

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

SARCLISA 20 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg isatuximab.

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 100 mg isatuximab (5 ml = 100 mg)

Varje 25 ml injektionsflaska innehåller 500 mg isatuximab (25 ml = 500 mg)

Isatuximab är en immunglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikropp (mAb) framställd från en cellinje från däggdjur (kinesiska hamsterovarianer, CHO).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Färglös till gulaktig lösning, huvudsakligen fri från synliga partiklar.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sarclisa är indicerat:

- i kombination med pomalidomid och dexametason, för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, som tidigare har genomgått minst två behandlingar, där tidigare behandling inkluderat lenalidomid och en proteasomhämmare och med uppvisad sjukdomsprogression vid senaste behandlingen.
- i kombination med karfilzomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som genomgått minst en tidigare behandling (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Sarclisa ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal i en miljö där utrustning för återupplivning är tillgänglig.

#### Premedicinering

För att minska risken och allvarlighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner ska premedicinering med följande läkemedel ges före infusion med Sarclisa.

- Dexametason 40 mg oralt eller intravenöst (eller 20 mg oralt eller intravenöst till patienter  $\geq 75$  år): vid administrering i kombination med isatuximab och pomalidomid,

Dexametason 20 mg (intravenöst på samma dagar som infusioner ges med isatuximab och/eller karfilzomib, oralt på övriga dagar): vid administrering i kombination med isatuximab och karfilzomib.

- Paracetamol 650 mg till 1000 mg oralt (eller motsvarande).

- Difenhydramin 25 mg till 50 mg intravenöst eller oralt (eller motsvarande [t.ex.cetirizin, prometiazin, dexklorfeniramin]). Intravenös administrering rekommenderas vid minst de 4 första infusionerna.

Den ovannämnda rekommenderade dosen för dexametason (oralt eller intravenöst) motsvarar den totala dosen som ges endast en gång innan infusion, före administrering av isatuximab och pomalidomid och före administrering av isatuximab och karfilzomib, som en del av premedicineringen och basbehandlingen.

De rekommenderade substanserna för premedicinering bör administreras 15–60 minuter före infusion med Sarclisa. För patienter som inte har fått en infusionsrelaterad reaktion vid de 4 första infusionerna med Sarclisa, bör behovet av samtidig premedicinering övervägas.

#### Behandling av neutropeni

För att minska risken av neutropeni, bör användande av kolonistimulerandefaktorer (t.ex. G-CSF) övervägas. I händelse av grad 4 neutropeni, ska administrering av Sarclisa skjutas upp till dess att neutrofilantalet ökas till minst  $1,0 \times 10^9/l$  (se avsnitt 4.4)

#### Förebyggande av infektion

Profylaktisk behandling med antibakteriella och virushämmande läkemedel (till exempel profylax mot herpes zoster) kan övervägas under behandlingen (se avsnitt 4.4).

#### Dosering

Rekommenderad dosering av Sarclisa är 10 mg/kg kroppsvikt administrerat som en intravenös infusion i kombination med pomalidomid och dexametason (Isa-Pd (isatuximab + pomalidomid + dexametason)), eller i kombination med karfilzomib och dexametason (Isa-Kd (isatuximab + karfilzomib + dexametason)) enligt schemat i tabell 1:

**Tabell 1: Doseringsschema för Sarclisa i kombination med pomalidomid och dexametason eller i kombination med karfilzomib och dexametason**

| Cykel                            | Doseringsschema                   |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| Cykel 1                          | Dag 1, 8, 15 och 22 (varje vecka) |
| Cykel 2 och efterföljande cykler | Dag 1, 15 (varannan vecka)        |

Durationen av varje behandlingscykel är 28 dagar. Behandlingen upprepas tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår.

För övriga läkemedel som administreras tillsammans med Sarclisa, se avsnitt 5.1 och information i respektive gällande produktresumé.

Behandlingsschemat måste följas noggrant. Vid utebliven planerad Sarclisa-dos, administrera den uteblivna dosen så snart som möjligt och justera behandlingsschemat för att behålla behandlingsintervallet.

#### Dosjustering

Ingen dosreducering av Sarclisa rekommenderas.

Administrering av dos bör justeras om patienten får infusionsrelaterade reaktioner (se ”Administreringsätt” nedan).

För andra läkemedel som administreras tillsammans med Sarclisa, se information i respektive gällande produktresumé

## Särskilda populationer

### Äldre

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser, krävs ingen dosjustering hos äldre patienter.

### Patienter med nedsatt njurfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser och kliniska data, rekommenderas ingen dosjustering för patienter med lätt till kraftigt nedsatt njurfunktion inkluderande End-Stage Renal Disease (ESRD) (se avsnitt 5.2).

### Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska analyser, rekommenderas ingen dosjustering hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Data hos patienter med måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion är begränsade (se avsnitt 5.2), men det finns inget som tyder på att dosjustering krävs för dessa patienter.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Sarclisa hos barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Sarclisa är avsett för intravenös användning. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### Infusionshastigheter

Efter spädning ska Sarclisa-infusionen administreras intravenöst med inledande infusionshastighet enligt tabell 2 nedan (se avsnitt 5.1). En stegvis upptrappning av infusionshastigheten ska endast övervägas vid frånvaro av infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.8).

**Tabell 2: Infusionshastigheter för administrering av Sarclisa**

|                          | Spädningsvolyml | Inledande hastighet | Frånvaro av infusionsrelaterad reaktion | Hastighetshöjning  | Maximal hastighet |
|--------------------------|-----------------|---------------------|---|--|-------------------|
| Första infusionen        | 250 ml          | 25 ml/timme         | i 60 minuter                            | 25 ml/timme var 30:e minut                               | 150 ml/timme      |
| Andra infusionen         | 250 ml          | 50 ml/timme         | i 30 minuter                            | 50 ml/timme i 30 minuter som sedan ökas med 100 ml/timme | 200 ml/timme      |
| Efterföljande infusioner | 250 ml          | 200 ml/timme        | —                                       | —  | 200 ml/timme      |

Administreringen bör justeras om patienten får infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4).

- Hos patienter i behov av ingripande behandling (grad 2, måttliga infusionsrelaterade reaktioner), bör ett tillfälligt avbrott av infusionen övervägas och symptomatisk medicinering ges. Efter symtomförbättring till grad  $\leq 1$  (lindrig), kan infusionen med Sarclisa återupptas, under noga övervakning och stödjande behandling vid behov, med högst hälften av den hastighet som användes vid infusionsstart. Om symtomen inte återkommer inom 30 minuter, kan infusionshastigheten ökas till initial doseringshastighet och därefter höjas stegvis, enligt tabell 2.
- Om symtomen efter avbrytande av Sarclisa-behandlingen, inte avtar snabbt eller inte förbättras till grad  $\leq 1$ , kvarstår eller förvärras trots lämplig medicinering, kräver sjukhusinläggning eller är livshotande, ska behandlingen med Sarclisa avbrytas permanent och erforderlig stödjande behandling vid behov.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner, oftast lätta till måttliga, har observerats hos 38,2 % av Sarclisa-behandlade patienter i ICARIA-MM och hos 45,8 % av patienterna som behandlats med Isa-Kd i IKEMA (se avsnitt 4.8). I ICARIA-MM, sågs alla infusionsrelaterade reaktioner vid den första Sarclisa-infusionen och gick tillbaka samma dag vid 98 % av infusionerna. De vanligaste symtomen på infusionsrelaterade reaktioner var dyspné, hosta, frossa och illamående. De vanligaste allvarliga biverkningarna var hypertoni, dyspné och bronkospasm. I IKEMA uppkom infusionsrelaterade reaktioner i 99,2 % av fallen på infusionsdagen. Hos patienter som behandlades med Isa-Kd upplevde 94,4 % av de som fick en infusionsrelaterad reaktion den under sin första behandlingscykel. Alla infusionsrelaterade reaktioner var övergående. De vanligaste symtomen på infusionsrelaterad reaktion var hosta, dyspné, nästäppa, kräkningar och illamående. De vanligaste allvarliga tecken och symptom var hypertoni och dyspné (se avsnitt 4.8).

Även allvarliga infusionsrelaterade reaktioner inklusive svåra anafylaktiska reaktioner har dock observerats efter administrering av Sarclisa.

För att minska risken för och allvarlighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner ska patienten, före Sarclisa-infusion, premedicineras med paracetamol, difenhydramin eller motsvarande; dexametason ska användas både som premedicinering och anti-myelom behandling (se avsnitt 4.2). Tät uppföljning av vitala tecken ska göras under hela Sarclisa-infusionen. Vid behov ska Sarclisa-infusionen avbrytas och erforderlig symptomatisk behandling ges (se avsnitt 4.2). Om symtomen inte avtar till grad  $\leq 1$  efter avbruten Sarclisa-infusion, kvarstår eller förvärras trots symptomatisk medicinering, kräver sjukhusinläggning eller är livshotande, ska behandlingen med Sarclisa avbrytas permanent och erforderlig behandling ges.

#### Neutropeni

Hos patienter som behandlades med Isa-Pd, uppkom neutropeni som en laboratorieavvikelse hos 96,1 % av patienterna och som en biverkning <sup>(1)</sup> hos 46,7 % av patienterna. Neutropeni grad 3-4 rapporterades som en laboratorieavvikelse hos 84,9 % av patienterna och som en biverkning <sup>(1)</sup> hos 45,4 % av patienterna. Neutropena komplikationer har observerats hos 30,3 % av patienterna, inklusive 11,8 % med febril neutropeni och 25,0 % med neutropena infektioner. Hos patienter som behandlades med Isa-Kd, uppkom neutropeni som en laboratorieavvikelse hos 54,8 % av patienterna och som en biverkning <sup>(1)</sup> hos 4,5 % av patienterna. Neutropeni grad 3-4 rapporterades som en laboratorieavvikelse hos 19,2 % av patienterna (17,5 % med grad 3 och 1,7 % med grad 4) och som en biverkning hos 4,0 % av patienterna. Neutropena komplikationer har observerats hos 2,8 % av patienterna, inklusive 1,1 % med febril neutropeni och 1,7 % med neutropena infektioner (se avsnitt 4.8).

Övervakning av det totala antalet blodkroppar bör ske regelbundet under hela behandlingen. Patienter med neutropeni ska övervakas för symptom på infektion. Ingen dosreduktion rekommenderas för Sarclisa. Senareläggning av Sarclisa-dosering och stödbehandling med kolonistimulerande faktorer (t.ex. G-CSF), bör övervägas för att minska risken för neutropeni (se avsnitt 4.2).

- (1) Hematologiska laboratorievärden registrerades bara som biverkningar om de ledde till att behandlingen avbröts och/eller dosjustering och/eller innebar en allvarlig situation.

