

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сарклиза, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: изатуксимаб*.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 20 мг изатуксимаба.

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 100 мг изатуксимаба.

Каждый флакон объемом 25 мл содержит 500 мг изатуксимаба.

* Изатуксимаб представляет собой моноклональное антитело класса IgG1, которое специфично связывается с внеклеточным эпитопом CD38 и запускает механизмы, ведущие к гибели опухолевых клеток, экспрессирующих белок CD38. Препарат производится из клеточной линии млекопитающих (яичники китайских хомячков, СНО) с использованием производственного процесса с поэтапной подпиткой.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Сарклиза показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- 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.

- Лечение множественной миеломы в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, которым не показана аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) или у которых ауто-ТГСК не планируется в качестве начальной терапии.
- Лечение множественной миеломы в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном для индукционной терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, которые соответствуют критериям отбора для ауто-ТГСК.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Премедикация

Профилактика инфузионных реакций

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 внутрь или в/в для пациентов ≥ 75 лет): при приеме в комбинации с изатуксимабом и помалидомидом.
- Дексаметазон 20 мг (в/в в дни инфузий изатуксимаба и/или карфилзомиба, и перорально в другие дни): при приеме в комбинации с изатуксимабом и карфилзомибом.
- Дексаметазон 20 мг (в/в в дни инфузий изатуксимаба и перорально в другие дни): при приеме в комбинации с изатуксимабом, бортезомибом и леналидомидом.
- 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, до введения изатуксимаба и карфилзомиба, а также до введения изатуксимаба, бортезомиба и леналидомида.

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.

Профилактика инфекций

Во время лечения следует рассмотреть вопрос о профилактическом применении антибактериальных и противовирусных препаратов (например, для профилактики опоясывающего герпеса) (см. раздел 4.4.).

Нейтропения

В случае развития нейтропении 4-й степени тяжести 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 4.4.).

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

Режим дозирования

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), или в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (Isa-VRd).

Режимы дозирования препарата Сарклиза приведены в таблицах 1, 2 и 3.

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 (28-дневные циклы)	1, 8, 15 и 22 день (еженедельно)
Цикл 2 и последующие циклы (28-дневные циклы)	1, 15 день (каждые 2 недели)

Каждый цикл терапии составляет 28 дней.

Таблица 2. Рекомендуемая схема введения препарата Сарклиза в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном для пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, которым не показана ауто-ТГСК или у которых ауто-ТГСК не планируется в качестве начальной терапии.

Цикл	Схема введения
Цикл 1 (42-дневный цикл)	1, 8, 15, 22 и 29 день

Циклы 2–4 (42-дневные циклы)	1, 15 и 29 день (каждые 2 недели)
Циклы 5–17 (28-дневные циклы)	1 и 15 день (каждые 2 недели)
Цикл 18 и последующие циклы (28-дневные циклы)	1 день (каждые 4 недели)

Лечение продолжается до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Таблица 3. Рекомендуемая схема введения препарата Сарклиза в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном для индукционной терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, которые соответствуют критериям отбора для ауто-ТГСК.

Цикл	Схема введения
<i>Индукционная терапия</i>	
Цикл 1 (42-дневный цикл)	1, 8, 15, 22 и 29 день
Циклы 2–3 (42-дневные циклы)	1, 15 и 29 день (каждые 2 недели)
Применение прекращают в случае интенсификации терапии (химиотерапии в высоких дозах и ауто-ТГСК)	

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

Пропуск введения препарата

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.

Коррекция дозы

Снижение дозы препарата Сарклиза не рекомендуется.

Если у пациентов наблюдаются инфузионные реакции (см. подраздел «Способ применения» ниже), нейтропения 4-й степени тяжести (см. пункт «Нейтропения» выше), необходимо скорректировать способ применения препарата.

Информация о других лекарственных препаратах, применяемых вместе с препаратом Сарклиза, приведена в соответствующей текущей общей характеристике лекарственного препарата.

Информационная карта

Врач, назначающий препарат Сарклиза, должен ознакомиться с обучающими материалами и проинформировать пациента о предостережениях, приведенных в информационной карте, расположенной на отрезной части листка-вкладыша. Врач выдает информационную карту каждому пациенту.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Основываясь на результатах популяционного фармакокинетического анализа и клинических данных у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени коррекции дозы препарата не требуется, включая терминальную стадию хронической болезни почек (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

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 5.2.).

Дети

Вне зарегистрированных показаний препарат Сарклиза изучался у детей в возрасте от 1,4 до 17 лет с рецидивирующим или рефрактерным острым лимфобластным или миелоидным лейкозом. Эффективность препарата Сарклиза у детей в возрасте от 1,4 до 17 лет не установлена.

Способ применения

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 4 ниже. Постепенное повышение скорости инфузии следует рассматривать только при отсутствии инфузионных реакций. (см. раздел 4.4.).

Таблица 4. Скорость инфузии препарата Сарклиза

	Объем разведения	Начальная скорость инфузии	Отсутст- вие инфу- зионных реакций	Повышение скорости инфузии	Максималь- ная скорость инфузии
1-я инфузия	250 мл	25 мл/ч	В течение 60 минут	На 25 мл/ч каждые 30 минут	150 мл/ч
2-я инфузия	250 мл	50 мл/ч	В течение 30 минут	На 50 мл/ч в течение последующих 30 минут, далее повышение еще на 100 мл/ч	200 мл/ч
Последующие инфузии	250 мл	200 мл/ч	—	—	200 мл/ч

Может потребоваться коррекция режима введения препарата в случае развития у пациента инфузионных реакций:

- в случае развития инфузионных реакций 2-й, умеренной степени тяжести, 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 появляются снова, 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 (см. раздел 4.4.).

