

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эмплисити, 300 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Эмплисити, 400 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Элотузумаб, гуманизированное моноклональное антитело IgG1, производится в клетках NS0 с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

2.2 Качественный и количественный состав

Действующее вещество: элотузумаб.

Эмплисити, 300 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 300 мг элотузумаба.

Эмплисити, 400 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 400 мг элотузумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Пористая масса или порошок от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Элотузумаб показан:

- в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов с множественной миеломой, получивших один или несколько предшествующих циклов терапии;
- в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов с множественной миеломой, прошедших не менее двух курсов терапии, включая терапию леналидомидом и ингибитором протеасом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат должен вводиться под руководством врача, имеющего опыт лечения множественной миеломы. Перед введением каждой дозы препарата Эмплисита пациенты должны получать премедикацию.

Режим дозирования

в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном

Рекомендуемая доза препарата Эмплисита составляет 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии в дни 1, 8, 15, 22 в течение первых двух 28-дневных циклов и каждые две недели в последующих циклах в дни 1 и 15. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или до появления признаков непереносимой токсичности.

Дексаметазон следует применять следующим образом:

В дни введения препарата Эмплисита, дексаметазон следует принимать по 28 мг внутрь за 3-24 часа до введения препарата Эмплисита, а также 8 мг внутривенно за 45 - 90 минут до введения препарата Эмплисита.

В дни, когда препарат Эмплисита не вводят, но назначена доза дексаметазона, его следует принимать в дозе 40 мг внутрь.

Рекомендуемая доза леналидомида составляет 25 мг внутрь один раз в день с 1-го по 21-й день каждого 28-дневного цикла, по крайней мере, через 2 часа после введения элутумаба.

Схема введения доз представлена в Таблице 1.

Таблица 1: Рекомендованная схема введения препарата Эмплисита в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном

Цикл	Цикл ² 1 и 2				3 цикл ² и все последующие циклы ²			
День цикла	1	8	15	22	1	8	15	22
Премедикация ¹	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Препарат Эмплисита (мг/кг) внутривенно	10	10	10	10	10		10	
Леналидомид ³ (25 мг) внутрь	Дни 1 - 21				Дни 1 - 21			
Дексаметазон ⁴ (мг) внутрь	28	28	28	28	28	40	28	40
День цикла	1	8	15	22	1	8	15	22

¹ Премедикация следующими препаратами проводится за 45-90 минут до введения препарата Эмплисита: 8 мг дексаметазона внутривенно, блокатор H1-гистаминовых рецепторов: дифенгидрамин (25-50 мг внутрь или внутривенно) или аналогичный препарат; блокатор H2-гистаминовых рецепторов: ранитидин (50 мг внутривенно или 150 мг внутрь) или аналогичный препарат; парацетамол (650-1000 мг внутрь).

² Цикл 28 дней.

³ Не ранее чем через 2 часа после введения препарата Эмплисита.

⁴ Внутрь дексаметазон (28 мг) за 3-24 часа до введения препарата Эмплисита.

в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном

Рекомендуемая доза препарата Эмплисита составляет 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии в дни 1, 8, 15, 22 в течение первых двух 28-дневных циклов. Начиная с 3-го цикла рекомендуемая доза 20 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 4 недели в день 1. Препарат Эмплисита применяют в комбинации с рекомендуемой дозой помалидомида и низкой дозой дексаметазона в соответствии с представленной ниже схемой. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или до появления признаков непереносимой токсичности.

Дексаметазон следует применять следующим образом:

у пациентов в возрасте до 75 лет

В дни введения препарата Эмплисита, дексаметазон следует принимать по 28 мг внутрь за 3-24 часа до введения препарата Эмплисита, а также 8 мг внутривенно за 45 - 90 минут до введения препарата Эмплисита.

В дни, когда препарат Эмплисита не вводят, но назначена доза дексаметазона (дни 8, 15, 22 3-го и последующих циклов), его следует принимать в дозе 40 мг внутрь.

у пациентов старше 75 лет

В дни введения препарата Эмплисита, дексаметазон следует принимать по 8 мг внутрь за 3-24 часа до введения препарата Эмплисита, а также 8 мг внутривенно за 45 - 90 минут до введения препарата Эмплисита.

В дни, когда препарат Эмплисита не вводят, но назначена доза дексаметазона (дни 8, 15, 33 3-го и последующих циклов), его следует принимать в дозе 20 мг внутрь.

Схема введения доз представлена в Таблице 2.

