная инфекция, грибковая пневмония, пневмоцистная пневмония

^в Гематологические лабораторные показатели регистрировались как нежелательные явления, впервые возникшие или ухудшившиеся после начала лечения, только если они приводили к прекращению лечения и / или изменению дозы и / или соответствовали серьезному критерию.

Таблица 4. Отклонения в общем анализе крови у пациентов, получавших лечение Isa-Pd - исследование ICARIA-MM.

Лабораторный параметр	Isa-Pd (N = 152) n (%)			Pd (N = 149) n (%)		
	Все степени	3 степень	4 степень	Все степени	3 степень	4 степень

Анемия	151 (99.3)	48 (31.6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Нейтропения	146 (96.1)	37 (24.3)	92 (60.5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Лимфопения	140 (92.1)	64 (42.1)	19 (12.5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Тромбоцитопения	127 (83.6)	22 (14.5)	25 (16.4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Показатель, используемый для вычисления процентов, представляет собой количество пациентов, у которых был проведен, как минимум, один анализ крови в течение рассматриваемого периода наблюдения.

Данные по безопасности, описанные в этом разделе, основаны на результатах рандомизированного открытого клинического исследования ИКЕМА у пациентов с множественной миеломой, ранее получавших терапию. В исследовании сравнивались 2 группы пациентов: группа пациентов получавших препарат изатуксимаб (Isa) в дозе 10 мг/кг массы тела в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном (Isa-Kd) и группа пациентов получавших карфилзомиб и дексаметазон (Kd).

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 20\%$ в группе пациентов Isa-Kd) были: инфузионные реакции (45,8% в группе Isa-Kd против 3,3% в группе Kd), гипертензия (36,7% в группе Isa-Kd против 31,1% в группе Kd), диарея (36,2% в группе Isa-Kd против 28,7% в группе Kd), инфекция верхних дыхательных путей (36,2% в группе Isa-Kd против 23,8% Kd), утомляемость (28,2% в группе Isa-Kd против 18,9% в группе Kd), одышка (27,7% в группе Isa-Kd против 21,3% в группе Kd), бессонница (23,7% в группе Isa-Kd против 23,0% в группе Kd), пневмония (28,8% в группе Isa-Kd против 23,0% Kd), бронхит (22,6% в группе Isa-Kd против 12,3% Kd) и боль в спине (22,0% в группе Isa-Kd против 20,5% Kd).

Серьезные нежелательные реакции наблюдались у 59,3% пациентов, получавших Isa-Kd, и у 57,4% пациентов, получавших Kd.

Наиболее частой серьезной нежелательной реакцией ($> 5\%$ пациентов)

была пневмония (21,5% в группе Isa-Kd против 13,9% Kd).

Нежелательные реакции с летальным исходом во время лечения были зарегистрированы у 3,4% пациентов в группе Isa-Kd и у 3,3% пациентов в группе Kd (с частотой более чем у 1% пациентов были зарегистрированы пневмония и сердечная недостаточность, возникшие в 1,1 % пациентов в группе Isa-Kd и у 0,8% пациентов в группе Kd).

Полная отмена лечения вследствие развития нежелательных реакций зарегистрирована у 8,5% пациентов, принимавших комбинацию Isa-Kd, и у 13,9% пациентов, получавших Kd.

Перечень нежелательных реакций представлен в форме таблицы.

В таблицах 5 и 6 приведены нежелательные реакции, наблюдаемые во время лечения у 301 пациента с множественной миеломой, получавших препарат Сарклиза® в дозе 10 мг/кг в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном (Isa-Kd), или комбинацию карфилзомиба и дексаметазона (Kd).

Таблица 5. Нежелательные реакции, сообщаемые с частотой $\geq 10\%$ в исследовании ИКЕМА и превышавших по частоте $\geq 5\%$ в группе Isa-Kd по сравнению с группой Kd..