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Инфузионные реакции

Инфузионные реакции (ИР), 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 IKEMA, у 24,0% пациентов, получавших терапию в режиме Isa-VRd в исследовании IMROZ, а также 12,7% пациентов, получавших терапию в режиме Isa-VRd во время периода индукционной терапии в исследовании GMMG-HD7 (см. раздел 4.8.). 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 артериальную гипертензию, одышку и бронхоспазм. В IKEMA 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 артериальная гипертензия и одышка. В исследовании IMROZ у всех пациентов ИР возникали в день инфузии, главным образом во время первой инфузии препарата Сарклиза, и разрешились в тот же день у 97,3% пациентов. Все инфузионные реакции разрешились. Наиболее частыми симптомами инфузионных реакций были одышка и озноб. Наиболее частым тяжелым признаком и симптомом была артериальная гипертензия. В исследовании GMMG-HD7 в период индукционной терапии у пациентов, получавших Isa-VRd, у 88,1% пациентов с ИР эти реакции возникли во время первой инфузии препарата, а у 21,4% — во время последующих инфузий. Все ИР разрешились.

Препарат Сарклиза может вызывать серьезные инфузионные реакции, включая анафилактические реакции (см. раздел 4.8.).

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 4.2.). Во время проведения инфузии препарата Сарклиза необходимо периодически контролировать основные показатели жизненно важных функций. При необходимости инфузию можно прекратить и провести соответствующие лечебные и поддерживающие мероприятия (см. раздел 4.2.). 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 приводить к ложноположительному результату при проведении непрямого антиглобулинового теста (непрямая проба Кумбса). Такое влияние на непрямую пробу Кумбса может сохраняться в течение приблизительно 6 месяцев после последней инфузии препаратом Сарклиза. 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 4.5.). 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 4.5.).

Нейтропения

У пациентов, получавших Isa-Pd, нейтропения была отмечена 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 была отмечена 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. У пациентов, получавших терапию в режиме Isa-VRd в исследовании IMROZ, нейтропения была отмечена в виде отклонения лабораторного показателя от нормы у 87,5% пациентов и в виде нежелательной реакции — у 30% пациентов, а нейтропения 3-й или 4-й степени тяжести была отмечена в виде отклонения лабораторного показателя от нормы у 54,4% пациентов (3-й степени тяжести: у 35,7% пациентов; 4-й степени тяжести: у 18,6% пациентов) и в виде нежелательной реакции — у 30% пациентов. Нейтропенические осложнения наблюдались у 12,5% пациентов, включая 2,3% случаев развития фебрильной нейтропении и 10,6% случаев нейтропенической инфекции. У пациентов, получавших терапию в режиме Isa-VRd в период индукционной терапии в исследовании GMMG-HD7, нейтропения была зарегистрирована как отклонение лабораторного показателя от нормы у 30,9% пациентов, а как нежелательная реакция — у 16,1% пациентов; при этом нейтропения 3-4-й степени тяжести была отмечена в виде отклонения лабораторного показателя от нормы у 5,9% пациентов (3-й степени тяжести: у 3,1% пациентов; 4-й степени тяжести: у 2,8% пациентов), а в виде нежелательной реакции — у 16,1% пациентов.

Необходимо проводить мониторинг и подсчет общего числа клеток крови во время лечения. Во время лечения может потребоваться применение антибиотиков, а также противовирусная профилактика (например, профилактика опоясывающего герпеса). 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-КСФ) для увеличения числа нейтрофилов

(см. раздел 4.2.).

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 4.5.). 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 изатуксимаба 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 4.5.).

Инфекция

При применении препарата Сарклиза наблюдали более высокую частоту развития инфекций, включая инфекции ≥ 3 -й степени тяжести, в основном пневмонию, инфекцию верхних дыхательных путей и бронхит (см. раздел 4.8.). Пациенты, получающие препарат Сарклиза, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития

признаков инфекции и при необходимости получать соответствующую стандартную терапию.

Во время лечения следует рассмотреть вопрос о профилактическом применении антибактериальных и противовирусных препаратов (например, для профилактики опоясывающего лишая) (см. раздел 4.2. и 4.8.).

Второе первичное злокачественное новообразование

Сообщалось о вторых первичных злокачественных новообразованиях при приеме изатуксимаба в сочетании с помалидомидом и дексаметазоном (ICARIA-MM) и при применении изатуксимаба в сочетании с карфилзомибом и дексаметазоном (IKEMA), и изатуксимаба в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (IMROZ и GMMG-HD7). Общая частота вторичных злокачественных новообразований у всех пациентов, подвергшихся воздействию препарата Сарклиза, составляет 6,1%. 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. раздел 4.8.).

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о случаях синдрома лизиса опухоли (СЛО) у пациентов, получавших схемы лечения, содержащие изатуксимаб. Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением и принимать соответствующие меры предосторожности.

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо записывать торговое наименование и номер серии введенного препарата.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Препарат Сарклиза не влияет на фармакокинетику помалидомида или карфилзомиба, или бортезомиба, или леналидомида, и наоборот (см. раздел 5.2.).

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 4.4.).

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 4.4.). Если есть подозрение на влияние на результаты анализов у пациентов с устойчивым очень хорошим частичным ответом, следует рассмотреть возможность использования валидированного метода иммунофиксации, специфичной к изатуксимабу (Sebia Hydrashift), для устранения интерференции изатуксимаба и, в частности, визуализации любого оставшегося М-белка в сыворотке крови, чтобы облегчить оценку полного ответа.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины, детородного возраста, получающие препарат Сарклиза, должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 5 месяцев после прекращения терапии.

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.

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

Лактация

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. Необходимо прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии изатуксимабом, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и/или пользы терапии для матери.

Фертильность

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

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

Клинических исследований влияния препарата Сарклиза на способность управления автомобилем и работу с механизмами не проводилось. 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В рамках исследования ICARIA-MM к наиболее частым нежелательным реакциям (наблюдавшимся у $\geq 20\%$ пациентов) относятся нейтропения (46,7%), инфузионные реакции (38,2%), пневмония (30,9%), инфекция верхних дыхательных путей (28,3%), диарея (25,7%) и бронхит (23,7%). Серьезные нежелательные реакции наблюдались у 61,8% пациентов, получавших терапию Isa-Pd. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были пневмония (25,7%) и фебрильная нейтропения (6,6%). По причине развития нежелательных реакций лечение было окончательно прекращено у 7,2% пациентов, получавших терапию Isa-Pd. Нежелательные реакции со смертельным исходом в ходе лечения были зарегистрированы у 7,9% пациентов, получавших терапию Isa-Pd (нежелательными реакциями, наблюдавшимися более чем у 1% пациентов, были пневмония, зарегистрированная у 1,3% пациентов, и другие инфекции, зарегистрированные у 2,0% пациентов).