#### Infektion

En högre incidens av infektioner, inklusive infektioner av Grad  $\geq 3$ , vanligtvis lunginflammation, övre luftvägsinfektioner och bronkit, uppträdde vid behandling med Sarclisa (se avsnitt 4.8). Patienter som

ges Sarclisa ska övervakas noga på tecken på infektion och lämplig standardbehandling sätts in. Profylaktisk behandling med antibakteriella och virushämmande läkemedel (till exempel profylax mot herpes zoster) kan övervägas under behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### Sekundära primära maligniteter

I ICARIA-MM rapporterades sekundära primära maligniteter (SPM) vid en medianuppföljningstid på 52,44 månader hos 10 patienter (6,6 %) behandlade med Isa-Pd och hos 3 patienter (2 %) behandlade med Pd. Sekundära primära maligniteter var hudcancer hos 6 Isa-Pd-behandlade patienter och hos 3 patienter behandlade med Pd, andra solida tumörer än hudcancer hos 3 patienter behandlade med Isa-Pd (en patient hade även hudcancer) och hematologisk malignitet (myelodysplastiskt syndrom) hos 1 patient behandlad med Isa-Pd (se avsnitt 4.8). Patienterna fortsatte behandlingen efter resektion av den nya maligniteten, förutom två patienter som behandlades med Isa-Pd. En patient utvecklade metastatiskt melanom och den andra utvecklade myelodysplastiskt syndrom. Den generella nyttan av Isa-Pd är fortsättningsvis gynnsam (se avsnitt 5.1). I den pågående studien IKEMA rapporterades sekundära primära maligniteter vid en medianuppföljningstid på 20,73 månader hos 13 patienter (7,3 %) av de som behandlades med Isa-Kd och hos 6 patienter (4,9 %) som behandlades med Kd. Sekundära primära maligniteter var hudcancer hos 9 patienter (5,1 %) som behandlades med Isa-Kd och hos 3 patienter (2,5 %) som behandlades med Kd, och var andra solida tumörer än hudcancer hos 5 patienter (2,8 %) som behandlades med Isa-Kd och hos 4 patienter (3,3 %) behandlade med Kd. En patient (0,6 %) i Isa-Kd-gruppen och en patient (0,8 %) i Kd-gruppen hade både hudcancer och andra solida tumörer än hudcancer (se avsnitt 4.8). Patienter med hudcancer fortsatte behandlingen efter resektion av hudcancer. Andra solida tumörer än hudcancer diagnostiserades inom 3 månader efter behandlingsstart hos 3 patienter (1,7 %) behandlade med Isa-Kd och hos 2 patienter (1,6 %) behandlade med Kd. Den generella incidensen för sekundära primära maligniteter hos patienter behandlade med Sarclisa är 4,1 %. Läkare bör noggrant utvärdera patienter före och efter behandling för förekomst av SPM och påbörja behandlingen som anges, enligt IMWG (International Myeloma Working Group).

#### Tumörlyssyndrom

Fall av tumörlyssyndrom (TLS) har rapporterats hos patienter som fått isatuximab. Patienter ska övervakas noggrant och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

#### Interferens med serologiskt test (indirekt antiglobulintest)

Isatuximab binder till CD38 på erythrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test). Denna interferens med det indirekta Coombs testet kan kvarstå i minst 6 månader efter den sista infusionen av Sarclisa. För att undvika eventuella problem med infusion av erythrocyter ska patientens blodtyp bestämmas och screenas innan den första behandlingen påbörjas. Fenotypbestämning enligt lokala rutiner kan övervägas innan behandling med Sarclisa påbörjas. Om behandling med Sarclisa redan påbörjats ska blodcentralen informeras. Patienten ska övervakas för en teoretisk risk för hemolys. Om en akut transfusion blir nödvändig kan icke-korstestade AB0/Rh-kompatibla erythrocyter ges i enlighet med lokal blodbankspraxis. (se avsnitt 4.5).

#### Interferens med bestämning av komplett respons (CR)

Isatuximab är en monoklonal IgG kappa-antikropp som kan detekteras vid både serumproteinelektrofores (SPE) och genom immunofixering elektrofores (IFE), som används vid klinisk övervakning av endogent M-protein (se avsnitt 4.5). Denna interferens kan påverka bestämningen av CR och sjukdomsprogressionen hos vissa patienter med IgG kappa-myelomprotein. I Isa-Pd-gruppen var det tjugotvå patienter som fick kriteriet Very Good Partial Response (VGPR), där endast resterande för positiv immunofixering testades för interferens. Blodprover från dessa patienter testades genom masspektrometri för att separera isatuximab-signal från myelom-M-protein-signal. I Isa-Kd-gruppen identifierades, av de 27 patienterna med potentiell interferens och som testades med masspektrometri vid känslighetsnivån för immunofixeringstestet (25 mg/dl), 15 patienter som enligt oberoende behandlingssvarskommittén (IRC) hade icke komplett svar (icke-CR) visade inget detekterbart restmyelom M-protein. Bland dessa 15 patienter hade 11 patienter < 5 % plasmaceller i benmärg. Detta indikerar att ytterligare 11 patienter av de 179 Isa-Kd-patienterna (6,1 %) kunde ha CR som bästa svar, vilket leder till en potentiell CR-frekvens på 45,8 % (se avsnitt 4.5).

## Äldre

Det finns endast begränsade data för patienter  $\geq 85$  år (se avsnitt 4.2).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Isatuximab har ingen påverkan på pomalidomids eller karfilzomibs farmakokinetik, eller vice versa.

### Interferens med serologiska tester

Eftersom isatuximab, som är en anti-CD38 antikropp, binder till CD38 på ytan av erythrocyter, kan interferens med serologiska blodbankstester leda till ett falskt positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test), antikroppsscreening, testceller för antikropsidentifiering och antihumant globulin (AHG) korstestning hos patienter som behandlas med isatuximab (se avsnitt 4.4). Metoder för att minska interferens av isatuximab omfattar behandling av testerythrocyter med ditiotreitol (DTT) för att bryta isatuximab bindning, eller andra lokalt validerade metoder. Eftersom blodgruppssystemet Kell också är känsligt för DTT-behandling ska Kell-negativa enheter användas efter uteslutande eller identifiering av alloantikroppar med hjälp av DTT-behandlade erythrocyter.

### Interferens med serumproteinelektrofores och immunofixeringstester

Isatuximab kan detekteras via serumproteinelektrofores (SPE) samt analys genom immunofixering (IFE), som används för att övervaka sjukdomsrelaterade monoklonala immunoglobuliner (M-protein). Isatuximab kan påverka korrekt klassificering av responsen enligt kriterierna från *International Myeloma Working Group* (IMWG) (se avsnitt 4.4). Hos patienter med bestående mycket bra partiellt behandlingssvar, där isatuximab-interferens misstänks, ska användning av en validerad isatuximab-specifik IFE-analys övervägas för att särskilja isatuximab från kvarvarande endogent M-protein i patientens serum, för att underlätta bestämning av en komplett respons.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen med isatuximab och 5 månader efter utsättande av behandlingen.

### Graviditet

Det finns ingen erfarenhet av isatuximab under graviditet hos kvinnor. Inga djurstudier avseende reproduktionstoxicitet har gjorts på isatuximab. Det är känt att monoklonala IgG1-antikroppar passerar placenta efter graviditetens första trimester. Isatuximab rekommenderas inte för användning hos gravida kvinnor.

### Amning

Det är okänt om isatuximab utsöndras i bröstmjolk hos människa. Humant IgG är känt för att utsöndras i bröstmjolk under de första dagarna efter födseln, vilket minskar till låga koncentrationer relativt snart. Men risken för det ammande barnet kan inte uteslutas under den korta tiden precis efter födseln. För denna specifika period behöver man besluta om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med isatuximab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. Därefter kan isatuximab användas under amningen om det kliniskt behövs.

### Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data för att fastställa eventuella effekter av isatuximab på fertiliteten hos män eller kvinnor (se avsnitt 5.3).

För andra läkemedel som administreras tillsammans med isatuximab, se information i respektive gällande produktresumé.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sarclisa har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofil

I ICARIA-MM, var de vanligaste biverkningarna ( $\geq 20$  %) neutropeni (46,7 %), infusionsrelaterade reaktioner (38,2 %), pneumoni (30,9 %), övre luftvägsinfektion (28,3 %), diarré (25,7 %) och bronkit (23,7 %). Allvarliga biverkningar inträffade hos 61,8 % av patienterna som fick Isa-Pd. De vanligaste allvarliga biverkningarna var pneumoni (25,7 %) och febril neutropeni (6,6 %). Permanent avbrytande av behandlingen på grund av biverkningar rapporterades hos 7,2 % av patienterna som behandlades med Isa-Pd. Biverkningar med dödlig utgång under behandlingen rapporterades hos 7,9 % av patienterna som behandlades med Isa-Pd (de som förekom hos mer än 1 % av patienterna var pneumoni hos 1,3 % av patienterna och andra infektioner hos 2,0 % av patienterna).

I IKEMA, var de vanligaste biverkningarna ( $\geq 20$  %) infusionsrelaterade reaktioner (45,8 %), hypertoni (36,7 %), diarré (36,2 %), övre luftvägsinfektion (36,2 %), pneumoni (28,8 %), trötthet (28,2 %), dyspné (27,7 %), insomni (23,7 %), bronkit (22,6 %) och ryggsmärta (22,0 %). Allvarliga biverkningar inträffade hos 59,3 % av patienterna som fick Isa-Kd. Den vanligaste allvarliga biverkningen var pneumoni (21,5 %). Permanent avbrytande av behandlingen på grund av biverkningar rapporterades hos 8,5 % av patienterna som behandlades med Isa-Kd. Biverkningar med dödlig utgång under behandlingen rapporterades hos 3,4 % av patienterna som behandlades med Isa-Kd (de som förekom hos mer än 1 % av patienterna var pneumoni och hjärtsvikt som båda förekom hos 1,1 % av patienterna).

##### Tabell över biverkningar

Dessa biverkningar presenteras enligt NCI Common Toxicity Criteria, COSTART och enligt MedDRA organsystemklass. Frekvenser definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvens, listas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningarna rapporterades från de 152 patienter som fick Isa-Pd med en median exponeringstid på 41 veckor i ICARIA-MM-studien (se avsnitt 5.1).

**Tabell 3<sup>a</sup>: Biverkningar rapporterade hos patienter med multipelt myelom behandlade med isatuximab i kombination med pomalidomid och dexametason (ICARIA-MM)<sup>b</sup>**

| Organsystemklass   | Biverkning                       | Frekvens       | Incidens (%)<br>(N=152) |               |
|--|----------------------------------|----------------|-------------------------|---------------|
|  |                                  |                | Alla grader             | Grad $\geq 3$ |
| Infektioner och infestationer  | Pneumoni <sup>c d</sup>          | Mycket vanliga | 47 (30,9)               | 40 (26,3)     |
|  | Övre luftvägsinfektion*          | Mycket vanliga | 43 (28,3)               | 5 (3,3)       |
|  | Bronkit*                         | Mycket vanliga | 36 (23,7)               | 5 (3,3)       |
|  | Herpes zoster                    | Vanliga        | 7 (4,6)                 | 1 (0,7)       |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) <sup>e</sup> | Hudcancer                        | Vanliga        | 6 (3,9)                 | 4 (2,6)       |
|  | Solid tumör (annan än hudcancer) | Vanliga        | 3 (2,0)                 | 2 (1,3)       |



|   |  |                |           |           |
|---|--|----------------|-----------|-----------|
|   | Hematologisk malignitet                  | Mindre vanliga | 1 (0,7)   | 1 (0,7)   |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                                | Neutropeni <sup>f</sup>                  | Mycket vanliga | 71 (46,7) | 70 (46,1) |
|   | Febril neutropeni                        | Mycket vanliga | 18 (11,8) | 18 (11,8) |
| <b>Immunsystemet</b>  | Anafylaktisk reaktion <sup>g</sup>       | Mindre vanliga | 5 (0,3)   | 5 (0,3)   |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                               | Minskad aptit*                           | Vanliga        | 15 (9,9)  | 2 (1,3)   |
| <b>Hjärtat</b>  | Förmaksflimmer                           | Vanliga        | 7 (4,6)   | 3 (2,0)   |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>                | Dyspné*                                  | Mycket vanliga | 23 (15,1) | 6 (3,9)   |
| <b>Magtarmkanalen</b>   | Diarré*                                  | Mycket vanliga | 39 (25,7) | 3 (2,0)   |
|   | Illamående*                              | Mycket vanliga | 23 (15,1) | 0         |
|   | Kräkningar*                              | Mycket vanliga | 18 (11,8) | 2 (1,3)   |
| <b>Undersökningar</b>   | Viktminskning*                           | Vanliga        | 10 (6,6)  | 0         |
| <b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b> | Infusionsrelaterad reaktion <sup>d</sup> | Mycket vanliga | 58 (38,2) | 4 (2,6)   |

<sup>a</sup> Endast TEAEs rapporteras i tabell 3. De hematologiska laboratorievärdena rapporteras i tabell 5.

<sup>b</sup> Brytdatum var 11 oktober 2018. Medianuppföljningstid = 11,60 månader.

