

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg izatuksimaba.

Ena viala vsebuje 100 mg izatuksimaba v 5 ml koncentrata (100 mg/5 ml).

Ena viala vsebuje 500 mg izatuksimaba v 25 ml koncentrata (500 mg/25 ml).

Izatuksimab je imunoglobulinsko G1 (IgG1) monoklonsko protitelo, pridobljeno iz celične linije sesalcev (jajčnik kitajskega hrčka, CHO).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Brezbarvna do rahlo rumena raztopina, praktično brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo SARCLISA je indicirano:

- v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivnim ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli vsaj dve predhodni zdravljenji, vključno z lenalidomidom in zaviralcem proteasomov in jim je bolezen med zadnjim zdravljenjem dokazano napredovala.

- v kombinaciji s karfilzomibom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmacitomom, ki so prejeli vsaj eno predhodno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo SARCLISA mora aplicirati zdravstveni delavec v okolju, v katerem je na voljo vse potrebno za oživljanje.

Premedikacija

Pred infundiranjem zdravila SARCLISA je treba za zmanjšanje tveganja in izrazitosti infuzijske reakcije uporabiti premedikacijo z naslednjimi zdravili:

- Deksametazon 40 mg peroralno ali intravensko (ali 20 mg peroralno ali intravensko za bolnike starejše ≥ 75 let): če je uporabljeno v kombinaciji z izatuksimabom in pomalidomidom, Deksametazon 20 mg (intravensko na dan infundiranja izatuksimaba in/ali karfilzomiba ter peroralno druge dni): če je uporabljeno v kombinaciji z izatuksimabom in karfilzomibom.
- Paracetamol od 650 mg do 1000 mg peroralno (ali enakovredno zdravilo).

- Difenhidramin od 25 do 50 mg intravensko ali peroralno (ali enakovredno zdravilo [npr. cetirizin, prometazin, deksklorfeniramin]). Vsaj za prva 4 infundiranja je prednostna pot uporabe intravenska aplikacija.

Zgoraj priporočeni odmerek deksametazona (peroralno ali intravensko) ustreza celotnemu odmerku, ki ga je treba uporabiti le enkrat pred infundiranjem, kot del premedikacije in za osnovo zdravljenja, pred infundiranjem izatuksimaba in pomalidomida in pred infundiranjem izatuksimaba in karfilzomiba.

Priporočena zdravila za premedikacijo je treba dati 15 do 60 minut pred začetkom infundiranja zdravila SARCLISA. Pri bolnikih, pri katerih pri prvih štirih odmerkih zdravila SARCLISA ne pride do infuzijske reakcije, je morda treba ponovno preučiti potrebo po nadaljnji premedikaciji.

Ukrepanje pri nevtropeniji

Za zmanjšanje tveganja nevtropenije pride v poštev uporaba rastnih faktorjev granulocitnih kolonij (npr. G-CSF). V primeru pojava nevtropenije 4. stopnje, je treba uporabo zdravila SARCLISA odložiti, dokler se število nevtrofilcev ne poveča vsaj na $1,0 \times 10^9/l$ (glejte poglavje 4.4).

Preprečevanje okužb

Med zdravljenjem pride v poštev protibakterijska in protivirusna profilaksa (na primer profilaksa herpesa zostra) (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila SARCLISA je 10 mg/kg telesne mase, ki se daje v obliki intravenske infuzije v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom (Iza-Pd) ali v kombinaciji s karfilzomibom in deksametazonom (Iza-Kd) po sledečem časovnem razporedu, prikazanem v preglednici 1:

Preglednica 1: Časovni razpored odmerjanja zdravila SARCLISA v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom ali v kombinaciji s karfilzomibom in deksametazonom

Cikli	Časovni razpored odmerjanja
1. cikel	1., 8., 15. in 22. dan (tedensko)
2. in poznejši cikli	1. in 15. dan (vsake 2 tedna)

Vsak cikel zdravljenja obsega 28 dni. Zdravljenje se ponavlja do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Za druga zdravila, uporabljena z zdravilom SARCLISA, glejte poglavje 5.1 in njihove veljavne povzetke glavnih značilnosti zdravila.

Skrbno je treba upoštevati časovni razpored uporabe. Če je načrtovani odmerek zdravila SARCLISA izpuščen, ga dajte, čim je mogoče, časovni razpored odmerjanja pa ustrezno prilagodite in ohranite terapevtski interval zdravljenja.

Prilagoditve odmerka

Zmanjšanje odmerka zdravila SARCLISA ni priporočljivo.

Če se pri bolnikih pojavijo infuzijske reakcije, je treba prilagoditi uporabo (glejte "Način uporabe" spodaj).

Za druga zdravila, aplicirana skupaj z zdravilom SARCLISA, glejte njihove veljavne povzetke glavnih značilnosti zdravil.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize, starejšim bolnikom, odmerka ni treba prilagajati.

Bolniki z okvaro ledvic

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize in kliničnih podatkov pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic, vključno s končno odpovedjo ledvic, odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov za bolnike z zmerno in hudo okvaro jeter je malo (glejte poglavje 5.2), vendar ni dokazov, da bi bilo treba tem bolnikom odmerka prilagoditi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila SARCLISA pri otrocih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo SARCLISA je namenjeno za intravensko uporabo. Za navodila o razredčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Hitrost infundiranja

Po razredčenju je treba infuzijo zdravila SARCLISA dati intravensko in s hitrostjo, prikazano v spodnji preglednici 2, (glejte poglavje 5.1). Stopenjsko povečevanje hitrosti infundiranja pride v poštev le, če ni infuzijskih reakcij (glejte poglavje 4.8).

Preglednica 2: Hitrosti infundiranja zdravila SARCLISA

	Količina razredčenja	Začetna hitrost	Odsotnost infuzijske reakcije	Povečanje hitrosti	Največja hitrost
Prvo infundiranje	250 ml	25 ml/uro	60 minut	25 ml/uro na vsakih 30 minut	150 ml/uro
Drugo infundiranje	250 ml	50 ml/uro	30 minut	50 ml/uro na vsakih 30 minut, nato povečevanje za 100 ml/uro	200 ml/uro
Nadaljnja infundiranja	250 ml	200 ml/uro	—	—	200 ml/uro

Če je imel bolnik infuzijsko reakcijo, je treba dajanje zdravila prilagoditi, (glejte poglavje 4.4).

- Pri bolnikih, ki potrebujejo intervencijo (infuzijske reakcije 2. stopnje, zmerne), je treba razmisliti o prehodnem prenehanju infundiranja; dodatno je mogoče uporabiti simptomatsko zdravljenje. Po izboljšanju simptomov na ≤ 1. stopnjo (blaga) je mogoče infundiranje zdravila SARCLISA znova pričeti s polovično začetno hitrostjo infundiranja, pod natančnim nadzorom in s podporno oskrbo, kot je potrebno. Če se simptomi po 30 minutah ne ponovijo, je mogoče hitrost infundiranja povečati na začetno hitrost in jo nato postopoma povečevati, kot prikazuje preglednica 2.
- Če simptomi po prekinitvi infundiranja zdravila SARCLISA ne minejo hitro ali se ne izboljšajo na ≤ 1. stopnjo, če vztrajajo ali se poslabšajo kljub uporabi ustreznih zdravil, ali če zahtevajo sprejem v bolnišnico ali so življenjsko nevarni, je treba trajno prenehati uporabljati zdravilo SARCLISA in po potrebi uporabiti dodatno podporno zdravljenje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in serijsko številko uporabljenega zdravila.

Infuzijske reakcije

Infuzijske reakcije, ki so bile večinoma blage ali zmerne, so v študiji ICARIA-MM opažali pri 38,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom SARCLISA in v študiji IKEMA pri 45,8 % bolnikov, zdravljenih z Iza-Kd (glejte poglavje 4.8). Vse infuzijske reakcije v študiji ICARIA-MM so se začele med prvim infundiranjem zdravila SARCLISA in so v 98 % infundiranj minile še isti dan. Med najpogostejšimi simptomi infuzijske reakcije so bili dispneja, kašelj, mrzlica in navzea. Med najpogostejšimi hudimi znaki in simptomi so bili hipertenzija, dispneja in bronhospazem. V študiji IKEMA se je 99,2 % vseh infuzijskih reakcij pojavilo na dan infundiranja. Pri bolnikih, ki so prejeli Iza-Kd, se je infuzijska reakcija pri tistih, ki se jim je pojavila, pri 94,4 % pojavila v prvem ciklusu zdravljenja. Vse infuzijske reakcije so minile. Med najpogostejšimi simptomi infuzijske reakcije so bili kašelj, dispneja, zamašenost nosu, bruhanje in navzea. Med najpogostejšimi hudimi znaki in simptomi sta bili hipertenzija in dispneja (glejte poglavje 4.8).

Med uporabo zdravila SARCLISA pa so opazili tudi resne infuzijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami.

Za zmanjšanje tveganja ter izrazitosti infuzijske reakcije, morajo bolniki pred infundiranjem zdravila SARCLISA prejeti premedikacijo s paracetamolom, difenhidraminom ali enakovrednim zdravilom; deksametazon se uporablja tako za premedikacijo kot za zdravljenje plazmocitoma (glejte poglavje 4.2). Med celotnim infundiranjem zdravila SARCLISA je treba pogosto kontrolirati vitalne znake. Po potrebi infundiranje zdravila SARCLISA prekinite in uporabite ustrezne medicinske in podporne ukrepe (glejte poglavje 4.2). Če se simptomi po prekinitvi infundiranja zdravila SARCLISA ne izboljšajo na ≤ 1 . stopnjo, če vztrajajo ali se poslabšajo kljub uporabi ustreznih zdravil, zahtevajo sprejem v bolnišnico ali so življenjsko nevarni, zdravilo SARCLISA trajno prenehajte uporabljati in začnite z ustreznim zdravljenjem.

Nevtropenija

Pri bolnikih, zdravljenih z Iza-Pd, se je nevtropenija kot laboratorijska nepravilnost pojavila pri 96,1 % bolnikov in kot neželen učinek ⁽¹⁾ pri 46,7 % bolnikov; o nevtropeniji 3. do 4. stopnje so kot o laboratorijski nepravilnosti poročali pri 84,9 % bolnikov in kot o neželenem učinku pri 45,4 % bolnikov. Nevtropenične zaplete so opazili pri 30,3 % bolnikov, vključno z 11,8 % febrilne nevtropenije in 25,0 % nevtropeničnih okužb. Pri bolnikih, zdravljenih z Iza-Kd, se je nevtropenija kot laboratorijska nepravilnost pojavila pri 54,8 % bolnikov in kot neželen učinek ⁽¹⁾ pri 4,5 % bolnikov; o nevtropeniji 3. do 4. stopnje so kot o laboratorijski nepravilnosti poročali pri 19,2 % bolnikov (17,5 % 3. stopnje in 1,7 % 4. stopnje) in kot o neželenem učinku pri 4,0 % bolnikov. Nevtropenične zaplete so opazili pri 2,8 % bolnikov, vključno z 1,1 % febrilne nevtropenije in 1,7 % nevtropeničnih okužb (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem je treba redno nadzirati celotno krvno sliko. Bolnike z nevtropenijo je treba nadzirati glede znakov okužbe. Zmanjšanje odmerka zdravila SARCLISA ni priporočljivo. Za zmanjšanje tveganja za nevtropenijo je treba razmisliti o odložitvi odmerkov zdravila SARCLISA in o uporabi stimulirajočih faktorjev granulocitnih kolonij (npr. G-CSF) (glejte poglavje 4.2).

(1) Hematološke laboratorijske vrednosti so bile kot neželeni učinki zabeležene le v primeru, da so povzročile prenehanje zdravljenja in/ali prilagoditev odmerka in/ali so izpolnjevale merilo resnosti.