В исследовании IKEMA к наиболее частым нежелательным реакциям (наблюдавшимся у $\geq 20\%$ пациентов) относились инфузионные реакции (45,8%), артериальная гипертензия (36,7%), диарея (36,2%), инфекции верхних дыхательных путей (36,2%), пневмония (28,8%), утомляемость (28,2%), одышка (27,7%), бессонница (23,7%), бронхит (22,6%) и боль в спине (22,0%). Серьезные нежелательные реакции наблюдались у 59,3% пациентов, получавших терапию Isa-Kd. Наиболее частой серьезной нежелательной реакцией была пневмония (21,5%). По причине развития нежелательных реакций лечение было окончательно прекращено у 8,5% пациентов, получавших терапию Isa-Kd. Нежелательные реакции со смертельным исходом в ходе лечения были сообщены у 3,4% пациентов, получавших терапию Isa-Kd (нежелательными реакциями, наблюдавшимися более чем у 1% пациентов, были пневмония и сердечная недостаточность, зарегистрированные у 1,1% пациентов каждая).

В исследовании IMROZ к наиболее частым нежелательным реакциям (наблюдавшимся у $\geq 20\%$ пациентов) относились диарея (54,8%), периферическая сенсорная нейропатия (54,4%), пневмония (39,9%), катаракта (38,0%), запор (35,7%), утомляемость (34,6%), инфекции верхних дыхательных путей (34,2%), периферический отек (32,7%), нейтропения (30,0% в качестве нежелательной реакции), инфузионная реакция (23,6%), бессонница (22,4%), коронавирусная инфекция COVID-19 (22,4%), боль в спине (22,1%), бронхит (22,1%) и астения (21,7%). Серьезные нежелательные реакции наблюдались у 70,7% пациентов, получавших терапию Isa-VRd. Наиболее частой серьезной нежелательной реакцией была пневмония (29,7%, включая пневмонию, вызванную COVID-19). Нежелательные реакции со смертельным исходом в ходе лечения (нежелательные явления, возникшие в ходе лечения [НЯВЛ] 5-й степени тяжести) были сообщены у 11% пациентов, получавших терапию Isa-VRd, включая НЯВЛ 5-й степени тяжести в виде инфекций у 6,5% пациентов. По причине развития нежелательных реакций лечение было окончательно прекращено у 22,8% пациентов, получавших терапию Isa-VRd.

В исследовании GMMG-HD7 в период индукции наиболее частыми нежелательными реакциями (наблюдавшимся у $\geq 10\%$ пациентов) являются полинейропатия (18,8%), нейтропения (16,1%) и инфузионные реакции (12,4%). Серьезные нежелательные реакции наблюдались у 35,2% пациентов, получавших Isa-VRd. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями являются пневмония (3,6%), пирексия (3,3%) и диарея (2,1%). Нежелательные реакции со смертельным исходом во время лечения (нежелательные реакции 5 й степени тяжести) были зарегистрированы у 1,2% пациентов, получавших Isa-VRd (в связи с COVID-19, гриппозной пневмонией, септическим шоком и внутричерепным

кровотечением, каждое зарегистрировано у 0,3% пациентов). Окончательное прекращение лечения из-за нежелательных реакций было зарегистрировано у 3% пациентов, получавших Isa-VRd.

Табличное резюме нежелательных реакций

Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой группы согласно частоте развития нежелательные реакции приведены в порядке убывания серьезности.

Нежелательные реакции были зарегистрированы в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде.

Таблица 5. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с множественной миеломой, получавших изатуксимаб в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном

Системно-органный класс Предпочтительный термин	Нежелательная реакция	Категория частоты	Частота развития (N = 244)	
			Любой степени тяжести	≥ 3 -й степени тяжести
Инфекции и инвазии	Пневмония ^{a, b}	Очень часто	34,8%	27,9%
	Инфекция верхних дыхательных путей	Очень часто	40,2%	3,3%
	Бронхит	Очень часто	20,9%	3,7%
	Опоясывающий лишай	Часто	2,5%	0,4%
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) ^c	Рак кожи	Часто	4,9%	1,6%
	Солидная опухоль (отличная от рака кожи)	Часто	2,9%	1,6%
	Гемобластозы	Нечасто	0,4%	0,4%
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения	Очень часто	52,5%	51,6%
	Тромбоцитопения	Очень часто	12,7%	11,9%
	Фебрильная нейтропения	Часто	7,4%	7,4%
	Анемия	Часто	6,1%	4,5%
	Лимфопения	Частота неизвестна	---	---
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактическая реакция ^d	Нечасто	0,3%	0,3%
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Снижение аппетита	Очень часто	11,5%	1,2%

Нарушения со стороны сердца	Фибрилляция предсердий	Часто	5,7%	2,5%
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Очень часто	25,8%	5,7%
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Очень часто	34,0%	2,5%
	Тошнота	Очень часто	22,1%	0%
	Рвота	Очень часто	14,8%	0,8%
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение массы тела	Часто	4,9%	0%
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Инфузионные реакции ^b	Очень часто	39,3%	2,0%

^a Термин «пневмония» включает в себя группу следующих терминов: атипичная пневмония; бронхопульмональный аспергиллез; пневмония; пневмония, вызванная бактериями рода *Haemophilus*; гриппозная пневмония; пневмококковая пневмония; стрептококковая пневмония; вирусная пневмония; бактериальная пневмония; инфекция, вызванная бактериями рода *Haemophilus*; легочная инфекция; микотическая пневмония; пневмоцистная пневмония.

^b См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

^c На основании вторых первичных злокачественных новообразований, зарегистрированных в периоде исследуемого лечения и в период после лечения.

^d На основании нежелательных реакций, зарегистрированных в пострегистрационном периоде.