<u>Системно-органный класс (предпочтительный термин)</u>	<u>Нежелательная реакция</u>	<u>Частота</u>	<u>Количество случаев (%) Isa-Kd, N = 177</u>			<u>Частота</u>	<u>Количество случаев (%) Kd, N = 122</u>		
			<u>Любая степень тяжести</u>	<u>3 степени</u>	<u>4 степени</u>		<u>Любая степень тяжести</u>	<u>3 степени</u>	<u>4 степени</u>
<u>Инфузионные реакции</u>	Инфузионные реакции	Очень часто	45,8	0,6	0	Часто	3,3	0	0
<u>Инфекции и инвазии</u>	Пневмония ^б	Очень часто	28,8	15,8	3,4	Очень часто	23,0	10,7	2,5

		<u>часто</u>				<u>часто</u>			
	<u>Инфекция верхних дыхательных путей</u>	<u>Очень часто</u>	<u>36,2</u>	<u>3,4</u>	<u>0</u>	<u>Очень часто</u>	<u>23,8</u>	<u>1,6</u>	<u>0</u>
	<u>Бронхит</u>	<u>Очень часто</u>	<u>22,6</u>	<u>2,3</u>	<u>0</u>	<u>Очень часто</u>	<u>12,3</u>	<u>0,8</u>	<u>0</u>
<u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u>	<u>Гипертензия</u>	<u>Очень часто</u>	<u>36,7</u>	<u>20,3</u>	<u>0</u>	<u>Очень часто</u>	<u>31,1</u>	<u>18,9</u>	<u>0,8</u>
<u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u>	<u>Одышка</u>	<u>Очень часто</u>	<u>27,7</u>	<u>5,1</u>	<u>0</u>	<u>Очень часто</u>	<u>21,3</u>	<u>0,8</u>	<u>0</u>
	<u>Кашель</u>	<u>Очень часто</u>	<u>19,8</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>Очень часто</u>	<u>13,9</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u>	<u>Диарея</u>	<u>Очень часто</u>	<u>36,2</u>	<u>2,8</u>	<u>0</u>	<u>Очень часто</u>	<u>28,7</u>	<u>2,5</u>	<u>0</u>
	<u>Рвота</u>	<u>Очень часто</u>	<u>15,3</u>	<u>1,1</u>	<u>0</u>	<u>Часто</u>	<u>9,0</u>	<u>0,8</u>	<u>0</u>
<u>Общие расстройства и нарушения</u>	<u>Утомляемость</u>	<u>Очень часто</u>	<u>28,2</u>	<u>3,4</u>	<u>0</u>	<u>Очень часто</u>	<u>18,9</u>	<u>0,8</u>	<u>0</u>

В месте введения									
-------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

^aТермин пневмония включает в себя следующие термины: атипичная пневмония, пневмоцистная пневмония, пневмония, гриппозная пневмония, легионеллезная пневмония, пневмококковая пневмония, респираторно-синцитиальная вирусная пневмония, стрептококковая пневмония, вирусная пневмония, легочный сепсис и туберкулез легких MedDRA 22.1

Таблица 6. Отклонения в общем анализе крови у пациентов, получавших препарат Сарклиза[®] в дозе 10 мг/кг в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном (Isa-Kd), или комбинацию карфилзомиба и дексаметазона (Kd).(исследование ИКЕМА)

Лабораторный параметр	<u>Количество случаев (%) Isa-Kd</u> (N = 177)			<u>Количество случаев (%) Kd</u> (N = 122)		
	Все степени	3 степень	4 степень	Все степени	3 степень	4 степень
Анемия	99.4	22.0	0	99.2	19.7	0
Лимфопения	94.4	52.0	16.9	95.1	43.4	13.9
Тромбоцитопения	94.4	18.6	11.3	87.7	15.6	8.2
Нейтропения	54.8	17.5	1.7	43.4	6.6	0.8

Знаменатель, используемый для расчета процента, - это количество пациентов, у которых была хотя бы 1 оценка лабораторного теста в течение рассматриваемого периода наблюдения.