Okužbe

Med uporabo zdravila SARCLISA so zabeležili večjo pojavnost okužb, tudi okužb ≥ 3 . stopnje, v glavnem pljučnice, okužb zgornjih dihal in bronhitisa (glejte poglavje 4.8). Bolnike, ki prejemajo zdravilo SARCLISA, je treba natančno nadzirati glede znakov okužb in uvesti ustrezno standardno

zdravljenje. Med zdravljenjem pride v poštev protibakterijska in protivirusna profilaksa (na primer profilaksa herpesa zostra) (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Drugi primarni malignomi

V študiji ICARIA-MM so po medianem času spremljanja 52,44 meseca poročali o drugih primarnih malignomih pri 10 bolnikih (6,6 %), zdravljenih z Iza-Pd, in pri 3 bolnikih (2 %), zdravljenih s Pd. Drugi primarni malignomi so bili: rak kože pri 6 bolnikih, zdravljenih z Iza-Pd, in pri 3 bolnikih, zdravljenih s Pd, solidni tumorji razen raka kože pri 3 bolnikih, zdravljenih z Iza-Pd (en bolnik je imel tudi raka kože), in hematološki malignom (mielodisplastični sindrom) pri 1 bolniku, zdravljenem z Iza-Pd (glejte poglavje 4.8). Bolniki so po resekciji novega malignoma nadaljevali zdravljenje, razen dveh bolnikov, zdravljenih z Iza-Pd. Pri enem bolniku se je pojavil metastatski melanom, pri drugem pa mielodisplastični sindrom. Celotna korist Iza-Pd ostaja ugodna (glejte poglavje 5.1). V potekajoči študiji IKEMA so po medianem času spremljanja 20,73 meseca poročali o drugih primarnih malignomih pri 13 bolnikih (7,3 %), zdravljenih z Iza-Kd, in pri 6 bolnikih (4,9 %), zdravljenih s Kd. DPM so bili kožni raki pri 9 bolnikih (5,1 %), zdravljenih z Iza-Kd, in pri 3 bolnikih (2,5 %), zdravljenih s Kd, solidni tumorji, ki niso kožni rak, pa pri 5 bolnikih (2,8 %), zdravljenih z Iza-Kd, in pri 4 bolnikih (3,3 %), zdravljenih s Kd. En bolnik (0,6 %) v skupini z Iza-Kd in en bolnik (0,8 %) v skupini s Kd sta imela tako kožnega raka kot solidni tumor, ki ni bil kožni rak (glejte poglavje 4.8). Bolniki s kožnim rakom so po resekciji kožnega raka nadaljevali zdravljenje. Solidni tumorji, ki niso bili kožni rak, so bili diagnosticirani v 3 mesecih po začetku zdravljenja pri 3 bolnikih (1,7 %), zdravljenih z Iza-Kd, in pri 2 bolnikih (1,6 %), zdravljenih s Kd. Celokupna pojavnost DPM med bolniki, izpostavljenimi zdravilu SARCLISA, je 4,1 %. Zdravniki naj skladno z IMWG smernicami pozorno spremljajo bolnike glede pojavnosti DPM pred zdravljenjem in po njem in ustrezno začno z zdravljenjem.

Sindrom tumorske lize

Pri bolnikih, ki so prejeli izatuksimab, so poročali o primerih sindroma tumorske lize. Bolnike je treba skrbno nadzorovati in uporabiti ustrezne previdnostne ukrepe.

Moteči vpliv na serološko testiranje (indirektni antiglobulinski test)

Izatuksimab se veže na CD38 na eritrocitih in lahko povzroči lažno pozitiven rezultat indirektnega antiglobulinskega testa (indirektni Coombsov test). Moteči vpliv na indirektni Coombsov test lahko traja vsaj še 6 mesecev po zadnji infuziji zdravila SARCLISA. Da bi se izognili možnim težavam pri transfuziji eritrocitov, je treba pri bolnikih, ki bodo zdravljeni z zdravilom SARCLISA, pred prvim infundiranjem zdravila opraviti tipizacijo krvi in presejanje. Pred uvedbo zdravila SARCLISA pride v poštev fenotipizacija, skladno z lokalno prakso. Če se je zdravljenje z zdravilom SARCLISA že začelo, je treba obvestiti krvno banko. Bolnike je treba nadzirati zaradi teoretičnega tveganja za hemolizo. Če je potrebna nujna transfuzija, je mogoče uporabiti ne navzkrižno usklajene ABO/Rh-kompatibilne eritrocite v skladu s prakso lokalne krvne banke (glejte poglavje 4.5).

Moteči vpliv na določanje popolnega odziva

Izatuksimab je IgG kapa (K) monoklonsko protitelo, ki ga je mogoče odkriti tako z elektroforezo serumskih beljakovin kot z imunofiksacijskim preizkusom, ki se uporablja za klinično kontrolo endogene beljakovine M (glejte poglavje 4.5). Ta moteči vpliv lahko poslabša točnost določanja celotnega odziva pri nekaterih bolnikih z mielomsko beljakovino IgG kapa (K). Za moteči vpliv so testirali 22 bolnikov na Iza-Pd, ki so izpolnili merila zelo dobrega delnega odziva (VGPR) z zgolj rezidualno imunofiksacijsko pozitivnostjo. Vzorce seruma teh bolnikov so testirali z masno spektrometrijo za ločitev signala izatuksimaba od signala mielomske beljakovine M. Kot je ocenil neodvisni odbor za odziv (IRC-Independent Response Committe), v skupini z Iza-Kd med 27 bolniki z ugotovljeno možno interferenco in testiranih z masno spektrometrijo na ravni občutljivosti imunofiksacijskega testa (25 mg/dl) 15 bolnikov z odzivom, ki ni bil popoln odziv (ne-CR), ni kazalo zaznavne rezidualne mielomske beljakovine M. Med temi 15 bolniki je 11 bolnikov imelo v kostnem mozgu < 5 % plazmatk. To kaže, da bi 11 dodatnih bolnikov od 179 bolnikov z Iza-Kd (6,1 %) lahko imelo kot najboljši odziv CR, kar pomeni potencialni delež CR 45,8 % (glejte poglavje 4.5).

Starejši

Podatkov za starejšo populacijo starejših ≥ 85 let je malo (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Izatuksimab ne vpliva na farmakokinetiko pomalidomida ali karfilzomiba in obratno.

Moteči vpliv na serološko testiranje

Beljakovina CD38 je izražena na površini eritrocitov. Izatuksimab je protitelo proti CD38, ki lahko pri prejemnikih izatuksimaba moti serološke teste v krvni banki in povzroči lažno pozitivne reakcije indirektnih antiglobulinskih testov (indirektni Coombsov test), testov za odkrivanje protiteles (presejanje), panelov za identifikacijo protiteles in navzkrižne uskladitve antihumanega globulina (AHG) (glejte poglavje 4.4). Med metodami za ublažitev motečega vpliva so obdelava reagenčnih eritrocitov z ditiotreitolum (DTT) za prekinitvev vezave izatuksimaba ali druge lokalno odobrene metode. Ker je tudi sistem krvnih skupin Kell občutljiv na obdelavo z DTT, je treba po izključitvi ali identifikaciji alopoteles z uporabo eritrocitov, obdelanih z DTT, oskrbeti Kell-negativne enote.

Moteči vpliv na elektroforezo serumskih beljakovin in imunofiksacijskih testov

Izatuksimab je mogoče odkriti z elektroforezo serumskih beljakovin in z imunofiksacijskimi preizkusi, uporabljanimi za kontrolo bolezenskih monoklonalnih imunoglobulinov (beljakovine M), in lahko moti točno razvrstitev odziva na podlagi meril IMWG (*International Myeloma Working Group*) (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih s trajnim zelo dobrim delnim odzivom, pri katerih obstaja sum na motnjo z izatuksimabom, pride v poštev uporaba validiranega, za izatuksimab specifičnega preizkusa IFE, ki loči izatuksimab od preostale endogene M beljakovine v serumu bolnika, kar olajša določitve popolnega odziva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi, ki prejemajo izatuksimab, morajo med zdravljenjem in še 5 mesecev po prenehanju zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Nosečnost

O uporabi izatuksimaba pri nosečnicah ni podatkov. Študij o vplivu izatuksimaba na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Znano je, da imunoglobulinska G1 monoklonska protitelesa po prvem trimesečju nosečnosti prehajajo skozi placento. Uporaba izatuksimaba pri nosečnicah ni priporočljiva.

Dojenje

Ni znano, ali se izatuksimab pri človeku izloča v materino mleko. Znano je, da se človeški IgG v prvih nekaj dneh po rojstvu izločajo v materinem mleku; to se kmalu potem zmanjša na nizko koncentracijo, toda tveganja za dojenega otroka v tem kratkem obdobju po rojstvu ni mogoče izključiti. V tem specifičnem obdobju se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitvev/vzdržnosti zdravljenja z izatuksimabom, upošteva je korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko. Pozneje je izatuksimab mogoče uporabljati med obdobjem dojenja, če je klinično potrebno.

Plodnost

Za ugotovitev možnih učinkov izatuksimaba na plodnost moških in žensk ni na voljo podatkov niti pri ljudeh, niti pri živalih (glejte poglavje 5.3).

Za druga zdravila, ki se uporabljajo skupaj z izatuksimabom, glejte njihove veljavne povzetke glavnih značilnosti zdravila.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo SARCLISA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

V študiji ICARIA-MM so bili najpogostejši neželeni učinki ($\geq 20\%$) nevtropenija (46,7 %), infuzijske reakcije (38,2 %), pljučnica (30,9 %), okužba zgornjih dihal (28,3 %), driska (25,7 %) in bronhitis (23,7 %). Resni neželeni učinki so se pojavili pri 61,8 % bolnikov, ki so prejeli Iza-Pd.

Najpogostejša resna neželena učinka sta bila pljučnica (25,7 %) in febrilna nevtropenija (6,6 %). O trajnem prenehanju zdravljenja zaradi neželenih učinkov so poročali pri 7,2 % bolnikov, zdravljenih z Iza-Pd. O neželenih učinkih s smrtnim izidom so med zdravljenjem poročali pri 7,9 % bolnikov, zdravljenih z Iza-Pd (učinki, ki so se pojavili pri več kot 1 % bolnikov, so bili pljučnica pri 1,3 % bolnikov in druge okužbe pri 2,0 % bolnikov).

V študiji IKEMA so bili najpogostejši neželeni učinki ($\geq 20\%$) infuzijske reakcije (45,8 %), hipertenzija (36,7 %), driska (36,2 %), okužba zgornjih dihal (36,2 %), pljučnica (28,8 %), utrujenost (28,2 %), dispneja (27,7 %), nespečnost (23,7 %), bronhitis (22,6 %) in bolečine v hrbtu (22,0 %). Resni neželeni učinki so se pojavili pri 59,3 % bolnikov, ki so prejeli Iza-Kd. Najpogostejši resen neželeni učinek je bila pljučnica (21,5 %). O trajnem prenehanju zdravljenja zaradi neželenih učinkov so poročali pri 8,5 % bolnikov, zdravljenih z Iza-Kd. O neželenih učinkih s smrtnim izidom so med zdravljenjem poročali pri 3,4 % bolnikov, zdravljenih z Iza-Kd (učinka, ki sta se pojavila pri več kot 1 % bolnikov, sta bila pljučnica in srčno popuščanje; oba sta se pojavila pri 1,1 % bolnikov).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so opisani z izrazi *NCI Common Toxicity Criteria*, COSTART in MedDRA.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

O neželenih učinkih so poročali pri 152 bolnikih, ki so v študiji ICARIA-MM prejeli Iza-Pd z medianim trajanjem izpostavljenosti 41 tednov (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 3^a. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z izatuksimabom v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom (študija ICARIA-MM)^b

Klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost	Pojavnost (%) (N = 152)	
			Katera koli stopnja	Stopnja ≥ 3
Infekcijske in parazitske bolezni	Pljučnica ^{c d}	Zelo pogosti	47 (30,9)	40 (26,3)
	Okužba zgornjih dihal*	Zelo pogosti	43 (28,3)	5 (3,3)
	Bronhitis*	Zelo pogosti	36 (23,7)	5 (3,3)
	Herpes zoster	Pogosti	7 (4,6)	1 (0,7)
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi) ^e	Karcinom kože	Pogosti	6 (3,9)	4 (2,6)
	Soliden tumor (nekožni rak)	Pogosti	3 (2,0)	2 (1,3)

	Hematološki malignomi	Občasni	1 (0,7)	1 (0,7)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija ^f	Zelo pogosti	71 (46,7)	70 (46,1)
	Febrilna nevtropenija	Zelo pogosti	18 (11,8)	18 (11,8)
Bolezni imunskega sistema	Anafilaktične reakcije ^g	Občasni	5 (0,3 %)	5 (0,3 %)
Presnovne in prehranske motnje	Zmanjšan apetit*	Pogosti	15 (9,9)	2 (1,3)
Srčne bolezni	Atrijska fibrilacija	Pogosti	7 (4,6)	3 (2,0)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Dispneja*	Zelo pogosti	23 (15,1)	6 (3,9)
Bolezni prebavil	Driska*	Zelo pogosti	39 (25,7)	3 (2,0)
	Navzea*	Zelo pogosti	23 (15,1)	0
	Bruhanje*	Zelo pogosti	18 (11,8)	2 (1,3)
Preiskave	Zmanjšanje telesne mase*	Pogosti	10 (6,6)	0
Poškodbe, zastrupitve in zapleti postopkov	Infuzijska reakcija ^d	Zelo pogosti	58 (38,2)	4 (2,6)

^a V preglednici 3 so navedeni le neželeni dogodki zdravljenja (TEAE - treatment-emergent adverse events). Hematološke laboratorijske vrednosti so navedene v preglednici 5.