Таблица 6. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с рецидивирующей и (или) рефрактерной множественной миеломой, получавших изатуксимаб в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном

Системно-органный класс Предпочтительный термин	Нежелательная реакция	Категория частоты	Частота развития (N = 177)	
			Любой степени тяжести	≥ 3-й степени тяжести
Инфекции и инвазии	Пневмония ^{a, b}	Очень часто	28,8%	20,9%
	Инфекция верхних дыхательных путей	Очень часто	36,2%	3,4%
	Бронхит	Очень часто	22,6%	2,3%
	Опоясывающий лишай	Часто	2,3%	0,6%
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) ^c	Рак кожи	Часто	7,3%	1,7%
	Солитарная опухоль (отличная от рака кожи)	Часто	4,0%	3,4%
	Анемия	Часто	5,1%	4,5%
	Нейтропения	Часто	4,5%	4,0%

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Часто	2,8%	2,3%
	Лимфопения	Частота неизвестна	---	---
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактическая реакция ^d	Нечасто	0,3%	0,3%
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия	Очень часто	36,7%	20,3%
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Очень часто	27,7%	5,1%
	Кашель	Очень часто	19,8%	0%
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Очень часто	36,2%	2,8%
	Рвота	Очень часто	15,3%	1,1%
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	Очень часто	28,2%	3,4%
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Инфузионная реакция ^b	Очень часто	45,8%	0,6%

^a Термин «пневмония» включает в себя группу следующих терминов: атипичная пневмония; пневмоцистная пневмония; пневмония; гриппозная пневмония; легионеллезная пневмония; стрептококковая пневмония; вирусная пневмония; легочный сепсис.

^b См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

^c На основании вторых первичных злокачественных новообразований, зарегистрированных в периоде исследуемого лечения и в период после лечения.

^d На основании нежелательных реакций, зарегистрированных в пострегистрационном периоде.

Таблица 7. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, которым не показана ауто-ТГСК, получавших изатуксимаб в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном

Системно-органный класс предпочтительный термин	Нежелательная реакция	Категория частоты	Частота развития (N = 336)	
			Любой степени тяжести	≥ 3-й степени тяжести
Инфекции и инвазии	Пневмония ^a	Очень часто	34,2%	24,1%
	Бронхит	Очень часто	22,6%	3,0%
	Коронавирусная инфекция COVID-19	Очень часто	19,9%	1,2%
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Рак кожи	Часто	8,0%	2,7%
	Солидная опухоль (отличная от рака кожи)	Часто	5,7%	3,6%
	Гемобластозы	Нечасто	0,9%	0,3%

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения	Очень часто	28,0%	27,1%
	Тромбоцитопения	Очень часто	13,4%	10,7%
	Анемия	Часто	6,3%	2,7%
	Лимфопения	Частота неизвестна		
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактическая реакция	Нечасто	0,3%	0,3%
Нарушения со стороны органа зрения	Катаракта	Очень часто	36,0%	13,1%
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Очень часто	56,8%	8,3%
	Рвота	Часто	9,5%	0,3%
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	Очень часто	32,7%	6,5%
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Инфузионная реакция	Очень часто	27,4%	0,6%

^a Термин «пневмония» включает в себя группу следующих терминов: атипичная пневмония; бронхолегочный аспергиллез; пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19; пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*; пневмония; бактериальная пневмония; пневмония, вызванная бактериями рода *Haemophilus*; гриппозная пневмония; пневмония, вызванная бактериями рода *Klebsiella*; легионеллезная пневмония; пневмококковая пневмония; пневмония, обусловленная бактериями рода *Pseudomonas*; респираторно-синцитиальная вирусная пневмония; вирусная пневмония; легочный сепсис; туберкулез.

Таблица 8. Нежелательные реакции, зарегистрированные в период индукции у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, которые соответствуют критериям отбора для ауто-ТГСК, получавших изатуксимаб в сочетании с бортезомомом, леналидомидом и дексаметазоном

Системно-органный класс предпочтительный термин	Нежелательная реакция	Частота	Частота (N = 330)	
			Любой степени тяжести	≥ 3 й степени тяжести
Инфекции и инвазии	Пневмония ^{a, b}	Часто	5,5%	4,8%
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Солидная опухоль (отличная от рака кожи)	Нечасто	0,3%	0,3%
Нарушения со	Нейтропения	Очень часто	16,1%	16,1%

Системно-органный класс предпочтительный термин	Нежелательная реакция	Частота	Частота (N = 330)	
			Любой степени тяжести	≥ 3 й степени тяжести
стороны крови и лимфатической системы	Анемия	Часто	3,6%	3,6%
	Тромбоцитопения	Часто	4,5%	4,5%
	Лимфопения	Часто	3,3%	3,3%
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактическая реакция	Нечасто	0,3%	0,3%
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение количества нейтрофилов	Часто	7,3%	7,3%
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Инфузионная реакция ^b	Очень часто	12,7%	0,9%

^a Термин пневмония представляет собой группу следующих терминов: гриппозная пневмония, атипичная пневмония, грибковая пневмония.

^b См. раздел «Описание выбранных нежелательных реакций».

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

В рамках исследования ICARIA-MM инфузионные реакции были отмечены у 58 пациентов (38,2%), получавших препарат Сарклиза. У всех пациентов с инфузионными реакциями эти реакции возникли во время первой инфузии препарата Сарклиза, при этом у 3 пациентов (2,0%) инфузионные реакции возникли также и во время второй инфузии, а у 2 пациентов (1,3%) — во время четвертой инфузии. Инфузионные реакции 1-й степени тяжести были сообщены у 3,9% пациентов, 2-й степени тяжести — у 31,6% пациентов, 3-й степени тяжести — у 1,3% пациентов и 4-й степени тяжести — у 1,3% пациентов. Все инфузионные реакции были обратимыми и 98% инфузий разрешились в тот же день. Симптомы инфузионных реакций 3-й или 4-й степени тяжести включали одышку, артериальную гипертензию и бронхоспазм.

Частота прерывания инфузии вследствие развития инфузионных реакций составила 28,9%.

Медиана времени до прерывания инфузии составила 55 минут.

Лечение было досрочно прекращено вследствие развития инфузионной реакции у 2,6% пациентов в группе терапии Isa-Pd.