Таблица 2: Рекомендованная схема введения препарата Эмплисита в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном

Цикл	Цикл ² 1 и 2				3 цикл ² и все последующие циклы ²			
День цикла	1	8	15	22	1	8	15	22
Премедикация ¹	✓	✓	✓	✓	✓			
Препарат Эмплисита (мг/кг) внутривенно	10	10	10	10	20			
Помалидомид (4 мг) внутрь	Дни 1 - 21				Дни 1 - 21			
Дексаметазон (мг) внутрь ³ , пациенты 75 лет и младше	28	28	28	28	28	40	40	40
Дексаметазон (мг) внутрь ³ , пациенты старше 75 лет	8	8	8	8	8	20	20	20
Дексаметазон (мг) В/В, пациенты 75 лет и младше ⁴	8	8	8	8	8			
Дексаметазон (мг) В/В, пациенты старше 75 лет ⁴	8	8	8	8	8			
День цикла	1	8	15	22	1	8	15	22

¹ Премедикация следующими препаратами проводится за 45-90 минут до введения препарата Эмплисита: 8 мг дексаметазона внутривенно, блокатор H1-гистаминовых рецепторов: дифенгидрамин (25-50 мг внутрь или внутривенно) или аналогичный препарат; блокатор H2-гистаминовых рецепторов: ранитидин (50 мг внутривенно или 150 мг внутрь) или аналогичный препарат; парацетамол (650-1000 мг внутрь).

² Цикл 28 дней.

³ Внутрь дексаметазон за 3-24 часа до введения препарата Эмплисита.

⁴ Дексаметазон внутривенно за 45-90 мин до введения препарата Эмплисита.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

В клинических исследованиях фармакокинетика элутузумаба в комбинированной терапии существенным образом не отличалась у пациентов с нормальной функцией почек, у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, которое не требовало проведения диализа, и у пациентов с терминальной стадией нарушения функции почек, которое требовало проведения диализа. У пациентов с нарушениями функции почек разной степени тяжести, а также у пациентов, нуждающихся в проведении диализа, коррекция дозы препарата Эмплисита не требуется.

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести коррекция дозы препарата Эмплисита не требуется. У пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени клинические исследования не проводились.

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях различий по безопасности и эффективности между пациентами 65 лет и более и пациентами более молодого возраста (менее 65 лет) отмечено не было. Данные об эффективности и безопасности препарата у пациентов старше 85 лет ограничены.

Дети

Данные по эффективности и безопасности препарата Эмплисита у детей младше 18 лет отсутствуют.

Способ применения

Инструкции по введению препарата 10 мг/кг

Введение препарата Эмплисита 10 мг/кг следует начинать со скоростью 0,5 мл в минуту. При хорошей переносимости скорость ведения можно пошагово увеличивать, как описано в Таблице 3. Максимальная скорость введения не должна превышать 5 мл в минуту.

Таблица 3: Скорость введения Эмплисита 10 мг/кг

Цикл 1, доза 1		Цикл 1, доза 2		Цикл 1, доза 3 и 4, а также все последующие циклы
Интервал времени	Скорость	Интервал времени	Скорость	Скорость
0-30 мин	0,5 мл/мин	0-30 мин	3 мл/мин	5 мл/мин*
30-60 мин	1 мл/мин	≥30 мин	4 мл/мин*	
≥60 мин	2 мл/мин*	-	-	

* - Поддерживать эту скорость до завершения введения.

Инструкции по введению препарата 20 мг/кг

При лечении в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном рекомендуемая доза препарата Эмплисита в первых двух циклах составляет 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии, а начиная с 3-го цикла рекомендуемая доза 20 мг/кг в виде внутривенной инфузии. Скорость введения дозы 20 мг/кг указана в таблице 4. Введение приготовленного раствора препарата Эмплисита 20 мг/кг следует начинать со скоростью 3 мл/мин. При хорошей переносимости скорость введения можно пошагово увеличивать, как описано ниже. Максимальная скорость введения не должна превышать 5 мл/мин. Пациентам, которым вводили препарат в дозировке 10 мг/кг с максимальной скоростью 5 мл/мин, при первом введении дозировки 20 мг/кг инфузию необходимо начинать с минимальной скорости введения 3 мл/мин.

Таблица 4: Скорость введения Эмплисита 20 мг/кг

доза 1		доза 2 и все последующие дозы. а также все последующие циклы
Интервал времени	Скорость	Скорость
0-30 мин	3 мл/мин	5 мл/ мин*
≥30 мин	4 мл/мин	

* - Поддерживать эту скорость до завершения введения

При развитии инфузионных реакций ≥ 2 степени см. раздел Изменение режима введения

Премедикация

Дексаметазон

В том случае, если элутузумаб применяется в сочетании с леналидомидом или помалидомидом, дозу дексаметазона следует разделять на пероральную и внутривенную, как это показано в таблицах 1 и 2.

