

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SARCLISA 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 20 mg isatuximab.

Elke flacon bevat 100 mg isatuximab in 5 ml concentraat (100 mg/5 ml).

Elke flacon bevat 500 mg isatuximab in 25 ml concentraat (500 mg/25 ml).

Isatuximab is een immunoglobuline G1 (IgG1) monoklonaal antilichaam (mAb) dat wordt geproduceerd uit zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster, CHO).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Contraat voor oplossing voor infusie.

Kleurloze tot lichtgele oplossing, in wezen vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

SARCLISA is geïndiceerd:

- in combinatie met pomalidomide en dexamethason, voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom die minstens twee eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer, en bij wie ziekteprogressie is aangetoond tijdens de laatste behandeling.
- in combinatie met carfilzomib en dexamethason, voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die minstens één eerdere behandeling gekregen hebben (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

SARCLISA moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in een omgeving waar reanimatievoorzieningen beschikbaar zijn.

Premedicatie

Voorafgaand aan de infusie met SARCLISA moet premedicatie met de volgende geneesmiddelen worden gebruikt om het risico op en de ernst van infusiegerelateerde reacties te verminderen:

- dexamethason 40 mg oraal of intraveneus (of 20 mg oraal of intraveneus voor patiënten ≥ 75 jaar): bij toediening in combinatie met isatuximab en pomalidomide, dexamethason 20 mg (intraveneus op de dagen met infusie van isatuximab en/of carfilzomib, en oraal op de andere dagen): bij toediening in combinatie met isatuximab en carfilzomib.

- paracetamol 650 mg tot 1.000 mg oraal (of equivalent).
- difenhydramine 25 mg tot 50 mg intraveneus of oraal (of equivalent [bijv. cetirizine, promethazine, dexchlorfeniramine]). De intraveneuze route heeft de voorkeur voor ten minste de eerste 4 infusies.

De bovenstaande aanbevolen dosis dexamethason (oraal of intraveneus) komt overeen met de totale dosis die slechts eenmaal voorafgaand aan de infusie wordt toegediend, als onderdeel van de premedicatie en de achtergrondbehandeling, voorafgaand aan toediening van isatuximab en pomalidomide en voorafgaand aan toediening van isatuximab en carfilzomib.

De aanbevolen premedicatie moet 15-60 minuten voorafgaand aan het begin van een SARCLISA-infusie worden toegediend. Bij patiënten die na hun eerste 4 toedieningen van SARCLISA geen infusiereactie ondervinden, kan de nood aan daaropvolgende premedicatie worden heroverwogen.

Behandeling van neutropenie

Het gebruik van koloniestimulerende factoren (bijv. G-CSF [*granulocyte-colony-stimulating factor*]) moet worden overwogen om het risico op neutropenie te beperken. In geval van graad 4 neutropenie moet de toediening van SARCLISA worden uitgesteld tot het aantal neutrofielen verbetert tot ten minste $1,0 \times 10^9/l$ (zie rubriek 4.4).

Preventie van infectie

Antibacteriële en antivirale profylaxe (zoals herpes zoster profylaxe) kunnen worden overwogen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen dosis SARCLISA is 10 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend als een intraveneuze infusie in combinatie met pomalidomide en dexamethason (Isa-Pd) of in combinatie met carfilzomib en dexamethason (Isa-Kd), volgens het schema in tabel 1:

Tabel 1: SARCLISA-doseringsschema in combinatie met pomalidomide en dexamethason of in combinatie met carfilzomib en dexamethason

Cycli	Doseringsschema
Cyclus 1	Dag 1, 8, 15 en 22 (wekelijks)
Cyclus 2 en daaropvolgende	Dag 1, 15 (eenmaal per twee weken)

Elke behandelingscyclus bestaat uit een periode van 28 dagen. De behandeling wordt herhaald tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Raadpleeg voor andere geneesmiddelen die met SARCLISA worden toegediend rubriek 5.1 en de respectievelijke actuele samenvattingen van de productkenmerken.

Het toedieningsschema moet zorgvuldig worden gevolgd. Als een geplande dosis SARCLISA wordt gemist, dien de dosis dan zo snel mogelijk toe en pas het behandelingsschema in overeenstemming daarmee aan, waarbij het behandelingsinterval gehandhaafd blijft.

Dosisaanpassingen

Er wordt geen dosisverlaging van SARCLISA aanbevolen.

Als patiënten infusiegerelateerde reacties ondervinden, moeten toedieningsaanpassingen worden uitgevoerd (zie “Wijze van toediening” hieronder).

Voor andere geneesmiddelen die met SARCLISA worden toegediend, moeten de respectievelijke actuele samenvattingen van de productkenmerken in overweging worden genomen.

Speciale populaties

Ouderen

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij oudere patiënten.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse en klinische gegevens wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een licht tot ernstig verminderde nierfunctie, waaronder terminaal nierfalen (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een licht afgenomen leverfunctie. Gegevens voor patiënten met een matig tot ernstig afgenomen leverfunctie zijn beperkt (zie rubriek 5.2), maar er is geen bewijs dat erop wijst dat dosisaanpassing bij deze patiënten nodig is.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van SARCLISA bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

SARCLISA is bestemd voor intraveneus gebruik. Voor instructies over de verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

Infusiesnelheden

Na verdunning moet de SARCLISA-infusie intraveneus worden toegediend volgens de infusiesnelheid die in tabel 2 hieronder wordt weergegeven (zie rubriek 5.1). Stapsgewijze verhoging van de infusiesnelheid mag alleen worden overwogen indien er geen infusiegerelateerde reacties optreden (zie rubriek 4.8).

Tabel 2: Infusiesnelheden van SARCLISA-toediening

	Verdunningsvolume	Beginsnelheid	Geen infusiegerelateerde reacties	Snelheidsverhoging	Maximale snelheid
Eerste infusie	250 ml	25 ml/uur	Gedurende 60 minuten	25 ml/uur elke 30 minuten	150 ml/uur
Tweede infusie	250 ml	50 ml/uur	Gedurende 30 minuten	50 ml/uur gedurende 30 minuten en verhoog vervolgens met 100 ml/uur	200 ml/uur
Daaropvolgende infusies	250 ml	200 ml/uur	—	—	200 ml/uur

Men dient toedieningsaanpassingen uit te voeren als patiënten infusiegerelateerde reacties ondervinden (zie rubriek 4.4)

- Bij patiënten bij wie interventie nodig is (graad 2 matige infusiegerelateerde reacties), moet een tijdelijke onderbreking van de infusie worden overwogen en kan aanvullende symptomatische medicamenteuze behandeling worden toegediend. Na symptoomverbetering tot graad ≤ 1 (licht) kan de SARCLISA-infusie worden hervat op de helft van de aanvankelijke infusiesnelheid, onder nauwgezet toezicht en met ondersteunende zorg indien nodig. Als de symptomen na 30 minuten niet opnieuw optreden, kan de infusiesnelheid worden verhoogd tot de beginsnelheid en kan deze vervolgens stapsgewijs verhoogd worden, zoals weergegeven in tabel 2.
- Als de symptomen na onderbreking van de SARCLISA-infusie niet snel verdwijnen of niet verbeteren tot graad ≤ 1 , aanhouden of erger worden ondanks geschikte geneesmiddelen, of ziekenhuisopname vereisen of levensbedreigend zijn, moet de behandeling met SARCLISA definitief worden stopgezet en moet aanvullende ondersteunende therapie worden toegediend, indien nodig.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties, meestal licht of matig, werden waargenomen bij 38,2% van de met SARCLISA behandelde patiënten in ICARIA-MM, en bij 45,8% van de met Isa-Kd behandelde patiënten in IKEMA (zie rubriek 4.8). In ICARIA-MM begonnen alle infusiegerelateerde reacties tijdens de eerste SARCLISA-infusie en verdwenen op dezelfde dag bij 98% van de infusies. De vaakst voorkomende symptomen van een infusiegerelateerde reactie waren dyspneu, hoesten, koude rillingen en nausea. De vaakst voorkomende ernstige klachten en symptomen waren onder meer hypertensie, dyspneu, en bronchospasme. In IKEMA deden de infusiegerelateerde reacties zich voor op de infusiedag bij 99,2% van de gevallen. Bij patiënten behandeld met Isa-Kd kreeg 94,4% van de patiënten die een infusiegerelateerde reactie hadden, deze tijdens de eerste behandelingscyclus. Alle infusiegerelateerde reacties verdwenen. De vaakst voorkomende symptomen van een infusiegerelateerde reactie waren hoesten, dyspneu, neusverstopping, braken en misselijkheid. De vaakst voorkomende ernstige tekenen en symptomen waren hypertensie en dyspneu (zie rubriek 4.8). Er zijn echter ook ernstige infusiereacties, waaronder ernstige anafylactische reacties, waargenomen na toediening van SARCLISA.

Om het risico en de ernst van infusiegerelateerde reacties te verminderen, moeten patiënten voorafgaand aan de infusie met SARCLISA een behandeling krijgen met paracetamol, difenhydramine of equivalent. Dexamethason moet gebruikt worden als premedicatie en anti-myeloombehandeling (zie rubriek 4.2). De vitale functies moeten regelmatig worden gecontroleerd tijdens de gehele SARCLISA-infusie. Onderbreek, indien nodig, de SARCLISA-infusie en voer gepaste medische en ondersteunende maatregelen uit (zie rubriek 4.2). In het geval dat de symptomen niet verbeteren tot graad ≤ 1 na onderbreking van de SARCLISA-infusie, aanhouden of erger worden ondanks geschikte geneesmiddelen, ziekenhuisopname vereisen of levensbedreigend zijn, moet SARCLISA definitief worden stopgezet en moet passende behandeling worden toegepast.

Neutropenie

Bij met Isa-Pd behandelde patiënten trad neutropenie op als afwijkend laboratoriumresultaat bij 96,1% van de patiënten en als bijwerking⁽¹⁾ bij 46,7% van de patiënten, en is neutropenie van graad 3-4 als afwijkend laboratoriumresultaat gemeld bij 84,9% van de patiënten en als bijwerking bij 45,4% van de patiënten. Neutropenische complicaties zijn waargenomen bij 30,3% van de patiënten, waaronder 11,8% febriele neutropenie en 25,0% neutropenische infecties. Bij met Isa-Kd behandelde

patiënten trad neutropenie op als afwijkend laboratoriumresultaat bij 54,8% van de patiënten en als bijwerking⁽¹⁾ bij 4,5% van de patiënten, en is neutropenie van graad 3-4 als afwijkend laboratoriumresultaat gemeld bij 19,2% van de patiënten (met 17,5% graad 3 en 1,7% graad 4) en als bijwerking bij 4,0% van de patiënten. Neutropenische complicaties zijn waargenomen bij 2,8% van de patiënten, waaronder 1,1% febrile neutropenie en 1,7% neutropenische infecties (zie rubriek 4.8). Het volledig bloedbeeld moet tijdens de behandeling regelmatig worden gecontroleerd. Patiënten met neutropenie moeten worden gecontroleerd op tekenen van infectie. Dosisverlagingen van SARCLISA worden niet aanbevolen. Uitstel van SARCLISA-dosering en het gebruik van koloniestimulerende factoren (bijv. G-CSF) dienen te worden overwogen om het risico op neutropenie te beperken (zie rubriek 4.2).

(1) Hematologiewaarden zijn enkel als bijwerking genoteerd wanneer ze geleid hebben tot stopzetting van de behandeling en/of dosisaanpassing en/of voldeden aan criteria voor ernst.