В рамках исследования IKEMA инфузионные реакции были отмечены у 81 пациента (45,8%), получавшего терапию Isa-Kd. Инфузионные реакции 1-й степени тяжести были сообщены у 13,6% пациентов, 2-й степени тяжести — у 31,6% пациентов и 3-й степени тяжести — у 0,6% пациентов, получавших терапию Isa-Kd. Все инфузионные реакции были обратимыми и разрешились в тот же день в 73,8% случаев у пациентов, получавших терапию Isa-Kd, и более чем через 2 дня в 2,5% случаев у пациентов, получавших терапию Isa-Kd. Симптомы инфузионных реакций 3-й степени тяжести включали одышку и артериальную гипертензию. Частота прерывания инфузии изатуксимаба у пациентов вследствие развития инфузионных реакций составила 29,9%. Медиана времени до прерывания инфузии изатуксимаба составила 63 минуты. Прием изатуксимаба был прекращен по причине развития инфузионных реакций у 0,6% пациентов (см. раздел 4.2. и 4.4.).

В рамках исследования IMROZ инфузионные реакции были отмечены у 63 пациентов (24,0%), получавших терапию Isa-VRd. Инфузионные реакции 1-й степени тяжести были сообщены у 1,9% пациентов, 2-й степени тяжести — у 21,3% пациентов, 3-й степени тяжести — у 0,4% пациентов и 4-й степени тяжести — у 0,4% пациентов, получавших терапию Isa-VRd. У всех пациентов инфузионные реакции возникали в день инфузии, главным образом во время первой инфузии препарата Сарклиза, и разрешились в тот же день у 97,3% пациентов. Все инфузионные реакции разрешились. Симптомы инфузионных реакций 3-й или 4-й степени тяжести включали артериальную гипертензию, бронхоспазм и гипоксию. Частота прерывания инфузии изатуксимаба у пациентов вследствие развития инфузионных реакций составила 20,9%. Медиана времени до прерывания инфузии изатуксимаба составила 66,0 минуты. Прием изатуксимаба был прекращен по причине развития инфузионных реакций у 0,8% пациентов (см. разделы 4.2. и 4.4.).

В исследовании GMMG-HD7 в период индукции инфузионные реакции были зарегистрированы у 42 пациентов (12,7%), получавших Isa-VRd. Инфузионные реакции 1-й степени тяжести не были собраны в ходе исследования. Инфузионные реакции 2-й степени тяжести были зарегистрированы у 11,8%, 3-й степени тяжести — у 0,6% и 4-й степени тяжести — у 0,3% пациентов, получавших Isa-VRd. Все инфузионные реакции разрешились. Частота случаев прерывания инфузии изатуксимаба из-за инфузионных реакций составила 7,6%. Изатуксимаб был отменен у 0,3% пациентов в связи с инфузионными реакциями (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Инфекции

В рамках исследования ICARIA-MM частота развития инфекций 3-й степени тяжести и выше составила 42,8%. Пневмония являлась наиболее частой тяжелой инфекцией, при этом пневмония 3-й степени тяжести была сообщена у 21,7% пациентов в группе терапии Isa-Pd и 16,1% пациентов в группе терапии Pd, а пневмония 4-й степени тяжести — у 3,3% пациентов в группе терапии Isa-Pd и 2,7% пациентов в группе терапии Pd. Лечение было досрочно прекращено вследствие развития инфекции у 2,6% пациентов в группе терапии Isa-Pd и 5,4% пациентов в группе терапии Pd. Инфекции со смертельным исходом были отмечены у 3,3% пациентов в группе терапии Isa-Pd и 4,0% пациентов в группе терапии Pd. В рамках исследования IKEMA частота развития инфекций 3-й степени тяжести и выше составила 38,4%. Пневмония являлась наиболее частой тяжелой инфекцией, при этом пневмония 3-й степени тяжести была сообщена у 15,8% пациентов в группе терапии Isa-Kd и 10,7% пациентов в группе терапии Kd, а пневмония 4-й степени тяжести — у 3,4% пациентов в группе терапии Isa-Kd и 2,5% пациентов в группе терапии Kd. Лечение было досрочно прекращено вследствие развития инфекции у 2,8% пациентов в группе терапии Isa-Kd и у 4,9% пациентов в группе терапии Kd. Инфекции со смертельным исходом были отмечены у 2,3% пациентов в группе терапии Isa-Kd и 0,8% пациентов в группе терапии Kd.

В рамках исследования IMROZ частота развития инфекций 3-й степени тяжести и выше составила 44,9% в группе терапии Isa-VRd и 38,1% в группе терапии VRd (0,174 по сравнению с 0,171 явления на пациенто-год соответственно). Пневмония являлась наиболее частой тяжелой инфекцией, при этом пневмония 3-й степени тяжести была сообщена у 25,1% пациентов в группе терапии Isa-VRd и 15,5% пациентов в группе терапии VRd, а пневмония 4-й степени тяжести — у 2,3% пациентов в группе терапии Isa-VRd и 3,9% пациентов в группе терапии VRd. Пневмония 5-й степени тяжести как предпочтительный термин была сообщена у 1,5% пациентов в группе терапии Isa-VRd и 1,1% пациентов в группе терапии VRd. Лечение было досрочно прекращено вследствие развития инфекции у 8,4% пациентов в группе терапии Isa-VRd по сравнению с 9,4% пациентов в группе терапии VRd. Инфекции со смертельным исходом были отмечены у 6,5% пациентов в группе терапии Isa-VRd и 4,4% пациентов в группе терапии VRd (см. раздел 4.4.).

В исследовании GMMG-HD7 во время периода индукции частота случаев инфекций 3-й или более высокой степени тяжести составляла 13% в группе Isa-VRd и 10,1% в группе VRd. Пневмония была наиболее часто регистрируемой тяжелой инфекцией с ≥ 3 степенью тяжести, зарегистрированной у 3,9% пациентов в группе Isa-VRd, по сравнению с 2,1% в

группе VRd. Прекращение лечения из-за инфекции было зарегистрировано у 0,3% пациентов в группе Isa-VRd по сравнению с 0,9% в группе VRd (см. раздел 4.4.).