Описание отдельных нежелательных реакций при применении изатуксимаба в дозе 10 мг/кг массы тела в сочетании с помалидомидом и низкими дозами дексаметазона

Инфузионные реакции

В проведенном исследовании ICARIA-MM инфузионные реакции (определяемые как нежелательные реакции, связанные с инфузией препарата Сарклиза[®], которые возникали обычно в течение 24 ч после начала инфузии)

были зарегистрированы у 58 пациентов (38,2%). У всех пациентов инфузионные реакции развились во время 1-й инфузии препарата Сарклиза®. У 3 пациентов (2,0%) инфузионные реакции наблюдались во время 2-й инфузии, и у 2 пациентов (1,3%) – во время 4-й инфузии. Инфузионные реакции 1 степени тяжести были зарегистрированы у 3,9% пациентов, 2-й степени - у 31,6% пациента, 3-й степени - у 1,3% пациента и 4-й степени - у 1,3% пациента. Об инфузионных реакциях 5-й степени не сообщалось. Признаки и симптомы инфузионных реакций 3-й или 4-й степени тяжести включали в себя одышку, гипертензию и бронхоспазм.

Частота прерывания инфузии вследствие возникновения инфузионных реакций составила 28,9%. Медиана времени до прерывания инфузии составила 55 минут. Медиана продолжительности инфузии препарата Сарклиза® составила 3,3 ч для 1-й инфузии и 2,8 ч для последующих инфузий. Изатуксимаб был отменен у 2,6% пациентов из-за развития инфузионных реакций. В исследовании ИКЕМА инфузионные реакции были зарегистрированы у 81 пациента (45,8%), получавших Isa-Kd. Инфузионные реакции 1-й степени были зарегистрированы у 13,6%, 2-й степени - у 31,6% и 3-й степени - у 0,6% пациентов, получавших Isa-Kd. О реакциях на инфузию 4-й или 5-й степени не сообщалось. Признаки и симптомы 3-й степени включали одышку и гипертензию. Изатуксимаб был отменен у 0,6% пациентов из-за развития инфузионных реакций (см. Особые указания).

В отдельном исследовании (TCD14079, часть B), препарат Сарклиза® вводился в дозе 10 мг/кг массы тела в виде инфузии в фиксированном объеме 250 мл в комбинации с помалидомидом и низкими дозами дексаметазона. Инфузионные реакции (все 2-й степени) при 1-м введении в день проведения инфузии были зарегистрированы у 40,4% пациентов. Медиана продолжительности инфузии составила 3,70 ч для 1-й инфузии, 1,85 ч - для 2-й инфузии и 1,25 ч - для 3-й и последующих инфузий. В целом, профиль безопасности препарата Сарклиза® в дозе 10 мг/кг массы тела, проводимой в

виде инфузии в фиксированном объеме 250 мл, соответствовал профилю безопасности полученному в исследовании ICARIA-MM.

Инфекции

В исследовании ICARIA-MM частота развития инфекций 3 степени тяжести или выше составила 42,8%. Наиболее часто регистрируемой тяжелой инфекцией 3-й степени тяжести была пневмония. У пациентов в группе Isa-Pd частота развития пневмонии составила 21,7% , по сравнению с 16,1% в группе Pd. Частота развития пневмонии 4-й степени тяжести составила 3,3% в группе Isa-Pd по сравнению 2,7% в группе Pd. Прекращение лечения вследствие развития инфекции было зарегистрировано у 2,6% пациентов в группе Isa-Pd по сравнению с 5,4% в группе Pd. Фатальные инфекции были зарегистрированы у 3,3% пациентов в группе Isa-Pd и у 4,0% в группе Pd. В исследовании ИКЕМА частота инфекций 3-й степени и выше составила 38,4%. Пневмония была наиболее часто регистрируемой тяжелой инфекцией, 3-я степень зарегистрирована у 15,8% пациентов в группе Isa-Kd по сравнению с 10,7% в группе Kd, а 4-я степень у 3,4% пациентов в группе Isa-Kd по сравнению с 2,5% в группе Kd. Лечение было прекращено из-за развития инфекции у 2,8% пациентов в группе Isa-Kd по сравнению с 4,9% в группе Kd. Инфекции с летальным исходом были зарегистрированы у 2,3% пациентов в группе Isa-Kd и 0,8% в группе Kd.