Infectie

Met SARCLISA trad een hogere incidentie op van infecties, waaronder graad ≥ 3 infecties, voornamelijk pneumonie, bovenste luchtweginfectie en bronchitis (zie rubriek 4.8). Patiënten die SARCLISA toegediend krijgen, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op tekenen van infectie en een toepasselijke standaardzorg moet worden ingesteld. Antibacteriële en antivirale profylaxe (zoals herpes zoster profylaxe) kunnen worden overwogen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Tweede primaire maligniteiten

In ICARIA-MM werden tweede primaire maligniteiten (*second primary malignancies*, SPM's) gemeld bij een mediane follow-upduur van 52,44 maanden bij 10 patiënten (6,6%) die werden behandeld met Isa-Pd en bij 3 patiënten (2%) die werden behandeld met Pd; SPM's waren huidkanker bij 6 patiënten behandeld met Isa-Pd en bij 3 patiënten behandeld met Pd, waren andere solide tumoren dan huidkanker bij 3 patiënten behandeld met Isa-Pd (één patiënt had eveneens huidkanker) en hematologische maligniteiten (myelodysplastisch syndroom) bij 1 patiënt behandeld met Isa-Pd (zie rubriek 4.8). Na resectie van de nieuwe maligniteit gingen patiënten door met de behandeling, uitgezonderd twee patiënten behandeld met Isa-Pd. Eén patiënt ontwikkelde metastatisch melanoom en de andere ontwikkelde myelodysplastisch syndroom. Het algehele voordeel van Isa-Pd blijft gunstig (zie rubriek 5.1). In het lopende IKEMA-onderzoek zijn bij een mediane follow-upduur van 20,73 maanden SPM's gemeld bij 13 patiënten (7,3%) die werden behandeld met Isa-Kd en bij 6 patiënten (4,9%) die werden behandeld met Kd. SPM's waren huidkanker bij 9 patiënten (5,1%) behandeld met Isa-Kd en bij 3 patiënten (2,5%) behandeld met Kd, en waren andere solide tumoren dan huidkanker bij 5 patiënten (2,8%) behandeld met Isa-Kd en bij 4 patiënten (3,3%) behandeld met Kd. Eén patiënt (0,6%) in de Isa-Kd-groep en één patiënt (0,8%) in de Kd-groep hadden zowel huidkanker als andere solide tumoren dan huidkanker (zie rubriek 4.8). Patiënten met huidkanker gingen door met de behandeling na resectie van de huidkanker. Andere solide tumoren dan huidkanker werden gediagnosticeerd binnen 3 maanden na opstart van de behandeling bij 3 patiënten (1,7%) behandeld met Isa-Kd en bij 2 patiënten (1,6%) behandeld met Kd. De algehele incidentie van SPM's bij alle patiënten blootgesteld aan SARCLISA is 4,1%. Artsen dienen zowel voor als tijdens de behandeling patiënten zorgvuldig te evalueren volgens de richtlijnen van de IMWG (International Myeloma Working Group) op het optreden van tweede primaire maligniteiten en te starten met behandeling zoals geïndiceerd.

Tumorlyssyndroom

Er zijn gevallen van tumorlyssyndroom (TLS) gemeld bij patiënten die isatuximab kregen. Patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd en er moeten gepaste voorzorgsmaatregelen worden genomen.

Interferentie met serologische tests (indirecte antiglobulinetest)

Isatuximab bindt aan CD38 op rode bloedcellen (RBC's) wat kan leiden tot een vals-positieve indirecte antiglobulinetest (indirecte Coombs-test). Deze interferentie met de indirecte Coombs-test kan aanhouden tot minstens 6 maanden na de laatste infusie met SARCLISA. Om mogelijke problemen met RBC-transfusie te vermijden, moeten bij patiënten die met SARCLISA worden behandeld voorafgaand aan de eerste infusie bloedtypering en screeningstests worden uitgevoerd.

Fenotypering kan worden overwogen voordat de SARCLISA-behandeling wordt gestart, volgens lokale protocollen. Als behandeling met SARCLISA al werd gestart, moet het bloedtransfusiecentrum worden geïnformeerd. Patiënten dienen te worden gemonitord op een theoretisch risico van hemolyse. Als een noodtransfusie nodig is, kunnen ABO/Rh-compatibele RBC's zonder kruisproef worden gegeven volgens lokale protocollen van het bloedtransfusiecentrum (zie rubriek 4.5).

Interferentie met bepaling van complete respons

Isatuximab is een monoklonaal IgG-kappa antilichaam dat kan worden gedetecteerd via zowel serum eiwitelektroforese (*serum protein electrophoresis*, SPE) als immunofixatie (IFE) die worden gebruikt voor de klinische monitoring van endogeen M-proteïne (zie rubriek 4.5). Deze interferentie kan de nauwkeurigheid van de bepaling van complete respons beïnvloeden bij sommige patiënten met IgG-kappa myeloomproteïne. Tweeëntwintig patiënten in de groep behandeld met Isa-Pd die voldeden aan de criteria voor een zeer goede partiële respons (*Very Good Partial Response*, VGPR) met enkel marginale immunofixatie-positiviteit werden getest op interferentie. Serummonsters van deze patiënten werden getest met behulp van massaspectrometrie om het isatuximab-signaal te onderscheiden van het signaal voor myeloom M-proteïne. Van de 27 patiënten in de Isa-Kd-groep met mogelijke interferentie en getest met massaspectrometrie op het gevoeligheidsniveau van de immunofixatietest (25 mg/dl) vertoonden 15 patiënten met niet-complete respons (non-CR) volgens de onafhankelijke responscommissie (IRC) geen detecteerbaar residueel myeloom M-proteïne. Van deze 15 patiënten hadden 11 patiënten <5% plasmacellen in beenmerg. Dat wijst erop dat nog eens 11 patiënten van de 179 Isa-Kd-patiënten (6,1%) CR kunnen hebben als beste respons, wat een mogelijk CR-percentages geeft van 45,8% (zie rubriek 4.5).

Ouderen

De gegevens zijn beperkt in de populatie ouderen ≥ 85 jaar (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Isatuximab heeft geen invloed op de farmacokinetiek van pomalidomide of carfilzomib, of omgekeerd.

Interferentie met serologische tests

Omdat CD38-eiwit tot expressie wordt gebracht op het oppervlak van rode bloedcellen, kan isatuximab, een anti-CD38-antilichaam, interfereren met serologische tests van het bloedtransfusiecentrum met mogelijke vals-positieve reacties van indirecte antiglobulinetests (indirecte Coombs-tests), antilichaamdetectie-(screening-)tests, antilichaamidentificatiepanelen en kruisproeven op antihumaan globuline (AHG) bij patiënten die met isatuximab zijn behandeld (zie rubriek 4.4). Methoden om interferentie te verminderen zijn onder andere het behandelen van reagens-RBC's met dithiothreitol (DTT) om de binding van isatuximab te verstoren of andere plaatselijk goedgekeurde methoden. Aangezien het Kell-bloedgroepsysteem ook gevoelig is voor behandeling met DTT dienen Kell-negatieve eenheden te worden toegediend na het uitsluiten of identificeren van alloantilichamen m.b.v. DTT-behandelde RBC's.

Interferentie met serum eiwitelektroforese en immunofixatie

Isatuximab kan worden gedetecteerd door serum eiwitelektroforese (SPE) en immunofixatie (IFE), gebruikt voor controle van ziektegerelateerde monoklonale immunoglobulinen (M-proteïne). Het kan invloed hebben op de nauwkeurigheid van de responsclassificatie volgens de criteria van de Internationale Myeloom Werkgroep (*International Myeloma Working Group*, IMWG) (zie rubriek 4.4). Overweeg het gebruik van een gevalideerde isatuximab-specifieke IFE-test bij patiënten met aanhoudende zeer goede partiële respons waarbij interferentie met isatuximab wordt vermoed. Dit om een onderscheid te maken tussen isatuximab en overblijvend endogeen M-proteïne in het serum van de patiënt en zodoende de bepaling van een complete respons te vergemakkelijken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden en die worden behandeld met isatuximab moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 5 maanden na stopzetting van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van isatuximab bij zwangere vrouwen. Er werden geen dieronderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd met isatuximab. Van immunoglobuline G1 monoklonale antilichamen is bekend dat ze de placenta passeren na het eerste trimester van de zwangerschap. Het gebruik van isatuximab bij zwangere vrouwen wordt niet aanbevolen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of isatuximab wordt uitgescheiden in moedermelk. Het is bekend dat humane IgG's in de moedermelk worden uitgescheiden tijdens de eerste paar dagen na de geboorte, wat daarna snel afneemt tot lage concentraties; een risico voor een kind dat borstvoeding krijgt kan echter niet worden uitgesloten tijdens deze korte periode net na de geboorte. Er moet voor deze specifieke periode worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met isatuximab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. Daarna kan isatuximab worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, indien klinisch geïndiceerd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over mensen en dieren beschikbaar om te bepalen wat de mogelijke effecten zijn van isatuximab op de vruchtbaarheid bij de man en de vrouw (zie rubriek 5.3).

Raadpleeg voor andere geneesmiddelen die met isatuximab worden toegediend de respectievelijke actuele samenvattingen van de productkenmerken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

SARCLISA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In ICARIA-MM zijn de vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) neutropenie (46,7%), infusiegerelateerde reacties (38,2%), pneumonie (30,9%), infectie van de bovenste luchtwegen (28,3%), diarree (25,7%) en bronchitis (23,7%). Ernstige bijwerkingen zijn opgetreden bij 61,8% van de patiënten die Isa-Pd kregen. De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen zijn pneumonie (25,7%) en febriele neutropenie (6,6%). Permanente stopzetting van de behandeling omwille van bijwerkingen is gemeld bij 7,2% van de patiënten behandeld met Isa-Pd. Bijwerkingen met fatale afloop tijdens de behandeling zijn gemeld bij 7,9% van de patiënten behandeld met Isa-Pd (bijwerkingen die zich bij meer dan 1% van de patiënten voordeden, waren pneumonie bij 1,3% van de patiënten en andere infecties bij 2,0% van de patiënten).

In IKEMA zijn de vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) infusiegerelateerde reacties (45,8%), hypertensie (36,7%), diarree (36,2%), infectie van de bovenste luchtwegen (36,2%), pneumonie (28,8%), vermoeidheid (28,2%), dyspneu (27,7%), slapeeloesheid (23,7%), bronchitis (22,6%), en rugpijn (22,0%). Ernstige bijwerkingen traden op bij 59,3% van de patiënten die Isa-Kd kregen. De vaakst voorkomende ernstige bijwerking is pneumonie (21,5%). Permanente stopzetting van de behandeling omwille van bijwerkingen is gemeld bij 8,5% van de patiënten behandeld met Isa-Kd. Bijwerkingen met fatale afloop tijdens de behandeling zijn gemeld bij 3,4% van de patiënten behandeld met Isa-Kd (bijwerkingen die zich bij meer dan 1% van de patiënten voordeden, waren pneumonie en hartfalen, ieder bij 1,1% van de patiënten).

Tabel met lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen worden beschreven volgens de NCI (*National Cancer Institute*) *Common Toxicity Criteria*, de COSTART en de MedDRA-terminologie. Frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer

zelden (<1/10.000); “frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)”. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De bijwerkingen zijn gemeld bij de 152 patiënten die Isa-Pd kregen met een mediane blootstellingsduur van 41 weken in het ICARIA-MM-onderzoek (zie rubriek 5.1).

Tabel 3^a: Bijwerkingen gemeld bij patiënten met multipel myeloom, behandeld met isatuximab in combinatie met pomalidomide en dexamethason (ICARIA-MM)^b

Systeem/orgaanklasse Voorkeursterm	Bijwerking	Frequentie	Incidentie (%) (N=152)	
			Ongeacht welke graad	Graad ≥3
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie ^{c d}	Zeer vaak	47 (30,9)	40 (26,3)
	Infecties van bovenste luchtwegen*	Zeer vaak	43 (28,3)	5 (3,3)
	Bronchitis*	Zeer vaak	36 (23,7)	5 (3,3)
	Herpes zoster	Vaak	7 (4,6)	1 (0,7)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)^c	Huidkanker	Vaak	6 (3,9)	4 (2,6)
	Solide tumor (geen huidkanker)	Vaak	3 (2,0)	2 (1,3)
	Hematologische maligniteit	Soms	1 (0,7)	1 (0,7)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie ^f	Zeer vaak	71 (46,7)	70 (46,1)
	Febriele neutropenie	Zeer vaak	18 (11,8)	18 (11,8)
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie ^g	Soms	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust*	Vaak	15 (9,9)	2 (1,3)
Hartaandoeningen	Atriumfibrilleren	Vaak	7 (4,6)	3 (2,0)
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Dyspneu*	Zeer vaak	23 (15,1)	6 (3,9)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree*	Zeer vaak	39 (25,7)	3 (2,0)
	Nausea*	Zeer vaak	23 (15,1)	0
	Braken*	Zeer vaak	18 (11,8)	2 (1,3)
Onderzoeken	Gewichtsverlies*	Vaak	10 (6,6)	0
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reactie ^d	Zeer vaak	58 (38,2)	4 (2,6)

^a Alleen tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's) worden weergegeven in tabel 3. De hematologische laboratoriumwaarden worden weergegeven in tabel 5.