В клинических исследованиях по рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломе опоясывающий лишай был зарегистрирован у 2,0% пациентов. В исследовании ICARIA-MM частота развития опоясывающего лишая составила 4,6% в группе терапии Isa-Pd и 0,7% в группе терапии Pd, а в исследовании IKEMA — 2,3% в группе терапии Isa-Kd и 1,6% в группе терапии Kd. В клинических исследованиях с участием пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой опоясывающий лишай был зарегистрирован у 3,3% пациентов. В исследовании IMROZ частота развития опоясывающего лишая составила 5,7% в группе терапии Isa-VRd по сравнению с 5,5% в группе применения VRd. В исследовании GMMG-HD7 в период индукции частота возникновения опоясывающего герпеса составила 0,9% в группе Isa-VRd по сравнению с 0,3% в группе VRd.

Вторые первичные злокачественные новообразования

В исследовании ICARIA-MM вторые первичные злокачественные новообразования были зарегистрированы при медиане последующего наблюдения 52,44 мес. у 6,6% пациентов в группе Isa-Pd и у 2,0% в группе Pd. Вторым первичным злокачественным новообразованием были рак кожи у 3,9% пациентов в группе Isa-Pd и в 2,0% в группе Pd, солидные опухоли, кроме рака кожи, у 2,0% пациентов в группе Isa-Pd (у одного пациента также был рак кожи) и гемобластозы (включая один случай миелодиспластического синдрома) у 0,7% пациентов в группе Isa-Pd. Пациенты продолжили лечение после удаления нового злокачественного новообразования, за исключением двух пациентов в группе Isa-Pd. У одного пациента развилась метастатическая меланома, а у другого развился миелодиспластический синдром. Возникновение вторых первичных злокачественных новообразований не оказало негативного влияния на общую выживаемость в группе Isa-Pd. Общее преимущество Isa-Pd остается благоприятным. В исследовании IKEMA, при медиане последующего наблюдения 56,61 мес., вторые первичные злокачественные новообразования были зарегистрированы у 10,2% пациентов в группе Isa-Kd и у 8,2% в группе Kd. Вторые первичные злокачественные новообразования были раком кожи у 7,3% пациентов в группе Isa-Kd и у 3,3% в группе Kd, и были солидными опухолями, отличными от рака кожи, у 4,0% пациентов в группе Isa-Kd и у 4,9% пациентов в группе Kd и злокачественные заболевания крови (один случай острого миелоидного лейкоза) у 0,8% пациентов в группе Kd. У 1 пациента (0,6%) в группе Isa-Kd этиология вторых первичных злокачественных новообразований была неизвестна.

У двоих пациентов (1,1%) 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. Солидные 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. раздел 4.4.). Возникновение вторых первичных злокачественных новообразований не оказывало негативного влияния на общую выживаемость в группе Isa-Kd. В целом, схема Isa-Kd характеризуется благоприятной оценкой ожидаемой пользы. В исследовании IMROZ при медиане продолжительности последующего наблюдения 59,73 месяца вторые первичные злокачественные новообразования были отмечены у 16,0% пациентов в группе терапии Isa-VRd (0,041 явление на пациенто-год) и у 8,8% пациентов в группе терапии VRd (0,026 явления на пациента в год). Вторые первичные злокачественные новообразования включали рак кожи у 8,4% пациентов в группе Isa-VRd и у 3,9% пациентов в группе VRd, солидные опухоли, отличные от рака кожи, у 6,5% пациентов в группе Isa-VRd и у 3,9% пациентов в группе VRd и гемобластозы у 1,1% пациентов в каждой группе терапии. Пациенты со вторыми первичными злокачественными новообразованиями в виде рака кожи продолжали лечение после резекции рака кожи, за исключением одного пациента в каждой из групп терапии. Среди пациентов с вторыми первичными злокачественными новообразованиями в виде рака кожи у 27,3% (6/22) пациентов в группе терапии Isa-VRd был рак кожи в анамнезе; в группе терапии VRd пациентов с раком кожи в анамнезе не было (0/7). Среди пациентов со вторыми первичными злокачественными новообразованиями в виде солидных опухолей, отличных от рака кожи, у 11,8% (2/17) пациентов в группе терапии Isa-VRd и у 14,3% (1/7) пациентов в группе терапии VRd было злокачественное новообразование в анамнезе. В группе терапии Isa-VRd 2,3% (6/263) пациентов (4 с солидными опухолями, отличными от рака кожи, 1 с раком кожи и 1 с гемобластозом) и в группе терапии VRd 1,7% (3/181) пациентов (1 с солидной опухолью, отличной от рака кожи, 1 с раком кожи и 1 с гемобластозом) полностью прекратили лечение по причине вторых первичных злокачественных новообразований. Вторые первичные злокачественные новообразования со смертельным исходом были зарегистрированы у 2,3% (6/263) пациентов в группе Isa-VRd (нейроэндокринная карцинома кожи, злокачественная меланома, плоскоклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак легкого, колоректальный рак и аденокарцинома прямой кишки) и у 1,1% (2/181) пациентов в группе VRd (метастазы в брюшину и аденокарцинома толстой кишки). Развитие вторых первичных злокачественных новообразований не оказало неблагоприятного влияния на общую выживаемость пациентов в группе терапии Isa-VRd.

Общий профиль пользы терапии Isa-VRd остается благоприятным. (см. раздел 5.1).

В исследовании GMMG-HD7 в период индукционной терапии, интенсификации терапии и последующего наблюдения у пациентов, не проходивших вторичную рандомизацию, вторые первичные злокачественные образования были отмечены у 0,6% пациентов в группе терапии Isa-VRd и у 1,2% в группе терапии VRd. Вторые первичные злокачественные образования представляли собой рак кожи у 0,3% пациентов в группе терапии VRd, солидные опухоли (кроме рака кожи) — у 0,3% пациентов в группе терапии Isa-VRd и у 0,6% пациентов в группе терапии VRd, гемобластозы — у 0,3% пациентов в группе терапии Isa-VRd и у 0,3% пациентов в группе терапии VRd. Возникновение вторых первичных злокачественных образований не оказало отрицательного влияния на общую выживаемость в группе терапии Isa-VRd. Общая оценка пользы терапии Isa-VRd остается благоприятной (см. раздел 5.1).