^b Datum zamejitve 11. oktober 2018. Mediani čas spremljanja = 11,60 meseca.

^c Izraz "pljučnica" je skupno poimenovanje za naslednje izraze: netipična pljučnica, bronhopulmonalna aspergiloza, pljučnica, hemofilusna pljučnica, pljučnica zaradi gripe, pnevmokokna pljučnica, streptokokna pljučnica, virusna pljučnica, bakterijska pljučnica, hemofilusna okužba, okužba pljuč, glivna pljučnica in pljučnica zaradi *Pneumocystis jirovecii*.

^d Glejte "Opis izbranih neželenih učinkov".

^e Datum zamejitve 14. marec 2022. Mediani čas spremljanja = 52,44 meseca. Na podlagi drugih primarnih malignomov, o katerih so poročali med obdobjem zdravljenja v študiji in v obdobju po zdravljenju.

^f Hematološke laboratorijske vrednosti so bile zabeležene kot neželeni dogodki zdravljenja le v primeru, da so povzročile prenehanje zdravljenja in/ali prilagoditev odmerka ali so izpolnjevale merilo, da so resne.

^g Na podlagi kliničnih preskušanj z multiplim mielomom.

*Nobenega primera 4. stopnje.

O neželenih učinkih so poročali pri 177 bolnikih, ki so v študiji IKEMA prejeli Iza-Kd z medianim trajanjem izpostavljenosti 80,0 tednov (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 4^a: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z diseminiranim plazmacitomom, zdravljenih z izatuksimabom v kombinaciji s karfilzomibom in deksametazonom (študija IKEMA)

Organski sistem Prednostni izraz	Neželeni učinek	Pogostnost	Pojavnost (%) (N = 177)	
			Katera koli stopnja	≥ 3. stopnja
Infekcijske in	Pljučnica ^{b,c}	Zelo pogosti	28,8 %	20,9 %

parazitske bolezni	Okužba zgornjih dihal*	Zelo pogosti	36,2 %	3,4 %
	Bronhitis*	Zelo pogosti	22,6 %	2,3 %
	Herpes zoster	Pogosti	2,3%	0,6%
Žilne bolezni	Hipertenzija*	Zelo pogosti	36,7 %	20,3 %
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)	Kožni raki*	Pogosti	5,1 %	0,6 %
	Solidni tumorji, ki niso kožni raki	Pogosti	3,4 %	1,7 %
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija ^d	Pogosti	4,5 %	4,0 %
Bolezni imunskega sistema	Anafilaktične reakcije ^e	Občasni	5 (0,3 %)	5 (0,3 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Dispneja*	Zelo pogosti	27,7 %	5,1 %
	Kašelj*	Zelo pogosti	19,8 %	0 %
Bolezni prebavil	Driska*	Zelo pogosti	36,2 %	2,8 %
	Bruhanje*	Zelo pogosti	15,3 %	1,1 %
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Utrujenost*	Zelo pogosti	28,2 %	3,4 %
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Infuzijska reakcija ^{c*}	Zelo pogosti	45,8 %	0,6 %

^a V preglednici 4 so navedeni le TEAE. Hematološke laboratorijske vrednosti so navedene v preglednici 6.

^b Izraz pljučnica je skupna oznaka naslednjih izrazov: atipična pljučnica, pljučnica zaradi *Pneumocystis jirovecii*, pljučnica, pljučnica ob gripi, pljučnica zaradi Legionelle, streptokokna pljučnica, virusna pljučnica in pljučna sepsa.

^c Glejte "Opis izbranih neželenih učinkov".

^d Hematološke laboratorijske vrednosti so bile kot TEAE zabeležene le v primeru, da so povzročile prenehanje zdravljenja in/ali prilagoditev odmerka in/ali so izpolnjevale merilo resnosti.

^e Na podlagi kliničnih preskušanj z multiplim mielomom.

* Nobenega učinka 4. ali 5. stopnje.

Opis izbranih neželenih učinkov

Infuzijske reakcije

V študiji ICARIA-MM so o infuzijskih reakcijah poročali pri 58 bolnikih (38,2 %), zdravljenih z zdravilom SARCLISA. Pri vseh bolnikih, ki so imeli infuzijske reakcije, so se te pojavile med 1. infundiranjem zdravila SARCLISA; 3 bolniki (2,0 %) so imeli infuzijske reakcije tudi med 2. infundiranjem, 2 bolnika (1,3 %) pa med 4. infundiranjem. O infuzijskih reakcijah 1. stopnje so poročali pri 3,9 %, 2. stopnje pri 31,6 %, 3. stopnje pri 1,3 % in 4. stopnje pri 1,3 % bolnikov. Vse infuzijske reakcije so bile reverzibilne in so v 98 % infundiranj minile isti dan. Med znaki in simptomi infuzijskih reakcij 3. ali 4. stopnje so bili dispneja, hipertenzija in bronhospažem.

Pojavnost prekinitev infundiranj zaradi infuzijskih reakcij je bila 28,9 %. Mediani čas do prekinitve infundiranja je bil 55 minut.

O prenehanju zdravljenja zaradi infuzijske reakcije so poročali pri 2,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela Iza-Pd.

V študiji IKEMA so o infuzijskih reakcijah poročali pri 81 bolnikih (45,8 %), zdravljenih z Iza-Kd. O infuzijskih reakcijah 1. stopnje so poročali pri 13,6 %, 2. stopnje pri 31,6 % in 3. stopnje pri 0,6 % bolnikov, zdravljenih z Iza-Kd. Vse infuzijske reakcije so bile reverzibilne in so minile isti dan v 73,8 % epizod pri bolnikih z Iza-Kd in v več kot 2 dneh v 2,5 % epizod pri bolnikih z Iza-Kd. Znaki in simptomi infuzijskih reakcij 3. stopnje so obsegali dispnejo in hipertenzijo. Pojavnost prekinitve infundiranja zaradi infuzijskih reakcij je bila med bolniki, ki so prejeli izatuksimab, 29,9 %. Mediana časa do prekinitve infundiranja izatuksimaba je bil 63 minut. Izatuksimab so zaradi infuzijskih reakcij prenehali uporabljati pri 0,6 % bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okužbe

V študiji ICARIA-MM je bila pojavnost okužb 3. ali višje stopnje 42,8 %. Najpogosteje zabeležena huda okužba je bila pljučnica; o 3. stopnji so poročali pri 21,7 % bolnikov v skupini z Iza-Pd in pri 16,1 % v skupini s Pd, o 4. stopnji pa pri 3,3 % bolnikov v skupini z Iza-Pd in pri 2,7 % v skupini s Pd. O prenehanju zdravljenja zaradi okužbe so poročali pri 2,6 % bolnikov v skupini z Iza-Pd in pri 5,4 % v skupini s Pd. O okužbah s smrtnim izidom so poročali pri 3,3 % bolnikov v skupini z Iza-Pd in pri 4,0 % v skupini s Pd. V študiji IKEMA je bila pojavnost okužb 3. ali višje stopnje 38,4 %. Pljučnica je bila najpogosteje zabeležena huda okužba 3. stopnje, o kateri so poročali pri 15,8 % bolnikov v skupini z Iza-Kd in pri 10,7 % v skupini s Kd, in 4. stopnje pri 3,4 % bolnikov v skupini z Iza-Kd in 2,5 % v skupini s Kd. Zdravljenje so zaradi okužbe prenehali pri 2,8 % bolnikov v skupini z Iza-Kd in pri 4,9 % bolnikov v skupini s Kd. O okužbah s smrtnim izidom so poročali pri 2,3 % bolnikov v skupini z Iza-Kd in pri 0,8 % bolnikov v skupini s Kd. (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanjih pri recidivnem ali neodzivnem diseminiranem plazmocitomu so o herpesu zostru poročali pri 2,0 % bolnikov. V preskušanju ICARIA-MM je bila pojavnost herpesa zostru v skupini z Iza-Pd 4,6 % in v skupini s Pd 0,7 %, v preskušanju IKEMA pa je bila pojavnost v skupini z Iza-Kd 2,3 % in v skupini s Kd 1,6 %.

Srčno popuščanje

V študiji IKEMA so o srčnem popuščanju (vključuje srčno popuščanje, kongestivno srčno popuščanje, akutno srčno popuščanje, kronično srčno popuščanje, popuščanje levega prekata in pljučni edem) poročali pri 7,3 % bolnikov v skupini z Iza-Kd (4,0 % \geq 3. stopnje) in pri 6,6 % bolnikov v skupini s Kd (4,1 % \geq 3. stopnje). Resno srčno popuščanje so ugotovili pri 4,0 % bolnikov v skupini z Iza-Kd in pri 3,3 % bolnikov v skupini s Kd. O srčnem popuščanju s smrtnimi izidom med zdravljenjem so poročali pri 1,1 % bolnikov v skupini z Iza-Kd, v skupini Kd pa takšnih primerov ni bilo (glejte veljavne informacije za predpisovanje karfilzomiba).

Hematološke laboratorijske vrednosti

Preglednica 5: Hematološke laboratorijske abnormalnosti pri bolnikih, ki so prejeli izatuksimab v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom, v primerjavi s skupino s pomalidomidom in deksametazonom (študija ICARIA-MM)

Laboratorijska vrednost	Zdravilo SARCLISA + pomalidomid + deksametazon n (%) (N = 152)			Pomalidomid + deksametazon n (%) (N = 147)		
	Vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja	Vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja
Anemija	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Nevtropenija	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Limfopenija	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombocitopenija	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Imenovalec, uporabljen za izračun odstotka, je število bolnikov z vsaj eno ovrednoteno laboratorijsko preiskavo med obravnavanim obdobjem opazovanja.

Preglednica 6: Hematološke laboratorijske nepravilnosti pri bolnikih, ki so prejeli izatuksimab v kombinaciji s karfilzomibom in deksametazonom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli karfilzomib in deksametazon (študija IKEMA)

Laboratorijska vrednost	Zdravilo SARCLISA + karfilzomib + deksametazon (N = 177)			Karfilzomib + deksametazon (N = 122)		
	Vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja	Vse stopnje	3. stopnja	4. stopnja
Anemija	99,4 %	22,0 %	0 %	99,2 %	19,7 %	0 %
Nevtropenija	54,8 %	17,5 %	1,7 %	43,4 %	6,6 %	0,8 %
Limfopenija	94,4 %	52,0 %	16,9 %	95,1 %	43,4 %	13,9 %
Trombocitopenija	94,4 %	18,6 %	11,3 %	87,7 %	15,6 %	8,2 %

Imenovalec, uporabljen za izračun odstotka, je število bolnikov z vsaj 1 oceno laboratorijskega testa v obravnavanem obdobju opazovanja.

Imunogenost

V devetih kliničnih študijah diseminiranega plazmocitoma (DP) z izatuksimabom v monoterapiji in kombiniranem zdravljenju, vključno s študijo ICARIA-MM in IKEMA (N = 1.018), je bila pojavnost med zdravljenjem nastalih ADA 1,9 %. Vpliva ADA na farmakokinetiko, varnost ali učinkovitost izatuksimaba niso opazili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

V kliničnih študijah ni bilo izkušenj s prevelikim odmerjanjem izatuksimaba. V kliničnih študijah so uporabljali intravenske odmerke izatuksimaba do 20 mg/kg.

Ukrepanje

Za preveliko odmerjanje zdravila SARCLISA ni znanega specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja bolnike nadzirajte glede znakov in simptomov neželenih učinkov in takoj uporabite vse ustrezne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01FC02.

Mehanizem delovanja

Izatuksimab je iz IgG1 pridobljeno monoklonsko protitelo, ki se veže na specifičen zunajcelični epitem receptorja CD38. CD38 je transmembranski glikoprotein, močno izražen na celicah diseminiranega plazmocitoma.

In vitro deluje izatuksimab preko IgG Fc-odvisnih mehanizmov, ki vključujejo od protiteles odvisno celično posredovano citotoksičnost (ADCC – *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*), od protiteles odvisno celično fagocitozo (ADCP – *antibody dependent cellular phagocytosis*) in od komplemента odvisno citotoksičnost (CDC – *complement dependent cytotoxicity*). Poleg tega lahko

izatuksimab sproži tudi odmrtno umrtje tumorskih celic z indukcijo apoptoze preko mehanizma, neodvisnega od Fc.