Остальные лекарственные средства

Помимо дексаметазона, следующая премедикация проводится за 45 – 90 минут до инфузии препарата Эмплисита:

Блокатор H1-гистаминовых рецепторов: дифенгидрамин (25 – 50 мг внутрь или в/в) или аналогичный блокатор H1-гистаминовых рецепторов.

Блокатор H2-гистаминовых рецепторов: ранитидин (50 мг в/в или 150 мг внутрь) или аналогичный блокатор H2-гистаминовых рецепторов.

Парацетамол (650 – 1000 мг внутрь).

Изменение режима введения

Если введение одного из препаратов приостановлено, прервано или прекращено, терапию остальными препаратами можно продолжать по расписанию. Однако, если приостановлено или прекращено применение дексаметазона, то применение препарата Эмплисита должно быть основано на клинической оценке риска развития реакций гиперчувствительности.

При развитии инфузионных реакций 2 степени и выше, введение препарата Эмплисита необходимо приостановить и назначить соответствующее лечение. После снижения тяжести инфузионной реакции до 1 степени и ниже, введение препарата Эмплисита следует

возобновить со скоростью 0,5 мл в минуту и, при хорошей переносимости, постепенно повышать на 0,5 мл в минуту каждые 30 минут до той скорости, на которой развилась инфузионная реакция. Если повторного развития инфузионных реакций не происходит, можно продолжить увеличение скорости введения по схеме (см. таблица 3 и 4 Скорость введения препарата Эмплисита).

У пациентов, у которых ранее развивались инфузионные реакции, показатели жизненно важных функций необходимо контролировать каждые 30 минут в течение 2 часов после окончания введения препарата Эмплисита. Если инфузионная реакция развивается снова, введение препарата следует прекратить и не возобновлять в этот день. Очень тяжелые инфузионные реакции могут потребовать отмены терапии препаратом Эмплисита и проведения неотложной терапии.

Приостановление терапии и изменение схемы терапии дексаметазоном, леналидомидом и помалидомидом следует проводить по клиническим показаниям.

Пациенты с инфузионными реакциями легкой степени тяжести могут получать препарат Эмплисита со сниженной скоростью введения и под тщательным наблюдением врача.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к элутузумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.
- Беременность и период грудного вскармливания в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.
- Нарушение функции печени средней степени и тяжелой степени тяжести.
- При наличии противопоказаний к применению препаратов комбинированной терапии – см. инструкции по применению соответствующих препаратов.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Премедикация в виде дексаметазона, блокатора H1-гистаминовых рецепторов, блокатора H2-гистаминовых рецепторов и парацетамола, должна проводиться перед инфузией препарата Эмплисита.

Инфузионные реакции

Препарат Эмплисита + леналидомид + дексаметазон

В клиническом исследовании с участием пациентов с множественной миеломой инфузионные реакции были отмечены примерно у 10% пациентов, получавших терапию препаратом Эмплисита в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном. Все отчеты по инфузионным реакциям относились к реакции 3 степени и ниже. Инфузионные реакции 3 степени отмечались у 1% пациентов. К наиболее часто отмечаемым симптомам инфузионной реакции относились: жар, озноб, гипертензия. 5% пациентов требовалось прерывание введения препарата Эмплисита в среднем в течение 25 минут ввиду инфузионной реакции, а 1% пациентов прекратил лечение ввиду появления инфузионных реакций. Среди пациентов, у которых была отмечена инфузионная реакция, у 70% (23/33) отмечалось развитие реакции во время получения первой дозы.

Препарат Эмплисита + помалидомид + дексаметазон

В клиническом исследовании с участием пациентов с множественной миеломой инфузионные реакции были отмечены у 3 (5%) пациентов, получавших терапию препаратом Эмплисита в сочетании с помалидомидом и дексаметазоном. Все отчеты по инфузионным реакциям относились к реакциям 1 и 2 степени и возникали в первом цикле терапии. В этом исследовании не было ни одного пациента, досрочно завершившего участие в исследовании из-за инфузионной реакции пациентов.

Комбинированная терапия с использованием препарата

Препарат Эмплисита применяется в комбинации с другими препаратами; таким образом, предостережения и меры предосторожности, применяемые к этим препаратам, также будут актуальны и для комбинированной терапии, включающей элутузумаб. В том числе они включают потенциальный риск для плода, наличие и передачу препарата/антител со спермой и кровью, и запрет на донорство крови и/или спермы. Перед началом лечения необходимо учесть указания по применению всех препаратов, применяемых в комбинации с препаратом Эмплисита.