Сердечная недостаточность

В исследовании IKEMA сердечная недостаточность (включая сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, острую сердечную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность, левожелудочковую недостаточность и отек легких) была зарегистрирована у 7,3% пациентов в группе терапии Isa-Kd (в 4,0% случаев 3-й степени тяжести и выше) и 6,6% пациентов в группе терапии Kd (в 4,1% случаев 3-й степени тяжести и выше). Серьезная сердечная недостаточность наблюдалась у 4,0% пациентов в группе терапии Isa-Kd и 3,3% пациентов в группе терапии Kd. Сердечная недостаточность со смертельным исходом во время лечения была зарегистрирована у 1,1% пациентов в группе терапии Isa-Kd и не была зарегистрирована в группе терапии Kd (см. действующую инструкцию по медицинскому применению карфилзомиба).

Гематологические лабораторные показатели

Таблица 9. Отклонения гематологических лабораторных показателей от нормы у пациентов, получавших изатуксимаб в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (ICARIA-MM)

Лабораторный показатель	изатуксимаб + помалидомид + дексаметазон (N = 152)		
	Любой степени тяжести	3-й степени тяжести	4-й степени тяжести
Анемия	99,3%	31,6%	0%
Нейтропения	96,1%	24,3%	60,5%
Лимфопения	92,1%	42,1%	12,5%

Тромбоцитопения	83,6%	14,5%	16,4%
-----------------	-------	-------	-------

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

Таблица 10. Отклонения гематологических лабораторных показателей от нормы у пациентов, получавших изатуксимаб в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном (ИКЕМА)

Лабораторный показатель	изатуксимаб + карфилзомиб + дексаметазон (N = 177)		
	Любой степени тяжести	3-й степени тяжести	4-й степени тяжести
Анемия	99,4%	22,0%	0%
Нейтропения	54,8%	17,5%	1,7%
Лимфопения	94,4%	52,0%	16,9%
Тромбоцитопения	94,4%	18,6%	11,3%

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

Таблица 11. Отклонения гематологических лабораторных показателей от нормы у пациентов, получавших изатуксимаб в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (IMROZ и TCD13983)

Лабораторный показатель	изатуксимаб+ бортезомиб + леналидомид + дексаметазон (N = 336)		
	Любой степени тяжести	3-й степени тяжести	4-й степени тяжести
Анемия	99,1%	15,8%	0%
Лимфопения	96,1%	45,5%	18,5%
Тромбоцитопения	94,6%	16,7%	14,6%
Нейтропения	86,9%	35,4%	17,3%

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

Таблица 12: Отклонения гематологических лабораторных показателей от нормы у пациентов, получающих изатуксимаб в сочетании с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном в период индукции (GMMG-HD7)

Лабораторный показатель	изатуксимаб + бортезомиб + леналидомид + дексаметазон (N = 330)		
	Любой степени тяжести	3 й степени тяжести	4 й степени тяжести
Анемия	80,0%	1,6%	0%
Нейтропения	30,9%	3,1%	2,8%
Лимфопения	54,4%	15,6%	2,2%
Тромбоцитопения	21,6%	0,6%	0,9%

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

Пожилые пациенты

Из общего числа пациентов, включенных в клинические исследования препарата Сарклиза, 42,7% (763 пациента) были моложе 65 лет, 43,2% (772 пациента) были в возрасте 65–74 лет, а 14,1% (252 пациента) были в возрасте 75 лет и старше. Были отмечены различия в профиле безопасности между различными возрастными группами. НЯВЛ $\geq$ 3-й степени тяжести были зарегистрированы у 64,7% пациентов моложе 65 лет, 79,7% пациентов в возрасте 65–74 лет и 76,6% пациентов в возрасте 75 лет и старше. НЯВЛ 5-й степени тяжести были зарегистрированы у 5,6% пациентов младше 65 лет, 7,5% пациентов в возрасте 65–74 лет и 12,3% пациентов в возрасте 75 лет и старше.

Серьезные НЯВЛ были зарегистрированы у 46,7% пациентов моложе 65 лет, 59,3% пациентов в возрасте 65–74 лет и 61,1% пациентов в возрасте 75 лет и старше. НЯВЛ, приведшие к окончательному прекращению лечения, были зарегистрированы у 6,4% пациентов моложе 65 лет, 14,4% пациентов в возрасте 65–74 лет и у 15,9% пациентов в возрасте 75 лет и старше.

В исследовании IMROZ НЯВЛ 5-й степени тяжести не были зарегистрированы у пациентов моложе 65 лет, но были зарегистрированы у 10,7% пациентов в возрасте 65–74 лет и 13,2% пациентов в возрасте 75 лет и старше.

В исследование GMMG-HD7 включали только пациентов в возрасте до 70 лет. Во время периода индукционной терапии НЯВЛ 3-й или более высокой степени тяжести были зарегистрированы у 59,7% пациентов младше 65 лет и 77,8% пациентов в возрасте 65 лет и старше. НЯВЛ, которые привели к окончательному прекращению лечения, были

зарегистрированы у 1,6% пациентов младше 65 лет и 8,3% пациентов в возрасте 65 лет и старше, а НЯВЛ 5-й степени тяжести были зарегистрированы у 0,8% пациентов младше 65 лет и 2,8% пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Иммуногенность

В 9 клинических исследованиях (N = 1023) с участием пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой с применением монотерапии изатуксимабом и комбинированной терапии, включая исследования ICARIA-MM и IKEMA, частота образования антител к препарату (АтП) на фоне лечения составила менее 2%. Влияния АтП на фармакокинетику, безопасность или эффективность изатуксимаба не наблюдалось. В 3 клинических исследованиях (N = 383) с участием пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой и применением изатуксимаба в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном, включая исследования IMROZ и GMMG-HD7, частота развития АтП составляла от 9,1% до 21,6%. В исследованиях IMROZ и GMMG-HD7 соответственно 60% (15 из 25) и 50% (4 из 8) индуцированных лечением АтП были нейтрализующими. При впервые диагностированной множественной миеломе у пациентов с положительным статусом АтП наблюдалась тенденция к снижению экспозиции препарата. У пациентов с положительным статусом АтП, включая нейтрализующие антитела, не наблюдалось значимого влияния АтП на эффективность изатуксимаба. В связи с небольшим размером подгруппы пациентов с положительным статусом АтП невозможно сделать выводы о безопасности.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы CD38 (кластеры дифференцировки 38).