In vitro izatuksimab blokira encimsko aktivnost CD38, ki katalizira sintezo in hidrolizo ciklične ADP-riboze (cADPR), snovi, ki mobilizira kalcij. Izatuksimab v celicah diseminiranega plazmocitoma zavre nastajanje cADPR iz zunajceličnega nikotinamid-adenin dinukleotida (NAD).

In vitro lahko izatuksimab aktivira celice NK v odsotnosti CD38-pozitivnih tarčnih tumorskih celic. *In vivo* so v periferni krvi bolnikov, ki so prejeli monoterapijo z izatuksimabom, opazili zmanjšanje absolutnega števila celotnih celic CD16⁺ in CD56⁺ NK, CD19⁺ B-celic, CD4⁺ T-celic in T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻).

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je monoterapija z zdravilom SARCLISA izzvala klonsko razširitev palete receptorjev celic T; to kaže na prilagodljiv imunski odziv.

Kombinacija izatuksimaba in pomalidomida *in vitro* poveča razgradnjo celic diseminiranega plazmocitoma, ki imajo izražen CD38, z efektorskimi celicami (ADCC) in z neposrednim uničenjem tumorskih celic v primerjavi z izatuksimabom samim. Poskusi na živalih *in vivo* z uporabo ksenotransplantacijskega modela diseminiranega plazmocitoma so pokazali, da kombinacija izatuksimaba in pomalidomida okrepi protitumorsko delovanje v primerjavi s samim izatuksimabom ali samim pomalidomidom.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija ICARIA-MM (EFC14335)

Učinkovitost in varnost zdravila SARCLISA v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom, so ocenili v študiji ICARIA-MM (EFC14335), multicentrični, multinacionalni, randomizirani, odprti študiji faze III. z dvema primerjanima skupinama, pri bolnikih z recidivnim in/ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom. Vključeni so bolniki, ki so prejeli že vsaj dve predhodni zdravljenji, vključno z lenalidomidom in zaviralcem proteasomov in jim je bolezen napredovala bodisi med zdravljenjem ali v 60 dneh po končanem zdravljenju. Bolniki s primarno neodzivno boleznijo so bili izključeni.

Skupno 307 bolnikov randomiziranih v razmerju 1:1, je prejelo ali zdravilo SARCLISA v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom (Iza-Pd, 154 bolnikov) ali pomalidomid in deksametazon (Pd, 153 bolnikov). Obe skupini sta zdravljenje prejeli v 28-dnevnih ciklih do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zdravilo SARCLISA v odmerku 10 mg/kg je bilo uporabljeno v intravenski infuziji, in sicer vsak teden v prvem ciklu, nato na vsaka dva tedna. Pomalidomid v odmerku 4 mg so bolniki jemali peroralno enkrat na dan od 1. do 21. dne, vsakega 28-dnevnega cikla. Deksametazon (peroralno ali intravenozno) v odmerku 40 mg (20 mg za bolnike, starejše ≥ 75 let), je bil uporabljen 1., 8., 15. in 22. dan vsakega 28-dnevnega cikla.

Bolezen in demografske značilnosti ob izhodišču so bile med terapevtskima skupinama na splošno podobne, z manjšimi neravnovesji. Povprečna starost bolnikov je bila 67 let (razpon: od 36 do 86 let). 19,9 % bolnikov je bilo starejših ≥ 75 let. Oceno stanja zmogljivosti po lestvici ECOG PS 0, je imelo 35,7 % bolnikov v skupini z izatuksimabom in 45,1 % v primerjani skupini. ECOG PS 1 je imelo 53,9 % bolnikov v skupini z izatuksimabom in 44,4 % v primerjani skupini. Oceno ECOG PS 2, je imelo 10,4 % bolnikov v skupini z izatuksimabom in 10,5 % v primerjani skupini. Z anamnezo KOPB ali astme je vstopilo v študijo 10,4 % bolnikov v skupini z izatuksimabom in 10,5 % v primerjani skupini. Okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 60 ml/min/1,73 m²) je imelo ob vključitvi 38,6 % bolnikov v skupini z izatuksimabom in 33,3 % v primerjani skupini. Ob vstopu v študijo je imelo po ISS (*International Staging System*) stadij I, 37,5 % bolnikov (41,6 % v skupini z izatuksimabom in 33,3 % v primerjalni skupini), stadij II 35,5 % (34,4 % v skupini z izatuksimabom in 36,6 % v primerjalni skupini) in stadij III 25,1 % (22,1 % v skupini z izatuksimabom in 28,1 % v primerjalni skupini). Ob vstopu v študijo je imelo kromosomske nepravilnosti z velikim tveganjem v celoti 19,5 % bolnikov (15,6 % v skupini z izatuksimabom in 23,5 % v primerjalni skupini); del (17p) je imelo 12,1 % (9,1 %

v skupini z izatuksimabom in 15,0 % v primerjalni skupini), t(4;14) 8,5 % (7,8 % v skupini z izatuksimabom in 9,2 % v primerjalni skupini) in t(14;16) 1,6 % (0,6 % v skupini z izatuksimabom in 2,6 % v primerjalni skupini).

Povprečno število predhodnih linij zdravljenja je bilo tri (razpon: od 2 do 11). Vsi bolniki so predhodno prejeli zaviralec proteasomov, vsi bolniki so predhodno prejeli lenalidomid in 56,4 % bolnikov je predhodno opravilo presaditev matičnih celic. Večina bolnikov (92,5 %) je bila neodzivna na lenalidomid, 75,9 % na zaviralec proteasomov, 72,6 % pa tako na imunomodulacijski zaviralec kot na zaviralec proteasomov; 59 % bolnikov je bilo neodzivnih na lenalidomid v zadnji liniji zdravljenja.

Povprečno trajanje zdravljenja v skupini z Iza-Pd, je bilo 41,0 tednov, v skupini s Pd pa 24,0 tednov.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v ICARIA-MM je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – *progression free survival*). Izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni je pomenilo 40,4 % zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt pri bolnikih, ki so prejeli Iza-Pd.

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 7, Kaplan-Meierjeve krivulje za preživetje brez napredovanja bolezni in za celokupno preživetje pa na slikah 1 in 2:

Preglednica 7: Učinkovitost zdravila SARCLISA v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom v primerjavi s pomalidomidom in deksametazonom pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma (analiza z-namenom-zdravljenja)

Opazovani dogodek	Zdravilo SARCLISA + pomalidomid + deksametazon N =154	Pomalidomid + deksametazon N = 153
Preživetje brez napredovanja bolezni^{a,b}		
Mediana (mesece) [95 % IZ]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Razmerje ogroženosti ^c [95 % IZ]	0,596 [0,436-0,814]	
Vrednost p (stratificirani log-rang test) ^c	0,0010	
Celokupni delež odziva^d Odzivni bolniki (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [95 % IZ] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Razmerje obetov v prim. s primerjavo [95 % eksaktni IZ]	2,795 [1,715-4,562]	
Vrednost p (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszelov test) ^c	< 0,0001	
Strog popolni odziv (sCR) in popolni odziv (CR) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Zelo dober delen odziv (VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Delen odziv (PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)

Opazovani dogodek	Zdravilo SARCLISA + pomalidomid + deksametazon N =154	Pomalidomid + deksametazon N = 153
VGPR ali boljši n (%) [95 % IZ] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Razmerje obetov v prim. s primerjavo [95 % eksaktni IZ]	5,026 [2,514-10,586]	
Vrednost p (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszelov test) ^c	< 0,0001	
Trajanje odziva^f * Mediana v mesecih [95 % IZ] ^g	13,27 [10,612-ND]	11,07 [8,542-ND]

^a Rezultate preživetja brez napredovanja bolezni je ocenil neodvisen odbor za pregled (IRC – *Independent Response Committee*) na podlagi podatkov centralnega laboratorija o beljakovini M ter centralnega pregleda radioloških posnetkov na podlagi meril IMWG (*International Myeloma Working Group*).

^b Bolniki brez progresivne bolezni ali smrti pred presečnim datumom za analizo ali datumom uvedbe nadaljnega protiplazmocitomskega zdravljenja so bili popisani na datum zadnje veljavne ocene bolezni, ki ni kazala napredovanja bolezni, opravljene pred uvedbo nadaljnega protiplazmocitomskega zdravljenja (če je to bilo uporabljeno) ali na presečni datum za analizo, kar je bilo prej.

^c Stratificirano po starosti (< 75 let in ≥ 75 let) in številu predhodnih linij zdravljenja (2 ali 3 v primerjavi z > 3) po navedbi IRT.

^d sCR, CR, VGPR in PR je ocenil IRC na podlagi meril odziva IMWG.

^e Ocenjeno po Clopper-Pearsonovi metodi.

^f Trajanje odziva je bilo določeno za bolnike, ki so dosegli odziv ≥ PR (93 bolnikov v skupini z izatuksimabom in 54 bolnikov v primerjalni skupini). Kaplan-Meierjeve ocene trajanja odziva.

^g Intervali zaupanja za Kaplan-Meierjeve ocene so izračunani z logaritemsko-logaritemsko transformacijo funkcije preživetja in po metodah Brookmeyerja in Crowleya.

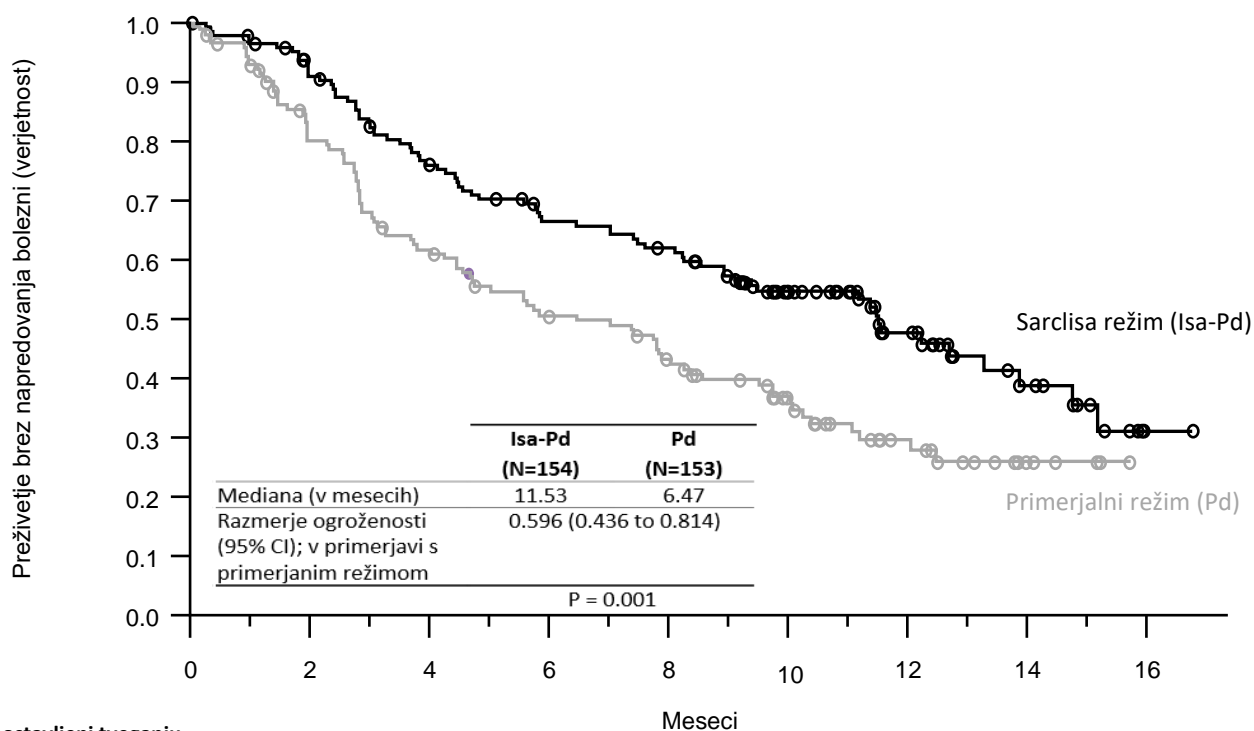
*Presečni datum: 11. oktober 2018. Mediani čas spremljanja = 11,60 meseca. ROg < 1 je v korist skupine z Iza-Pda.

ND: ni doseženo.