Инфекции

В клинических исследованиях с участием пациентов с множественной миеломой частота возникновения инфекций, включая пневмонию, была выше среди пациентов, получавших терапию препаратом Эмплисити. Необходимо следить за состоянием пациентов и применять стандартную терапию для лечения инфекционных заболеваний.

Вторые первичные злокачественные новообразования

В клиническом исследовании с участием пациентов с множественной миеломой, в котором проводилось сравнение терапии препаратом Эмплисити в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном и терапии леналидомидом и дексаметазоном, частота появления вторых первичных злокачественных новообразований, а в частности солидных опухолей и рака кожи (не меланома), была выше среди пациентов, проходивших терапию препаратом Эмплисити. Известно, что вторые первичные злокачественные новообразования связаны с воздействием леналидомида, которое было в течение более длительного периода времени у пациентов, проходивших терапию препаратом Эмплисити в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном, чем среди пациентов, получавших леналидомид и дексаметазон. Частота возникновения гематологических опухолей была одинаковой в двух группах терапии. Необходимо контролировать пациентов на предмет развития вторых первичных злокачественных новообразований.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетических исследований по изучению лекарственных взаимодействий с препаратом Эмплисити проведено не было. Препарат представляет собой человеческое моноклональное антитело. Ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих изоферментов не оказывают влияние на фармакокинетику элутузумаба при совместном применении с другими лекарственными препаратами. Однако, ввиду того что препарат Эмплисити применяется в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, необходимо ознакомиться с информацией о взаимодействии в инструкциях этих препаратов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Во время лечения женщинам детородного возраста рекомендуется применение контрацепции. Также во время лечения препаратом и в течение 180 дней после окончания лечения мужчинам необходимо использовать контрацепцию, если их партнерша беременна или детородного возраста и не использует надежные методы контрацепции.

Беременность

Исследований влияния элотузумаба на репродуктивную функцию у животных не проводилось. Исследований применения препарата Эмплисита у беременных женщин не проводилось. Применение элотузумаба при беременности противопоказано.

Комбинированная терапия

Применение препарата в комбинации с леналидомидом или помалидомидом может вызывать тяжелые, угрожающие жизни врожденные дефекты, поэтому необходимо придерживаться требований, связанных с предохранением от беременности, включая тестирование и контрацепцию. Леналидомид и помалидомид проникают как в кровь, так и в сперму пациентов, поэтому во время лечения как мужчинам, так и женщинам необходимо использовать надежные методы контрацепции. Перед применением комбинированной терапии с леналидомидом или помалидомидом необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению этих препаратов.

Лактация

Исследований касательно проникновения в грудное молоко женщин в период лактации не проводилось. Согласно общим сведениям попадание антител в грудное молоко возможно, поэтому нельзя исключить риск для новорожденного при применении препарата в период грудного вскармливания. Ввиду потенциальной опасности развития серьезных побочных реакций у ребенка, применение препарата Эмплисита в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Исследований касательно влияния элотузумаба на фертильность не проводилось.

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

Исследований влияния применения препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены побочные реакции, отмечавшиеся у пациентов с множественной миеломой, получающих комбинированную терапию препаратом Эмплисити. Большинство нежелательных реакций были легкими или умеренными (1 или 2 степени). Эти реакции представлены по системно-органному классам и по частоте. Частота встречаемости определяется как: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

<i>Системно-органный класс</i>	<i>Нежелательные реакции</i>	<i>Общая частота</i>	<i>Частота реакций 3-4 степени тяжести</i>
<i>Инфекции и инвазии</i>	Опоясывающий герпес ^a	Часто	Нечасто
	Назофарингит	Очень часто	Не отмечались
	Пневмония ^b	Очень часто	Часто
	Инфекции верхних дыхательных путей	Очень часто	Часто
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>	Лимфопения (включая снижение количества лимфоцитов)	Очень часто	Часто
<i>Со стороны иммунной системы</i>	Гиперчувствительность	Часто	Нечасто
	Анафилактическая реакция	Нечасто	Нечасто