Вторичные злокачественные новообразования

В исследовании ICARIA-MM вторичные злокачественные новообразования были зарегистрированы у 3,9% пациентов в группе Isa-Pd и у 0,7% в группе Pd и включали рак кожи у 2,6% пациентов в группе Isa-Pd и у 0,7% в группе Pd. Пациенты продолжили лечение после удаления рака кожи. В исследовании ИКЕМА вторичные злокачественные новообразования были зарегистрированы у 7,3% пациентов в группе Isa-Kd и у 4,9% в группе Kd. Вторичные злокачественные новообразования были раком кожи у 5,1% пациентов в группе Isa-Kd и у 2,5% в группе Kd, и были солидными

опухолями, отличными от рака кожи, у 2,8% пациентов в группе Isa-Kd и у 3,3% пациентов в группе Kd. У одного пациента (0,6%) в группе Isa-Kd и одного (0,8%) - в группе Kd зарегистрированы как рак кожи, так и солидные опухоли, отличные от рака кожи. Пациенты с раком кожи продолжили лечение после удаления новообразования. Сольдные опухоли, отличные от рака кожи, были диагностированы в течение 3 месяцев после начала лечения у 1,7% пациентов в группе Isa-Kd и 1,6% пациентов в группе Kd (см. Особые указания).

Сердечная недостаточность

В ИКЕМА сердечная недостаточность (в том числе сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность и отек легких) наблюдалась у 7,3% пациентов из группы Isa-Kd (4,0% степени ≥ 3) и у 6,6% пациентов с группой Kd (4,1% степени ≥ 3). Серьезная сердечная недостаточность наблюдалась у 4,0% пациентов в группе Isa-Kd и у 3,3% пациентов в группе Kd. (см. актуальную инструкцию по применению лекарственного препарата карфилзомиб).

Иммуногенность

Как и все терапевтические белки, препарат Сарклиза[®] потенциально может оказывать иммуногенное действие.

В исследовании ICARIA-MM и ИКЕМА ни у одного пациента не было получено положительного результата на антитела против лекарственного препарата, в связи с чем, их нейтрализующий статус не определялся. Таким образом, по данным 9 клинических исследований при множественной миеломе с применением препарата Сарклиза[®] в монотерапии или в комбинированной терапии, включая исследование ICARIA-MM и ИКЕМА (N = 1018), частота возникновения новых антител к лекарственному препарату составила 1,9%. Влияние антител на фармакокинетику, безопасность или эффективность препарата Сарклиза[®] не было установлено.

Передозировка

Признаки и симптомы передозировки

Случаев передозировки изатуксимаба в клинических исследованиях не зарегистрировано. В клинических исследованиях в/в вводимая доза препарата Сарклиза® не превышала 20 мг/кг массы тела.

Лечение

Специфический антидот для лечения передозировки препарата Сарклиза® отсутствует. В случае передозировки необходимо осуществлять наблюдение за пациентом на предмет выявления симптомов и признаков развития нежелательных реакций и при необходимости немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат изатуксимаб не влияет на фармакокинетику помалидомида или карфилзомиба, или наоборот (см. раздел «Фармакокинетика»).