^b Gegevens afkappunt 11 oktober 2018. Mediane follow-upduur = 11,60 maanden

^c De term pneumonie is een groepering van de volgende termen: atypische pneumonie, bronchopulmonaire aspergillose, pneumonie, *Haemophilus*-pneumonie, influenza-pneumonie, pneumokokkenpneumonie, streptokokkenpneumonie, virale pneumonie, bacteriële pneumonie, *Haemophilus*-infectie, longinfectie, pneumonie door schimmels en *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie.

^d Zie “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”.

^e Gegevens afkappunt 14 maart 2022. Mediane follow-upduur = 52,44 maanden. Gebaseerd op tweede primaire maligniteiten die tijdens de periode van de onderzoeksbehandeling en de periode na behandeling werden gemeld.

^f Hematologische laboratoriumwaarden werden alleen geregistreerd als TEAE's als deze leidden tot staken van de behandeling en/of dosisaanpassingen of voldoen aan criteria voor ernst.

^g Gebaseerd op klinische onderzoeken naar multipel myeloom.

*Geen graad 4.

De bijwerkingen zijn gemeld bij de 177 patiënten die Isa-Kd kregen met een mediane blootstellingsduur van 80,0 weken in het IKEMA-onderzoek (zie rubriek 5.1).

Tabel 4^a: Bijwerkingen gemeld bij patiënten met multipel myeloom, behandeld met isatuximab in combinatie met carfilzomib en dexamethason (IKEMA)

Systeem/orgaanklasse Voorkeursterm	Bijwerking	Frequentie	Incidentie (%) (N=177)	
			Ongeacht welke graad	Graad ≥3
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie ^{b,c}	Zeer vaak	28,8%	20,9%
	Infectie van bovenste luchtwegen*	Zeer vaak	36,2%	3,4%
	Bronchitis*	Zeer vaak	22,6%	2,3%
	Herpes zoster	Vaak	2,3%	0,6%
Bloedvataandoeningen	Hypertensie*	Zeer vaak	36,7%	20,3%
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Huidkanker*	Vaak	5,1%	0,6%
	Andere solide tumoren dan huidkanker	Vaak	3,4%	1,7%
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Neutropenie ^d	Vaak	4,5%	4,0%
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie ^e	Soms	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu*	Zeer vaak	27,7%	5,1%
	Hoesten*	Zeer vaak	19,8%	0%
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree*	Zeer vaak	36,2%	2,8%
	Braken*	Zeer vaak	15,3%	1,1%
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid*	Zeer vaak	28,2%	3,4%
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reactie ^{e,*}	Zeer vaak	45,8%	0,6%

^a Alleen TEAE's worden weergegeven in tabel 4. De hematologische laboratoriumwaarden worden weergegeven in tabel 6.

^b De term pneumonie is een groepering van de volgende termen: atypische pneumonie, *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie, pneumonie, influenza-pneumonie, legionella-pneumonie, streptokokkenpneumonie, virale pneumonie en pulmonale sepsis.

^c Zie "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen".

^d Hematologische laboratoriumwaarden werden alleen geregistreerd als TEAE's als deze leidden tot staken van de behandeling en/of dosisaanpassingen of voldoen aan criteria voor ernst.

^e Gebaseerd op klinische onderzoeken naar multipel myeloom.

*Geen graad 4 of 5.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties

In de ICARIA-MM-studie werden infusiegerelateerde reacties gemeld bij 58 patiënten (38,2%) die met SARCLISA werden behandeld. Alle patiënten die infusiegerelateerde reacties ervoeren, kregen deze tijdens de 1^e infusie van SARCLISA, waarbij 3 patiënten (2,0%) ook infusiegerelateerde reacties hadden bij hun 2^e infusie en 2 patiënten (1,3%) bij hun 4^e infusie. Graad 1 infusiegerelateerde reacties werden gemeld bij 3,9%, graad 2 bij 31,6%, graad 3 bij 1,3% en graad 4 bij 1,3% van de patiënten. Alle infusiegerelateerde reacties waren omkeerbaar en verdwenen op dezelfde dag bij 98% van de infusies. Teken en symptomen van infusiegerelateerde reacties van graad 3 of 4 waren dyspneu, hypertensie en bronchospasme.

De incidentie van infusieonderbrekingen vanwege infusiegerelateerde reacties was 28,9%. De mediane tijd tot onderbreking van de infusie was 55 minuten.

Stopzettingen van de behandeling wegens infusiegerelateerde reacties werden gemeld bij 2,6% van de patiënten in de Isa-Pd-groep.

In IKEMA zijn infusiegerelateerde reacties gemeld bij 81 patiënten (45,8%) behandeld met Isa-Kd. Infusiegerelateerde reacties van graad 1 zijn gemeld bij 13,6%, graad 2 bij 31,6%, en graad 3 bij 0,6% van de patiënten behandeld met Isa-Kd. Alle infusiegerelateerde reacties waren omkeerbaar en verdwenen nog dezelfde dag bij 73,8% van de gevallen bij Isa-Kd-patiënten en in meer dan 2 dagen bij 2,5% van de gevallen bij Isa-Kd-patiënten. Teken en symptomen van infusiegerelateerde reacties van graad 3 waren dyspneu en hypertensie. De incidentie van patiënten met onderbreking van isatuximab-infusie vanwege infusiegerelateerde reacties was 29,9%. De mediane tijd tot onderbreking van isatuximab-infusie was 63 minuten. Isatuximab werd stopgezet bij 0,6% van de patiënten vanwege infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Infecties

In de ICARIA-MM-studie was de incidentie van infecties van graad 3 of hoger 42,8%. Pneumonie was de vaakst gemelde ernstige infectie (graad 3 gemeld bij 21,7% van de patiënten in de Isa-Pd-groep, vergeleken met 16,1% in de Pd-groep, en graad 4 bij 3,3% van de patiënten in de Isa-Pd-groep vergeleken met 2,7% in de Pd-groep). Stopzettingen van de behandeling wegens infectie werden gemeld bij 2,6% van de patiënten in de Isa-Pd-groep vergeleken met 5,4% in de Pd-groep. Fatale infecties werden gemeld bij 3,3% van de patiënten in de Isa-Pd-groep en 4,0% in de Pd-groep. In IKEMA was de incidentie van infectie van graad 3 of hoger 38,4%. Pneumonie was de vaakst gemelde ernstige infectie (graad 3 gemeld bij 15,8% van de patiënten in de Isa-Kd-groep ten opzichte van 10,7% in de Kd-groep, en graad 4 bij 3,4% van de patiënten in de Isa-Kd-groep ten opzichte van 2,5% in de Kd-groep). De behandeling werd stopgezet vanwege infectie bij 2,8% van de patiënten in de Isa-Kd-groep ten opzichte van 4,9% in de Kd-groep. Fatale infecties zijn gemeld bij 2,3% van de patiënten in de Isa-Kd-groep en 0,8% in de Kd-groep (zie rubriek 4.4).

In klinische onderzoeken bij gerecidiveerd en refractair multipel myeloom werd herpes zoster gerapporteerd in 2,0% van de patiënten. In ICARIA-MM was de incidentie van herpes zoster 4,6% in de Isa-Pd groep vergeleken met 0,7% in de Pd groep en in IKEMA was de incidentie 2,3% in de Isa-Kd groep vergeleken met 1,6% in de Kd groep.

Hartfalen

In IKEMA is hartfalen (waaronder hartfalen, congestief hartfalen, acuut hartfalen, chronisch hartfalen, linkerventrikelfalen en pulmonaal oedeem) gemeld bij 7,3% van de patiënten in de Isa-Kd-groep (4,0% van graad ≥ 3) en bij 6,6% van de patiënten in de Kd-groep (4,1% van graad ≥ 3). Ernstig hartfalen is waargenomen bij 4,0% van de patiënten in de Isa-Kd-groep en bij 3,3% van de patiënten in de Kd-groep. Hartfalen met fatale afloop tijdens de behandeling is gemeld bij 1,1% van de patiënten

in de Isa-Kd-groep en is niet gemeld in de Kd-groep (zie de actuele voorschrijfinformatie voor carfilzomib).

Hematologische laboratoriumwaarden

Tabel 5: Afwijkende hematologische laboratoriumwaarden bij patiënten die isatuximab krijgen in combinatie met pomalidomide en dexamethason – ten opzichte van pomalidomide en dexamethason (ICARIA-MM)

Laboratoriumparameter	SARCLISA + pomalidomide + dexamethason n (%) (N=152)			Pomalidomide + dexamethason n (%) (N=147)		
	Alle graden	Graad 3	Graad 4	Alle graden	Graad 3	Graad 4
Anemie	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenie	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Lymfopenie	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombocytopenie	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

De noemer die gebruikt wordt voor de berekening van het percentage is het aantal patiënten met ten minste 1 evaluatie van de laboratoriumtest tijdens de gebruikte observatieperiode.

Tabel 6: Afwijkende hematologische laboratoriumwaarden bij patiënten die isatuximab krijgen in combinatie met carfilzomib en dexamethason ten opzichte van carfilzomib en dexamethason (IKEMA)

Laboratoriumparameter	SARCLISA + carfilzomib + dexamethason (N=177)			Carfilzomib + dexamethason (N=122)		
	Alle graden	Graad 3	Graad 4	Alle graden	Graad 3	Graad 4
Anemie	99,4%	22,0%	0%	99,2%	19,7%	0%
Neutropenie	54,8%	17,5%	1,7%	43,4%	6,6%	0,8%
Lymfopenie	94,4%	52,0%	16,9%	95,1%	43,4%	13,9%
Trombocytopenie	94,4%	18,6%	11,3%	87,7%	15,6%	8,2%

De noemer die gebruikt wordt voor de berekening van het percentage is het aantal patiënten met ten minste 1 evaluatie van de laboratoriumtest tijdens de gebruikte observatieperiode.

Immunogeniciteit

In 9 klinische onderzoeken naar multipel myeloom (MM) met isatuximab als enkelvoudig middel en in combinatiebehandelingen, waaronder ICARIA-MM en IKEMA (N=1.018), was de incidentie van tijdens de behandeling optredende ADA's (*anti-drug antibodies*) 1,9%. Er werd geen effect van ADA's waargenomen op de farmacokinetiek, veiligheid of werkzaamheid van isatuximab.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Klachten en symptomen

Er is geen ervaring met overdosering van isatuximab in klinische studies. In klinische studies werd isatuximab intraveneus toegediend in doseringen tot 20 mg/kg.

Behandeling

Er is geen bekend specifiek antidotum voor een overdosering met SARCLISA. In geval van een overdosering moeten patiënten gecontroleerd worden op klachten of symptomen van bijwerkingen en moeten onmiddellijk alle gepaste maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01FC02.

Werkingsmechanisme

Isatuximab is een monoklonaal antilichaam afgeleid van IgG1 dat bindt aan een specifiek extracellulair epitoom van de CD38-receptor. CD38 is een transmembraanglycoproteïne dat in hoge mate tot expressie komt op multipel myeloom-cellen.

In vitro is isatuximab werkzaam via IgG Fc-afhankelijke mechanismen, waaronder: antilichaamafhankelijke celgedemedieerde cytotoxiciteit (*antibody dependent cell mediated cytotoxicity*, ADCC), antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose (*antibody dependent cellular phagocytosis*, ADCP) en complementafhankelijke cytotoxiciteit (*complement dependent cytotoxicity*, CDC). Isatuximab kan bovendien de celdood van tumorcellen activeren door apoptose te induceren via een Fc-onafhankelijk mechanisme.