Pri bolnikih z visoko tvegano citogenetiko (ocena centralnega laboratorija) je bilo preživetje brez napredovanja bolezni v skupini z Iza-Pd 7,49 (95 % IZ: 2,628 do ND) in v skupini s Pd 3,745 (95 % IZ: 2,793 do 7,885) (ROg = 0,655, 95 % IZ: 0,334 do 1,228). Izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni so v skupini z Iza-Pd, opazali tudi pri bolnikih, starejših ≥ 75 let (ROg = 0,479, 95 % IZ: od 0,242 do 0,946), s stadijem III po ISS ob vstopu v študijo (ROg = 0,635, 95 % IZ: od 0,363 do 1,110), z izhodišnim očistkom kreatinina < 60 ml/min/1,73 m² (ROg = 0,502, 95 % IZ: od 0,297 do 0,847), z > 3 predhodnimi linijami zdravljenja (ROg = 0,590, 95 % IZ: od 0,356 do 0,977), pri bolnikih, neodzivnih na predhodno zdravljenje z lenalidomidom (ROg = 0,593, 95 % IZ: od 0,431 do 0,816) ali zaviralcem proteasomov (ROg = 0,578, 95 % IZ: od 0,405 do 0,824), in pri bolnikih, neodzivnih na lenalidomid v zadnji liniji pred vstopom v študijo (ROg = 0,601, 95 % IZ: od 0,436 do 0,828). Za sklepanje o učinkovitosti Iza-Pd pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z daratumumabom, ni bilo na voljo dovolj podatkov (1 bolnik v skupini z izatuksimabom in nobenega bolnika v primerjalni skupini).

Mediani čas do prvega odziva pri odzivnih bolnikih je bil 35 dni v skupini z Iza-Pd in 58 dni v skupini s Pd. Po medianem času spremljanja 52,44 meseca je bilo končno mediano celokupno preživetje v skupini z Iza-Pd 24,57 meseca in v skupini s Pd 17,71 meseca (ROg = 0,776, 95 % IZ: od 0,594 do 1,015).

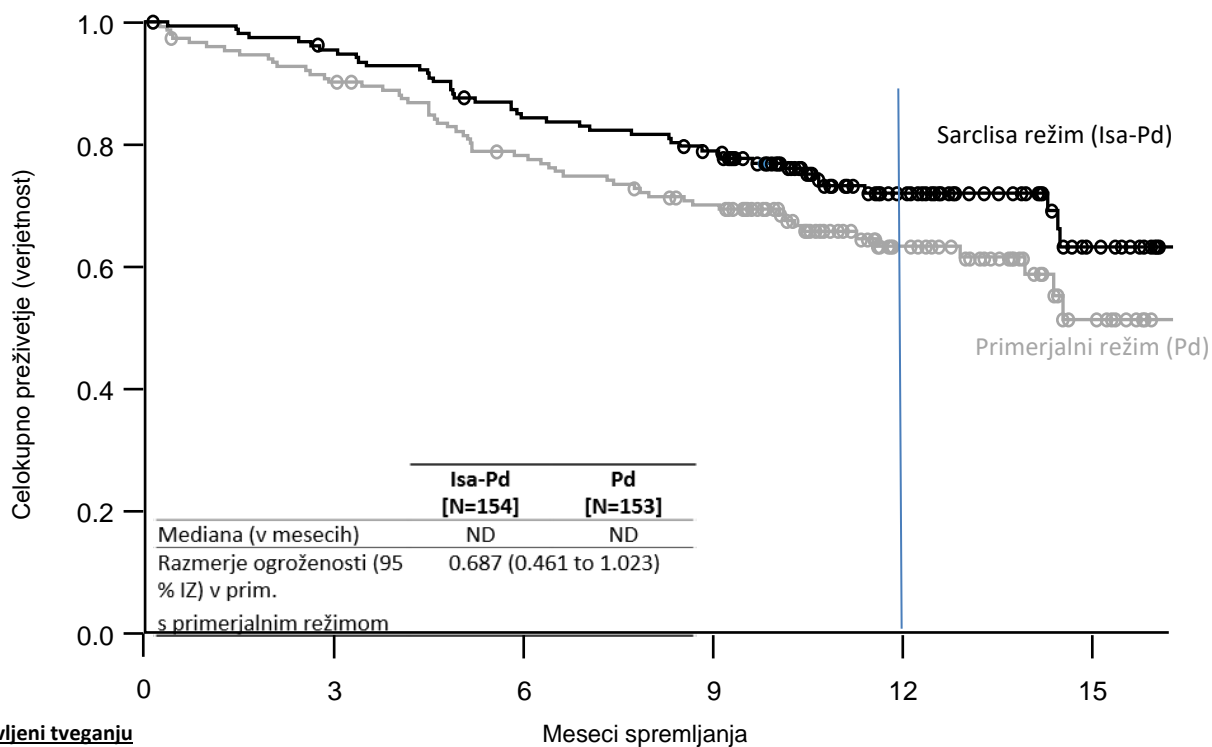
Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni – populacija (ITT) – študija ICARIA-MM (po oceni IRC)



Bolniki izpostavljeni tveganju

Isa-Pd	154	129	106	89	81	52	30	14	1
Pd	153	105	80	63	51	33	17	5	0

Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja – populacija ITT – študija ICARIA-MM



Bolniki, izpostavljeni tveganju

Isa-Pd	154	145	127	116	51	16	15
Pd	153	137	116	101	46		11

Presečni datum: 11. oktober 2018.

V študiji ICARIA-MM (EFC14335) so za infundiranje izatuksimaba uporabljali količino, določeno na podlagi telesne mase. Metodo infundiranja fiksnega volumna, kot je opisana v poglavju 4.2, so ovrednotili v študiji TCD14079 del B in farmakokinetične simulacije so potrdile minimalne razlike med farmakokinetiko po injekciji volumna na podlagi bolnikove telesne mase in fiksnega volumna 250 ml (glejte poglavje 5.2). V študiji TCD14079 del B ni bilo novih varnostnih signalov ali razlik v učinkovitosti in varnosti v primerjavi z ICARIA-MM.

Študija IKEMA (EFC15246)

Učinkovitost in varnost zdravila SARCLISA v kombinaciji s karfilzomibom in deksametazonom so ocenili v študiji IKEMA (EFC15246), multicentrični, multinacionalni, randomizirani, odprti študiji III. faze z 2 skupinama pri bolnikih z recidivnim in/ali neodzivnim diseminiranim plazmacitomom. Bolniki so pred tem prejeli od eno do tri zdravljenja. V študijo niso bili vključeni bolniki s primarno neodzivno boleznijo, bolniki, predhodno zdravljeni s karfilzomibom, in bolniki, neodzivni na predhodno zdravljenje z monoklonskimi protitelesi proti CD38.

Skupno 302 bolnika so v razmerju 3:2 randomizirali ali na prejetje zdravila SARCLISA v kombinaciji s karfilzomibom in deksametazonom (Iza-Kd, 179 bolnikov) ali na prejetje karfilzomiba in deksametazona (Kd, 123 bolnikov). Obe skupini sta zdravljenje prejeli v 28-dnevnih ciklikih do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zdravilo SARCLISA v odmerku 10 mg/kg je bilo uporabljeno v intravenski infuziji, in sicer vsak teden v prvem ciklusu ter nato na vsaka dva tedna. Karfilzomib je bil uporabljen kot intravenska infuzija v odmerku 20 mg/m² 1. in 2. dan, 56 mg/m² 8., 9., 15. in 16. dan 1. ciklusa ter v odmerku 56 mg/m² 1., 2., 8., 9., 15. in 16. dan v nadaljnjih ciklikih vsakega 28-dnevnega ciklusa. Deksametazon (intravensko na dan infundiranja izatuksimaba in/ali karfilzomiba in peroralno druge dni) v odmerku 20 mg je bili uporabljeni 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. in 23. dan vsakega 28-dnevnega ciklusa.

Na splošno so bile izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni med zdravljenima skupinama podobne. Mediana starost bolnikov je bila 64 let (razpon: od 33 do 90 let), 8,9 % bolnikov je bilo starih ≥ 75 let). Stanje zmogljivosti (SZ) 0 po ECOG je imelo 53,1 % bolnikov v skupini z Iza-Kd in 59,3 % v skupini s Kd, SZ 1 40,8 % bolnikov v skupini z Iza-Kd in 36,6 % v skupini s Kd, SZ 2 5,6 % bolnikov v skupini z Iza-Kd in 4,1 % v skupini s Kd ter SZ 3 0,6 % bolnikov v skupini z Iza-Kd in 0 % v skupini s Kd. Delež bolnikov z okvaro ledvic (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) je bil 24,0 % v skupini z Iza-Kd in 14,6 % v skupini s Kd. Stadij po ISS (*International Staging System*) je bil ob vstopu v študijo I pri 53,0 % bolnikov, II pri 31,1 % in III pri 15,2 %. Stadij po revidiranem ISS (R-ISS) je bil ob vstopu v študijo I pri 25,8 % bolnikov, II pri 59,6 % in III pri 7,9 %. Skupno je imelo ob vstopu v študijo visoko tvegane kromosomske nepravilnosti 24,2 % bolnikov; del(17p) je imelo 11,3 % bolnikov, t(4;14) 13,9 % in t(14;16) 2,0 %. Poleg tega je bila amplifikacija ("gain") (1q21) prisotna pri 42,1 % bolnikov.

Mediano število predhodnih linij zdravljenja je bilo 2 (razpon: od 1 do 4) in 44,4 % bolnikov je prejelo 1 predhodno linijo zdravljenja. V celoti je 89,7 % bolnikov predhodno prejelo zaviralec proteasomov, 78,1 % je predhodno prejelo imunomodulacijska zdravila (vključno s 43,4 % bolnikov, ki so prehodno prejeli lenalidomid) in 61,3 % bolnikov je predhodno opravilo presaditev matičnih celic. V celoti je bilo 33,1 % bolnikov neodzivnih na predhodne zaviralce proteasomov, 45,0 % je bilo neodzivnih na predhodna imunomodulacijska zdravila (vključno s 32,8 % bolnikov, neodzivnih na lenalidomid) in 20,5 % jih je bilo neodzivnih tako na zaviralec proteasomov kot na imunomodulacijska zdravila.

Mediano je trajalo zdravljenje v skupini z Iza-Kd 80,0 tednov in v skupini s Kd 61,4 tedna.

Primarni opazovani dogodek v študiji IKEMA je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Z medianim časom spremljanja 20,73 meseca je primarna analiza PFS pokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni z 46,9 % zmanjšanjem tveganja za napredovanje bolezni ali smrt pri bolnikih, zdravljenih z Iza-Kd, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s Kd.

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 8, Kaplan-Meierjevi krivulji za PFS pa na sliki 3:

Preglednica 8: Učinkovitost zdravila SARCLISA v kombinaciji s karfilzomibom in deksametazonom v primerjavi s karfilzomibom in deksametazonom pri zdravljenju diseminiranega plazmicitoma (analiza z-namenom-zdravljenja)

Opazovani dogodek	Zdravilo SARCLISA + karfilzomib + deksametazon N = 179	Karfilzomib + deksametazon N = 123
Preživetje brez napredovanja bolezni^a	ND [ND -ND]	19,15 [15,77-ND]
Mediana (mesece) [95 % IZ]	0,531 [0,318-0,889]	
Razmerje ogroženosti ^b [95 % IZ]		
Vrednost p (stratificirani log-rang test) ^b	0,0013	
Celokupni delež odziva^c		
Odzivni (sCR+CR+VGPR+PR) [95 % IZ] ^d	86,6 % [0,8071-0,9122]	82,9 % [0,7509-0,8911]
Vrednost p (stratificirani Cochran- Mantel-Haenszlov test) ^b	0,3859	
Popoln odziv (PO)	39,7 %	27,6 %
Zelo dober delen odziv (VGPR)	33,0 %	28,5 %
Delen odziv (PR)	14,0 %	26,8 %
VGPR ali boljši (sCR+CR+VGPR) [95 % IZ] ^d	72,6 % [0,6547-0,7901]	56,1 % [0,4687 -0,6503]
Vrednost p (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszlov test) ^b ^e	0,0021	
CR^f [95 % IZ] ^d	39,7 % [0,3244-0,4723]	27,6 % [0,1996 do 0,3643]
Negativen delež minimalne rezidualne bolezni^g [95 % IZ] ^d	29,6 % [0,2303-0,3688]	13,0 % [0,0762-0,2026]
Vrednost p (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszlov test) ^b ^e	0,0008	
Trajanje odziva^h *(PR ali boljši)		
Mediana v mesecih [95 % IZ] ⁱ	ND [ND-ND]	ND [14,752-ND]
Razmerje ogroženosti ^b [95 % IZ]	0,425 [0,269-0,672]	

^a PFS je ocenil neodvisen odbor za pregled (IRC) na podlagi podatkov centralnega laboratorija za beljakovino M in na podlagi centralnega pregleda radioloških posnetkov po merilih IMWG (*International Myeloma Working Group*).