Влияние на серологические тесты

Поскольку CD38 протеин экспрессируется на поверхности эритроцитов, изатуксимаб, будучи антителом против CD38, может влиять на серологические анализы крови с регистрацией ложноположительного результата в непрямом антиглобулиновом тесте (непрямая проба Кумбса), при выявлении антител (скрининг), в панели идентификации антител и перекрестных пробах на совместимость человеческого антиглобулина у пациентов, получавших препарат Сарклиза® (см. раздел «Особые указания»).

Влияние на электрофорез сывороточного белка с иммунофиксацией

Изатуксимаб может быть определен методом электрофореза сывороточных белков или методом иммунофиксации. Оба метода используются для мониторинга эндогенного М-протеина. Данное взаимодействие может влиять на определение достоверного ответа согласно классификации, основанной на критериях Международной рабочей группы по миеломе (International Myeloma Working Group - IMWG) (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Инфузионные реакции

Инфузионные реакции, в основном легкие или умеренно выраженные, наблюдались у 38,2% пациентов, получавших препарат Сарклиза® в ICARIA-MM и у 45,8% пациентов, получавших Isa-Kd в ИКЕМА (см. раздел «Побочное действие»). В ICARIA-MM все инфузионные реакции развивались во время 1-й инфузии препарата Сарклиза® и у большинства пациентов купировались в тот же день. Клинические проявления наиболее часто встречающихся симптомов инфузионных реакций включали одышку, кашель, озноб и тошноту. Также отмечались тяжелые реакции, включающие гипертензию, одышку и бронхоспазм. В ИКЕМА возникали инфузионные реакции в день инфузии в 99,2% случаев. У 94,4% пациентов, получавших Isa-Kd, наблюдались инфузионные реакции во время первого цикла лечения. Все инфузионные реакции разрешились. Наиболее частые симптомы инфузионной реакции включали кашель, одышку, заложенность носа, рвоту и тошноту. Наиболее частыми серьезными признаками и симптомами были гипертония и одышка. (см. раздел «Побочное действие»).

Для снижения риска возникновения и степени тяжести инфузионных реакций, перед применением препарата Сарклиза®, пациентам следует предварительно провести премедикацию парацетамолом, дифенгидрамином или аналогичными препаратами. Дексаметазон используется как для премедикации, так и для лечения множественной миеломы (см. раздел «Способ применения и дозы»). Во время проведения инфузии препаратом Сарклиза® необходимо периодически контролировать основные показатели жизненно важных функций. При необходимости инфузию можно прекратить и провести соответствующие лечебные и поддерживающие мероприятия (см. раздел «Способ применения и дозы»). В тех случаях, когда симптомы не улучшаются до степени ≤ 1 после прекращения инфузии, сохраняются или ухудшаются на фоне применения соответствующей медикаментозной

терапии, требуют госпитализации или являются жизнеугрожающими, введение препарата Сарклиза® окончательно прекращают и назначают соответствующее лечение.

Влияние на серологические тесты (непрямой антиглобулиновый тест)

Изатуксимаб связывается с CD38 на поверхности эритроцитов и может привести к ложноположительному результату при проведении непрямого антиглобулинового теста (непрямая проба Кумбса). Непрямой антиглобулиновый тест был положительным во время лечения в группе Isa-Pd у 67,7% обследованных пациентов и во время лечения Isa-Kd у 63,3% пациентов. У пациентов с положительным непрямым антиглобулиновым тестом переливание крови проводилось без признаков гемолиза.