<i>Психические расстройства</i>	Изменение настроения	Часто	Частота неизвестна
<i>Со стороны нервной системы</i>	Гипестезия	Часто	Нечасто
	Головная боль	Очень часто	Нечасто
<i>Нарушения сосудов</i>	Тромбоз глубоких вен	Часто	Часто
	Периферический отек	Очень часто	
<i>Со стороны дыхательной системы</i>	Кашель (в том числе продуктивный кашель и кашель, вызванный поражением верхних дыхательных путей)	Очень часто	Нечасто
	Диспноэ	Очень часто	Часто
	Орофарингеальная боль	Часто	Частота неизвестна
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	Ночная потливость	Часто	Частота неизвестна
<i>Общие нарушения и реакции на введение препарата</i>	Боль в груди	Часто	Часто
	Усталость	Очень часто	Часто
	Лихорадка	Очень часто	Часто
<i>Изменения со стороны лабораторных показателей</i>	Снижение массы тела	Очень часто	Нечасто
	Гипергликемия	Очень часто	Часто

Со стороны опорно-двигательной системы:	Костная боль	Очень часто	Часто
	Мышечный спазм	Очень часто	
Травмы, интоксикации и осложнения при введении	Реакции, связанные с проведением инфузий	Часто	Нечасто
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея	Очень часто	Часто
	Запор	Очень часто	Часто

^a Опоясывающий герпес объединяет группу терминов: герпес зостер, герпес ротовой полости, герпетические вирусные инфекции

^b Пневмония объединяет группу терминов: пневмония, атипичная пневмония, бронхопневмония, долевая пневмония, бактериальная пневмония, грибковая пневмония, гриппозная пневмония и пневмококковая пневмония

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

Препарат Эмплисити + леналидомид + дексаметазон

Частота возникновения инфекций, включая пневмонию, была выше в группе терапии препаратом Эмплисити, чем в контрольной группе. В клиническом исследовании с участием пациентов с множественной миеломой инфекции были отмечены у 81,4% пациентов, получавших терапию препаратом Эмплисити в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном (N=318), и у 74,4% пациентов, получавших терапию леналидомидом и дексаметазоном (N=317). Инфекции 3-4 степени были отмечены у 28% пациентов, получавших терапию препаратом Эмплисити в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном, и у 24,3% пациентов, получавших терапию леналидомидом и дексаметазоном. Смертельные инфекции встречались редко и отмечались у 2,5% пациентов, получавших терапию препаратом Эмплисити в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном, и у 2,2% пациентов, получавших терапию леналидомидом и дексаметазоном. Частота развития пневмонии была выше в группе терапии

препаратом Эмплисита в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном по сравнению с группой терапии леналидомидом и дексаметазоном: 15,1% и 11,7% пациентов, с летальным исходом 0,6% и 0%, соответственно.

Препарат Эмплисита + помалидомид + дексаметазон

В клиническом исследовании пациентов с множественной миеломой (N=115) инфекционные заболевания были зарегистрированы у 65% пациентов группы препарата Эмплисита в сочетании с помалидомидом и дексаметазоном (E-Pd) и у 65,5% пациентов группы помалидомид и дексаметазон (Pd). Инфекционные заболевания 3-й/4-й степени тяжести были зарегистрированы у 13,3% и 21,8% пациентов, применявших E-Pd и Pd, соответственно. Досрочное завершение терапии вследствие инфекционного заболевания было зарегистрировано у 6,7% пациентов, применявших E-Pd, и у 5,5% пациентов, применявших Pd. Инфекционные заболевания с летальным исходом были зарегистрированы у 5,0% пациентов, применявших E-Pd, и у 3,6% пациентов, применявших Pd.

Вторые первичные злокачественные новообразования

Частота развития вторых первичных злокачественных новообразований была выше у пациентов, получавших терапию препаратом Эмплисита, чем в контрольной группе. В рамках клинического исследования с участием пациентов с множественной миеломой инвазивные вторые первичные злокачественные новообразования отмечались у 6,9% пациентов, получавших терапию препаратом Эмплисита в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном (N=318), и у 4,1% пациентов, получавших терапию леналидомидом и дексаметазоном (N=317). Частота возникновения гематологических опухолей была одинаковой в двух группах терапии (1,6%). Солидные опухоли отмечались у 2,5% пациентов, получавших терапию препаратом Эмплисита в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном и у 1,9% пациентов, получавших терапию леналидомидом и дексаметазоном. Рак кожи (не меланома) был отмечен у 3,1% пациентов, получавших терапию препаратом Эмплисита в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном, и у 1,6% пациентов, получавших терапию леналидомидом и дексаметазоном. В клиническом исследовании пациентов с множественной миеломой (N=115) вторые первичные злокачественные новообразования были выявлены у 1,8% пациентов группы, получавших терапию помалидомидом и дексаметазоном и ни у одного из пациентов группы получавших терапию препаратом Эмплисита в сочетании с помалидомидом и дексаметазоном.