<sup>c</sup> Termen pneumoni är en gruppering av följande termer: atypisk pneumoni, bronkopneumoni med aspergillos, pneumoni, Haemophilus pneumoni, influensapneumoni, pneumokockpneumoni, streptokockpneumoni, viruspneumoni, bakteriell pneumoni, Haemophilus infektion, lunginflammation, svamppneumoni och Pneumocystis jirovecii pneumoni.

<sup>d</sup> Se ”Beskrivning av utvalda biverkningar”.

<sup>e</sup> Brytdatum var 14 mars 2022. Medianuppföljningstid = 52,44 månader. Baserat på sekundära primära maligniteter rapporterade under studiebehandlingsperioden och under perioden efter behandlingen.

<sup>f</sup> De hematologiska laboratorievärdena registrerades som TEAEs endast om de ledde till avbruten behandling och/eller dosjustering eller uppfyllde ett allvarligt kriterium.

<sup>g</sup> Baserat på kliniska studier på multipelt myelom.

\*Ingen grad 4

Biverkningarna rapporterades från de 177 patienter som fick Isa-Kd med en median exponeringstid på 80,0 veckor i IKEMA-studien (se avsnitt 5.1).

**Tabell 4<sup>a</sup>: Biverkningar rapporterade hos patienter med multipelt myelom behandlade med isatuximab i kombination med karfilzomib och dexametason (IKEMA)**

| Organsystemklass                     | Biverkning               | Frekvens       | Incidens (%)<br>(N=177) |         |
|--------------------------------------|--------------------------|----------------|-------------------------|---------|
|                                      |                          |                | Alla grader             | Grad ≥3 |
| <b>Infektioner och infestationer</b> | Pneumoni <sup>b, c</sup> | Mycket vanliga | 28,8 %                  | 20,9 %  |
|                                      | Övre luftvägsinfektion*  | Mycket vanliga | 36,2 %                  | 3,4 %   |
|                                      | Bronkit*                 | Mycket vanliga | 22,6 %                  | 2,3 %   |
|                                      | Herpes zoster            | Vanliga        | 2,3 %                   | 0,6 %   |

|  |  |                |         |         |
|--|--|----------------|---------|---------|
| <b>Blodkärl</b>  | Hypertoni*                               | Mycket vanliga | 36,7 %  | 20,3 %  |
| <b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b> | Hudcancer*                               | Vanliga        | 5,1 %   | 0,6 %   |
|  | Solid tumör (annan än hudcancer)         | Vanliga        | 3,4 %   | 1,7 %   |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>   | Neutropeni <sup>d</sup>                  | Vanliga        | 4,5 %   | 4,0 %   |
| <b>Immunsystemet</b>   | Anafylaktisk reaktion <sup>e</sup>       | Mindre vanliga | 5 (0,3) | 5 (0,3) |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>                                   | Dyspné*                                  | Mycket vanliga | 27,7 %  | 5,1 %   |
|  | Hosta*                                   | Mycket vanliga | 19,8 %  | 0 %     |
| <b>Magtarmkanalen</b>  | Diarré*                                  | Mycket vanliga | 36,2 %  | 2,8 %   |
|  | Kräkningar*                              | Mycket vanliga | 15,3 %  | 1,1 %   |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>               | Trötthet*                                | Mycket vanliga | 28,2 %  | 3,4 %   |
| <b>Skador och förgiftningar</b>  | Infusionsrelaterad reaktion <sup>c</sup> | Mycket vanliga | 45,8 %  | 0,6 %   |

<sup>a</sup> Endast TEAEs rapporteras i tabell 4. De hematologiska laboratorievärdena rapporteras i tabell 6.

<sup>b</sup> Termen pneumoni är en gruppering av följande termer: atypisk pneumoni, pneumocystis jirivecii pneumoni, pneumoni, influensa pneumoni, legionella pneumoni, streptokockpneumoni, viruspneumoni och pulmonell sepsis.

<sup>c</sup> Se ”Beskrivning av utvalda biverkningar”.

<sup>d</sup> De hematologiska laboratorievärdena registrerades som TEAEs endast om de ledde till avbruten behandling och/eller dosjustering eller uppfyllde ett allvarligt kriterium.

<sup>e</sup> Baserat på kliniska studier på multipelt myelom.

\* Ingen grad 4 eller 5.

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Infusionsrelaterade reaktioner

I studien ICARIA-MM rapporterades infusionsrelaterade reaktioner hos 58 patienter (38,2 %) behandlade med Sarclisa. Alla patienter som fick infusionsrelaterade reaktioner upplevde dessa vid första Sarclisa-infusionen, och 3 patienter (2,0 %) upplevde också infusionsrelaterade reaktioner vid andra infusionen och 2 patienter (1,3 %) vid den fjärde infusionen. Infusionsrelaterade reaktioner av grad 1 rapporterades hos 3,9 %, grad 2 hos 31,6 %, grad 3 hos 1,3 % och grad 4 hos 1,3 % av patienterna. Alla infusionsrelaterade reaktioner var reversibla och gick tillbaka samma dag som infusionen i 98 % av fallen. Tecken och symtom på grad 3 eller 4 infusionsrelaterade reaktioner innefattar dyspné, hypertoni och bronkospasm.

Incidensen för infusionsavbrott på grund av infusionsrelaterade reaktioner var 28,9 %.

Mediandurationen till infusionsavbrott var 55 minuter.

Avbrytande av behandling på grund av infusionsrelaterade biverkningar rapporterades hos 2,6 % av patienterna i Isa-Pd-gruppen.

I IKEMA rapporterades infusionsreaktioner hos 81 patienter (45,8 %) som behandlades med Isa-Kd. Grad 1 infusionsrelaterade reaktioner rapporterades hos 13,6 %, grad 2 hos 31,6 % och grad 3 hos 0,6 % av patienterna som behandlades med Isa-Kd. Alla infusionsrelaterade reaktioner var reversibla och försvann samma dag i 73,8 % av fallen hos Isa-Kd-patienter och på mer än 2 dagar i 2,5 % av fallen hos Isa-Kd-patienter. Tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 inkluderade dyspné och hypertoni. Incidensen av patienter med avbruten isatuximab-infusion på grund av infusionsrelaterade reaktioner var 29,9 %. Mediantiden till avbruten isatuximab-infusion var

63 minuter. Isatuximab avbröts hos 0,6 % av patienterna på grund av infusionsrelaterade reaktioner. (Se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Infektioner

I studien ICARIA-MM var incidensen för infektion av grad 3 eller högre 42,8 %. Pneumoni var den vanligaste rapporterade svåra infektionen av grad 3 och rapporterades hos 21,7 % av patienterna i Isa-Pd-gruppen jämfört med 16,1 % av patienterna i Pd-gruppen och grad 4 hos 3,3 % av patienterna i Isa-Pd-gruppen jämfört med 2,7 % i Pd-gruppen. Avbrytande av behandling på grund av infektion rapporterades i 2,6 % av patienterna i Isa-Pd-gruppen jämfört med 5,4 % i Pd-gruppen. Dödliga infektioner rapporterades hos 3,3 % av patienterna i Isa-Pd-gruppen och 4,0 % hos Pd-gruppen. I IKEMA var förekomsten av infektioner av grad 3 eller högre 38,4 %. Pneumoni var den vanligaste rapporterade svåra infektionen av grad 3 och rapporterades hos 15,8 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen jämfört med 10,7 % i Kd-gruppen, och grad 4 hos 3,4 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen jämfört med 2,5 % i Kd-gruppen. Behandlingen avbröts på grund av infektion hos 2,8 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen jämfört med 4,9 % i Kd-gruppen. Dödliga infektioner rapporterades hos 2,3 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen och 0,8 % i Kd-gruppen. (Se avsnitt 4.4).

I kliniska studier med recidiverande och refraktärt multipelt myelom rapporterades herpes zoster hos 2,0 % av patienterna. I studien ICARIA-MM var incidensen av herpes zoster 4,6 % i Isa-Pd-gruppen jämfört med 0,7 % i Pd-gruppen, och i IKEMA var incidensen 2,3 % i Isa-Kd-gruppen jämfört med 1,6 % i Kd-gruppen.

### Hjärtsvikt

I IKEMA rapporterades hjärtsvikt (inklusive hjärtsvikt, dekompenenserad hjärtsvikt, akut hjärtsvikt, kronisk hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt och lungödem) hos 7,3 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen (4,0 % av grad  $\geq 3$ ) och hos 6,6 % av patienterna i Kd-gruppen (4,1 % av grad  $\geq 3$ ). Allvarlig hjärtsvikt observerades hos 4,0 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen och hos 3,3 % av patienterna i Kd-gruppen. Hjärtsvikt med dödligt utfall under behandlingen rapporterades hos 1,1 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen och ingen rapporterades i Kd-gruppen (se aktuell förskrivningsinformation för karfilzomib).

### Hematologiska laboratorievärden

**Tabell 5 – Hematologiska laboratorietestabnormiteter hos patienter behandlade med isatuximab i kombination med pomalidomid och dexametason – jämfört med pomalidomid och dexametason (ICARIA-MM)**

| Laborietestparameter | Sarclisa + pomalidomid + dexametason<br>n(%)<br>(N=152) |           |           | Pomalidomid + dexametason<br>n(%)<br>(N=147) |           |           |
|----------------------|---|-----------|-----------|--|-----------|-----------|
|                      | Alla grader   | Grad 3    | Grad 4    | Alla grader                                  | Grad 3    | Grad 4    |
| Anemi                | 151 (99,3)  | 48 (31,6) | 0         | 145 (98,6)                                   | 41 (27,9) | 0         |
| Neutropeni           | 146 (96,1)  | 37 (24,3) | 92 (60,5) | 137 (93,2)                                   | 57 (38,8) | 46 (31,3) |
| Lymfopeni            | 140 (92,1)  | 64 (42,1) | 19 (12,5) | 137 (93,2)                                   | 52 (35,4) | 12 (8,2)  |
| Trombocytopeni       | 127 (83,6)  | 22 (14,5) | 25 (16,4) | 118 (80,3)                                   | 14 (9,5)  | 22 (15,0) |

Beräkning av procenttalet är kalkylerat på antalet patienter med minst en utvärdering av laborietest under perioden för observation.

**Tabell 6 – Hematologiska laborietestabnormiteter hos patienter behandlade med isatuximab i kombination med karfilzomib och dexametason – jämfört med karfilzomib och dexametason (IKEMA)**

| Laboratorietest parameter | Sarclisa + karfilzomib + dexametason (N=177) |        |        | Karfilzomib + dexametason (N=122) |        |        |
|---------------------------|--|--------|--------|-----------------------------------|--------|--------|
|                           | Alla grader                                  | Grad 3 | Grad 4 | Alla grader                       | Grad 3 | Grad 4 |
| Anemi                     | 99,4 %                                       | 22,0 % | 0 %    | 99,2 %                            | 19,7 % | 0 %    |
| Neutropeni                | 54,8 %                                       | 17,5 % | 1,7 %  | 43,4 %                            | 6,6 %  | 0,8 %  |
| Lymfopeni                 | 94,4 %                                       | 52,0 % | 16,9 % | 95,1 %                            | 43,4 % | 13,9 % |
| Trombocytopeni            | 94,4 %                                       | 18,6 % | 11,3 % | 87,7 %                            | 15,6 % | 8,2 %  |

Beräkning av procenttalet är kalkylerat på antalet patienter med minst en utvärdering av laboratorietest under perioden för observation.

#### Immunogenitet

Genom 9 kliniska studier inom multipelt myelom med isatuximab, som singelbehandling eller i kombination inkluderat ICARIA-MM och IKEMA (N=1018) var incidensen av behandlingsframbrutande anti-läkemedelsantikroppar (ADAs) 1,9 %. Ingen effekt av ADAs observerades för isatuximab gällande farmakokinetik, effekt och säkerhet.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

#### Tecken och symtom

Det finns ingen erfarenhet av överdosering av isatuximab från kliniska studier. I kliniska studier har intravenösa doser av isatuximab upp till 20 mg/kg administrerats.

#### Behandling

Det finns ingen känd specifik antidot mot överdosering av Sarclisa. I händelse av överdosering av isatuximab ska patienten övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar, och lämplig symtomatisk behandling ska omedelbart sättas in.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01FC02.