Лечение препаратом Сарклиза® не влияло на типирование группы крови по системе ABO/RhD (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Во избежание потенциальных проблем с переливанием эритроцитов, пациентам, получавшим препарат Сарклиза®, необходимо провести анализ крови и скрининг-тесты до первой инфузии. Фенотипирование должно быть проведено до начала лечения препаратом Сарклиза® в соответствии с локальной практикой. Если лечение препаратом Сарклиза® уже началось, сотрудники отделения переливания крови должны быть проинформированы о влиянии препарата на результаты серологических анализов. Возможное влияние препарата при проведении теста на совместимость крови можно устранить с помощью эритроцитов, обработанных дитиотреитолом. Если требуется экстренное переливание, могут быть предоставлены ABO/RhD-совместимые эритроциты без перекрестного тестирования в соответствии с локальной практикой использования отделением переливания крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нейтропения

У пациентов, получавших Isa-Pd, нейтропения возникла как отклонение

лабораторных показателей у 96,1% пациентов и как нежелательная реакция у 46,7% пациентов. Нейтропения 3-4 степени, отмеченная как отклонение лабораторных показателей наблюдалась в 84,9%, и как нежелательная реакция у 45,4% пациентов. Нейтропенические осложнения наблюдались у 30,3% пациентов, в том числе 11,8% случаев фебрильной нейтропении и 25,0% случаев нейтропенических инфекций. У пациентов, получавших Isa-Kd, нейтропения возникла как отклонение лабораторных показателей у 54,8% пациентов и как нежелательная реакция у 4,5% пациентов, при этом нейтропения 3-4 степени сообщалась как отклонение лабораторных показателей у 19,2% пациентов (у 17,5% пациентов степени 3 и 1,7% степени 4) и как нежелательная реакция у 4,0% пациентов. Нейтропенические осложнения наблюдались у 2,8% пациентов, включая 1,1% случаев фебрильной нейтропении и 1,7% случаев нейтропенических инфекций. Необходимо проводить мониторинг и подсчет общего числа клеток крови во время лечения. Во время лечения может потребоваться применение антибиотиков, а также противовирусная профилактика. Необходимо осуществлять мониторинг пациентов с нейтропенией на наличие признаков инфекции. Не рекомендуется снижение дозы препарата Сарклиза®. При необходимости, возможна отсрочка введения дозы препарата Сарклиза® и применение колониестимулирующих факторов (например, Г-КФС) для увеличения числа нейтрофилов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Влияние на оценку ответа на проводимую терапию

Изатуксимаб представляет собой моноклональное антитело IgG каппа, которое может определяться как при электрофорезе, так и при иммунофиксации сывороточного белка, используемых для клинического мониторинга эндогенного М-белка (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Данное взаимодействие может влиять на результаты определения полного ответа на терапию у пациентов с миеломой типа IgG каппа. 22 пациента в группе Isa-Pd, которые при оценке

эффективности терапии множественной миеломы соответствовали критериям очень хорошего частичного ответа, имели только остаточную положительную иммунофиксацию и были протестированы на влияние изатуксимаба на результаты анализа иммунофиксации. Образцы сыворотки этих пациентов были протестированы масс-спектрометрией для отделения сигнала *ТМ* (трансмембранный) от сигнала М-белка миеломы. У 11 из 22 пациентов не было обнаружено остаточного М-белка миеломы при уровне чувствительности теста иммунофиксации (25 мг/дл); у 10 из 11 пациентов в начале исследования обнаруживался подтип IgG каппа миеломы, что показало наличие влияния изатуксимаба на результаты анализа иммунофиксации. В группе Isa-Kd из 27 пациентов, выявленных с возможным наличием данного взаимодействия и протестированных с помощью масс-спектрометрии на уровне чувствительности теста иммунофиксации (25 мг / дл), у 15 пациентов с неполным ответом в соответствии с централизованной оценкой Независимого экспертного комитета (IRC) не обнаружено остаточного М-белка миеломы. Среди этих 15 пациентов у 11 пациентов плазматические клетки были <5% в костном мозге. Это указывает на то, что дополнительно 11 пациентов из 179 пациентов Isa-Kd (6,1%) могли иметь полный ответ в качестве наилучшего ответа, что привело к потенциальному значению частоты полного ответа 45,8%. (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Вторичное злокачественное новообразование

Сообщалось о вторичных злокачественных новообразованиях при приеме изатуксимаба в сочетании с помалидомидом и дексаметазоном (ICARIA-MM) и при применении изатуксимаба в сочетании с карфилзомибом и дексаметазоном (IKEMA). Общая частота вторичных злокачественных новообразований у всех пациентов, подвергшихся воздействию препарата Сарклиза[®], составляет 3,6%. Врачи должны тщательно контролировать пациентов до и во время лечения в соответствии с рекомендациями

Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (IMWG) на предмет возникновения вторичных злокачественных новообразований и начинать лечение, как указано (см. Побочное действие).