In vitro blokkeert isatuximab de enzymatische activiteit van CD38, dat de synthese en hydrolyse van cyclisch ADP-ribose (cADPR), een calcium-mobiliserend middel, katalyseert. Isatuximab remt de cADPR-productie van extracellulair nicotinamide-adenine-dinucleotide (NAD) in multipel myeloom-cellen.

In vitro kan isatuximab NK-cellen activeren in afwezigheid van CD38-positieve doeltumorcellen. *In vivo* werd een daling in absolute aantallen van totaal CD16⁺ en CD56⁺ NK-cellen, CD19⁺ B-cellen, CD4⁺ T-cellen en T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) waargenomen in perifere bloed van patiënten die werden behandeld met isatuximab als monotherapie.

Bij patiënten met multipel myeloom induceerde SARCLISA monotherapie klonale expansie van het T-celreceptor-repertoire, hetgeen duidt op een adaptieve immuunrespons.

De combinatie van isatuximab en pomalidomide versterkt *in vitro* de cellyse van CD38-positieve multipel myeloom-cellen door middel van effectorcellen (ADCC) en door middel van directe doding van tumorcellen in vergelijking met isatuximab alleen. *In vivo* experimenten bij dieren met een xenograftmodel bij muizen afgeleid van humaan multipel myeloom toonden aan dat de combinatie van isatuximab en pomalidomide resulteert in verhoogde anti-tumoractiviteit in vergelijking met de activiteit van isatuximab of pomalidomide alleen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

ICARIA-MM (EFC14335)

De werkzaamheid en veiligheid van SARCLISA in combinatie met pomalidomide en dexamethason werden geëvalueerd in ICARIA-MM (EFC14335), een multicenter, multinational, gerandomiseerd, open-label, fase III-onderzoek met 2 armen bij patiënten met gerecidiveerd en/of refractair multipel myeloom. Patiënten hadden ten minste twee eerdere behandelingen gekregen, waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer met ziekteprogressie op of binnen 60 dagen na het einde van de vorige behandeling. Patiënten met primaire refractaire ziekte werden uitgesloten.

In totaal werden 307 patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd om ofwel SARCLISA in combinatie met pomalidomide en dexamethason (Isa-Pd, 154 patiënten) ofwel pomalidomide en

dexamethason (Pd, 153 patiënten) te ontvangen. De behandeling werd in beide groepen toegediend in cycli van 28 dagen tot aan ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. SARCLISA 10 mg/kg werd wekelijks toegediend als IV-infusie tijdens de eerste cyclus en daarna eenmaal per twee weken. Pomalidomide 4 mg werd vanaf dag 1 tot dag 21 van elke 28 dagen durende cyclus eenmaal daags oraal ingenomen. Dexamethason (oraal/intraveneus) van 40 mg (20 mg voor patiënten ≥ 75 jaar) werd gegeven op dag 1, 8, 15 en 22 van elke 28 dagen durende cyclus.

Over het algemeen waren demografische en ziektekenmerken bij baseline vergelijkbaar tussen de twee behandelgroepen, met enkele kleine afwijkingen. De mediane leeftijd van de patiënten was 67 jaar (bereik 36–86 jaar), 19,9% van de patiënten was ≥ 75 jaar. De ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group* performancestatus) was 0 bij 35,7% van de patiënten in de isatuximabgroep en 45,1% in de controlegroep, 1 bij 53,9% in de isatuximab-groep en 44,4% in de controlegroep, en 2 bij 10,4% in de isatuximabgroep en 10,5% in de controlegroep. 10,4% van de patiënten in de isatuximabgroep ten opzichte van 10,5% in de controlegroep begon het onderzoek met een voorgeschiedenis van COPD of astma en 38,6% versus 33,3% van de patiënten met verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 60 ml/min/1,73 m²) werd opgenomen in respectievelijk de isatuximabgroep versus de controlegroep. Het ISS (*International Staging System*)-stadium bij start van de studie was I bij 37,5% (41,6% in de isatuximabgroep en 33,3% in de controlegroep), II bij 35,5% (34,4% in de isatuximabgroep en 36,6% in de controlegroep) en III bij 25,1% (22,1% in de isatuximabgroep en 28,1% in de controlegroep) van de patiënten. In totaal had 19,5% van de patiënten (15,6% in de isatuximabgroep en 23,5% in de controlegroep) hoog-risico chromosomale afwijkingen bij start van de studie: del(17p), t(4;14) en t(14;16) waren aanwezig bij respectievelijk 12,1% (9,1% in de isatuximabgroep en 15,0% in de controlegroep), 8,5% (7,8% in de isatuximabgroep en 9,2% in de controlegroep) en 1,6% (0,6% in de isatuximab-groep en 2,6% in de controlegroep) van de patiënten.

Het mediane aantal voorgaande behandelingslijnen was 3 (bereik 2–11). Alle patiënten kregen eerder een proteasoomremmer, alle patiënten kregen eerder lenalidomide en 56,4% van de patiënten kreeg eerder een stamceltransplantatie. De meerderheid van de patiënten (92,5%) was refractair voor lenalidomide, 75,9% voor een proteasoomremmer, 72,6% voor zowel een immunomodulerend middel als voor een proteasoomremmer en 59% van de patiënten was refractair voor lenalidomide bij de laatste behandellijn.

De mediane duur van de behandeling was 41,0 weken voor de Isa-Pd-groep versus 24,0 weken voor de Pd-groep.

Progressievrije overleving (*progression free survival*, PFS) was het primaire werkzaamheidseindpunt van ICARIA-MM. De verbetering in PFS vertaalde zich in een vermindering van 40,4% in het risico op ziekteprogressie of overlijden bij patiënten die werden behandeld met Isa-Pd.

Werkzaamheidsdata worden weergegeven in tabel 7 en Kaplan-Meier-curves voor PFS en algehele overleving (*overall survival*, OS) worden getoond in figuur 1 en 2:

Tabel 7: Werkzaamheid van SARCLISA in combinatie met pomalidomide en dexamethason versus pomalidomide en dexamethason bij de behandeling van multipel myeloom (intent-to-treat-analyse)

Eindpunt	SARCLISA + pomalidomide + dexamethason N=154	Pomalidomide + dexamethason N=153
Progressievrije overleving^{a,b}		
Mediaan (maanden) [95% BI]	11,53 [8,936–13,897]	6,47 [4,468–8,279]
Hazard ratio ^c [95% BI]	0,596 [0,436–0,814]	
p-waarde (gestratificeerde log-ranktest) ^c	0,0010	
Totaal responspercentage^d		
Responders (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95% BI] ^e	93 (60,4) [0,5220–0,6817]	54 (35,3) [0,2775–0,4342]
Odds ratio versus vergelijkend middel [95% exact BI]	2,795 [1,715–4,562]	
p-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel-test) ^c	<0,0001	
Stringente complete respons (sCR) + complete respons (CR) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Zeer goede partiële respons (VGPR) n(%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Partiële respons (PR) n(%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR of beter n (%) [95% BI] ^e	49 (31,8) [0,2455–0,3980]	13 (8,5) [0,0460–0,1409]
Odds ratio versus vergelijkend middel [95% exact BI]	5,026 [2,514–10,586]	
p-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel-test) ^c	<0,0001	
Duur van de respons^{f,*} Mediaan in maanden [95% BI] ^g	13,27 [10,612–NR]	11,07 [8,542–NR]

^a PFS-resultaten werden beoordeeld door een onafhankelijke commissie (IRC) op basis van centrale laboratoriumdata voor M-proteïne en centrale beoordeling van radiologische beeldvormend onderzoek volgens de criteria van de International Myeloma Working Group (IMWG).

^b Patiënten zonder progressieve ziekte of overlijden voor de *cut-off* van analyse of de datum van initiatie van verdere anti-myeloombehandeling werden weggelaten per de datum van de laatste geldige ziektebeoordeling waarbij geen progressie werd vastgesteld, uitgevoerd vóór een initiatie van een verdere anti-myeloombehandeling (indien van toepassing) of de *cut-off* datum voor analyse, afhankelijk welke het eerste kwam.

^c Gestratificeerd naar leeftijd (<75 jaar versus ≥75 jaar) en aantal eerdere behandelingslijnen (2 of 3 versus >3) volgens IRT.

^d sCR, CR, VGPR en PR werden door de IRC geëvalueerd aan de hand van de IMWG-responscriteria.

^e Geschat met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

^f De duur van de respons werd bepaald voor patiënten die een respons bereikten van ≥PR (93 patiënten in de isatuximabgroep en 54 patiënten in de controlegroep). Kaplan-Meier-schattingen van duur van respons.

^g CI voor Kaplan-Meier-schattingen wordt berekend met log/log-transformatie van overlevingsfunctie en de methoden van Brookmeyer en Crowley.

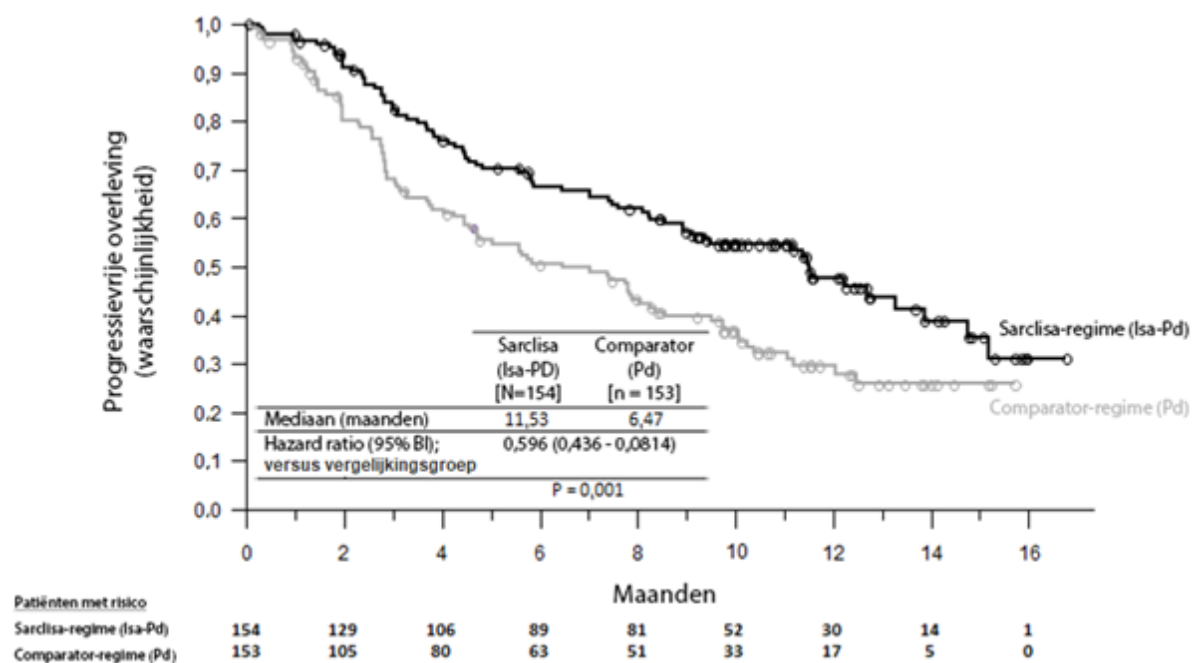
*Data *cut-off* 11-okt-2018. Mediane follow-up tijd = 11,60 maanden. Hazard ratio (HR)<1 duidt op voordeel voor de Isa-Pd-groep.