#### Verkningsmekanism

Isatuximab är en IgG1-deriverad monoklonal antikropp som binder till en specifik extracellulär CD38-receptor-epitop. CD38 är ett transmembran-glykoprotein med mycket högt uttryck på myelomceller.

*In vitro* verkar isatuximab genom en IgG-Fc-beroende mekanism som innefattar: antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC), antikroppsberoende cellulär fagocytos (ADCP) och komplementberoende cytotoxicitet (CDC). Isatuximab kan även utlösa tumörcellöd genom att inducera apoptos via en Fc-oberoende mekanism.

*In vitro* blockerar isatuximab CD38:s enzymaktivitet, vilken katalyserar syntes och hydrolys av cykliskt ADP-ribos som har kalciummobiliserande effekt. Isatuximab hämmar cADPR-produktion från extracellulärt NAD i myelomceller.

Isatuximab kan aktivera NK-celler *in vitro* i frånvaro av CD38-positiva tumörceller.

En minskning av totala antalet CD16<sup>+</sup>- och CD56<sup>+</sup>NK-celler, CD19<sup>+</sup>B-celler, CD4<sup>+</sup> T-celler och T<sub>REG</sub> (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD127<sup>+</sup>) *in vivo* observerades i perifert blod hos patienter som behandlades med isatuximab-monoterapi.

Vid monoterapi med Sarclisa hos myelompatienter inducerades klonal expansion av T-cellreceptorreperatoaren, vilket tyder på ett adaptivt immunsvär.

Kombinationen isatuximab och pomalidomid *in vitro* förstärker lysering av CD38 myelomceller – beroende av effektorceller (ADCC) och med direkt tumörcellödande aktivitet – jämfört med om isatuximab ges ensamt. *In vivo*-undersökningar i djur där en human myelomxenograftmodell i möss visade att kombinationen isatuximab och pomalidomid ger större antitumöraktivitet än vad isatuximab eller pomalidomid ger var för sig.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### ICARIA-MM (EFC14335)

Effekt och säkerhet av Sarclisa i kombination med pomalidomid och dexametason utvärderades i ICARIA-MM (EFC14335), som var en multi-center, multi-nationell, randomiserad, öppen, tvåarms fas III-studie hos patienter med recidiverande och/eller refraktärt multipelt myelom. Patienterna hade fått minst två tidigare behandlingar med lenalidomid och en proteasomhämmare med sjukdomsprogression vid eller inom 60 dagar efter tidigare avslutad behandling. Patienter med primär refraktär sjukdom deltog inte.

Totalt 307 patienter randomiserades 1:1 för att få antingen Sarclisa i kombination med pomalidomid och dexametason (Isa-Pd-gruppen, 154 patienter) eller pomalidomid och dexametason (Pd-gruppen, 153 patienter). Behandlingen gavs i 28-dagarscykler i båda grupperna tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppnåddes. Sarclisa 10 mg/kg gavs som intravenös infusion en gång i veckan under första cykeln och därefter varannan vecka.

Pomalidomid 4 mg peroralt togs en gång dagligen från dag 1 till 21 i alla 28-dagarscykler.

Dexametason (peroralt/intravenöst) 40 mg (20 mg för patienter  $\geq 75$  år) gavs dag 1, 8, 15 och 22 i alla 28-dagarscykler.

Överlag var demografiska data och sjukdomsbild liknande mellan de två behandlingsgrupperna vid studiestart, med några mindre avvikelser. Medianpatientåldern var 67 år (36–86), 19,9 % av patienterna var  $\geq 75$  år. ECOG PS var 0 hos 35,7 % av patienterna i isatuximab-gruppen och 45,1 % i jämförelsegruppen, 1 hos 53,9 % av patienterna i isatuximabgruppen och 44,4 % i jämförelsegruppen, 2 hos 10,4 % av patienterna i isatuximabgruppen och 10,5 % i jämförelsegruppen, 10,4 % av patienterna i isatuximabgruppen och 10,5 % i jämförelsegruppen hade haft KOL eller astma, 38,6 % av patienterna i isatuximab-gruppen och 33,3 % i jämförelse-gruppen hade haft nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Stadie för multipelt myelom enligt det internationella stadiindelningssystemet (ISS) var vid studiestart I hos 37,5 % (41,6 % i isatuximabgruppen och 33,3 % i jämförelsegruppen), II hos 35,5 % (34,4 % i isatuximabgruppen och 36,6 % i jämförelsegruppen) och III hos 25,1 % (22,1 % i isatuximabgruppen och 28,1 % i jämförelsegruppen). Överlag hade 19,5 % av patienterna (15,6 % i isatuximabgruppen och 23,5 % i jämförelsegruppen) högrisk kromosomavvikelser vid studiestart: del(17p), t(4;14) och t(14;16) förelåg hos 12,1 % (9,1 % i isatuximabgruppen och 15,0 % i jämförelsegruppen), 8,5 % (7,8 % i isatuximabgruppen och 9,2 % i jämförelsegruppen) respektive 1,6 % (0,6 % i isatuximabgruppen och 2,6 % i jämförelsegruppen) av patienterna.

Medianantalet tidigare genomgångna behandlingar var 3 (2–11). Alla patienter fick en proteasomhämmare och lenalidomid innan behandling, och 56,4 % av patienterna hade tidigare fått stamcellstransplantation. En majoritet av patienterna (92,5 %) svarade inte på lenalidomidbehandling, 75,9 % svarade inte på proteasomhämmare och 72,6 % svarade inte på kombinationen immunmodulerare och proteasomhämmare, och 59 % av patienterna svarade inte på lenalidomid vid den sista behandlingen.

Medianbehandlingstiden var 41,0 veckor för Isa-Pd-gruppen och 24,0 veckor för Pd-gruppen.

Progressionsfri överlevnad ("Progression Free Survival", PFS) var primärt effektmått i ICARIA-MM. Förbättring i PFS representerade en 40,4 procentig minskning av risken för försämring eller död för patienter i Isa-Pd-gruppen.

Effektresultat presenteras i tabell 7 och Kaplan-Meier-grafer för PFS och generell överlevnad ses i figur 1 och 2:

**Tabell 7: Effekt av Sarclisa i kombination med pomalidomid och dexametason jämfört med pomalidomid och dexametason, vid behandling av multipelt myelom (intent-to-treat-analys)**

| Effektmått   | Sarclisa + pomalidomid + dexametason<br>N =154 | Pomalidomid + dexametason<br>N = 153 |
|--|--|--------------------------------------|
| <b>Progressionsfri överlevnad (PFS)<sup>a,b</sup></b>  |  |                                      |
| Median (månader)<br>[95% KI]   | 11,53<br>[8,936-13,897]                        | 6,47<br>[4,468-8,279]                |
| Risikkvot <sup>c</sup> [95% KI]  | 0,596 [0,436-0,814]                            |                                      |
| p-värde (stratifierat log-rank-test) <sup>c</sup>  | 0,0010   |                                      |
| <b>Total svarsfrekvens<sup>d</sup></b><br>Antal med behandlingssvar<br>(sCR+CR+VGPR+PR) n (%)<br>[95% KI] <sup>e</sup> | 93 (60,4)<br>[0,5220-0,6817]                   | 54 (35,3)<br>[0,2775-0,4342]         |
| Oddsquot vs jämförelsebehandling<br>[95% exakt KI]   | 2,795 [1,715-4,562]                            |                                      |
| p-värde (stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel) <sup>c</sup>  | <0,0001  |                                      |
| Stringent komplett<br>behandlingssvar (sCR) +<br>Komplett behandlingssvar (CR) n<br>(%)                                | 7 (4,5)  | 3 (2,0)                              |
| Mycket bra partiellt<br>behandlingssvar (VGPR)<br>n (%)  | 42 (27,3)                                      | 10 (6,5)                             |
| Partiellt behandlingssvar (PR) n<br>(%)  | 44 (28,6)                                      | 41 (26,8)                            |
| <b>VGPR eller bättre n (%)</b><br>[95% KI] <sup>e</sup>  | 49 (31,8)<br>[0,2455-0,3980]                   | 13 (8,5)<br>[0,0460-0,1409]          |
| Oddsquot vs jämförelsebehandling<br>[95% exakt KI]   | 5,026 [2,514-10,586]                           |                                      |
| p-värde (stratifierat Cochran-Mantel Haenszel) <sup>c</sup>  | <0,0001  |                                      |
| <b>Svarsduration<sup>f *</sup></b><br>Median i månader [95% KI] <sup>g</sup>   | 13,27 [10,612-EU]                              | 11,07 [8,542-EU]                     |

<sup>a</sup> PFS-resultat utvärderades av en oberoende behandlingssvarkommitté, baserat på centrala laboratoriedata på M-protein och central radiologisk bildgranskning, med kriterier fastställda av International Myeloma Working Group (IMWG).

<sup>b</sup> Patienter som inte hade progressiv sjukdom eller hade dött vid brytdatum för analys eller vid tidpunkten då ytterligare anti-myelombehandling inleddes, uteslöts vid det som kom först av senaste giltiga sjukdomsutvärdering som inte visade på progressiv sjukdom innan eventuell ytterligare anti-myelombehandling (i förekommande fall) eller vid brytdatum för analys, beroende på vilket som kom först.

<sup>c</sup> Stratifierat på ålder (<75 år vs. ≥75 år) och antal tidigare genomgångna behandlingar (2 eller 3 vs. >3) enligt IRT.

<sup>d</sup> sCR, CR, VGPR och PR utvärderades av den oberoende behandlingssvarkommittén med IMWG-kriterierna.

<sup>e</sup> Uppskattat med Clopper-Pearson-metoden.

<sup>f</sup> Svardsdurationen bestämdes för alla patienter som uppnådde ett svar på ≥PR (93 patienter i isatuximabgruppen och 54 patienter i jämförelsegruppen). Kaplan-Meier-estimat för svardsduration.

<sup>g</sup> KI för Kaplan-Meier-estimat beräknas med log-log-transformation av överlevnadsfunktion och metoder från Brookmeyer och Crowley.

\* Brytdatum var 11 oktober 2018. Median-uppföljningstid=11,60 månader. HR <1 innebär fördel för Isa-Pd-gruppen.