Влияние на способность управления автомобилем и работу с механизмами

Клинических исследований влияния препарата Сарклиза® на способность управления автомобилем и работу с механизмами не проводилось. Основываясь на сообщениях о НР развивающихся на фоне терапии препаратом Сарклиза®, влияния на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не было установлено (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). Тем не менее, у некоторых пациентов, получавших препарат Сарклиза®, сообщалось о развитии головокружения и усталости, что следует принимать во внимание при вождении автотранспорта и работе с механизмами.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл.

Для упаковки 5 мл:

По 5 мл препарата во флаконы бесцветного прозрачного стекла гидролитического типа I с номинальной вместимостью 6 мл, укупоренные полимерными крышками ETFE (ко-полимер этилена и тетрафлуорэтилена), закатанные алюминиевыми колпачками с отрывными дисками. По 1 или 3 флакона с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с заклеенным(-и) клапаном(-ами).

Для упаковки 25 мл:

По 25 мл препарата во флаконы бесцветного прозрачного стекла гидролитического типа I с номинальной вместимостью 30 мл, укупоренные полимерными крышками ETFE (ко-полимер этилена и тетрафлуорэтилена), закатанные алюминиевыми колпачками с отрывными дисками. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с

заклеенным(-и) клапаном(-ами).

Каждая картонная пачка снабжена антиконтрафактным стикером.

Для однократного применения.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Не замораживать.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО Санофи-авентис групп, Франция.

Производитель

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany.

Industriepark Hoechst - Brueningstrasse 50

H500, H590, H600 65926 Frankfurt am Main, Germany.

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

АО «Санофи Россия».

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

На отрезной части инструкции по медицинскому применению указывают следующую информацию

Информационная карта

ПАЦИЕНТАМ, принимающим терапию моноклональными антителами анти CD 38:

Предоставьте эту карточку сотрудникам здравоохранения **ПЕРЕД** проведением переливания компонентов крови.

ФИО пациента, принимающего терапию моноклональными антителами антиCD 38

Я получаю следующий препарат для лечения Множественной Миеломы (указать название препарата):

Уважаемый сотрудник здравоохранения

Моноклональные антитела анти CD38 не влияют на результаты определения группы крови по системе АВО, резус-принадлежности крови, фенотипирования антигенов эритроцитов, выполняемого в солевых средах с использованием моноклональных антител. Непрямая проба Кумбса (Непрямой антиглобулиновый тест) может показать положительный результат у пациентов получающих терапию моноклональными антителами анти CD38, даже при отсутствии в сыворотке пациента антител к антигенам эритроцитов. Если потребуется экстренное переливание эритроцитсодержащих сред, может понадобиться их индивидуальный подбор на станции (в отделении) переливания крови, либо в соответствующей лаборатории.

До начала терапии моноклональными антителами анти CD 38 мои результаты анализа крови от ----/----/----/ были:

Группа крови/ Резус фактор: А В АВ О Rh+ Rh-

Kell + Kell- k+ k- C + C- c+ c-

E + E- e+ e- Fya Fyb M N S Jka Jkb

Непрямая проба Кумбса (скрининг антител):

отрицательная положительная

Прямая проба Кумбса:

отрицательная положительная

Определены антитела для следующих антигенов:

Название ЛПУ:

ФИО врача:

Печать ЛПУ