NR: not reached [niet bereikt]

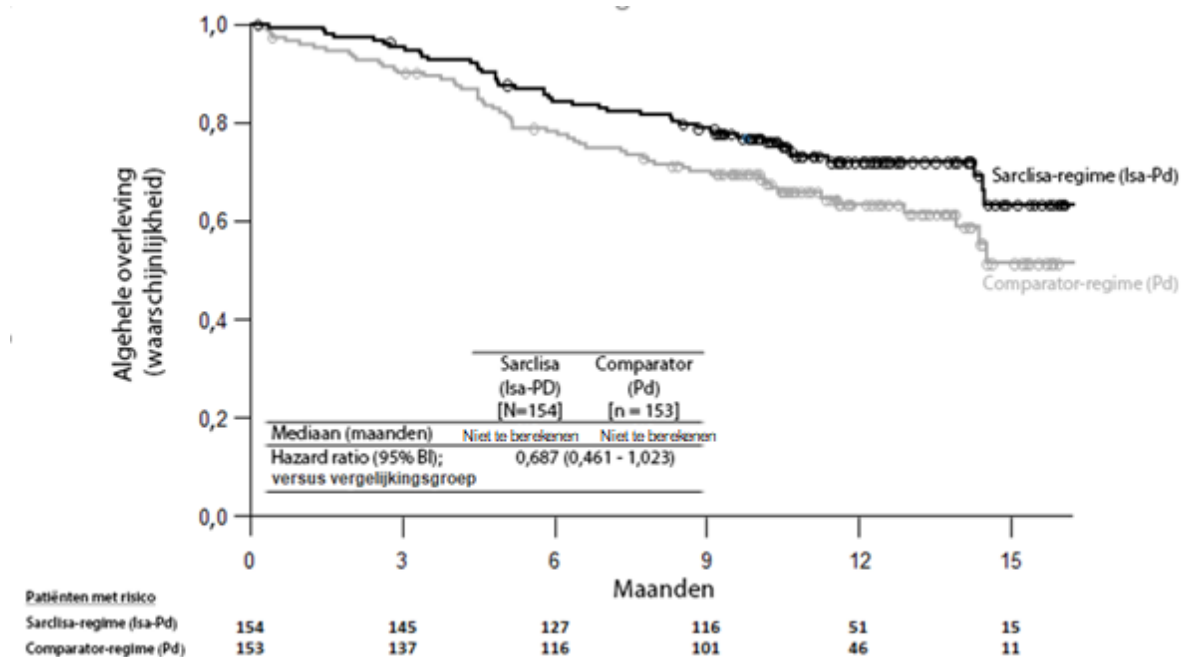
Bij patiënten met hoog-risico cytogenetica (beoordeling door een centraal laboratorium) was de mediane PFS 7,49 (95% BI: 2,628 tot niet te berekenen) in de Isa-Pd-groep en 3,745 (95% BI: 2,793 tot 7,885) in de Pd-groep (HR=0,655; 95% BI: 0,334 tot 1,283). PFS-verbeteringen in de Isa-Pd-groep werden ook waargenomen bij patiënten ≥ 75 jaar (HR=0,479; 95% BI: 0,242 tot 0,946), met ISS-stadium III bij opname in de studie (HR=0,635; 95% BI: 0,363 tot 1,110), met creatinineklaring bij baseline < 60 ml/min/1,73 m² (HR=0,502; 95% CI: 0,297 tot 0,847), met > 3 eerdere behandellijnen (HR=0,590; 95% BI: 0,356 tot 0,977), bij patiënten refractair voor eerdere behandeling met lenalidomide (HR=0,593; 95% BI: 0,431 tot 0,816) of proteasoomremmer (HR=0,578; 95% BI: 0,405 tot 0,824) en bij die patiënten die refractair waren voor lenalidomide bij de laatste behandellijjn voorafgaand aan opname in de studie (HR=0,601; 95% BI: 0,436 tot 0,828). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken betreffende de werkzaamheid van Isa-Pd bij patiënten die voorheen werden behandeld met daratumumab (1 patiënt in de isatuximabgroep en geen patiënten in de controlegroep).

De mediane tijd tot eerste respons bij responders was 35 dagen in de Isa-Pd-groep versus 58 dagen in de Pd-groep. Bij een mediane follow-upduur van 52,44 maanden bedroeg de uiteindelijke mediane algehele overleving (*overall survival, OS*) 24,57 maanden in de Isa-Pd-groep en 17,71 maanden in de Pd-groep (HR = 0,776; 95% BI: 0,594 tot 1,015).

Figuur 1: Kaplan-Meier-curves van PFS – ITT-populatie – ICARIA-MM (beoordeling door de IRC)



Figuur 2: Kaplan-Meier-curves van OS – ITT-populatie – ICARIA-MM



Cut-off datum = 11 oktober 2018

In de ICARIA-MM (EFC14335)-studie werd voor de infusie met isatuximab een volume gebruikt op basis van gewicht. De infusiemethode met vast volume zoals beschreven in rubriek 4.2 werd beoordeeld in studie TCD14079 Deel B en farmacokinetische simulaties bevestigden minimale verschillen tussen de farmacokinetiek na injectie van een volume op basis van het gewicht van de patiënt en een vast volume van 250 ml (zie rubriek 5.2). In studie TCD14079 Deel B kwamen geen nieuwe veiligheidssignalen of verschillen in werkzaamheid en veiligheid naar voren in vergelijking met ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

De werkzaamheid en veiligheid van SARCLISA in combinatie met carfilzomib en dexamethason werden geëvalueerd in IKEMA (EFC15246), een multicenter, multinational, gerandomiseerd, open-label-, fase III-onderzoek met 2 groepen bij patiënten met gerecidiveerd en/of refractair multipel myeloom. Patiënten hadden een tot drie eerdere behandelingen gekregen. Patiënten met primaire refractaire ziekte, die eerder waren behandeld met carfilzomib, of die refractair waren voor eerdere behandeling met een anti-CD38 monoklonaal antilichaam, werden uitgesloten.

In totaal werden 302 patiënten in een verhouding van 3:2 gerandomiseerd naar ofwel SARCLISA in combinatie met carfilzomib en dexamethason (Isa-Kd, 179 patiënten) ofwel carfilzomib en dexamethason (Kd, 123 patiënten). De behandeling werd in beide groepen toegediend in cycli van 28 dagen tot aan ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. SARCLISA 10 mg/kg werd wekelijks toegediend als i.v. infusie tijdens de eerste cyclus en daarna eenmaal per twee weken. Carfilzomib werd als een i.v. infusie toegediend met een dosis van 20 mg/m² op dag 1 en 2; 56 mg/m² op dag 8, 9, 15 en 16 van cyclus 1; en met de dosis van 56 mg/m² op dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16 van elke 28-daagse cyclus voor de volgende cycli. Dexamethason 20 mg (i.v. op de dagen met infusie van isatuximab en/of carfilzomib, en p.o. op de andere dagen) werd gegeven op dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 en 23 voor elke 28-daagse cyclus.

Over het algemeen waren de demografische en ziektekenmerken bij baseline vergelijkbaar tussen de twee behandelgroepen. De mediane leeftijd van de patiënten was 64 jaar (bereik 33-90), 8,9% van de patiënten waren ≥75 jaar. ECOG PS was 0 bij 53,1% van de patiënten in de Isa-Kd-groep en 59,3% in de Kd-groep, 1 bij 40,8% in de Isa-Kd-groep en 36,6% in de Kd-groep, en 2 bij 5,6% in de Isa-Kd-groep en 4,1% in de Kd-groep, en 3 bij 0,6% in de Isa-Kd-groep en 0% in de Kd-groep. Het

percentage patiënten met een nierfunctiestoornis (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) was 24,0% in de Isa-Kd-groep t.o.v. 14,6% in de Kd-groep. Het stadium per International Staging System (ISS) was bij inclusie in het onderzoek I bij 53,0%, II bij 31,1%, en III bij 15,2% van de patiënten. Het stadium per Revised-ISS (R-ISS) was bij inclusie in het onderzoek I bij 25,8%, II bij 59,6%, en III bij 7,9% van de patiënten. In totaal had 24,2% van de patiënten hoog-risico chromosomale afwijkingen bij inclusie in het onderzoek; del(17p), t(4;14), t(14;16) waren aanwezig bij respectievelijk 11,3%, 13,9% en 2,0% van de patiënten. Daarnaast was gain(1q21) aanwezig bij 42,1% van de patiënten.

Het mediane aantal eerdere behandelingslijnen was 2 (bereik 1-4) en 44,4% van de patiënten had 1 eerdere behandelingslijn gekregen. In totaal kreeg 89,7% van de patiënten eerder proteasoomremmers, 78,1% kreeg eerder immunomodulatoren (waaronder 43,4% die eerder lenalidomide kreeg), en 61,3% kreeg eerder stamceltransplantatie. In totaal was 33,1% van de patiënten refractair voor eerdere proteasoomremmers, 45,0% was refractair voor eerdere immunomodulatoren (waaronder 32,8% refractair voor lenalidomide), en 20,5% was refractair voor zowel een proteasoomremmer als een immunomodulator.

De mediane duur van de behandeling was 80,0 weken voor de Isa-Kd-groep ten opzichte van 61,4 weken voor de Kd-groep.

Progressievrije overleving (PFS) was het primaire werkzaamheidseindpunt van IKEMA. Met een mediane follow-uptijd van 20,73 maanden toonde de primaire analyse van PFS een statistisch significante verbetering in PFS vertegenwoordigd door een daling van 46,9% in het risico op ziekteprogressie of overlijden bij patiënten behandeld met Isa-Kd ten opzichte van patiënten behandeld met Kd.

Werkzaamheidsresultaten staan weergegeven in tabel 8 en Kaplan-Meier-curves voor PFS staan in figuur 3:

Tabel 8: Werkzaamheid van SARCLISA in combinatie met carfilzomib en dexamethason t.o.v. carfilzomib en dexamethason bij de behandeling van multipel myeloom (intent-to-treat-analyse)

Eindpunt	SARCLISA + carfilzomib + dexamethason N = 179	Carfilzomib + dexamethason N = 123
Progressievrije overleving^a		
Mediaan (maanden)	NR	19,15
[95%-BI]	[NR -NR]	[15,77-NR]
Hazardratio ^b [99%-BI]	0,531 [0,318-0,889]	
p-waarde (gestratificeerde log-ranktoets) ^b	0,0013	
Totaal responspercentage^c		
Responders (sCR+CR+VGPR+PR)	86,6%	82,9%
[95%-BI] ^d	[0,8071-0,9122]	[0,7509-0,8911]
p-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel) ^b	0,3859	
Complete respons (CR)	39,7%	27,6%
Zeer goede partiële respons (VGPR)	33,0%	28,5%
Partiële respons (PR)	14,0%	26,8%
VGPR of beter (sCR+CR+VGPR)		
[95%-BI] ^d	72,6%	56,1%
	[0,6547-0,7901]	[0,4687 -0,6503]

Eindpunt	SARCLISA + carfilzomib + dexamethason N = 179	Carfilzomib + dexamethason N = 123
p-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel) ^{b c} CR^f [95%-BI] ^d	0,0021	
	39,7% [0,3244-0,4723]	27,6% [0,1996 tot 0,3643]
Negatief percentage minimale residuele ziekte^g [95%-BI] ^d p-waarde (gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel) ^{b c}	29,6% [0,2303-0,3688]	13,0% [0,0762-0,2026]
	0,0008	
Duur van respons^h *(PR of beter) Mediaan in maanden [95%-BI] ⁱ Hazardratio ^b [95%-BI]	NR [NR-NR]	NR [14,752-NR]
	0,425 [0,269-0,672]	

^a PFS-resultaten werden beoordeeld door een onafhankelijke responscommissie op basis van centrale laboratoriumgegevens voor M-proteïne en centrale beoordeling van radiologisch beeldvormend onderzoek volgens de criteria van de International Myeloma Working Group (IMWG).

^b Gestratificeerd naar aantal eerdere behandelingslijnen (1 t.o.v. >1) en R-ISS (I of II t.o.v. III t.o.v. niet geclassificeerd) volgens IRT.

^c sCR, CR, VGPR en PR werden door de IRC geëvalueerd aan de hand van de IMWG-responscriteria.

^d Geschat met behulp van de Clopper-Pearson-methode.

^e Nominale p-waarde.

^f CR moet getest worden in de eindanalyse.

^g Gebaseerd op responders in de ITT-populatie, Kaplan-Meier-schattingen van duur van respons.

^g Gebaseerd op een gevoeligheidsniveau van 10⁻⁵ via NGS in ITT-populatie.

^h BI voor Kaplan-Meier-schattingen wordt berekend met log/log-transformatie van overlevingsfunctie en de methoden van Brookmeyer en Crowley.