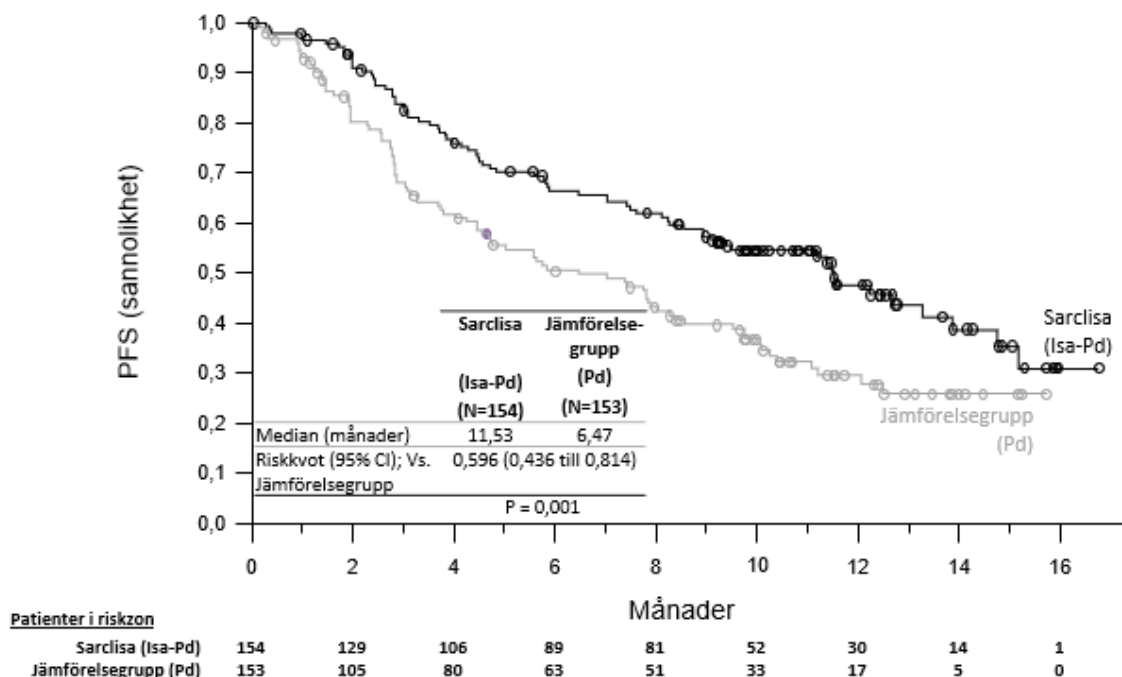
EU: ej uppnått

I patienter med högrisk-cytogenetik (utvärdering på centralt laboratorium) var median-PFS 7,49 (95 % KI: 2,628 till NC (non-calculable)) i Isa-Pd-gruppen och 3,745 (95 % KI: 2,793 till 7,885) i Pd-gruppen (HR=0,655, 95 % KI: 0,334 till 1,283). PFS-förbättring i Isa-Pd-gruppen sågs även hos patienter ≥75 år (HR=0,479, 95 % KI: 0,242 till 0,946), med ISS(International Staging System) stadium III vid studiestart (HR= 0,635, 95 % KI: 0,363 till 1,110), med start-kreatininclearance <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (HR=0,502, 95 % KI: 0,297 till 0,847), med >3 tidigare behandlingar (HR=0,590, 95 % KI: 0,356 till 0,977) hos patienter som var refraktära mot tidigare behandling med lenalidomid (HR=0,593; 95 % KI: 0,431 to 0,816) eller proteasomhämmare (HR=0,578, 95 % KI: 0,405 till 0,824) och hos de som var refraktära för lenalidomid vid sista omgången innan studiestart (HR=0,601, 95 % KI: 0,436 till 0,828).

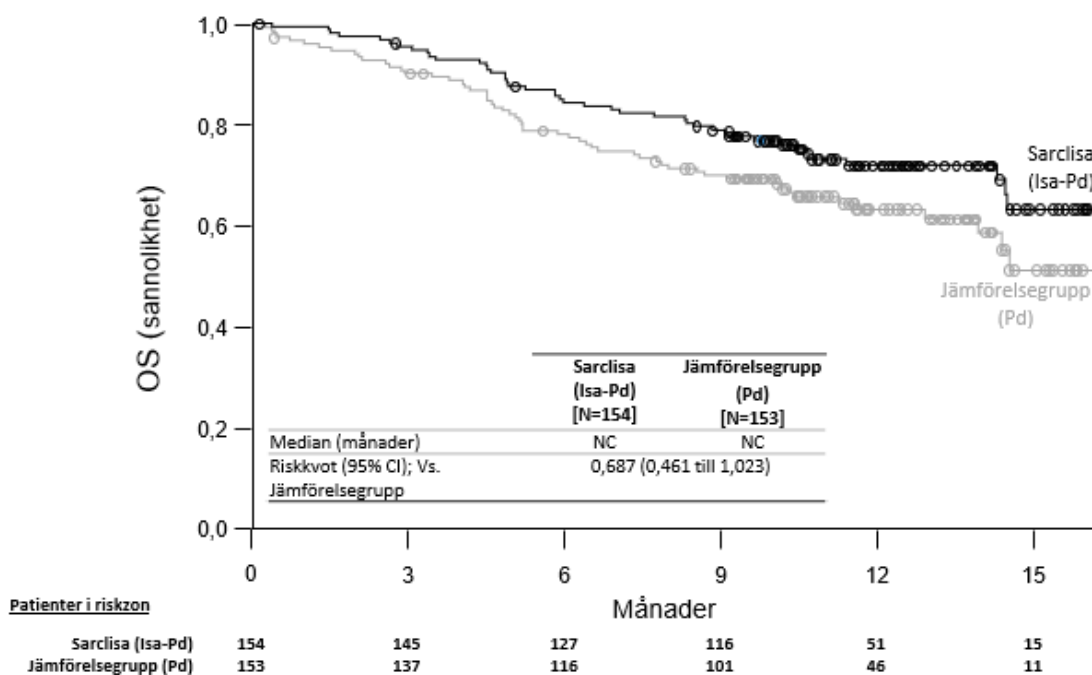
Data är otillräckliga för att dra slutsatser kring effekten av Isa-Pd-regimen i patienter som nyligen behandlats med daratumumab (1 patient i isatuximabgruppen och ingen patient i jämförelsegruppen).

Mediantiden till första svaret hos de som svarade på behandlingen var 35 dagar i Isa-Pd-gruppen och 58 dagar i Pd-gruppen. Vid en medianuppföljningstid på 52,44 månader, var den slutliga totala överlevnaden i median 24,57 månader i Isa-Pd-gruppen och 17,71 månader i Pd-gruppen (HR = 0,776, 95 % KI: 0,594 till 1,015).

Figur 1: Kaplan-Meier-grafer för PFS – ITT-population – ICARIA-MM (utvärderat av en oberoende behandlingssvarkommitté)



Figur 2 – Kaplan-Meier-grafer för total överlevnad – ITT-population – ICARIA-MM



Brytdatum = 11 oktober 2018

I ICARIA-MM (EFC12335)-studien användes en viktbaserad volym vid isatuximabinfusionen. Den fasta infusionsvolymen som beskrivs i avsnitt 4.2 utvärderades under studie TCD14079 del B, och



farmakokinetisk simulering bekräftade att minimal skillnad ses i farmakokinetik efter injektion av en patientviktbaserad volym jämfört med en fast volym på 250 ml (se avsnitt 5.2). I studie TCD14079 del B sågs inga andra säkerhetsrelaterade signaler eller annan effekt och säkerhet än i ICARIA-MM.

### IKEMA (EFC15246)

Effekten och säkerheten av Sarclisa i kombination med karfilzomib och dexametason utvärderades i IKEMA (EFC15246), en multicenter, multinationell, randomiserad, öppen, 2-armad fas III-studie på patienter med recidiverande och/eller refraktärt multipelt myelom. Patienter hade fått en till tre tidigare behandlingar. Patienter med primär refraktär sjukdom, som tidigare hade behandlats med karfilzomib, eller som var refraktär mot tidigare monoklonal anti-CD38-antikroppsbehandling uteslöts. Totalt 302 patienter randomiserades i ett förhållande 3:2 för att få antingen Sarclisa i kombination med karfilzomib och dexametason (Isa-Kd, 179 patienter) eller karfilzomib och dexametason (Kd, 123 patienter). Behandlingen administrerades i båda grupperna i 28-dagars cykler tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Sarclisa 10 mg/kg administrerades som en i.v. infusion varje vecka i den första cykeln och därefter varannan vecka. Karfilzomib administrerades som en i.v. infusion i en dos av 20 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 och 2; 56 mg/m<sup>2</sup> dag 8, 9, 15 och 16 i cykel 1; och i en dos av 56 mg/m<sup>2</sup> dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16 vid efterföljande cykler i varje 28-dagars cykel. Dexametason (i.v. under dagarna med isatuximab- och/eller karfilzomib-infusioner och p.o. de andra dagarna) 20 mg gavs på dagarna 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 och 23 vid varje 28-dagarscykel.

Sammantaget var demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper lika vid baslinjen mellan de två behandlingsgrupperna. Medianpatientens ålder var 64 år (intervall 33-90), 8,9 % av patienterna var ≥ 75 år. ECOG PS var 0 hos 53,1 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen och 59,3 % i Kd-gruppen, 1 hos 40,8 % i Isa-Kd-gruppen och 36,6 % i Kd-gruppen och 2 hos 5,6 % i Isa-Kd-gruppen och 4,1 % i Kd-gruppen och 3 hos 0,6 % i Isa-Kd-gruppen och 0 % i Kd-gruppen. Andelen patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) var 24,0 % i Isa-Kd-gruppen jämfört med 14,6 % i Kd-gruppen. International Staging System (ISS) -stadiet vid studiestart var I hos 53,0 %, II hos 31,1 % och III hos 15,2 % av patienterna. Revised-ISS (R-ISS) -stadiet vid studiestart var I hos 25,8 %, II hos 59,6 % och III hos 7,9 % av patienterna. Sammantaget hade 24,2 % av patienterna kromosomavvikelser med hög risk vid studiestart; del (17 p), t (4; 14), t (14; 16) var närvarande hos 11,3 %, 13,9 % respektive 2,0 % av patienterna. Dessutom var gen (1q21) närvarande hos 42,1 % av patienterna.

Medianantalet för tidigare behandlingslinjer var 2 (intervall 1-4) med 44,4 % av patienterna som fick en tidigare behandlingslinje. Sammantaget fick 89,7 % av patienterna tidigare proteasomhämmare, 78,1 % fick tidigare immunmodulatorer (inklusive 43,4 % som fick tidigare lenalidomid) och 61,3 % fick tidigare stamcellstransplantation. Sammantaget var 33,1 % av patienterna refraktära mot tidigare proteasomhämmare, 45,0 % var refraktära mot tidigare immunmodulatorer (inklusive 32,8 % refraktära mot lenalidomid) och 20,5 % var refraktära mot både en proteasomhämmare och en immunmodulator.

Mediantiden för behandlingen var 80,0 veckor för Isa-Kd-gruppen jämfört med 61,4 veckor för Kd-gruppen.

Progressionsfri överlevnad (PFS) var IKEMAs primära effektmått. Med en medianuppföljningstid på 20,73 månader, visade den primära analysen av PFS en statistiskt signifikant förbättring av PFS representerad av en 46,9 % minskning av risken för sjukdomsprogression eller död hos patienter som behandlades med Isa-Kd jämfört med patienter som behandlades med Kd.

Effektresultaten presenteras i tabell 8 och Kaplan-Meier-grafer för PFS ges i figur 3:

**Tabell 8: Effekt av Sarclisa i kombination med karfilzomib och dexametason i jämförelse med karfilzomib och dexametason vid behandling av multipelt myelom (intent-to-treat-analys)**

| Effektmått   | Sarclisa + karfilzomib +<br>dexametason<br>N = 179 | Karfilzomib +<br>dexametason<br>N = 123 |
|--|--|---|
| <b>Progressionsfri överlevnad<sup>a</sup></b><br>Median (månader)<br>[95 % KI]<br>Riskkvot <sup>b</sup> [99 % KI]<br>p-värde (stratifierat Log-Rank test) <sup>b</sup>               | EU<br>[EU -EU]                                     | 19,15<br>[15,77-EU]                     |
|  |  | 0,531 [0,318-0,889]<br>0,0013           |
| <b>Total svarsfrekvens<sup>c</sup></b><br>Antal med behandlingssvar<br>(sCR+CR+VGPR+PR)<br>[95 % KI] <sup>d</sup><br>p-värde (stratifierat Cochran-Mantel-<br>Haenszel) <sup>b</sup> | 86,6 %<br>[0,8071-0,9122]                          | 82,9 %<br>[0,7509-0,8911]               |
|  |  | 0,3859                                  |
| Komplett behandlingssvar (CR)  | 39,7 %   | 27,6 %                                  |
| Mycket bra partiellt<br>behandlingssvar (VGPR)   | 33,0 %   | 28,5 %                                  |
| Partiellt behandlingssvar (PR)   | 14,0 %   | 26,8 %                                  |
| <b>VGPR eller bättre (sCR+CR+VGPR)</b><br>[95 % KI] <sup>d</sup><br>p-värde (stratifierat Cochran-<br>Mantel-Haenszel) <sup>b e</sup>  | 72,6 %<br>[0,6547-0,7901]                          | 56,1 %<br>[0,4687 -0,6503]              |
|  |  | 0,0021                                  |
| <b>CR<sup>f</sup></b><br>[95 % KI] <sup>d</sup>  | 39,7 %<br>[0,3244-0,4723]                          | 27,6 %<br>[0,1996 to 0,3643]            |
| <b>Minimal resttumör negativt värde<sup>g</sup></b><br>[95 % KI] <sup>d</sup><br>p-värde (stratifierat Cochran-<br>Mantel-Haenszel) <sup>b e</sup>                                   | 29,6 %<br>[0,2303-0,3688]                          | 13,0 %<br>[0,0762-0,2026]               |
|  |  | 0,0008                                  |
| <b>Svarsduration<sup>h</sup> *(PR eller bättre)</b><br>Median i månader [95 % KI] <sup>i</sup><br>Riskkvot <sup>b</sup> [95 % KI]  | EU [EU-EU]   | EU [14,752-EU]                          |
|  |  | 0,425 [0,269-0,672]                     |

<sup>a</sup> PFS-resultat utvärderades av en oberoende behandlingssvarkommitté, baserat på centrala laboratoriedata på M-protein och central radiologisk bildgranskning, med kriterier fastställda av International Myeloma Working Group (IMWG).