^b Stratificirano po številu predhodnih linij zdravljenja (1 v primerjavi z > 1) in po R-ISS (I ali II v primerjavi s III v primerjavi z "ni razvrščeno") glede na IRT.

^c sCR, CR, VGPR in PR je ocenil IRC na podlagi meril odziva IMWG.

^d Ocenjeno z uporabo Clopper-Pearsonove metode.

^e Nominalna vrednost p.

^f CR bo testiran v končni analizi.

^g Na podlagi ravni občutljivosti 10^{-5} z NGS v populaciji ZNZ.

^h Na podlagi odzivnih bolnikov v populaciji ZNZ. Kaplan-Meierjeve ocene trajanje odziva.

ⁱ IZ za Kaplan-Meierjeve ocene je izračunan z log-log transformacijo funkcije preživetja in po metodi Brookmeyerja in Crowleya.

* Datum zamejitve: 7. februar 2020. Mediani čas spremljanja = 20,73 meseca. ROg < 1 je v korist skupine z Iza-Kd.

ND: ni doseženo.

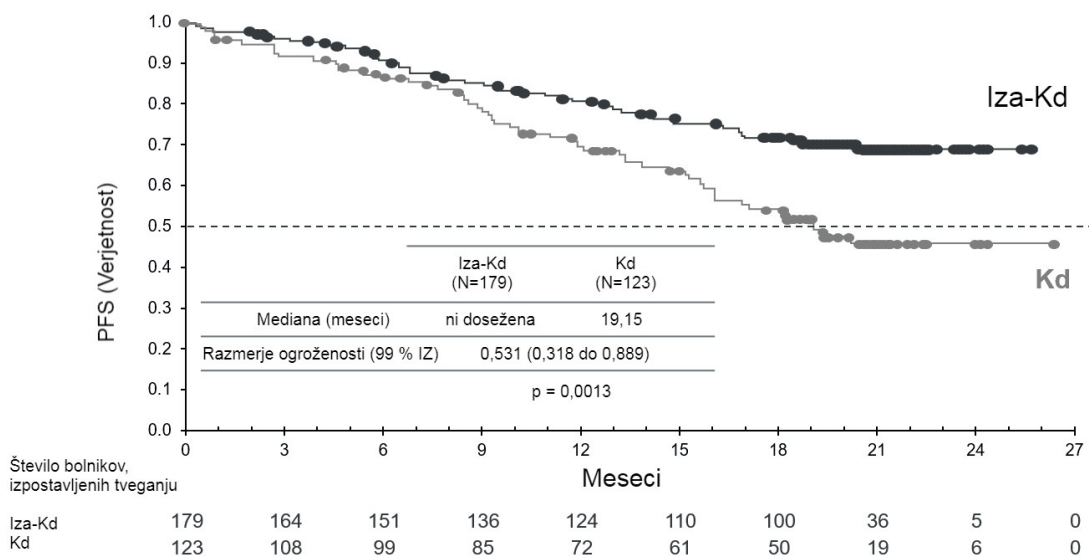
Izboljšanje PFS so v skupini z Iza-Kd opazili pri bolnikih z visoko tvegano citogenetiko (ocena centralnega laboratorija, ROg = 0,724, 95 % IZ: 0,361 do 1,451), s kromosomsko nepravilnostjo z amplifikacijo (1q21) (ROg = 0,569, 95 % IZ: 0,330 do 0,981), starostjo ≥ 65 let (ROg = 0,429, 95 % IZ: 0,248 do 0,742), izhodišnim eGFR (po MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (ROg = 0,273, 95 % IZ: 0,113 do 0,660), > 1 predhodno linijo zdravljenja (ROg = 0,479, 95 % IZ: 0,294 do 0,778), III. stopnjo po ISS ob vstopu v študijo (ROg = 0,650, 95 % IZ: 0,295 do 1,434) in pri bolnikih, neodzivnih na predhodno zdravljenje z lenalidomidom (ROg = 0,598, 95 % IZ: 0,339 do 1,055).

V analizi senzitivnosti brez krnjenja za nadaljnja protiplazmaticomska zdravljenja mediano PFS v skupini z Iza-Kd ni bilo doseženo (ND), v skupini s Kd pa je bilo 19,0 mesecev (95 % IZ: 15,38 do ND) (ROg = 0,572, 99 % IZ: 0,354 do 0,925, p = 0,0025).

Za sklepanje o učinkovitosti kombinacije Iza-Kd pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z daratumumabom, ni na voljo dovolj podatkov (1 bolnik v skupini z izatuksimabom in nobenega bolnika v primerjalni skupini).

Mediani čas do prvega odziva je bil v skupini z Iza-Kd 1,08 meseca in v skupini s Kd 1,12 meseca. Med spremljanjem, ki je mediano trajalo 20,73 meseca, je umrlo 17,3 % bolnikov v skupini z Iza-Kd in 20,3 % bolnikov v skupini s Kd.

Slika 3 – Kaplan-Meierjevi krivulji PFS – populacija ZNZ – IKEMA (ocena s strani IRC)



Datum zamejitve: 07. februar 2020.

Med bolniki, ki so imeli izhodiščno eGFR (po MDRD) < 50 ml/min/1,73 m², so popoln ledvični odziv (≥ 60 ml/min/1,73 m² na ≥ 1 poizhodiščni oceni) ugotovili pri 52,0 (13/25) bolnikov v skupini z Iza-Kd in pri 30,8 % (4/13) v skupini s Kd. Dolgotrajen popoln ledvični odziv (≥ 60 dni) se je pojavil pri 32,0 % (8/25) bolnikov v skupini z Iza-Kd in pri 7,7 % (1/13) v skupini s Kd. Pri 4 bolnikih v skupini

z Iza-Kd in 3 bolnikih v skupini s Kd z izhodiščno hudo okvaro ledvic (eGFR (po MDRD) > 15 do < 30 ml/min/1,73 m²) so minimalen ledvični odziv (≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² na ≥ 1 poizhodiščni oceni) ugotovili pri 100 % bolnikov v skupini z Iza-Kd in pri 33,3 % bolnikov v skupini s Kd.

Po medianem času spremljanja 43,96 meseca je končna analiza PFS pokazala mediano PFS 35,65 meseca v skupini z Isa-Kd in 19,15 meseca v skupini s Kd; razmerje ogroženosti je bilo 0,576 (95,4 % IZ: od 0,418 do 0,792). Končni popolni odziv, določen z uporabo validiranega, za izatuksimab specifičnega preizkusa IFE (Sebia Hydrashift) (glejte poglavje 4.5), je bil 44,1 % v skupini z Isa-Kd in 28,5 % v skupini s Kd; razmerje obov je bilo 2,094 (95 % IZ: od 1,259 do 3,482, opisna vrednost $p = 0,0021$). V skupini z Isa-Kd je negativnost glede minimalne rezidualne bolezni (MRD) in popoln odziv (CR) doseglo 26,3 % bolnikov, v skupini s Kd pa 12,2 %; razmerje obov je bilo 2,571 (95 % IZ: 1,354 do 4.882, opisna vrednost $p = 0,0015$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom SARCLISA za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje malignih neoplazem hematopoetskega in limfatičnega tkiva. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko izatuksimaba so ocenili pri 476 bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z intravensko infuzijo izatuksimaba v monoterapiji ali v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom, v odmerkih od 1 do 20 mg/kg; odmerki so bili uporabljeni bodisi enkrat na teden, bodisi na 2 tedna, bodisi na 2 tedna 8 tednov in nato na 4 tedne, ali pa vsak teden 4 tedne zapored in nato na vsaka 2 tedna.

Izatuksimab ima nelinearno farmakokinetiko s tarčno posredovanim odstranjevanjem zdravila zaradi vezave na receptor CD38.

Izpostavljenost izatuksimabu (površina pod krivuljo koncentracije v plazmi skozi čas preko odmernega intervala, AUC) se povečuje več kot odmerku sorazmerno v razponu od 1 do 20 mg/kg po časovnem razporedu na vsaka 2 tedna, medtem ko ni opaziti odklona od sorazmernosti odmerka v razponu od 5 do 20 mg/kg, po časovnem razporedu vsak teden za 4 tedne in nato na vsaka 2 tedna. To je posledica velikega nelinearnega prispevka tarčno posredovanega očistka v celotnem očistku pri odmerkih pod 5 mg/kg, ki pa pri večjih odmerkih postane zanemarljiv. Po uporabi izatuksimaba v odmerku 10 mg/kg vsak teden za 4 tedne in nato na 2 tedna, je bil mediani čas do stanja dinamičnega ravnovesja 18 tednov in kopičenje 3,1-kratno. V preskušanju ICARIA-MM, kliničnem preskušanju pri bolnikih z recidivnim in/ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z izatuksimabom v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom, je bila v stanju dinamičnega ravnovesja povprečna (KV %) predvidena največja koncentracija v plazmi C_{max} in AUC v stanju dinamičnega ravnovesja 351 $\mu\text{g/ml}$ (36,0%) (C_{max}) in 72.600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (51,7 %) (AUC). Kljub temu, da je imela sprememba infundiranja volumna izatuksimaba na podlagi telesne mase do infundiranja izatuksimaba v fiksnem volumnu za rezultat spremembo t_{max} , je imela sprememba omejen vpliv na farmakokinetično izpostavljenost z v stanju dinamičnega ravnovesja primerljivim simuliranim C_{max} (283 $\mu\text{g/ml}$ v prim. z 284 $\mu\text{g/ml}$) in C_{trough} , po 4 tednih apliciranja (119 $\mu\text{g/ml}$ v prim. s 119 $\mu\text{g/ml}$) pri bolniku z mediano telesno maso (76 kg). C_{max} in C_{trough} so bile primerljive tudi pri bolnikih v drugih skupinah telesnih mas. V študiji IKEMA, kliničnem preskušanju pri bolnikih z recidivnim in/ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z izatuksimabom v kombinaciji s karfilzomibom in deksametazonom, je bila v stanju dinamičnega ravnovesja povprečna (KV%) predvidena največja koncentracija v plazmi C_{max} 637 $\mu\text{g/ml}$ (30,9 %) in AUC 152.000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (37,8 %).

Sočasna uporaba izatuksimaba in pomalidomida ali izatuksimaba in karfilzomiba ni vplivala na njuno farmakokinetiko.

Porazdelitev

Ocenjeni celotni volumen porazdelitve izatuksimaba je 8,75 l.

Presnova

Izatuksimab je velika beljakovina, pričakovano se presnovi v nesaturabilnih procesih proteolitičnega katabolizma.

Izločanje

Odstranjevanje izatuksimaba poteka po dveh vzporednih poteh: po nelinearni tarčno posredovani poti, ki prevladuje pri majhnih koncentracijah in nespecifični linearni poti, ki prevladuje pri večjih koncentracijah. V območju terapevtskih koncentracij v plazmi, prevladuje linearna pot, ki se sčasoma zmanjša za 50 % na vrednost v stanju dinamičnega ravnovesja 9,55 ml/uro (0,229 l/dan). To je povezano s končnim razpolovnim časom, 28 dni.

Posebne skupine bolnikov

Starost

Populacijske farmakokinetične analize 476 bolnikov, starih od 36 do 85 let, so pokazale primerljivo izpostavljenost izatuksimabu pri bolnikih, mlajših od 75 let (n = 406), in bolnikih, starejših \geq 75 let (n = 70).

Spol

Populacijska farmakokinetična analiza, ki je zajela 207 bolnic (43,5 %) in 269 bolnikov (56,5 %), ni pokazala klinično pomembnega vpliva spola na farmakokinetiko izatuksimaba.

Rasa

Populacijska farmakokinetična analiza, ki je zajela 377 belcev (79 %), 25 Azijcev (5 %), 18 temnopoltnih (4 %) in 33 bolnikov drugih ras (7 %), ni pokazala klinično pomembnega vpliva rase na farmakokinetiko izatuksimaba.

Telesna masa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov 476 bolnikov se je očistek izatuksimaba povečeval s povečevanjem telesne mase, kar podpira odmerjanje na podlagi telesne mase.