Тромбоз глубоких вен

В клиническом исследовании с участием пациентов с множественной миеломой тромбозы глубоких вен были отмечены у 7,2% пациентов, получавших терапию препаратом Эмплисита в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном (N=318), и у 3,8% пациентов, получавших терапию леналидомидом и дексаметазоном (N=317). Среди пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту, тромбоз глубоких вен был отмечен у 4,1% пациентов, получавших терапию препаратом Эмплисита в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном, и у 1,4% пациентов, получавших терапию леналидомидом и дексаметазоном. Частота развития тромбоза глубоких вен, отмеченная среди групп терапии, была сходной для пациентов, получавших профилактическую терапию с применением низкомолекулярного гепарина (2,2% в обеих группах лечения), и для пациентов, получавших антагонисты витамина К, и показатели составили 0% для пациентов, получавших терапию препаратом Эмплисита в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном, и 6,7% для пациентов, получавших терапию леналидомидом и дексаметазоном.

Иммуногенность

Препарат Эмплисита, как и другие белковые препараты, обладает иммуногенностью.

Препарат Эмплисита + леналидомид + дексаметазон

Среди 390 пациентов из четырех клинических исследований, применявших препарат Эмплисита, и по которым проводился анализ антител, у 72 пациентов (18,5%) были получены положительные результаты электрохемилюминесцентного (ЭХЛ) анализа на антитела к лекарственному средству, образовавшиеся в ходе терапии. Нейтрализующие антитела были выявлены у 19 из 299 пациентов. У большинства пациентов иммуногенность возникала на ранних этапах терапии и была кратковременной, устраняясь через 2 – 4 месяца терапии. Популяционный фармакокинетический анализ и анализ зависимости ответа от уровня экспозиции не выявили четкой причинно-следственной связи между изменениями профилей фармакокинетики, эффективности или токсичности и образованием антител к лекарственному средству.

Препарат Эмплисита + помалидомид + дексаметазон

Среди 53 пациентов, применявших препарат Эмплисита и по которым проводился анализ антител, положительные результаты ЭХЛ анализа на антитела к лекарственному средству

были выявлены у 19 пациентов (36%). У всех этих пациентов антитела к лекарственному средству образовались в течение первых двух месяцев лечения препаратом Эмплисити. Через 2 – 4 месяца терапии антитела к лекарственному средству устранились у 18 (95%) из этих 19 пациентов. Нейтрализующие антитела после завершения терапии были выявлены у 2 из 53 пациентов, чьи результаты анализа нейтрализующих антител в рандомизированном исследовании множественной миеломы поддавались оценке.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Отмечен один случай передозировки препаратом при использовании 23,3 мг/кг элотузумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном. При этом у пациента не наблюдалось инфузионных реакций и других симптомов, и не потребовалось какое-либо дополнительное лечение, связанное с передозировкой. Пациент продолжил терапию препаратом Эмплисити.

При передозировке лечение должно заключаться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с возникающими побочными реакциями при тщательном наблюдении за пациентом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антитела моноклональные

Код АТХ: L01XC23

Механизм действия

Элотузумаб является человеческим иммуностимулирующим моноклональным IgG1 антителом, которое специфически связывается с белком SLAMF7 (7ой представитель в семействе сигнальных молекул активации лимфоцитов). SLAMF7 в большом количестве экспрессируется на миеломных клетках независимо от типа цитогенетических аномалий. SLAMF7 также экспрессируется на натуральных киллерах, нормальных плазматических клетках и других иммунных клетках, в том числе на некоторых Т-клетках, моноцитах, В-клетках и дендритных клетках. SLAMF7 не обнаруживается на клетках здоровых тканей и гемопоэтических стволовых клетках.

Элотузумаб напрямую активирует натуральные киллеры через SLAMF7 и Fc-рецепторы и тем самым усиливает их противомиеломную активность *in vitro*. Элотузумаб также связывается с SLAMF7 на миеломных клетках, что способствует их взаимодействию с натуральными киллерами и уничтожению миеломных клеток посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) и посредством антитело-зависимого клеточного фагоцитоза (АЗКФ). В доклинических исследованиях элотузумаб показал синергетическую активность при совместном применении с леналидомидом.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику элотузумаба изучали у пациентов с множественной миеломой, получавших препарат в дозах от 0,5 до 20 мг/кг. Элотузумаб обладает нелинейной фармакокинетикой, клиренс препарата снижается с 17,5 до 5,8 мл/день/кг при повышении дозы с 0,5 до 20 мг/кг. Это позволяет предположить, что клиренс зависит от взаимодействия с мишенью, что приводит к более чем пропорциональному увеличению площади под кривой концентрация-время (AUC). Объем распределения элотузумаба приближается к объему внутрисосудистого пространства и не зависит от дозы препарата. Введение элотузумаба в режиме 10 мг/кг раз в 2 недели и 20 мг/кг раз в 4 недели обеспечивает получение равновесных концентраций не менее 70 мкг/мл – целевой предельной концентрации, обеспечивавшей максимальную