<sup>b</sup> Stratifierat på antalet tidigare behandlingslinjer (1 vs > 1) R-ISS (I eller II kontra III kontra ej klassificerad) enligt IRT.

<sup>c</sup> sCR, CR, VGPR och PR utvärderades av den oberoende behandlingssvarkommittén med IMWG-kriterierna.

<sup>d</sup> Uppskattat med Clopper-Pearson-metoden.

<sup>e</sup> Nominellt p-värde

<sup>f</sup> CR ska testas med slutanalys.

<sup>g</sup> Baserat på en känslighetsnivå på 10<sup>-5</sup> av NGS i ITT-populationen.

<sup>h</sup> Baserat på patienter ITT-populationen. Kaplan-Meier-estimat för svarsduration.

<sup>i</sup> KI för Kaplan-Meier-estimat beräknas med log-log-transformation av överlevnadsfunktion och metoder från Brookmeyer och Crowley.

\* Brytdatum var 7 februari 2020. Median-uppföljningstid=20,73 månader. HR < 1 innebär fördel för Isa-Kd-gruppen.

EU: Ej uppnått.

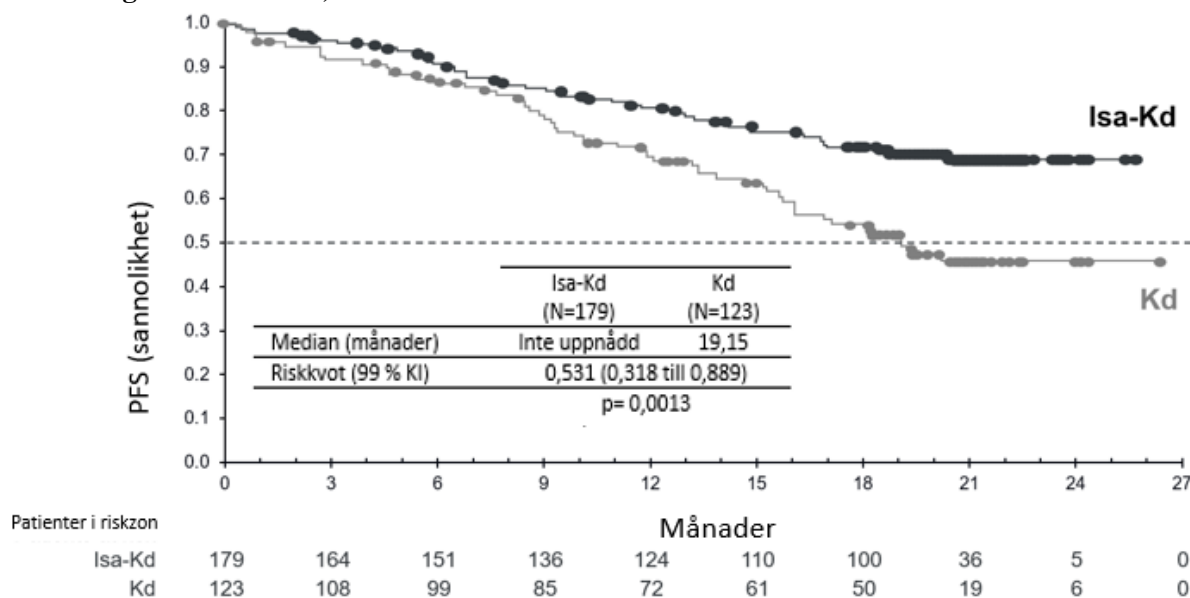
PFS-förbättringar i Isa-Kd-gruppen observerades hos patienter med högrisk cytogenetik (central laboratoriebedömning, HR = 0,724; 95 % KI: 0,361 till 1,451), med gen (1q21) kromosomavvikelse (HR = 0,569; 95 % KI: 0,330 till 0,981),  $\geq 65$  år (HR = 0,429; 95 % KI: 0,248 till 0,742), med baslinje-eGFR (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (HR = 0,273; 95 % KI: 0,113 till 0,660), med > 1 tidigare behandlingslinje (HR = 0,479; 95 % KI: 0,294 till 0,778), med ISS-steg III vid studiestart (HR = 0,650; 95 % KI: 0,295 till 1,434), och hos patienter refraktära av tidigare behandling med lenalidomid (HR = 0,598; 95 % KI: 0,339 till 1,055).

I känslighetsanalysen utan censurering för ytterligare anti-myelombehandling nåddes inte (EU) median PFS i Isa-Kd-gruppen jämfört med 19,0 månader (95 % KI: 15,38 till EU) i Kd-gruppen (HR = 0,572; 99 % KI: 0,354 till 0,925, p = 0,0025).

Otillräckliga data finns tillgängliga för att dra slutsatser om effekten av Isa-Kd hos patienter som tidigare behandlats med daratumumab (1 patient i isatuximab-armen och ingen patient i jämförelsearmen).

Mediantiden till det första svaret var 1,08 månader i Isa-Kd-gruppen och 1,12 månader i Kd-gruppen. Med en medianuppföljningstid på 20,73 månader hade 17,3% patienter i Isa-Kd-armen och 20,3% patienter i Kd-armen avlidit.

**Figur 3 - Kaplan-Meier-grafer för PFS - ITT-population - IKEMA (utvärderat av en oberoende behandlingssvarkommitté)**



Brytdatum = 7 februari 2020.

Bland patienter med eGFR (MDRD) < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vid baslinjen observerades fullständig njurrespons ( $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vid  $\geq 1$  utvärdering efter baslinjen) för 52,0 % (13/25) av patienterna i Isa-Kd-gruppen och 30,8 % (4/13) i Kd-gruppen. Ihållande fullständig njurrespons ( $\geq 60$  dagar) inträffade hos 32,0 % (8/25) av patienterna i Isa-Kd-gruppen och hos 7,7 % (1/13) i Kd-gruppen. Hos de 4 patienterna i Isa-Kd-gruppen och de tre patienterna i Kd-gruppen med gravt nedsatt njurfunktion vid baslinjen (eGFR (MDRD) > 15 till < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), observerades minimalt njurrespons ( $\geq 30$  till < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vid  $\geq 1$  bedömning efter baslinjen) för 100 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen och 33,3 % av patienterna i Kd-gruppen.

Vid en medianuppföljningstid på 43,96 månader visade slutlig PFS-analys en median-PFS på 35,65 för Isa-Kd-gruppen jämfört med 19,15 månader för Kd-gruppen, med riskkvot på 0,576 (95,4 % KI:

0,418 till 0,792). Slutligt komplett behandlingssvar, fastställt med en validerad isatuximab-specifik IFE-analys (Sebia Hydrashift) (se avsnitt 4.5), var 44,1 % i Isa-Kd-gruppen jämfört med 28,5 % i Kd-gruppen, med oddskvot på 2,094 (95 % KI: 1,259 till 3,482, deskriptivt  $p = 0,0021$ ). Hos 26,3 % av patienterna i Isa-Kd-gruppen uppnåddes både MRD-negativitet och CR jämfört med 12,2 % i Kd-gruppen, med oddskvot på 2,571 (95 % KI: 1,354 till 4,882, deskriptivt  $p = 0,0015$ ).

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Sarelisa för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av maligna tumörer i hematopoetisk och lymfoid vävnad (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Isatuximabs farmakokinetik utvärderades i 476 patienter med multipelt myelom, som behandlats med isatuximab som intravenös infusion, antingen ensamt eller i kombination med pomalidomid och dexametason, med doser på 1 till 20 mg/kg antingen en gång i veckan, en gång varannan vecka, eller först en gång varannan vecka i 8 veckor och därefter var fjärde vecka, eller varje vecka i fyra veckor och därefter varannan vecka.

Isatuximab uppvisar icke-linjär kinetik med målmedierad disposition på grund av bindningen till CD38-receptorn.

Isatuximabs exponering (ytan under plasmakoncentration-tid-kurvan över doseringsintervallet, AUC) ökar mer än linjärt från 1 till 20 mg/kg vid dosering varannan vecka, medan ingen avvikelse från dosproportionalitet sågs mellan 5 och 20 mg/kg vid dosering varje vecka i fyra veckor följt av dosering varannan vecka. Detta beror på att icke-linjärt målmedierat clearance starkt bidrar till totalt clearance vid doser lägre än 5 mg/kg, medan det är en försumbar del vid högre doser. Efter dosering med isatuximab 10 mg/kg varje vecka i fyra veckor, följt av varannan vecka, var mediantiden för att uppnå steady-state 18 veckor med en 3,1-faldig ackumulering. I studien ICARIA-MM, som utfördes på patienter med recidiverande och/eller refraktärt multipelt myelom som behandlats med isatuximab i kombination med pomalidomid och dexametason, var predikterat medelvärde (CV%) för maximal plasmakoncentration  $C_{max}$  och AUC vid steady-state 351  $\mu\text{g/ml}$  (36,0 %) respektive 72 600  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (51,7 %). Även om ändringen från administrering av viktbaserad till fast volym av isatuximab-infusionen resulterade i förändringar i  $t_{max}$  hade förändringen begränsad påverkan på farmakokinetik exponering, med jämförbara simulerade  $C_{max}$  vid steady-state (283  $\mu\text{g/ml}$  vs 284  $\mu\text{g/ml}$ ) och  $C_{min}$  vid 4 veckor (119  $\mu\text{g/ml}$  vs 119  $\mu\text{g/ml}$ ) för en patient med medianvikt (76 kg). Även för andra patientgrupper var  $C_{max}$  och  $C_{min}$  jämförbara. I studien IKEMA, som utfördes på patienter med recidiverande och/eller refraktärt multipelt myelom som behandlades med isatuximab i kombination med karfilzomib och dexametason, var predikterat medelvärde (CV%) för maximal plasmakoncentration  $C_{max}$  och AUC vid steady state 637  $\mu\text{g/ml}$  (30,9 %) respektive 152 000  $\mu\text{g}/\text{h/ml}$  (37,8 %).

Isatuximab och pomalidomid eller isatuximab och karfilzomib påverkade inte varandras farmakokinetik vid samadministrering.

### Distribution

Isatuximabs uppskattade totala distributionsvolym är 8,75 l.

### Metabolism

Isatuximab är ett stort protein och förväntas metaboliseras genom ej mättnadsbar proteolytisk katabolism.

### Eliminering

Isatuximab elimineras genom två parallella vägar, en icke-linjär målmedierad väg som dominerar vid låga koncentrationer, och en ospecifik linjär väg som dominerar vid högre koncentrationer. Vid terapeutiska plasmakoncentrationer domineras den linjära eliminationsvägen och minskas över tid med 50 % till ett steady-state-värde på 9,55 ml/h (0,229 l/dag). Detta motsvaras av en terminal halveringstid på 28 dagar.

Särskilda patientgrupper

#### Ålder

Enligt en populationsfarmakokinetisk analys med 476 patienter i åldrarna 36 till 85 år är isatuximabs farmakokinetik jämförbar mellan åldrarna <75 år (n=406) och ≥75 år (n=70).

#### Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys i patienter med 207 kvinnor (43,5 %) och 269 män (56,5 %) sågs inga kliniskt relevanta skillnader mellan könen på isatuximabs farmakokinetik.