Okvara jeter

Formalnih študij izatuksimaba pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Med 476 bolniki v populacijskih farmakokinetičnih analizah je imelo 65 bolnikov blago okvaro jeter [celokupni bilirubin od 1- do 1,5-kratna zgornja normalna meja (ZNM) ali aspartat-aminotransferaza (AST) $>$ ZNM], 1 bolnik pa je imel zmerno okvaro jeter (celokupni bilirubin $>$ 1,5- do 3-kratna ZNM in kakršna koli AST). Blaga okvara jeter ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko izatuksimaba. Vpliv zmerne (celokupni bilirubin $>$ 1,5- do 3-kratna ZNM in kakršna koli AST) in hude okvare jeter (celokupni bilirubin $>$ 3-kratna ZNM in kakršna koli AST) na farmakokinetiko izatuksimaba ni znan. A ker je izatuksimab monoklonsko protitelo, ni pričakovati, da bi se odstranjeval s presnovo, v kateri bi sodelovali jetni encimi; zato ni pričakovati, da bi spremembe delovanja jeter vplivale na odstranjevanje izatuksimaba (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Formalnih študij izatuksimaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Populacijske farmakokinetične analize pri 476 bolnikih so vključile 192 bolnikov z blago okvaro ledvic (60 ml/min/1,73 m² \leq ocenjena hitrost glomerularne filtracije (o-GFR) $<$ 90 ml/min/1,73 m²), 163 bolnikov z zmerno okvaro ledvic (30 ml/min/1,73 m² \leq o-GFR $<$ 60 ml/min/1,73 m²) in 12 bolnikov s hudo okvaro ledvic (o-GFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²). Analize niso pokazale klinično pomembnega vpliva blage do hude okvare ledvic na farmakokinetiko izatuksimaba v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic.

Farmakokinetična analiza pri 22 bolnikih s končno odpovedjo ledvic (ESRD- End-Stage Renal Disease), vključno z bolniki na dializi (oGF $<$ 15 ml/min/1,73 m²), ni pokazala klinično pomembnega

vpliva ESRD na farmakokinetiko izatuksimaba v primerjavi z bolniki z normalno, blago ali zmerno ledvično funkcijo.

Pediatrična populacija

Izatuksimaba niso ovrednotili pri bolnikih, mlajših od 18 let.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka, vendar pa izbrana živalska vrsta ni farmakološko odzivna in zato pomen za človeka ni znan. Študij genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
histidinijev klorid monohidrat
histidin
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Po razredčenju

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine za infundiranje zdravila SARCLISA med uporabo sta dokazani za 48 ur na temperaturi od 2 do 8 °C, in nato 8 ur (vključno s časom infundiranja) na sobni temperaturi (15 °C do 25 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8°C, razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Za shranjevanje v infuzijski vrečki zaščita pred svetlobo ni potrebna.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2-8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila, glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml koncentrata s 100 mg izatuksimaba v 6-ml stekleni viali, iz brezbarvnega, prozornega stekla tipa I, zaprti z bromobutilnim zamaškom, prevlečenim z ETFE (kopolimer etilena in tetrafluoroetilena).

Viale so zaprte z aluminijsko zaporo s sivim snemnim pokrovčkom. Polnilni volumen je določen tako, da zagotavlja odvzem 5 ml (tj. 5,4 ml). Velikost pakiranja je ena ali tri viale.

25 ml koncentrata s 500 mg izatuksimaba v 30-ml stekleni viali, iz brezbarvnega, prozornega stekla tipa I, zaprti z bromobutilnim zamaškom, prevlečenim z ETFE (kopolimer etilena in tetrafluoroetilena). Viale so zaprte z aluminijsko zaporo s sivim snemnim pokrovčkom. Polnilni volumen je določen tako, da zagotavlja odvzem 25 ml (tj. 26 ml). Velikost pakiranja je ena viala.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava za intravensko dajanje

Raztopino za infundiranje je treba pripraviti v aseptičnih pogojih.

- Odmerek (mg) koncentrata zdravila SARCLISA je treba izračunati na podlagi bolnikove telesne mase (izmerjene pred vsakim ciklusom, da je uporabljeni odmerek ustrezno prilagojen, glejte poglavje 4.2). Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala.
- Viale koncentrata zdravila SARCLISA je treba pred razredčenjem vizualno pregledati in tako zagotoviti, da ne vsebujejo delcev in da ni spremenjene barve.
- Vial ne pretresajte.
- Iz vrečke z vehiklom, ki vsebuje 250 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injekcije ali 5 % raztopine glukoze, je treba odvzeti količino vehikla, ki ustreza potrebni količini koncentrata zdravila SARCLISA.
- Ustrezno količino koncentrata zdravila SARCLISA je treba izvleči iz viale zdravila SARCLISA in jo razredčiti v 250-ml infuzijski vrečki z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injekcije ali 5 % raztopino glukoze.
- Infuzijska vrečka mora biti izdelana iz poliolefinov (PO), polietilena (PE), polipropilena (PP), polivinilklorida (PVC) z di(2-etilheksil)ftalatom (DEHP) ali etilvinilacetatom (EVA).
- Obzirno homogenizirajte razredčeno raztopino tako, da obračate vrečko. Ne pretresajte.

Dajanje zdravila

- Raztopino za infundiranje je treba dati v intravenski infuziji z uporabo intravenskega infuzijskega sistema (iz PE, PVC z DHEP ali brez, polibutadiena (PBD) ali poliuretana (PU)) z 0,22 mikronskim linijskim filtrom (polietersulfon (PES), polisulfon ali najlon).
- Raztopino za infundiranje je treba aplicirati v časovnem obdobju, ki je odvisno od hitrosti infundiranja (glejte poglavje 4.2).
- Pripravljene infuzijske vrečke v standardnem okolju z umetno svetlobo ni treba zaščititi pred svetlobo.
- Raztopine zdravila SARCLISA ne infundirajte sočasno v isti intravenski liniji z drugimi zdravili.

Odlaganje

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30 maj 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive Portsmouth, NH 03801
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristni in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilanci ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uporabo zdravila SARCLISA v posamezni državi članici mora imetnik dovoljenja za promet s pristojnim nacionalnim organom uskladiti vsebino in obliko izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen:

- povečanju ozaveščenosti o tveganju za moteči vpliv na tipizacijo krvi (manjši antigen) (pozitiven indirektni Coombsov test) in njegovih možnih neželenih kliničnih posledicah za bolnika,
- podajanju navodil za njegovo obvladovanje in
- okrepitvi obveščanja med zdravstvenimi delavci in bolniki ter posredovanju zanesljivih in takojšnjih informacij.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo SARCLISA na trgu, poskrbel, da bodo vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali ali izdajali zdravilo SARCLISA, in vse krvne banke/vsi centri za transfuzijsko dejavnost prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv, ki ga bodo razdeljevali strokovnjaki:

- Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce in krvne banke.
- Kartico za bolnika (za zdravstvene delavce, ki predpisujejo/izdajajo zdravilo SARCLISA).

1. IZOBRAŽEVALNO GRADIVO ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE IN KRVNE BANKE

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce in krvne banke obsega:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC)
- Vodnik za zdravstvene delavce in krvne banke
- Kartico za bolnika

1.1 Vodnik za zdravstvene delavce in krvne banke

Vodnik za zdravstvene delavce in krvne banke bo vseboval naslednje ključne informacije:

Relevantne informacije o varnostnem tveganju "Moteči vpliv na tipizacijo krvi (manjši antigen) (pozitiven indirektni Coombsov test)":

- Izatuksimab se veže na eritrocite in lahko prikrije odkritje protiteles proti manjšim antigenom v bolnikovem serumu.
- Na določanje bolnikove krvne skupine ABO in Rh ne vpliva.

Podrobnosti o načinu zmanjševanja varnostnega tveganja, obravnavanega v dodatnih ukrepih za zmanjševanje tveganj, z ustreznimi ukrepi:

- Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja z izatuksimabom opraviti tipizacijo krvi in presejanje. Pred začetkom zdravljenja z izatuksimabom lahko razmislite o uporabi fenotipizacije, kot je skladno z lokalno prakso.
- Trenutno ni informacij o tem, kako dolgo po zadnjem infundiranju izatuksimaba lahko traja moteči vpliv na indirektni Coombsov test. Na podlagi razpolovnega časa izatuksimaba lahko z izatuksimabom povzročeni pozitivni indirektni Coombsov test traja vsaj 6 mesecev po

zadnjem infundiranju izatuksimaba. Zato morajo zdravstveni delavci bolnikom svetovati, da imajo kartico za bolnika pri sebi še vsaj 6 mesecev po koncu zdravljenja.

- Med metode, s katerimi je mogoče zmanjšati moteči vpliv, sodijo obdelava reagentnih eritrocitov z ditiotreitolom (DTT) za prekinitev vezave izatuksimaba, ali druge lokalno validirane metode. Ker je tudi sistem krvnih skupin Kell občutljiv na obdelavo z DTT, je treba po izključitvi ali identifikaciji aloprotiteles na vzorcu eritrocitov, obdelanih z DTT, uporabiti enote po Kellu-negativne krvi.
- V primeru nujne potrebe po transfuziji je mogoče uporabiti ABO/Rh-kompatibilne enote eritrocitov brez navzkrižnega preizkusa, v skladu z lokalno prakso krvnih bank.
- V primeru načrtovane transfuzije morajo zdravstveni delavci centre za transfuzijo krvi obvestiti o tveganju za moteči vpliv na indirektno antiglobulinske teste.
- Poudariti potrebo po pregledu SmPCja.
- Zdravstvene delavce seznaniti, da morajo bolnikom izročiti kartico za bolnika in jim svetovati, da preberejo navodilo za uporabo.

1.2 Kartica za bolnika

Kartica za bolnika bo vsebovala naslednje kratke in strnjene informacije o tveganju za "Moteči vpliv na tipizacijo krvi (manjši antigen) (pozitiven indirektni Coombsov test)", namenjene bolnikom in zdravstvenim delavcem, na katere se bolniki obrnejo:

- Opozorilo zdravstvenim delavcem, ki kadar koli zdravijo bolnika (to velja tudi za primere nujnega zdravljenja), da bolnik prejema zdravilo SARCLISA (izatuksimab) in da je to zdravilo povezano s pomembnim ugotovljenim tveganjem za moteči vpliv na tipizacijo krvi (manjši antigen) (pozitiven indirektni Coombsov test), ki lahko traja še vsaj 6 mesecev po zadnji infuziji izatuksimaba.
- Jasno navodilo, da mora imeti bolnik to kartico pri sebi še vsaj 6 mesecev po koncu zdravljenja.
- Kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravljenje, in bolnika.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
izatuksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg izatuksimaba v 5 ml koncentrata.
Ena viala vsebuje 500 mg izatuksimaba v 25 ml koncentrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, histidinijev klorid monohidrat, histidin, polisorbitat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala, 100 mg/5 ml
3 viala, 100 mg/5 ml
1 viala, 500 mg/25 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne pretresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
izatuksimab
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Sarclisa 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje izatuksimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Sarclisa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Sarclisa
3. Kako se daje zdravilo Sarclisa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sarclisa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Sarclisa in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Sarclisa

Zdravilo Sarclisa je zdravilo za zdravljenje raka, ki vsebuje učinkovino izatuksimab. Spada v skupino zdravil, imenovanih "monoklonska protitelesa".

Monoklonska protitelesa, kot je zdravilo Sarclisa, so beljakovine, ki so zasnovane tako, da prepoznajo neko tarčno snov in se vežejo nanjo. V primeru zdravil Sarclisa je tarča snov CD38. Ta snov se nahaja na celicah diseminiranega plazmocitoma, ki je rak kostnega mozga. Z vezavo na celice diseminiranega plazmocitoma zdravilo naravni telesni obrambi (imunskemu sistemu) pomaga prepoznati te celice in jih uničiti.

Za kaj uporabljamo zdravilo Sarclisa

Zdravilo Sarclisa se uporablja za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma pri bolnikih, ki so pred tem že prejeli zdravljenje za to bolezen.

Uporablja se v kombinaciji skupaj z dvema drugima zdraviloma:

- pomalidomidom in deksametazonom ali
- karfilzomibom in deksametazonom.

Če imate kakšna vprašanja o delovanju zdravila Sarclisa ali o svojem zdravljenju s tem zdravilom, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Sarclisa

Zdravila Sarclisa ne smete dobiti

- če ste alergični na izatuksimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila Sarclisa se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro in skrbno upoštevajte vsa navodila.

Infuzijske reakcije

Če se vam med infundiranjem zdravila Sarclisa ali po njegovem infundiranju pojavijo znaki infuzijske reakcije, nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro – za seznam znakov glejte "Infuzijske reakcije" v poglavju 4.

- Pred začetkom infundiranja zdravila Sarclisa boste morda dobili zdravila za zmanjšanje infuzijskih reakcij (glejte poglavje 3).
- Infuzijske reakcije se lahko pojavijo med infundiranjem zdravila Sarclisa ali po njegovem infundiranju in so lahko resne. Te reakcije so prehodnega značaja (reverzibilne). Bolnišnično osebje vas bo med zdravljenjem natančno nadziralo.