эффективность в доклинических исследованиях на ксенотрансплантате множественной миеломы человека в мышинной модели. После отмены введения элутузумаба, концентрации снизятся примерно до 3% (вымывание на уровне около 97%) относительно популяционной прогностической максимальной концентрации в сыворотке крови в равновесном состоянии через 3 месяца. Рекомендуемый режим терапии элутузумабом в комбинации с помалидомидом/дексаметазоном или леналидомидом/дексаметазоном, согласно расчетам, обеспечивает геометрические средние (CV%) остаточные концентрации в равновесном состоянии на уровне 124 мкг/мл (59%) и 179 мкг/мл (43%), соответственно.

Особые группы пациентов

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, включающего 440 пациентов, клиренс элутузумаба возрастает с увеличением массы тела, что является основанием для расчета дозы препарата на массу тела пациента.

Предыдущий популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие зависимости клиренса элутузумаба от возраста, пола, расы, исходной активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрации альбумина, а также наличия нарушения функции почек (от легкой степени до тяжелой, с необходимостью гемодиализа или без таковой) или нарушения функции печени легкой степени.

Нарушение функции почек

Фармакокинетические свойства элутузумаба были изучены при назначении комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с множественной миеломой и нормальной функцией почек (клиренс креатинина более 90 мл/мин), тяжелым нарушением функции почек, не требующим проведения диализа (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или терминальной стадией нарушения функции почек, требующей проведения диализа (клиренс креатинина менее 30 мл/мин). Не было отмечено клинически значимых различий в клиренсе препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (с диализом и без диализа) и пациентами с нормальной функцией почек.

Нарушение функции печени

Фармакокинетические свойства элутузумаба были изучены у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (общий билирубин менее или равен верхней границе нормы (ВГН) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) выше ВГН; или общий билирубин в 1,0-1,5 раза

выше ВГН или любое значение АСТ) в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени (общий билирубин и АСТ в пределах нормы). Различий в клиренсе элутузумаба между вышеуказанными группами пациентов не обнаружено. Фармакокинетика препарата не изучалась у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности (повышение общего билирубина от 1,5 до 3,0 ВГН, любое значение АСТ) и тяжелой степенью печеночной недостаточности (общий билирубин более 3,0 ВГН, любое значение АСТ).

Нарушения ЭКГ

У пациентов, применявших элутузумаб, не было выявлено изменений значений среднего интервала QT с коррекцией по Фридеричиа. Потенциальное влияние элутузумаба на удлинение интервала QTc оценивалось у 41 пациента в дозах 10 и 20 мг/кг, применяемых в качестве монотерапии или в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном. Анализ клинических показателей ЭКГ и концентрации элутузумаба в сыворотке крови не выявил значимого влияния препарата на реполяризацию. В клинических исследованиях не были отмечены какие-либо клинически значимые изменения частоты сердечных сокращений, длительности интервала PR, длительности комплекса QRS, атриовентрикулярной проводимости или деполяризация, а также случаи желудочковой тахикардии типа «пируэт».

5.3. Данные доклинической безопасности

Отсутствуют данные по канцерогенности или мутагенности препарата у животных и человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

натрия цитрата дигидрат

лимонная кислота моногидрат

сахароза

полисорбат 80

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

4 года.

Приготовленный раствор

С точки зрения микробиологической чистоты, приготовленный раствор должен использоваться немедленно. В противном случае приготовленный раствор можно хранить в защищенном от света месте до 24 часов при температуре 2 – 8 °С (из указанных 24 часов раствор препарата может находиться при комнатной температуре (20-25 °С) и дневном освещении в течение не более чем 8 часов, включая время, необходимое для введения препарата). *Приготовленный раствор нельзя замораживать!*

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 разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя защитными прозрачными бесцветными стикерами.

По 340 мг или 440 мг активного вещества во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, укупоренный бутилрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой.

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

Инструкции по приготовлению препарата

Концентрат и раствор для инфузии готовят в асептических условиях.