#### Ras

I en populationsfarmakokinetisk analys med 377 kaukasiska (79 %), 25 asiatiska (5 %), 18 svarta (4 %) och 33 övriga (7 %) patienter sågs ingen kliniskt relevant effekt på ras på isatuximabs farmakokinetik.

#### Vikt

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys med data från 476 patienter ökade clearance av isatuximab med ökande kroppsvikt, vilket stödjer den kroppsviktbaserade doseringen.

#### Nedsatt leverfunktion

Det har inte gjorts några formella studier i isatuximabpatienter med nedsatt leverfunktion. Av de 476 patienterna i den populationsfarmakokinetiska analysen hade 65 patienter mildt nedsatt leverfunktion [totalt bilirubin > 1 till 1,5 gånger övre normalgränsen (ULN) eller aspartataminotransferas (ASAT) > ULN] och 1 patient hade moderat nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1,5 till 3 gånger ULN och alla ASAT). Mildt nedsatt njurfunktion hade ingen kliniskt relevant effekt på isatuximabs farmakokinetik. Effekten av moderat (totalt bilirubin > 1,5 till 3 gånger ULN och alla ASAT) och svårt (totalt bilirubin > 3 gånger ULN och alla ASAT) nedsatt leverfunktion på isatuximabs farmakokinetik är okänd. Men eftersom isatuximab är en monoklonal antikropp förväntas den inte elimineras genom hepatisk-enzymatisk metabolism och därmed förväntas inte leverfunktionen påverka isatuximabs elimination (se avsnitt 4.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Det har inte gjorts några formella studier i isatuximabpatienter med nedsatt njurfunktion. Den populationsfarmakokinetiska analysen i 476 patienter inkluderade 192 patienter med nedsatt njurfunktion ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$  uppskattad glomerulär filtrationshastighet (e-GFR)  $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), 163 patienter med moderat nedsatt njurfunktion ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$  e-GFR  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) och 12 patienter med svårt nedsatt njurfunktion (e-GFR  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Analyser påvisade ingen kliniskt relevant effekt av mildt till svårt nedsatt njurfunktion på isatuximabs farmakokinetik, jämfört med normal njurfunktion.

En farmakokinetisk analys på 22 patienter med avancerad njurinsufficiens (End-Stage Renal Disease, ESRD) inklusive patienter i dialys (e-GFR  $<15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) visade inga kliniskt betydelsefulla effekter av ESRD på isatuximabs farmakokinetik jämfört med normal, mild eller måttlig njurfunktion.

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för isatuximab hos barn under 18 år har inte fastställts.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska data påvisar inga särskilda risker hos människa baserat på konventionella toxicitetsstudier med upprepad dosering, även om de valda djurslagen inte svarar farmakologiskt och därmed är relevansen för människa oklar. Studier avseende genotoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionstoxicitet samt utvecklingsstudier har inte genomförts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Sackaros  
Histidinhydrokloridmonohydrat  
Histidin  
Polysorbat 80  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oöppnad injektionsflaska

3 år

#### Efter beredning

Kemisk och fysisk stabilitet har visats för Sarclisa infusionslösning i 48 timmar vid 2 °C – 8 °C, följt av 8 timmar (inklusive tiden för infusion) i rumstemperatur (15 °C – 25 °C).

Ur en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar och får inte överstiga 24 timmar vid 2 °C - 8 °C, såvida inte spädningen utförts under kontrollerade och aseptiska förutsättningar.

Inget skydd mot ljus krävs för förvaring i infusionspåsen.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5 ml koncentrat innehållande 100 mg isatuximab i en 6 ml injektionsflaska av typ I färglöst glas förslutet med en EFTE (ko-polymer av etylen och tetrafluoroetylen)-brombutyl propp. Injektionsflaskorna är aluminiumförslutna med en grå flipp-off lock. Fyllningsvolymen har beräknats för att säkerhetsställa upptag av 5 ml (dvs. 5,4 ml). Förpackningsstorlek om en eller tre injektionsflaskor.

25 ml koncentrat innehållande 500 mg isatuximab i en 30 ml injektionsflaska av typ I färglöst glas förslutet med en EFTE (ko-polymer av etylen och tetrafluoroetylen)-brombutyl propp. Injektionsflaskorna är aluminiumförslutna med en blå flipp-off lock. Fyllningsvolymen har beräknats för att säkerhetsställa upptag av 25 ml (dvs. 26 ml). Förpackningsstorlek om en injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

#### Beredning av lösning för intravenös infusion

Beredning av infusionsvätska, lösning ska ske under aseptiska förhållanden.

- Dosen (mg) av Sarclisa-koncentrat ska beräknas baserad på patientens vikt (uppmätt före varje cykel för att justera till korrekt administrerad dos, se avsnitt 4.2). Mer än en injektionsflaska kan behövas för att upprätthålla korrekt dos för patienten.
- Före spädning, kontrollera Sarclisa injektionsflaskor visuellt för att säkerställa att de inte innehåller partiklar eller missfärgning.
- Skaka inte injektionsflaskorna.
- Den volym som motsvarar erforderlig volym Sarclisa-koncentrat ska dras bort från en infusionspåse på 250 ml innehållande 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller glukos 5 %.
- Dra upp erforderlig volym Sarclisa-koncentrat från injektionsflaskan med Sarclisa och överför till 250 ml infusionspåsen med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 5 %.
- Infusionspåsen måste vara av polyolefin (PO), polyetylen (PE), polypropylen (PP), polyvinylklorid (PVC) med di (2-etylhexyl) ftalat (DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Blanda försiktigt till en homogen utspädd lösning, genom att vända påsen upp och ner. Skaka inte.

#### Administrering

- Administrera den utspädda lösningen genom intravenös infusion med ett infusionsset (av PE, PVC med eller utan DEHP, polybutadien (PBD) eller polyuretan (PU)) med ett in-line-filter på 0,22 mikrometer (av polyetersulfon (PES), polysulfon eller nylon).
- Administreringstiden för infusionen är beroende på infusionshastigheten (se avsnitt 4.2).
- Vid förvaring i rumsbelysning behöver inte beredd infusionspåse förvaras i skydd av ljus.
- Sarclisa får inte ges samtidigt med andra läkemedel i samma intravenösa infart.

#### Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 30 Maj 2020

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Lonza Biologics, Inc.  
101 International Drive Portsmouth, NH 03801  
United States

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan SARCLISA® används i respektive medlemsstat, måste innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehållet och formatet på utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionsmetoder och andra aspekter av programmet.

Utbildningen riktar sig till att:

- öka medvetenheten om risken för interferens vid blodtypning (svaga antigen) (positivt indirekt Coombs-test) och dess möjliga negativa kliniska konsekvenser för patienten;
- ge vägledning om hur man hanterar det och;
- förstärka kommunikationen mellan vårdpersonal (HCP) och patienter och dela pålitlig och snabb information.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att i varje medlemsstat där SARCLISA® marknadsförs, får all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas ordinera/hantera SARCLISA® och blodbanker/transfusionscentra följande utbildningspaket som ska spridas genom erforderliga kanaler:

- Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal och blodbanker
- Patientkort (för hälso- och sjukvårdspersonal som ordinerar/hanterar SARCLISA)

## 1. UTBILDNINGSMATERIAL FÖR HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL (HCP) OCH BLODBANKER

Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal (HCP) och blodbanker ska innehålla följande nyckelelement:

- Produktresumé (SmPC)
- Broschyr för hälso- och sjukvårdspersonal och blodbanker
- Patientkort

### 1.1. Broschyr för HCP och blodbanker

Broschyr för HCP och blodbanker ska innehålla följande nyckelelement:

Relevant information om säkerhet gällande "Interferens vid blodtypning (svaga antigen) (positivt indirekt Coombs test)":

- Isauximab bundet till erythrocyter kan maskera detektering av antikroppar mot svaga antigener i patientens serum
- Bestämning av patientens AB0- och Rh-blodgrupp påverkas inte

Detaljer för att minimera säkerhet som framkommit som ytterligare riskminimeringsåtgärder genom följande åtgärder:

- Patienter ska typbestämmas och screenas innan de påbörjar behandling med isatuximab; Även fenotypbestämning kan övervägas innan påbörjad isatuximab-behandling, enligt lokal praxis.
- För tillfället finns ingen information tillgänglig gällande hur länge interferens med positivt indirekt Coombs test, efter sista infusionen med isatuximab. Baserat på halveringstiden för isatuximab antas isatuximab-medierat positivt indirekt Coombs test kvarstå i minst 6 månader

efter sista isatuximabinfusionen. Hälso-och-sjukvårdspersonal ska därför råda patienten att bära med sig patientkortet under minst 6 månader efter avslutat behandling.

- Metoderna för att minska interferens av isatuximab omfattar behandling av testerythrocyter med ditiotreititol (DTT) för att bryta isatuximabs bindning, eller andra lokalt validerade metoder. Eftersom blodgruppssystemet Kell också är känsligt för DTT-behandling ska Kellnegativa enheter användas efter uteslutande eller identifiering av alloantikroppar med hjälp av DTT-behandlade erythrocyter.
- Om en akut transfusion blir nödvändig kan icke-korstestade AB0/Rh-kompatibla erythrocyter ges i enlighet med lokal blodbankspraxis.
- Vid en planerad transfusion ska vårdgivarna göra blodcentralen uppmärksam på denna interferens med indirekta antiglobulintester.
- Hänvisning till behovet av att läsa SmPC.
- Hänvisning till behovet av att ge patientkortet till patienterna och att råda dem att läsa bipacksedeln.

## 1.2. Patientkort

Patientkortet innehåller följande kortfattade och koncisa information om riskerna för ”Interferens vid blodtypning (svaga antigen) (positivt indirekt Coombs test)” för både patienter och sjukvårdspersonal som får frågor från patienten:

- Ett varningsmeddelande till all sjukvårdspersonal som vid något tillfälle behandlar patienten, även i akutsituationer, att patienten använder Sarclisa (isatuximab) och att denna behandling är förknippad med en viktig identifierad risk för interferens med blodtypning (svaga antigen) (positivt indirekt Coombs test), vilket kan kvarstå i minst 6 månader efter den sista isatuximab-infusionen
- En tydlig referens att patienten ska fortsätta bära detta kort till och med minst 6 månader efter avslutad behandling.
- Förskrivarens och patientens kontaktuppgifter.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **KARTONG**

#### **1. LÄKEMEDELTS NAMN**

SARCLISA 20 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning  
isatuximab

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 injektionsflaska med 5 ml koncentrat innehåller 100 mg isatuximab  
1 injektionsflaska med 25 ml koncentrat innehåller 500 mg isatuximab

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: sackaros, histidinhydrokloridmonohydrat, histidin, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska, 5 ml = 100 mg  
3 injektionsflaskor, 5 ml = 100 mg  
1 injektionsflaska, 25 ml = 500 mg

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För intravenös användning  
Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Får ej skakas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp:  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot:

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

SARCLISA 20 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning  
isatuximab  
Intravenös användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot:

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 ml = 100 mg  
25 ml = 500 mg

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Sarclisa 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning isatuximab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Sarclisa är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Sarclisa
3. Hur du ges Sarclisa
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sarclisa ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Sarclisa är och vad det används för**

##### **Vad Sarclisa är**

Sarclisa är ett läkemedel mot cancer som innehåller den aktiva substansen isatuximab. Det tillhör en grupp av läkemedel som kallas monoklonala antikroppar.

Monoklonala antikroppar, såsom Sarclisa, är proteiner som har utvecklats för att känna igen och binda specifika målsubstanser i kroppen. Sarclisa har utformats för att binda en ytmolekyl kallad CD38 som finns på plasmacellerna (myelomcellerna), en sorts cancer i benmärgen. Genom att binda till CD38 på myelomcellerna, hjälper läkemedlet kroppens naturliga försvarssystem (immunförsvaret) att identifiera och förstöra dem.

##### **Vad Sarclisa används för**

Sarclisa används för behandling av multipelt myelom hos patienter som har genomgått tidigare behandlingar för multipelt myelom.

Det används tillsammans med två andra läkemedelskombinationer

- pomalidomid och dexametason eller
- karfilzomib och dexametason.