Če se vam pojavi infuzijska reakcija, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra morda dala dodatna zdravila z zdravljenjem simptomov in preprečitev zapletov. Lahko bosta začasno prenehala, upočasnila ali popolnoma ustavila infundiranje zdravila Sarclisa.

Zvišana telesna temperatura in majhno število belih krvnih celic

Zdravniku ali medicinski sestri nemudoma povejte, če se vam pojavi zvišana telesna temperatura, kajti to je lahko znak okužbe. Zdravilo Sarclisa lahko zmanjša število belih krvnih celic, ki so pomembne za premagovanje okužb.

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta med zdravljenjem z zdravilom Sarclisa kontrolirala krvno sliko (število krvnih celic). Zdravnik vam lahko med zdravljenjem z zdravilom Sarclisa predpiše antibiotik ali protivirusno zdravilo (na primer za herpes zoster [pasovec]) za preprečevanje okužb ali kakšno zdravilo za povečanje števila belih krvnih celic.

Težave s srcem

Če imate težave s srcem, ali če ste kadar koli jemali zdravila za srce, se pred uporabo zdravila Sarclisa v kombinaciji s karfilzomibom in deksametazonom posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Če se vam pojavijo kakršne koli težave z dihanjem, kašelj ali oteklost nog, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Tveganje za nove oblike raka

Med zdravljenjem z zdravilom Sarclisa, uporabljenim s pomalidomidom in deksametazonom ali s karfilzomibom in deksametazonom, so se bolnikom pojavile nove oblike raka. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta med zdravljenjem spremljala glede novih oblik raka.

Sindrom tumorske lize

Lahko pride do hitrega razpada rakavih celic (sindrom tumorske lize). Med simptomi so lahko neredno bitje srca, epileptični napadi (epileptični krči), zmedenost, mišični krči ali zmanjšano izločanje urina. Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Transfuzija krvi

Če potrebujete transfuzijo krvi, vam bodo najprej opravili preiskavo krvi o ujemanju krvne skupine.

Osebi, ki izvaja to preiskavo, povejte, da prejimate zdravilo Sarclisa, saj to zdravilo lahko vpliva na izid te preiskave še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Sarclisa.

Otroci in mladostniki

Zdravila Sarclisa ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Zdravilo namreč v tej starostni skupini ni raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Sarclisa

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, in za zdravila rastlinskega izvora.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Sarclisa morate zdravnika ali medicinsko sestro obvestiti, če ste kadar koli jemali zdravila za srce.

Zdravilo Sarclisa se pri zdravljenju diseminiranega plazmacitoma uporablja skupaj z dvema drugima kombinacijama zdravil:

- pomalidomidom in deksametazonom ali
- karfilzomibom in deksametazonom.

Za informacije o zdravilih, ki se uporabljajo skupaj z zdravilom Sarclisa, glejte njihova navodila za uporabo.

Nosečnost

Pred uporabo zdravila Sarclisa vprašajte za nasvet zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro. Uporaba zdravila Sarclisa med nosečnostjo ni priporočljiva. Če ste noseči ali načrtujete nosečnost, se morate z zdravnikom posvetovati o uporabi zdravila Sarclisa.

Za informacije o nosečnosti in drugih zdravilih, ki se uporabljajo skupaj z zdravilom Sarclisa, glejte navodila za uporabo teh drugih zdravil.

Dojenje

Pred uporabo zdravila Sarclisa vprašajte za nasvet zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

- Zdravilo Sarclisa namreč lahko prehaja v materino mleko. Ni znano, kakšen bi lahko bil njegov vpliv na otroka.
- Skupaj z zdravnikom se boste odločili, ali je korist dojenja večja od tveganja za otroka.

Kontracepcija

Ženske, ki uporabljajo zdravilo Sarclisa in bi lahko zanosile, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Z zdravnikom se posvetujte o načinu kontracepcije, ki jo morate uporabljati med tem časom. Kontracepcijo uporabljajte med zdravljenjem in še 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Sarclisa.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Sarclisa nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Vendar pa se zdravilo Sarclisa uporablja skupaj z drugimi zdravili, ki vam lahko poslabšajo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Glejte navodila za uporabo drugih zdravil, ki jih prejimate skupaj z zdravilom Sarclisa.

3. Kako se daje zdravilo Sarclisa

Koliko zdravila Sarclisa se daje

Količina zdravila Sarclisa, ki jo boste dobili, je odvisna od tega, koliko tehtate. Priporočeni odmerek je 10 mg zdravila Sarclisa na kilogram vaše telesne mase.

Kako se daje zdravilo Sarclisa

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta dala zdravilo Sarclisa kot intravensko infuzijo (kapalno v veno).

Kako pogosto se daje zdravilo Sarclisa

Zdravilo Sarclisa se uporablja v 28-dnevnih (4-tedenskih) ciklih zdravljenja. Uporablja se skupaj z dvema drugima zdraviloma bodisi pomalidomidom in deksametazonom bodisi karfilzomibom in deksametazonom.

- V 1. ciklu: zdravilo Sarclisa se daje enkrat na teden 1., 8. 15. in 22. dan
- V 2. ciklu in pozneje: zdravilo Sarclisa se daje na 2 tedna – 1. in 15. dan

Zdravnik bo nadaljeval vaše zdravljenje z zdravilom Sarclisa, dokler vam bo zdravilo koristilo in dokler bodo neželeni učinki sprejemljivi.

Zdravila, uporabljena pred zdravilom Sarclisa

Pred infundiranjem zdravila Sarclisa boste dobili naslednja zdravila. Namen teh zdravil je zmanjšati možnost, da bi se pojavila infuzijska reakcija:

- zdravila za zmanjšanje alergijskih reakcij (antihistaminiki)
- zdravila za zmanjšanje vnetja (kortikosteroidi)
- zdravilo za zmanjšanje bolečin in znižanje zvišane telesne temperature

Če ste izpustili odmerek zdravila Sarclisa

Zelo pomembno je, da pridete na vse obiske; to zagotavlja, da zdravilo dobite o pravem času, da bo ustrezno delovalo. Če kakšen obisk izpustite, čim prej pokličite zdravnika ali medicinsko sestro, da se boste dobili nov termin za obisk.

Zdravnik ali medicinska sestra bosta odločila, kako je treba nadaljevati vaše zdravljenje.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Sarclisa, kot bi smeli

Zdravilo Sarclisa vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra. Če pomotoma dobite preveč zdravila (to imenujemo preveliko odmerjanje), vas bo zdravnik zdravil in vas nadziral glede neželenih učinkov.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Sarclisa

Ne prenehajte zdravljenja z zdravilom Sarclisa, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravnik se bo z vami pogovoril o neželenih učinkih zdravila Sarclisa in vam bo pojasnil možna tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Sarclisa.

Bolnišnično osebje bo med zdravljenjem natančno spremljalo vaše stanje. Nemudoma jim povejte, če opazite katerega od učinkov, ki so navedeni spodaj.

Infuzijske reakcije – Zelo pogoste (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

Če se med infundiranjem zdravila Sarclisa ali po njem ne počutite dobro, morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro.

Hudi znaki infuzijske reakcije so:

- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kratka sapa
- resna alergijska reakcija (anafilaktična reakcija se pojavi pri največ 1 od 100 oseb) z oteženim dihanjem in otekanjem obraza, ust, žrela, ustnic ali jezika.

Med najpogostejšimi znaki infuzijske reakcije so:

- kratka sapa
- kašelj
- mrzlica
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)

Med infundiranjem se vam lahko pojavijo tudi kakšni drugi neželeni učinki. Zdravnik ali medicinska sestra se lahko odloči za začasno prenehanje, upočasnitev ali popolno ustavitev infundiranja zdravila Sarclisa. Dobite lahko tudi dodatna zdravila za zdravljenje simptomov in preprečitev zapletov.

Če se med infundiranjem zdravila Sarclisa ali po infundiranju ne počutite dobro, morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro.

Drugi neželeni učinki

Če se vam pojavi kateri od spodaj naštetih neželenih učinkov, o tem nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija)
- zmanjšanje števila določenih belih krvnih celic (nevtrofilcev ali limfocitov), ki so pomembne za premagovanje okužb
- zmanjšanje števila krvnih ploščic (trombocitopenija) – zdravniku ali medicinski sestri morate povedati, če imate kakšne neobičajne podplutbe ali krvavitve
- okužba spodnjih dihal (pljučnica)
- okužba zgornjih dihal (npr. nosu, obnosnih votlin ali grla)
- driska
- bronhitis
- kratka sapa
- navzea (siljenje na bruhanje)
- zvišana telesna temperatura s hudim zmanjšanjem števila določenih belih krvnih celic (febrilna nevtropenija) (za dodatne podrobnosti glejte poglavje 2)
- bruhanje
- visok krvni pritisk (hipertenzija)
- kašelj
- utrujenost

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- težave s srcem, ki se lahko kažejo s težkim dihanjem, kašljem ali otekanjem nog, če je zdravilo Sarclisa uporabljeno skupaj s karfilzomibom in deksametazonom
- zmanjšanje apetita
- izguba telesne mase
- neredno bitje srca (atrijska fibrilacija)
- herpes zoster (pasovec)

Če kaj od naštetega velja za vas ali če ste negotovi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Sarclisa

Zdravilo Sarclisa bodo shranjevali v bolnišnici ali v ambulanti.

Zdravilo je treba shranjevati nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra bodo zavrgli zdravilo, ki ga ne uporabljajo več. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Sarclisa

- Učinkovina v zdravilu Sarclisa je izatuksimab.
- 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg izatuksimaba.
- Ena viala koncentrata vsebuje ali 100 mg izatuksimaba v 5 ml koncentrata ali 500 mg izatuksimaba v 25 ml koncentrata.
- Druge sestavine (pomožne snovi) so saharoza, histidinijev klorid monohidrat, histidin, polisorbit 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Sarclisa in vsebina pakiranja

Zdravilo Sarclisa je koncentrat za raztopino za infundiranje. Je brezbarvna do rahlo rumena tekočina, praktično brez vidnih delcev. Zdravilo Sarclisa je na voljo v škatlah, ki vsebujejo po 1 ali po 3 steklene viale.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

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

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

Malta

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>. Tam so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Viale zdravila Sarclisa so le za enkratno uporabo. Raztopino za infundiranje je treba pripraviti v aseptičnih pogojih, dati pa jo mora zdravstveni delavec v okolju, v katerem je na voljo vse potrebno za oživljanje.

Priprava in dajanje zdravila Sarclisa

- Izračunajte odmerek (mg) potrebnega koncentrata zdravila Sarclisa in določite število vial, potrebnih za odmerek 10 mg/kg na podlagi bolnikove telesne mase. Morda bo potrebna več kot ena viala.
- Pred razredčenjem koncentrat zdravila Sarclisa vizualno preverite in se tako prepričajte, da ne vsebuje nobenih delcev in da ni spremenjene barve.
- Iz vrečke z vehiklom, ki vsebuje 250 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injekcije ali 5 % raztopine glukoze, odzemi količino vehikla, ki ustreza potrebni količini koncentrata zdravila Sarclisa.
- Izvlecite ustrezno količino koncentrata zdravila Sarclisa iz vial zdravila Sarclisa in jo razredčite v 250-ml infuzijski vrečki z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injekcije ali 5 % raztopino glukoze.
Infuzijska vrečka mora biti izdelana iz poliolefinov (PO), polietilena (PE), polipropilena (PP), polivinilklorida (PVC) z di(2-etilheksil)ftalatom (DEHP) ali etilvinilacetatom (EVA).
- Obzirno obračajte vrečko, da boste homogenizirali razredčeno raztopino. Ne pretresajte.
- Raztopino za infundiranje dajte intravensko; v ta namen uporabite infuzijski sistem (iz PE, PVC z DHEP ali brez, polibutadiena (PBD) ali poliuretana (PU)) z 0,22 mikronskim linijskim filtrom (polietersulfon (PES), polisulfon ali najlon).
- Raztopino za infundiranje dajte v obdobju, ki je odvisno od hitrosti infundiranja (glejte poglavje 4.2 EU-SmPC-ja).
- Pripravljeno raztopino za infundiranje zdravila Sarclisa uporabite takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.
- Pripravljene infuzijske vrečke v standardnem okolju z umetno svetlobo ni treba zaščititi pred svetlobo.
- Raztopine zdravila Sarclisa ne infundirajte sočasno v isti intravenski liniji z drugimi zdravili.
- Ves neporabljeni ostanek raztopine zavrzi. Vse materiale, uporabljene pri razredčenju in dajanju zdravila, je treba odstraniti skladno s standardnimi postopki.