Препарат Эмплицити совместим со следующими типами оборудования для инфузий:

Стекланные флаконы, поливинилхлоридные (PVC) и полиолефиновые мешки для инфузий;

Поливинилхлоридные (PVC) системы для внутривенного введения с автоматическим инфузионным насосом;

Полиэфирсульфоновые (размер пор: 0,2 - 1,2 мкм) и нейлоновые (размер пор: 0,2 мкм) проточные фильтры для инфузионных систем.

Частично использованные флаконы с препаратом должны быть утилизированы согласно местным рекомендациям.

Правила приготовления раствора

Дозировка препарата определяется с учетом веса пациента - 10 мг/кг или 20 мг/кг. На основании дозы, выписанной пациенту, определяют количество флаконов препарата, необходимых для введения. Для приготовления разовой дозы для введения на одного пациента может потребоваться более 1 флакона.

Удаляют защитную пластиковую крышку с флакона. Пробку флакона протирают стерильной ватой, смоченной в спирте.

Содержимое каждого флакона растворяют в воде для инъекций как указано в Таблице 5, используя шприц соответствующего объема (размер иглы 18 или меньше).

Таблица 5: Инструкции по растворению препарата Эмплисита

Дозировка	Количество стерильной воды для инъекций	Конечный объем растворенного препарата Эмплисита во флаконе (включая объем, занимаемый лиофилизатом)	Концентрация после растворения
Флакон 300 мг	13,0 мл	13,6 мл	25 мг/мл
Флакон 400 мг	17,0 мл	17,6 мл	25 мг/мл

Для уменьшения пенообразования воду добавляют медленно, придерживая поршень шприца пальцами. Струю растворителя направляют строго на стенку флакона (а не на лиофилизат).

Осторожно перемешивают круговыми движениями, держа флакон вертикально. Затем переворачивают флакон, чтобы растворить весь порошок, который может находиться в верхней части флакона или на пробке. НЕ ВСТРЯХИВАТЬ.

Лиофилизат должен раствориться в течение 10 минут. После полного растворения, оставьте полученный раствор еще на 5-10 минут перед дальнейшим разведением.

Полученный концентрат представляет собой прозрачную или сильно опалесцирующую жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета. Нельзя использовать раствор другого цвета или содержащий инородные частицы. Флаконы с измененной окраской или частицами выбрасывают.

После растворения отбирают необходимый объем концентрата из каждого флакона для рассчитанной дозы, но не более максимального - 16 мл из флакона 400 мг и 12 мл из 300 мг флакона. Дальнейшее разведение проводят с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий или стерильного 5 % раствора декстрозы для инфузий в стерильном мешке из поливинилхлорида или полиолефина. Объем 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий или стерильного 5 % раствора декстрозы для инфузий должен быть подобран таким образом, чтобы концентрация элутумаба в растворе была в диапазоне от 1 мг/мл до 6 мг/мл и общий объем вводимого раствора не превышал 5 мл/кг массы тела пациента при любой вводимой дозе препарата.

Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий. ***Не встряхивать емкость для инфузий перед использованием! Приготовленный раствор нельзя замораживать.***

Перед введением необходимо провести визуальный контроль приготовленного раствора препарата на наличие механических включений и изменение цвета. Раствор препарата Эмплисита представляет собой прозрачный или сильно опалесцирующий раствор, от бесцветного до светло-желтого цвета.

Препарат должен вводиться через стерильную инфузионную систему с низкой способностью связывания белков со стерильным, апиrogenным проточным фильтром (размер пор 0,2 - 1,2 мкм) и автоматическим инфузионным насосом. Введение препарата Эмплисита следует начинать со скорости 0,5 мл/мин при использовании дозировки 10 мг/кг или 3 мл/мин при использовании дозировки 20 мг/кг. Если введение переносится хорошо, скорость инфузии

можно постепенно повышать, как указано в Таблице 3 и 4. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 5 мл в минуту.

Препарат нельзя вводить в виде быстрой внутривенной инъекции или в виде болюсной инъекции.

Не смешивать препарат Эмплисита с другими лекарственными препаратами в одном флаконе или системе для инфузий и не вводить его одновременно с другими препаратами для инфузий.

После введения каждой дозы препарата Эмплисита необходимо промыть инфузионную систему стерильным 0,9% изотоническим раствором натрия хлорида для инфузий или стерильным 5% раствором декстрозы для инфузий.

Неиспользованный остаток препарата Эмплисита во флаконе и пустой флакон необходимо уничтожить.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

Пересечение Шоссе 206 и Провинс Лайн Роуд, Принстон, Нью-Джерси 08543, США

Bristol-Myers Squibb Company, USA

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО "Свикс Хэлскеа",

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

Тел.: +7 (495) 229-06-61

Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000275)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 10 июня 2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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