*Data *cut-off* 7 februari 2020. Mediane follow-uptijd = 20,73 maanden. Hazardratio (HR) <1 duidt op voordeel voor de Isa-Kd-groep.

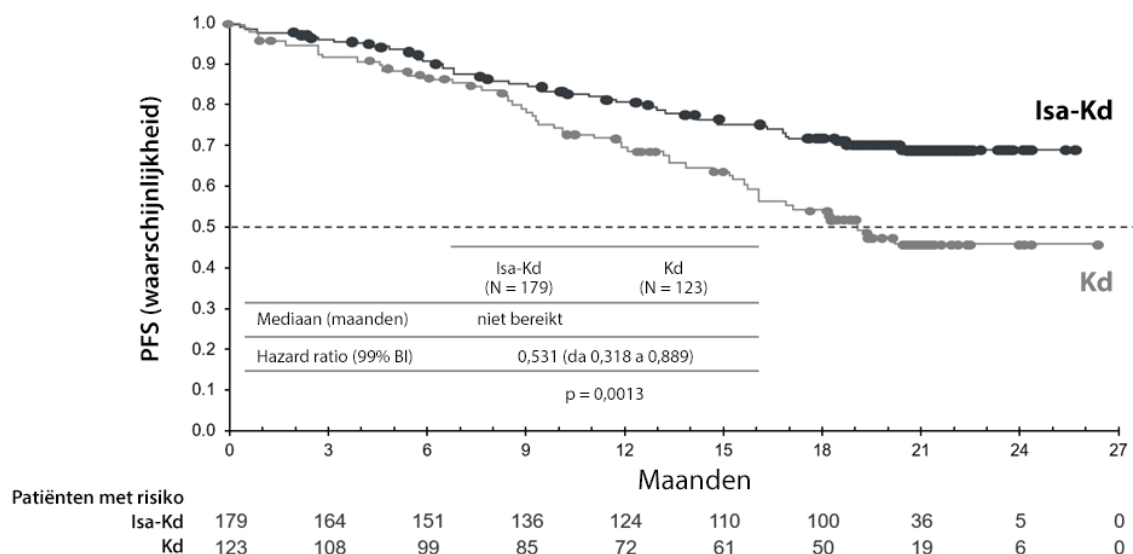
NR: not reached [niet bereikt].

Er zijn verbeteringen in PFS waargenomen in de Isa-Kd-groep bij patiënten met hoog-risico cytogenetica (beoordeling centraal laboratorium, HR = 0,724; 95%-BI: 0,361 tot 1,451), met gain(1q21) chromosomale afwijking (HR=0,569; 95%-BI: 0,330 tot 0,981), ≥ 65 jaar (HR =0,429; 95%-BI: 0,248 tot 0,742), met baseline eGFR (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (HR =0,273; 95%-BI: 0,113 tot 0,660), met >1 eerdere behandelingslijn (HR =0,479; 95%-BI: 0,294 tot 0,778), met ISS-stadium III bij inclusie in het onderzoek (HR=0,650; 95%-BI: 0,295 tot 1,434), en bij patiënten die refractair zijn voor eerdere behandeling met lenalidomide (HR=0,598; 95%-BI: 0,339 tot 1,055). In de gevoeligheidsanalyse zonder censuur voor verdere myeloombehandeling is de mediane PFS niet bereikt (NR) in de Isa-Kd-groep t.o.v. 19,0 maanden (95%-BI: 15,38 tot NR) in de Kd-groep (HR=0,572; 99%-BI: 0,354 tot 0,925, p=0,0025).

Er zijn onvoldoende gegevens om een conclusie te vormen over de werkzaamheid van Isa-Kd bij patiënten die eerder behandeld zijn met daratumumab (1 patiënt in de isatuximabgroep en geen patiënten in de controlegroep).

De mediane tijd tot eerste respons was 1,08 maanden in de Isa-Kd-groep en 1,12 maanden in de Kd-groep. Met een mediane follow-uptijd van 20,73 maanden was 17,3% van de patiënten in de Isa-Kd-groep en 20,3% van de patiënten in de Kd-groep overleden.

Figuur 3 – Kaplan-Meier-curves van PFS – ITT-populatie – IKEMA (beoordeling door de IRC)



Datum *cut-off* = 07 februari 2020.

Onder patiënten met eGFR (MDRD) <50 ml/min/1,73 m² bij baseline is complete renale respons (≥60 ml/min/1,73 m² bij ≥1 postbaselinebeoordeling) waargenomen voor 52,0% (13/25) van de patiënten in de Isa-Kd-groep en 30,8% (4/13) in de Kd-groep. Aangehouden complete renale respons (≥60 dagen) trad op bij 32,0% (8/25) van de patiënten in de Isa-Kd-groep en bij 7,7% (1/13) in de Kd-groep. Bij de 4 patiënten in de Isa-Kd-groep en de 3 patiënten in de Kd-groep met een ernstige nierfunctiestoornis bij baseline (eGFR (MDRD) >15 tot <30 ml/min/1,73 m²) is minimale renale respons (≥30 tot <60 ml/min/1,73 m² bij ≥1 postbaselinebeoordeling) waargenomen voor 100% van de patiënten in de Isa-Kd-groep en 33,3% van de patiënten in de Kd-groep.

Bij een mediane follow-up tijd van 43,96 maanden toonde de uiteindelijke PFS-analyse een mediane PFS van 35,65 maanden voor de Isa-Kd-groep vergeleken met 19,15 maanden voor de Kd-groep, met een hazard ratio van 0,576 (95,4%-BI: 0,418 tot 0,792). De uiteindelijke complete respons, bepaald met een gevalideerde isatuximab-specifieke IFE-test (Sebia Hydrashift) (zie rubriek 4.5), was 44,1% in de Isa-Kd-groep vergeleken met 28,5% in de Kd-groep, met een odds ratio van 2,094 (95%-BI: 1,259 tot 3,482, beschrijvende p=0,0021). Bij 26,3% van de patiënten in de Isa-Kd-groep werden zowel MRD-negativiteit als CR waargenomen vergeleken met 12,2% in de Kd-groep, met een odds ratio van 2,571 (95%-BI: 1,354 tot 4,882, beschrijvende p=0,0015).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met SARCLISA in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten voor de behandeling van maligne neoplasmata van het hematopoëtisch en lymfoïd weefsel (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van isatuximab werd beoordeeld bij 476 patiënten met multipel myeloom die behandeld werden met isatuximab via intraveneuze infusie als monotherapie of in combinatie met pomalidomide en dexamethason, in doseringen variërend van 1 tot 20 mg/kg, toegediend eenmaal per week; of eenmaal per twee weken; of eenmaal per twee weken gedurende acht weken gevolgd door eenmaal per vier weken; of eenmaal per week gedurende vier weken gevolgd door eenmaal per twee weken.

Isatuximab vertoont een niet-lineaire farmacokinetiek met doel-gemedieerde geneesmiddeldispositie vanwege zijn binding aan de CD38-receptor.

Blootstelling aan isatuximab (gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve over het doseringsinterval AUC [*area under the curve*]) neemt toe op een meer dan dosis-evenredige manier van 1 tot 20 mg/kg in het eenmaal per twee weken-toedieningsschema, terwijl geen afwijking van de dosisevenredigheid wordt waargenomen tussen 5 en 20 mg/kg in het eenmaal per week gedurende vier weken gevolgd door eenmaal per twee weken-toedieningsschema. Dit komt door de grote bijdrage van niet-lineaire doel-gemedieerde klaring aan de totale klaring bij doseringen onder de 5 mg/kg, wat verwaarloosbaar wordt bij hogere doseringen. Na de eenmaal per week toediening van isatuximab 10 mg/kg gedurende vier weken gevolgd door toediening eenmaal per twee weken, was de mediane tijd om steady-state te bereiken 18 weken met een 3,1-voudige accumulatie. In ICARIA-MM, een klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met gerecidiveerd en/of refractair multipel myeloom die behandeld zijn met isatuximab in combinatie met pomalidomide en dexamethason, waren de gemiddelde (variatiecoëfficiënt, CV%) voorspelde maximale plasmaconcentratie C_{max} en AUC bij steady-state respectievelijk 351 $\mu\text{g/ml}$ (36,0%) en 72.600 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ (51,7%). Hoewel de verandering van een toedieningsmethode voor isatuximab-infusie van een volume op basis van gewicht naar een infusie van een vast volume resulteerde in veranderingen van de t_{max} , had de verandering een beperkte invloed op de farmacokinetische blootstelling met vergelijkbare gesimuleerde C_{max} bij steady-state (283 $\mu\text{g/ml}$ vs. 284 $\mu\text{g/ml}$) en C_{dal} bij 4 weken (119 $\mu\text{g/ml}$ vs. 119 $\mu\text{g/ml}$) voor een patiënt met een mediaan gewicht (76 kg). Ook voor patiënten in andere gewichtsgroepen, waren C_{max} en C_{dal} vergelijkbaar. In IKEMA, een klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met gerecidiveerd en/of refractair multipel myeloom die behandeld zijn met isatuximab in combinatie met carfilzomib en dexamethason, waren de gemiddelde (CV%) voorspelde maximale plasmaconcentratie C_{max} en AUC bij steady-state respectievelijk 637 $\mu\text{g/ml}$ (30,9%) en 152.000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (37,8%).

De farmacokinetiek van isatuximab en pomalidomide, of van isatuximab en carfilzomib, werd niet beïnvloed door hun gelijktijdige toediening.

Distributie

Het geschatte totale distributievolume van isatuximab is 8,75 l.

Metabolisme

Gezien de grootte van het eiwit, wordt isatuximab naar verwachting gemetaboliseerd via niet-verzadigbare proteolytische katabolismeprocessen.

Eliminatie

Isatuximab wordt geëlimineerd via twee parallele routes, een niet-lineaire doel-gemedieerde route die overheerst bij lage concentraties, en een niet-specifieke lineaire route die overheerst bij hogere concentraties. In het therapeutische plasmaconcentratiebereik is de lineaire route dominant; deze neemt na verloop van tijd af met 50% tot een steady-statewaarde van 9,55 ml/uur (0,229 l/dag). Dit wordt geassocieerd met een terminale halfwaardetijd van 28 dagen.

Speciale populaties

Leeftijd

De farmacokinetische populatieanalyses van 476 patiënten van 36 tot 85 jaar vertoonden vergelijkbare blootstelling aan isatuximab bij patiënten <75 jaar (n=406) ten opzichte van die bij patiënten ≥ 75 jaar (n=70).

Geslacht

De farmacokinetische populatieanalyse van 207 vrouwelijke (43,5%) en 269 mannelijke (56,5%) patiënten vertoonde geen klinisch relevant effect van het geslacht op de farmacokinetiek van isatuximab.

Ras

De farmacokinetische populatieanalyse van 377 blanke (79%), 25 Aziatische (5%) en 18 zwarte (4%) patiënten evenals 33 patiënten van een ander ras (7%), vertoonde geen klinisch betekenisvol effect van het ras op de farmacokinetiek van isatuximab.

Gewicht

In een farmacokinetische populatieanalyse met gegevens van 476 patiënten nam de klaring van isatuximab toe met toenemend lichaamsgewicht, wat de dosering op basis van lichaamsgewicht ondersteunt.

Leverfunctiestoornis

Er werden geen formele studies met isatuximab uitgevoerd bij patiënten met een afgenomen leverfunctie. Van de 476 patiënten betrokken bij de farmacokinetische populatieanalyses vertoonden 65 patiënten een licht afgenomen leverfunctie [totaal bilirubine >1 tot 1,5 maal de bovengrens van normaal (ULN) of aspartaataminotransferase (ASAT) > ULN] en 1 patiënt een matig afgenomen leverfunctie (totaal bilirubine >1,5 tot 3 keer ULN en eender welke ASAT). Een licht afgenomen leverfunctie had geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van isatuximab. Het effect van een matig (totaal bilirubine >1,5 keer tot 3 keer ULN en eender welke ASAT) en ernstig afgenomen leverfunctie (totaal bilirubine >3 keer ULN en eender welke ASAT) op de farmacokinetiek van isatuximab is onbekend. Aangezien isatuximab een monoklonaal antilichaam is, verwacht men echter niet dat het door de lever wordt gemetaboliseerd, en als zodanig wordt niet verwacht dat variatie in de leverfunctie de eliminatie van isatuximab zou beïnvloeden (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Er werden geen formele studies met isatuximab uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. De farmacokinetische populatieanalyses bij 476 patiënten omvatten 192 patiënten met een licht verminderde nierfunctie ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (estimated glomerular filtration rate, eGFR)} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 163 patiënten met een matig verminderde nierfunctie ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en 12 patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Analyses suggereerden geen klinisch betekenisvol effect van een licht tot ernstig verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van isatuximab in vergelijking met een normale nierfunctie.