Kontakta din läkare om du har frågor på hur Sarclisa fungerar eller din behandling med Sarclisa.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Sarclisa**

##### **Du ska inte ges Sarclisa**

- om du är allergisk mot isatuximab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Sarclisa och följ noga alla instruktioner.

### **Infusionsrelaterade reaktioner**

**Tala genast om för läkare eller sjuksköterska om du får infusionsrelaterade reaktioner under eller efter behandlingen med Sarclisa** – se avsnitt 4 för tecken på infusionsrelaterade reaktioner.

- Före behandlingen med Sarclisa kan du få läkemedel som minskar risken för infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 3).
- Infusionsrelaterade reaktioner kan uppstå under eller efter behandlingen med Sarclisa och kan vara allvarliga. Reaktionerna går tillbaka. Sjukvårdspersonalen kommer att bevaka dig noga under behandlingen.

Om du får infusionsrelaterade reaktioner kan läkaren eller sjuksköterskan ge dig andra läkemedel för att lindra symtomen och förebygga komplikationer. De kan också behöva avbryta temporärt, sakta ned eller avbryta Sarclisa-infusionen helt.

### **Feber och minskat antal vita blodkroppar**

Tala genast om för läkare eller sjuksköterska om du får feber, eftersom det kan vara ett tecken på infektion. Sarclisa kan minska antalet vita blodkroppar – vilka är viktiga för att motverka infektioner.

Läkaren eller sjuksköterskan kontrollerar antalet blodkroppar i ditt blod under behandlingen med Sarclisa. Läkaren kan förskriva ett antibiotikum eller ett virushämmande läkemedel (till exempel mot herpes zoster [bältros]) för att förebygga infektion, eller ett läkemedel som hjälper till att öka antalet vita blodkroppar i ditt blod under behandlingen med Sarclisa.

### **Hjärtproblem**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Sarclisa i kombination med karfilzomib och dexametason om du har hjärtproblem, eller om du tar eller har tagit läkemedel för hjärtat. Kontakta omedelbart läkare eller sjuksköterska om du får svårigheter att andas, hosta eller svullna ben.

### **Risk för ny cancer**

Ny cancer har uppkommit hos patienter under behandling med Sarclisa när det givits tillsammans med pomalidomid och dexametason eller med karfilzomib och dexametason. Din läkare eller sjuksköterska kommer att följa upp dig med anledning av uppkomst av ny cancer under behandlingen.

### **Tumörlyssyndrom**

En snabb nedbrytning av cancerceller (tumörlyssyndrom) kan förekomma. Symtom kan inkludera oregelbundna hjärtslag, krampanfall, förvirring, muskelkramper eller minskad urinproduktion. Tala om för din läkare omedelbart om du upplever något av dessa symtom.

### **Blodtransfusion**

Om du behöver en blodtransfusion kommer du först att få lämna ett blodprov för att bestämma din blodgrupp.

Tala om för personen som tar provet att du behandlas med Sarclisa. Detta eftersom det kan påverka resultatet av blodprovet i minst 6 månader efter din sista dos av sarclisa.

### **Barn och ungdomar**

Sarclisa rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år. Anledningen till det är att läkemedlet inte testats på den åldersgruppen.

### **Andra läkemedel och Sarclisa**

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel.

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Sarclisa om du tar eller har tagit läkemedel för hjärtat.

Sarclisa ges tillsammans med två andra läkemedelskombinationer vid behandling av multipelt myelom:

- pomalidomid och dexametason eller
- karfilzomib och dexametason.

För information om de andra läkemedlen som används med Sarclisa, läs deras bipacksedlar.

## **Graviditet, amning och preventivmedel**

### Graviditet

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Sarclisa.

Användning av Sarclisa under graviditet rekommenderas inte. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder Sarclisa.

För information om graviditet för de andra läkemedlen som ges tillsammans med Sarclisa, se bipacksedlarna för respektive läkemedel.

### Amning

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Sarclisa.

- Anledningen till detta är att läkemedlet kan passera över i bröstmjölk och det är inte känt hur läkemedlet kan påverka barnet.
- Du och din läkare avgör om nyttan med amningen överväger riskerna för ditt barn.

### Preventivmedel

Kvinnor som behandlas med Sarclisa och är i fertil ålder måste använda effektivt preventivmedel. Tala med din läkare om vilket preventivmedel du ska använda under behandlingen. Använd preventivmedel under behandlingen och under 5 månader efter sista Sarclisa-behandlingen.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Sarclisa påverkar troligen inte din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Men Sarclisa ges tillsammans med andra läkemedel som kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Läs bipacksedeln för de andra läkemedlen som du får tillsammans med Sarclisa.

## **3. Hur Sarclisa ges**

### **Hur mycket Sarclisa ska du ges?**

Mängden Sarclisa som du kommer att få baseras på din kroppsvikt. Rekommenderad dos är 10 mg Sarclisa per kg kroppsvikt.

### **Hur Sarclisa ges**

Läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig Sarclisa som dropp via en ven (intravenös infusion).

### **Hur ofta ges Sarclisa?**

Sarclisa ges i behandlingscykler som varar i 28 dagar (4 veckor). Det ges med två andra läkemedel, antingen pomalidomid och dexametason eller karfilzomib och dexametason.

- I cykel 1: Sarclisa ges en gång varje vecka på dag 1, 8, 15 och 22
- I cykel 2 och efterföljande cykler: Sarclisa ges varannan vecka på dag 1 och 15

Din läkare kommer att behandla dig med Sarclisa så länge sjukdomen förbättras och biverkningarna är acceptabla.

### **Läkemedel som ges före Sarclisa-infusion**

Du får följande läkemedel före infusionen med Sarclisa. Dessa läkemedel hjälper till att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner:

- läkemedel för att minska allergiska reaktioner (antihistaminer)
- läkemedel för att minska inflammation (kortison)
- läkemedel för att minska smärta och feber

### **Om du missar en dos av Sarclisa**

Det är mycket viktigt att du kommer till alla inbokade behandlingstillfällen i rätt tid för att din behandling ska fungera. Om du glömmer ett behandlingstillfälle ska du boka in ett nytt så fort som möjligt.

Läkaren eller sjuksköterskan kommer att besluta hur behandlingen ska fortsätta.

### **Om du har fått för stor mängd av Sarclisa**

Sarclisa kommer att ges av läkare eller sjuksköterska. Om det osannolika skulle inträffa att du får för mycket (en överdos) kommer din läkare att kontrollera och behandla biverkningarna.

### **Om du slutar att använda Sarclisa**

Avsluta inte behandlingen med Sarclisa om du inte har diskuterat det med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Din läkare kommer att diskutera biverkningarna med dig och kommer att förklara riskerna och nyttan med Sarclisabehandlingen.

Sjukvårdspersonalen kommer att övervaka dig noggrant under behandlingen. Tala genast om för dem om du får något av biverkningarna nedan.

**Infusionsrelaterade reaktioner – Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)  
**Tala genast om för läkare eller sjuksköterska om du känner dig dålig under eller efter infusionen med Sarclisa.**

Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner är:

- högt blodtryck (hypertoni)
- andningsproblem
- allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion förekommande hos upp till 1 av 100 användare) med svårigheter att andas och svullnad i ansikte, mun, hals, läppar eller tunga.

De vanligaste infusionsrelaterade reaktionerna är:

- andningsproblem
- hosta
- frossa
- illamående

Andra symtom kan också förekomma under infusionen. Läkaren eller sjuksköterskan kan överväga att tillfälligt stoppa, minska infusionshastigheten eller avbryta Sarclisa-infusionen. De kan också ge dig andra läkemedel för att behandla symtomen och förebygga komplikationer.

Tala genast om för läkare eller sjuksköterska om du känner dig dålig under eller efter infusionen med Sarclisa.

### **Andra biverkningar**

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av de biverkningar som anges nedan:

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- lågt antal röda blodkroppar (anemi)

- lågt antal vita blodkroppar (neutrofiler eller lymfocyter) som är viktiga för att motverka infektion.
- lågt antal blodplättar (trombocytopeni) – tala om för läkare eller sjuksköterska om du har onormala blåmärken eller blödningar.
- infektion i lungorna (lunginflammation)
- infektion i luftvägarna – (t.ex i näsan, bihålor eller svalg)
- diarré
- luftrörskatarr (bronkit)
- andningsproblem
- illamående
- feber med kraftig minskning av vissa vita blodkroppar (febril neutropeni) (se avsnitt 2 för ytterligare information)
- kräkningar
- högt blodtryck (hypertoni)
- hosta
- trötthet

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- hjärtproblem, som kan visa sig som svårigheter att andas, hosta eller svullna ben när Sarclisa ges tillsammans med karfilzomib och dexametason
- minskad aptit
- viktminskning
- oregelbundna hjärtslag (förmaksflimmer)
- herpes zoster (bältros)

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av de biverkningar som anges ovan.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Sarclisa ska förvaras**

Sarclisa förvaras på sjukhuset eller kliniken.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter ”EXP”.

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska kommer att kasta läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är isatuximab.
- 1 ml koncentrat innehåller 20 mg isatuximab.
- Varje injektionsflaska med 5 ml koncentrat innehåller 100 mg isatuximab och varje injektionsflaska med 25 ml koncentrat innehåller 500 mg isatuximab.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är sackaros, histidinhydrokloridmonohydrat, histidin, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Sarclisa är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Det är en färglös till gulaktig vätska huvudsakligen fri från synliga partiklar. Sarclisa tillhandahålls i förpackningar med 1 eller 3 injektionsflaskor av glas.

### **Innehavare av godkännande**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

### **Tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **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.p.A  
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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

#### **Polska**



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

#### **France**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **Ireland**

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

#### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

#### **Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800.536 389

#### **Κύπρος**

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

#### **Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

sanofi-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

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

<----->

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Sarclisa injektionsflaskor är endast avsedda för engångsbruk. Beredning av infusionsvätska, lösning ska ske under aseptiska förhållanden och administreras av hälso- och sjukvårdspersonal i en miljö där utrustning för återupplivning är tillgänglig.

### **Beredning och administrering av Sarclisa**

- Beräkna dosen (mg), av Sarclisa-koncentrat och antalet injektionsflaskor som krävs för dosen 10 mg/kg, baserat på patientens vikt. Mer än en injektionsflaska kan behövas.
- Före spädning, kontrollera Sarclisa-koncentratet visuellt för att säkerställa att de inte innehåller partiklar eller är missfärgad.
- Den volym som motsvarar erforderlig volym Sarclisa-koncentrat ska dras bort från en infusionspåse på 250 ml innehållande 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller glukos 5 %.
- Dra upp erforderlig volym Sarclisa-koncentrat från injektionsflaskan med Sarclisa och överför till 250 ml infusionspåsen med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 5 %.
- Infusionspåsen måste vara av polyoelfin (PO), polyetylen (PE), polypropylen (PP), polyvinylklorid (PVC) med di (2-etylhexyl) ftalat (DEHP) eller etylvinylacetat (EVA).
- Blanda försiktigt till en homogen utspädd lösning, genom att vända påsen upp och ner. Skaka inte.
- Administrera den utspädda lösningen genom intravenös infusion med ett infusionsset (av PE, PVC med eller utan DEHP, polybutadien (PBD) eller polyuretan (PU)) med ett in-line-filter på 0,22 mikrometer (av polyetersulfon (PES), polysulfon eller nylon).
- Längden för infusionen är beroende på infusionshastigheten (se SmPC avsnitt 4.2).
- Använd den beredda Sarclisa-infusionslösningen omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar och får inte överstiga 24 timmar vid 2 °C - 8 °C, såvida inte spädningen utförts under kontrollerade och aseptiska förutsättningar.
- Vid förvaring i rumsbelysning behöver inte beredd infusionspåse förvaras i skydd av ljus.
- Sarclisa får inte ges samtidigt med andra läkemedel i samma intravenösa infart.
- Kassera alla oanvända rester av infusionen. Allt material som använts för spädning och administrering ska kasseras enligt gällande anvisningar.