Код АТХ: L01FC02.

Механизм действия

Изатуксимаб представляет собой моноклональное антитело класса IgG1, которое специфично связывается с внеклеточным эпитопом CD38 и запускает механизмы, ведущие к гибели опухолевых клеток экспрессирующих белок CD38. 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 моноклеарные клетки и NK клетки (NK-клетки – natural killers) в значительном количестве экспрессируют белок CD38. Было показано, что изатуксимаб *in vitro* может активировать NK-клетки в отсутствии 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.

Было показано, что комбинация препаратов изатуксимаб и помалидомид *in vitro* усиливает лизис CD38-экспрессирующих клеток множественной миеломы посредством воздействия эффекторными клетками (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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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.

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 площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в течение интервала дозирования AUC в плазме в равновесном состоянии составило - 351 мкг/мл (36,0%) и 72,6 мкг*ч/мл (51,7%)

соответственно. В исследовании IKEMA среднее (CV%) значение максимальной концентрации (C_{max}) и AUC в плазме в равновесном состоянии составило - 637 мкг/мл (30,9%) и 152,000 мкг·ч/мл (37,8%) соответственно. В исследовании IMROZ среднее (CV%) значение максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и значение AUC2 недели в равновесном состоянии составили 494 мкг/мл (25,5%) и 119 000 мкг·ч/мл (31,8%) соответственно. Параметры экспозиции в исследованиях IMROZ и TCD13983 были сопоставимыми. Разница в воздействии обусловлена изменением метода анализа и более высоким терапевтическим эффектом Isa-Kd и Isa-VRd по сравнению с Isa-Pd. После применения препарата Сарклиза в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (в исследованиях IMROZ, GMMG-HD7 и TCD13983) в рекомендованных дозах и режимах среднее значение (CV%) прогнозируемых C_{max} и значения AUC препарата Сарклиза в равновесном состоянии составили 604 мкг/мл (21,9%) и 155 000 мкг·ч/мл (23,9%) соответственно.

Абсорбция

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

Распределение

Расчетный общий объем распределения изатуксимаба составляет 8,75 л.

Биотрансформация

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

Элиминация

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.

Линейность (нелинейность)

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 более, чем пропорционально в диапазоне доз от 1 до 20 мг/кг массы тела при введении через каждые 2 недели, при этом отклонений от пропорциональности дозы не наблюдается в диапазоне от 5 до 20 мг/кг массы тела при следующем графике введения: 1 раз в неделю в течение 4 недель, а затем 1 раз каждые 2 недели.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Наблюдалась взаимосвязь между экспозицией изатуксимаба и общей частотой ответа и выживаемостью без прогрессирования.

Не наблюдалось очевидной связи между увеличением экспозиции изатуксимаба и нежелательными реакциями.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Официальных исследований изатуксимаба у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Популяционный фармакокинетический анализ у 476 пациентов, включая 192 пациента с легкой почечной недостаточностью ($60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2 \leq \text{расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ)} < 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), 163 пациента с умеренной почечной недостаточностью ($30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2 \leq \text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) и 12 пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) показал отсутствие клинически значимого влияния почечной недостаточности от легкой до тяжелой степени на фармакокинетику изатуксимаба по сравнению с нормальной функцией почек.

Анализ фармакокинетики у 22 пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), включивший пациентов, находящихся на диализе ($\text{pСКФ} < 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), не выявил клинически значимого влияния терминальной стадии ХБП на фармакокинетику препарата Сарклиза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, а также легкой или средней степенью тяжести почечной недостаточности. Не требуется коррекции дозы препарата Сарклиза вне зависимости от степени нарушения функции почек.

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 4.2.).

Лица пожилого возраста

Популяционный фармакокинетический анализ продемонстрировал сопоставимую экспозицию изатуксимаба у пациентов в возрасте <75 лет и ≥ 75 лет.

Лекарственное взаимодействие

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

Другие группы пациентов

Пол

Пол не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику изатуксимаба.

Расовая принадлежность

Раса не оказывала 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

Дети

Фармакокинетика препарата Сарклиза не изучалась у пациентов в возрасте до 18 лет в рамках зарегистрированных показаний (см. раздел 4.2.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

Сахароза

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

После разбавления

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 48 часов при 2-8 °С, затем в течение 8 ч (включая время инфузии) при комнатной температуре.

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

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Не замораживать.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

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 пластиковой пробкой типа flip-off. По 1 или 3 флакона с листком-вкладышем в картонную пачку с заклеенным(-и) клапаном(-ами), снабженную фиксатором.

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 пластиковой пробкой типа flip-off. По 1 флакону с листком-вкладышем в картонную пачку с заклеенным(-и) клапаном(-ами), снабженную фиксатором.

Для однократного применения.

В случае упаковки на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия

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 пластиковой пробкой типа flip-off. По 1 или 3 флакона с листком-вкладышем в картонную пачку, снабженную фиксатором.

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 пластиковой пробкой типа flip-off. По 1 флакону с листком-вкладышем в картонную пачку, снабженную фиксатором.

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

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 (бесцветная или коричневатого или коричневато-желтоватого или желтоватого цвета жидкость) 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 декстрозы (глюкозы) 5%.
- Извлечь из флакона соответствующий объем концентрата препарата Сарклиза. Развести, добавив в инфузионный пакет объемом 250 мл, содержащий раствор натрия хлорида 0,9% или раствор декстрозы (глюкозы) 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 полиуретана) со встроенным фильтром 0,22 мкм, содержащим полиэфирсульфон, полисульфон или нейлон.
- Время введения инфузионного раствора будет зависеть от скорости инфузии.
- Не требуется дополнительной защиты от света при хранении инфузионного пакета.
- Не следует вводить раствор препарата Сарклиза через один и тот же внутривенный катетер одновременно с другими лекарственными препаратами.

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Санофи Винтроп Индустрия

Адрес: 82 авеню Распай 94250 Жантйи

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

Адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

Телефон: +7 (495) 721-14-00

Адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001362)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации: 31 октября 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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