Een farmacokinetische analyse bij 22 patiënten met terminaal nierfalen (ESRD, End-Stage Renal Disease), onder wie dialysepatiënten ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), toonde geen klinisch betekenisvolle effecten van ESRD op de farmacokinetiek van isatuximab in vergelijking met een normale, licht of matig verminderde nierfunctie.

Pediatrische patiënten

Isatuximab werd niet onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, hoewel de geselecteerde soort niet farmacologisch responsief is waardoor de relevantie voor mensen niet bekend is. Onderzoeken naar genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit werden niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Histidinehydrochloridemonohydraat
Histidine
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

3 jaar

Na verdunning

De chemische en fysieke stabiliteit tijdens gebruik van SARCLISA-infusieoplossing is aangetoond gedurende 48 uur bij 2°C–8°C, gevolgd door 8 uur (inclusief de infusietijd) op kamertemperatuur (15°C - 25°C). Vanuit een microbiologisch standpunt moet het product direct worden gebruikt. Wordt het niet direct gebruikt, dan zijn de bewaartermijn en de bewaarcondities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zou normaal gesproken niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Er is geen bescherming tegen licht vereist voor bewaren in de infusiezak.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml concentraat met 100 mg isatuximab in een 6 ml type I kleurloze doorzichtige glazen flacon afgesloten met een ETFE (copolymeer van ethyleen en tetrafluorethyleen)-gecoate broombutyl stop. De injectieflacons worden afgesloten met een aluminiumverzegeling met een grijze flip-off-dop. Het vulvolume is zodanig afgesteld om te verzekeren dat hieruit 5 ml kan worden verwijderd (d.w.z. 5,4 ml). Verpakkingsgrootte van één of drie flacons.

25 ml concentraat met 500 mg isatuximab in een 30 ml type I kleurloze doorzichtige glazen flacon afgesloten met een met ETFE (copolymeer van ethyleen en tetrafluorethyleen)-gecoate broombutyl stop. De injectieflacons worden afgesloten met een aluminium verzegeling met een blauwe flip-off-dop. Het vulvolume is zodanig afgesteld om te verzekeren dat hieruit 25 ml kan worden verwijderd (d.w.z. 26 ml). Verpakkingsgrootte van één flacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de intraveneuze toediening

De bereiding van de infusieoplossing moet onder aseptische omstandigheden gebeuren.

- Bereken de benodigde dosis (mg) SARCLISA-concentraat op basis van het gewicht van de patiënt (gemeten voorafgaand aan elke cyclus om de toegediende dosis dienovereenkomstig te laten aanpassen, zie rubriek 4.2). Er kan meer dan één flacon nodig zijn om de vereiste dosis voor de patiënt te verkrijgen.
- Controleer de flacons met SARCLISA-concentraat voorafgaand aan de verdunning via visuele inspectie om er zeker van te zijn dat er geen vreemde deeltjes aanwezig zijn en dat de oplossing niet verkleurd is.
- Schud de flacons niet.

- Verwijder het volume van het verdunningsmiddel overeenkomend met het benodigde volume SARCLISA-concentraat uit een 250 ml-zak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie of glucoseoplossing 5%.
- Trek het juiste volume SARCLISA-concentraat op uit de SARCLISA-flacon en verdun deze in de 250 ml-infusiezak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie of glucoseoplossing 5%.
- De infusiezakken moeten uit polyolefinen (PO), polyethyleen (PE), polypropyleen (PP), polyvinylchloride (PVC) met di-(2-ethylhexyl)-ftalaat (DEHP) of ethylvinylacetaat (EVA) vervaardigd zijn.
- Homogeniseer de verdunde oplossing voorzichtig door de zak om te keren. Niet schudden.

Toediening

- De infusieoplossing moet worden toegediend via intraveneuze infusie met behulp van een intraveneuze infusieset (van PE, PVC met of zonder DEHP, polybutadieen (PBD) of polyurethaan (PU)) met een 0,22 micron in-line filter (polyethersulfon (PES), polysulfon of nylon).
- De infusieoplossing moet worden toegediend gedurende een tijdsperiode die afhankelijk is van de infusiesnelheid (zie rubriek 4.2).
- Er is geen bescherming tegen licht vereist voor de bereide infusiezak in een standaard kunstmatig verlichte omgeving.
- Het infuus met SARCLISA-oplossing niet gelijktijdig toedienen met andere middelen in dezelfde intraveneuze lijn.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1435/001
EU/1/20/1435/002
EU/1/20/1435/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 mei 2020.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Sanofi Chimie,
9, quai Jules Guesde, BP35,
94403 Vitry-sur-Seine cedex, Frankrijk

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive Portsmouth, NH 03801
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst Brueningstrasse 50
65926 Frankfurt am Main
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het gebruik van SARCLISA® in elke lidstaat moet de vergunninghouder een akkoord bereiken met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en het formaat van het educatieve programma, waaronder communicatiemedia, distributiemodaliteiten, en alle andere aspecten van het programma.

Het doel van het educatieve programma is:

- kennis vergroten over het risico op interferentie voor bloedtypering (klein antigeen) (positieve indirecte Coombs-test) en de mogelijke negatieve klinische gevolgen voor de patiënt;
- richtlijnen geven over hoe dit aangepakt kan worden; en
- bevordering van de communicatie tussen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten en snelle verdeling van betrouwbare informatie.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting SARCLISA® zullen voorschrijven/uitreiken en alle bloedbanken/transfusiecentra in elke lidstaat waar SARCLISA® in de handel verkrijgbaar is, het volgende educatieve pakket krijgen voor verspreiding onder professionele organen:

- Educatief materiaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en bloedbanken
- Patiëntenkaart (voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die SARCLISA voorschrijven/uitreiken)

1. **EDUCATIEF MATERIAAL VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG EN BLOEDBANKEN**

Het educatieve materiaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en voor de bloedbank omvat de volgende elementen:

- De Samenvatting van de productkenmerken (SmPC)
- De brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en de bloedbank
- Patiëntenkaart

1.1 **De brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en de bloedbank**

De brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en de bloedbank zal de volgende essentiële informatie bevatten:

Relevante informatie betreffende het veiligheidsbezwaar “Interferentie voor bloedtypering (klein antigeen) (positieve indirecte Coombs-test)”:

- Aan rode bloedcellen (RBC's) gebonden isatuximab kan de detectie maskeren van antilichamen tegen kleine antigenen in het serum van de patiënt
- De bepaling van de ABO- en Rh-bloedgroep van een patiënt wordt niet beïnvloed

Details betreffende het minimaliseren van het in ‘Extra risicobeperkende maatregelen’ genoemde veiligheidsbezwaar door middel van gepaste maatregelen:

- Voorafgaand aan initiatie van de behandeling met isatuximab moet van alle patiënten de bloedgroep worden bepaald en moeten zij worden gescreend. Fenotypering kan worden overwogen voorafgaand aan de behandeling met isatuximab overeenkomstig de plaatselijke praktijk.
- Op dit moment is er geen beschikbare informatie betreffende de duur van de interferentie met de indirecte Coombs-test na de laatste infusie met isatuximab. Op basis van de halfwaardetijd van isatuximab kan een isatuximab-gemedieerde positieve indirecte Coombs-test aanhouden gedurende minstens 6 maanden na de laatste infusie met isatuximab; de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg dient derhalve de patiënt te adviseren de patiëntenkaart bij zich te dragen tot minstens 6 maanden na het einde van de behandeling.
- De methoden om interferentie te verminderen zijn onder andere het behandelen van reagens-RBC's met dithiothreitol (DTT) om binding van isatuximab te verstoren of andere plaatselijk goedgekeurde methoden. Aangezien het Kell-bloedgroepsysteem ook gevoelig is voor behandeling met DTT zouden Kell-negatieve eenheden moeten worden toegediend na het uitsluiten of identificeren van alloantilichamen met behulp van DTT-behandelde RBC's.
- In het geval urgente noodzaak voor transfusie optreedt, kunnen ABO/Rh-compatibele RBC-eenheden zonder kruisproef worden toegediend volgens de plaatselijke praktijk van de bloedbank.
- In het geval van een geplande transfusie dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg de bloedbank op de hoogte te stellen van het risico op interferentie met de indirecte antiglobulinetests.
- Benadruk de noodzaak om de SmPC te raadplegen.
- Instrueer de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg over de noodzaak om de patiëntenkaart te verstrekken aan de patiënten en hen te adviseren de bijsluiter te lezen.

1.2 Patiëntenkaart

De patiëntenkaart zal de volgende beknopte informatie bevatten over het risico betreffende “Interferentie voor bloedtypering (klein antigeen) (positieve indirecte Coombs-test)” voor zowel patiënten als beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die door de patiënt worden bezocht:

- Een waarschuwing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt op enig moment behandelen, waaronder tijdens noodgevallen, dat de patiënt SARCLISA (isatuximab) gebruikt en dat deze behandeling wordt geassocieerd met het belangrijke geïdentificeerde risico op interferentie voor bloedtypering (klein antigeen) (positieve indirecte Coombs-test), die kan aanhouden gedurende minstens 6 maanden na de laatste infusie met isatuximab.
- Een duidelijke referentie dat de patiënt moet doorgaan deze kaart bij zich te dragen tot minstens 6 maanden na het einde van de behandeling.
- Contactgegevens van de voorschrijver en de patiënt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SARCLISA 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
isatuximab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 100 mg isatuximab in 5 ml concentraat.
Elke flacon bevat 500 mg isatuximab in 25 ml concentraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 80, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 flacon, 100 mg/5 ml
3 flacons, 100 mg/5 ml
1 flacon, 500 mg/25 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1435/001
EU/1/20/1435/002
EU/1/20/1435/003

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

SARCLISA 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
isatuximab
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Sarclisa 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie isatuximab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sarclisa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sarclisa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Sarclisa?

Sarclisa is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof isatuximab bevat. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die “monoklonale antilichamen” worden genoemd.

Monoklonale antilichamen, zoals Sarclisa, zijn eiwitten die zijn ontworpen een bepaalde stof te herkennen en zich daaraan te binden. In het geval van Sarclisa is die stof een stof genaamd CD38, die wordt gevonden op cellen van multipel myeloom, een soort kanker van het beenmerg. Door zich te binden aan de cellen van multipel myeloom helpt het geneesmiddel de natuurlijke afweer van het lichaam (het immuunsysteem) de kankercellen te herkennen en te vernietigen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Sarclisa wordt gebruikt om “multipel myeloom” te behandelen bij patiënten die eerder behandelingen voor multipel myeloom hebben gehad.

Het wordt samen met twee andere combinaties van geneesmiddelen gebruikt:

- pomalidomide en dexamethason, of
- carfilzomib en dexamethason.

Als u vragen heeft over hoe Sarclisa werkt of over uw behandeling met Sarclisa, raadpleeg dan uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt en volg alle instructies zorgvuldig op.

Infusiegerelateerde reacties

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u tekenen van infusiegerelateerde reacties krijgt tijdens of na de infusie met Sarclisa – zie rubriek 4 voor de lijst met tekenen van “infusiegerelateerde reacties”.

- Voordat u de infusie met Sarclisa ontvangt, kunt u andere geneesmiddelen krijgen om het risico op infusiegerelateerde reacties te verminderen (zie rubriek 3).
- Infusiereacties kunnen zich voordoen tijdens of na de infusie met Sarclisa en kunnen ernstig zijn. Deze reacties zijn omkeerbaar. Het ziekenhuispersoneel zal u tijdens de behandeling nauwgezet controleren.

Als u een infusiegerelateerde reactie krijgt, kan uw arts of verpleegkundige u extra geneesmiddelen geven om uw verschijnselen te behandelen en complicaties te voorkomen. Het kan ook zijn dat zij uw infusie met Sarclisa tijdelijk stopzetten, vertragen of volledig stopzetten.

Koorts en een laag aantal witte bloedcellen

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u koorts krijgt, want dit kan een teken zijn van infectie. Sarclisa kan leiden tot verlaging van het aantal witte bloedcellen, die belangrijk zijn voor uw weerstand tegen infecties.

Uw arts of verpleegkundige zal uw aantal bloedcellen controleren tijdens een behandeling met Sarclisa. Uw arts kan u een antibioticum of een antiviraal geneesmiddel voorschrijven (bijvoorbeeld voor herpes zoster [gordelroos]) om een infectie te helpen voorkomen of een geneesmiddel om uw aantal witte bloedcellen te helpen verhogen tijdens een behandeling met Sarclisa.

Hartproblemen

Als u hartproblemen heeft, overleg dan met uw arts of verpleegkundige voordat u Sarclisa gebruikt in combinatie met carfilzomib en dexamethason, of als u ooit een geneesmiddel voor uw hart heeft gebruikt. Neem direct contact op met uw arts of verpleegkundige als u moeite heeft met ademen, moet hoesten, of als uw benen opgezwollen raken.

Risico op nieuwe gevallen van kanker

Bij patiënten die met Sarclisa werden behandeld in combinatie met pomalidomide en dexamethason of met carfilzomib en dexamethason, zijn nieuwe gevallen van kanker opgetreden. Tijdens de behandeling wordt u door de arts of verpleegkundige gecontroleerd op het optreden van nieuwe gevallen van kanker.

Tumorlyssyndroom

Een snelle afbraak van kankercellen (tumorlyssyndroom) kan optreden. De klachten die daarbij horen, kunnen zijn: onregelmatige hartslag, toevallen (stuipen), verwarring, spierkrampen of een verminderde urineproductie. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van deze klachten krijgt.

Bloedtransfusie

Als u een bloedtransfusie nodig heeft, krijgt u eerst een bloedonderzoek om uw bloedtype te bepalen.

Vertel de persoon die het bloedonderzoek doet dat u Sarclisa gebruikt. Dit kan namelijk de resultaten van dit bloedonderzoek beïnvloeden tot minstens 6 maanden na uw laatste dosis Sarclisa.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Sarclisa wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar. Dit komt omdat dit geneesmiddel niet is getest in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Sarclisa nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en voor kruidenmiddelen.

Laat het, voordat u Sarclisa gebruikt, aan de arts of verpleegkundige weten als u ooit geneesmiddelen voor uw hart heeft gebruikt.

Sarclisa wordt samen met twee andere combinaties van geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van multipel myeloom:

- pomalidomide en dexamethason, of
- carfilzomib en dexamethason.

Zie de betreffende bijsluiters voor meer informatie over de andere geneesmiddelen die met Sarclisa worden gebruikt.

Zwangerschap

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het gebruik van Sarclisa wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Bent u zwanger of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Voor informatie over zwangerschap en andere geneesmiddelen die u samen met Sarclisa gebruikt, lees ook de bijsluiters van deze andere geneesmiddelen.

Borstvoeding

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- Dit is omdat Sarclisa in de moedermelk terecht kan komen. Het is niet bekend welke gevolgen dit op de baby kan hebben.
- U en uw arts zullen beslissen of het voordeel van borstvoeding groter is dan het risico voor uw baby.

Anticonceptie

Vrouwen die Sarclisa gebruiken en zwanger kunnen worden, moeten een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken. Praat met uw arts over de anticonceptiemethode die u dient te gebruiken tijdens deze periode. Gebruik anticonceptie tijdens de behandeling en gedurende 5 maanden na de laatste behandeling met Sarclisa.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Sarclisa effect heeft op uw rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Sarclisa wordt echter gebruikt samen met andere geneesmiddelen die van invloed kunnen zijn op uw rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Lees de bijsluiters van de andere geneesmiddelen die u samen met Sarclisa gebruikt.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Hoeveel Sarclisa krijgt u toegediend?

De hoeveelheid Sarclisa die u krijgt toegediend is afhankelijk van uw lichaamsgewicht. De aanbevolen dosering is 10 mg Sarclisa per kilogram lichaamsgewicht.

Hoe wordt Sarclisa toegediend?

Uw arts of verpleegkundige zal Sarclisa bij u toedienen als druppelinfuus in een ader (intraveneuze infusie).

Hoe vaak wordt Sarclisa toegediend?

Sarclisa wordt toegediend in behandelingscycli van 28 dagen (4 weken). Het wordt samen met twee andere geneesmiddelen gegeven, met pomalidomide en dexamethason of met carfilzomib en dexamethason.

- In cyclus 1: Sarclisa wordt eenmaal per week toegediend op dag 1, 8, 15 en 22
- In cyclus 2 en daarna: Sarclisa wordt elke 2 weken toegediend – op dag 1 en 15

Uw arts zal u blijven behandelen met Sarclisa zolang u er baat bij heeft en de mogelijke bijwerkingen kunt verdragen.

Geneesmiddelen die worden gegeven vóór behandeling met Sarclisa

U krijgt de volgende geneesmiddelen vóór het infuus met Sarclisa. Dit is om het risico op infusiegerelateerde reacties te verminderen:

- geneesmiddelen om allergische reacties te verminderen (antihistamine)
- geneesmiddelen om ontsteking te verminderen (corticosteroiden)
- geneesmiddelen om pijn en koorts te verminderen

Heeft u een dosis van dit middel gemist?

Het is heel belangrijk dat u al uw afspraken nakomt om er zeker van te zijn dat u uw behandeling op het juiste moment krijgt, zodat het goed kan werken. Als u een afspraak mist, bel dan zo snel mogelijk uw arts of verpleegkundige om de afspraak opnieuw in te plannen.

Uw arts of verpleegkundige zal beslissen hoe uw behandeling moet worden voortgezet.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Sarclisa wordt toegediend door uw arts of verpleegkundige. Als u per ongeluk te veel krijgt toegediend (een overdosis), zal uw arts uw bijwerkingen behandelen en controleren.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met uw behandeling met Sarclisa tenzij u dat met uw arts heeft besproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Uw arts zal de bijwerkingen van Sarclisa met u bespreken en zal de mogelijke risico's en voordelen van uw behandeling met Sarclisa uitleggen.

Het ziekenhuispersoneel zal uw toestand tijdens de behandeling nauwgezet controleren. Vertel het onmiddellijk aan hen als u een van de onderstaande reacties opmerkt.

Infusiegerelateerde reacties – Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers):
Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u zich niet goed voelt tijdens of na de infusie met Sarclisa.

Ernstige tekenen van infusiegerelateerde reacties zijn:

- hoge bloeddruk (hypertensie)
- kortademigheid
- ernstige allergische reactie (anafylactische reactie bij 1 op de 100 mensen) met ademhalingsproblemen en zwelling van gezicht, mond, keel, lippen of tong

De vaakst voorkomende tekenen van infusiegerelateerde reacties zijn:

- kortademigheid

- hoesten
- koude rillingen
- misselijkheid

U kunt ook andere bijwerkingen krijgen tijdens de infusie. Uw arts of verpleegkundige kan beslissen om de infusie met Sarclisa tijdelijk stop te zetten, te vertragen of volledig stop te zetten. Ze kunnen u ook extra geneesmiddelen geven om uw verschijnselen te behandelen en complicaties te voorkomen.

Laat het de arts of verpleegkundige direct weten als u zich niet goed voelt tijdens of na het infuus met Sarclisa.

Andere bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de onderstaande bijwerkingen ervaart:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers):

- lager aantal rode bloedcellen (anemie)
- lager aantal bepaalde witte bloedcellen (neutrofielen of lymfocyten) die belangrijk zijn bij het bestrijden van infecties
- lager aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) – vertel het uw arts of verpleegkundige als u een ongebruikelijke blauwe plek of bloeding krijgt
- infectie van de longen (pneumonie)
- infectie van de luchtwegen (zoals neus, bijholtes of keel)
- diarree
- bronchitis
- kortademigheid
- misselijkheid
- koorts met een ernstige daling in sommige witte bloedcellen (febriele neutropenie) (zie rubriek 2 voor meer details)
- braken
- hoge bloeddruk (hypertensie)
- hoesten
- vermoeidheid

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- hartproblemen, die zich uiten in moeite met ademen, hoesten of opgezwollen benen bij de toediening van Sarclisa in combinatie met carfilzomib en dexamethason
- verminderde eetlust
- gewichtsverlies
- onregelmatige hartslag (atriale fibrillatie)
- herpes zoster (gordelroos)

Als een van de bovenstaande bijwerkingen op u van toepassing is, of als u twijfelt, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Sarclisa wordt bewaard in het ziekenhuis of in de kliniek.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de flacon na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal geneesmiddelen die niet meer gebruikt worden, op de juiste manier afvoeren. Zo worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is isatuximab.
- Eén ml concentraat bevat 20 mg isatuximab.
- Elke flacon concentraat bevat 100 mg isatuximab in 5 ml concentraat of 500 mg isatuximab in 25 ml concentraat.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn sucrose, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet Sarcalisa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Sarcalisa is een concentraat voor oplossing voor infusie. Het is een kleurloze tot lichtgele vloeistof, in wezen vrij van zichtbare deeltjes. Sarcalisa wordt geleverd in een kartonnen verpakking met 1 of 3 glazen flacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

Fabrikant

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst Brueningstrasse 50
65926 Frankfurt am Main
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Malta

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

SARCLISA-flacons zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. De infusieoplossing moet onder aseptische omstandigheden worden bereid en worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in een omgeving waar reanimatievoorzieningen beschikbaar zijn.

Bereiding en toediening van SARCLISA

- Bereken de benodigde dosis (mg) SARCLISA-concentraat en bepaal het aantal flacons dat nodig is voor de dosis van 10 mg/kg, op basis van het gewicht van de patiënt. Er kan meer dan één flacon nodig zijn.
- Controleer visueel het SARCLISA-concentraat vóór verdunning om er zeker van te zijn dat het geen deeltjes bevat en niet verkleurd is.
- Verwijder het volume van het verdunningsmiddel overeenkomend met het benodigde volume SARCLISA-concentraat uit een 250 ml-zak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie of glucoseoplossing 5%.
- Neem het juiste volume SARCLISA-concentraat uit de SARCLISA-flacon en verdun het in de 250 ml-infuuszak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of glucoseoplossing 5%.
- De infuuszakken moeten vervaardigd zijn van polyolefinen (PO), polyethyleen (PE), polypropyleen (PP), polyvinylchloride (PVC) met di-(2-ethylhexyl)-ftalaat (DEHP) of ethylvinylacetaat (EVA).
- Draai de zak voorzichtig om, om de verdunde oplossing te homogeniseren. Niet schudden.
- Dien de infusieoplossing intraveneus toe met behulp van een intraveneuze infusieset (van PE, PVC met of zonder DEHP, polybutadieen (PBD) of polyurethaan (PU)) met een 0,22 micron in-line filter (polyethersulfon (PES), polysulfon of nylon).
- Dien de infusieoplossing toe gedurende een tijdsperiode die afhangt van de infusiesnelheid (zie EU-Samenvatting van de Productkenmerken rubriek 4.2).
- Gebruik de bereide SARCLISA-infusieoplossing onmiddellijk. Wordt het niet direct gebruikt, dan zijn de bewaartermijn en de bewaarcondities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zou normaal gesproken niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.
- Er is geen bescherming tegen licht vereist voor de bereide infuuszak in een standaard kunstmatig verlichte omgeving.
- De SARCLISA-oplossing niet gelijktijdig toedienen in dezelfde intraveneuze lijn met andere middelen.

Gooi alle ongebruikte delen van de oplossing weg. Alle materialen die zijn gebruikt voor verdunning en toediening moeten worden vernietigd volgens standaardprocedures.