

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

SARCLISA 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg izatuximabot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum oldatos infúzióhoz.

100 mg izatuximab tartalmaz 5 ml oldatban (100 mg/5 ml) injekciós üvegenként.

500 mg izatuximab tartalmaz 25 ml oldatban (500 mg/25 ml) injekciós üvegenként.

Az izatuximab egy monoklonális immunglobulin G1 antitest (IgG1), amit emlős sejtvonalakból (kínai hörcsög ovárium, Chinese Hamster Ovary, CHO) állítanak elő.

Ismert hatású segédanyagok

1 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 5 ml izatuximab oldatos infúzióhoz való koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

5 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 25 ml izatuximab oldatos infúzióhoz való koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Színtelen-halványsárga oldat, ami látható részecskéket nem tartalmaz (pH: 6,0; ozmolalitás: 350–400 mOsm/kg).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A SARCLISA javallatai:

- pomalidomiddal és dexametazonnal kombinációban adva, relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére, akik korábban már legalább két, köztük lenalidomidot és proteaszóma-gátlót tartalmazó kezelésben részesültek, és akiknél az utolsó terápia során a betegség progresszióját igazolták;
- karfilzomibbal és dexametazonnal kombinációban adva, myeloma multiplexben szenvedő olyan felnőttek kezelésére, akik korábban már legalább egy kezelésben részesültek (lásd 5.1 pont).
- bortezomibbal, lenalidomiddal, és dexametazonnal kombinációban adva, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére, akik nem alkalmasak az autológ őssejttranszplantációra.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A SARCLISA-t kizárólag egészségügyi szakember adhatja be, olyan körülmények között, ahol rendelkezésre állnak az újraélesztéshez szükséges eszközök.

Premedikáció

Infúziós reakció megelőzése

A SARCLISA infúzió beadása előtt, az infúziós reakciók kockázatának és súlyosságának csökkentése érdekében, az alábbi premedikációt kell alkalmazni:

- izatuximab és pomalidomid együttes alkalmazása esetén: 40 mg dexametazon szájon át vagy intravénásan (75 éves vagy idősebb betegeknél 20 mg szájon át vagy intravénásan);

Izatuximab és karfilzomib együttes alkalmazása esetén: 20 mg dexametazon (az izatuximab-infúzió és/vagy karfilzomib-infúzió alkalmazásának napjain intravénásan, a többi napon pedig szájon át).

Izatuximab, bortezomib és lenalidomid együttes alkalmazása esetén: 20 mg dexametazon (az izatuximab-infúzió alkalmazásának napjain intravénásan, a többi napon pedig szájon át)

- 650–1000 mg paracetamol szájon át (vagy ezzel ekvivalens gyógyszer).
- H₂-antagonisták (50 mg iv. ranitidin vagy ezzel ekvivalens gyógyszer [pl. cimetidin]), vagy szájon át alkalmazott protonpumpa-gátlók (pl. omeprazol, ezomeprazol).
- 25–50 mg difenhidramin intravénásan vagy szájon át (vagy ezzel ekvivalens gyógyszer [pl.: cetirizin, prometazin, dexklórfeniramin]). Lehetőség szerint az intravénás alkalmazás választandó legalább az első 4 infúzió során.

A dexametazon ajánlott fenti (*per os* vagy intravénás) adagja magába foglalja a premedikációként és alapkezelésként alkalmazott dexametazont is, amely az izatuximab- és pomalidomid-infúzió, az izatuximab- és karfilzomib-infúzió előtt, valamint az izatuximab-, bortezomib- és lenalidomid-infúzió előtt, kizárólag egyszer alkalmazandó.

A premedikációban ajánlott gyógyszereket a SARCLISA-infúzió megkezdése előtt 15–60 perccel kell alkalmazni. Azoknál a betegeknél, akiknél a SARCLISA első 4 alkalmazásakor nem jelentkezik infúziós reakció, újraértékelhető a további premedikáció szükségessége.

A neutropenia kezelése

A neutropenia kockázatának csökkentése érdekében, meg kell fontolni kolóniastimuláló-faktor (pl.: G-CSF) alkalmazását. 3. vagy 4. fokú neutropenia vagy lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés esetén, a SARCLISA alkalmazását el kell halasztani vagy el kell hagyni addig, amíg a neutropenia nem rendeződik (lásd 4.4 pont).

Fertőzések megelőzése

A terápiás irányelvekkel összhangban lévő antibakteriális és antivirális profilaxis (például herpes zoster profilaxis) alkalmazását meg kell fontolni a kezelés alatt (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A SARCLISA ajánlott adagja 10 mg/ttkg intravénás infúzióban, pomalidomiddal és dexametazonnal (Isa-Pd), karfilzomibbal és dexametazonnal (Isa-Kd), vagy bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal (Isa-VRd) együtt alkalmazva.

A SARCLISA adagolási rendeket az 1. és 2. táblázat részletezi:

1. táblázat: A SARCLISA adagolási rendje, pomalidomiddal és dexametazonnal vagy karfilzomibbal és dexametazonnal együtt alkalmazva

Ciklus	Adagolási rend
1. ciklus (28 napos ciklus)	1., 8., 15., és 22. nap (hetente)
2. és további ciklusok (28 napos ciklusok)	1. és 15. nap (kéthetente)

Egy kezelési ciklus 28 napig tart. A kezelés a betegség progressziójáig vagy a nem tolerálható toxicitás jelentkezéséig ismételhető.

2. táblázat: A SARCLISA adagolási rendje, bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal együtt alkalmazva

Ciklus	Adagolási rend
1. ciklus (42 napos ciklus)	1., 8., 15., 22., és 29. nap
2–4. ciklus (42 napos ciklusok)	1., 15., és 29. nap (kéthetente)
5–17. ciklus (28 napos ciklusok)	1. és 15. nap (kéthetente)
18. és további ciklusok (28 napos ciklusok)	1. nap (négyhetente)

Az 1–4. ciklus esetében egy kezelési ciklus 42 napig tart, az 5. ciklustól pedig 28 napig. A kezelés a betegség progressziójáig vagy a nem tolerálható toxicitás jelentkezéséig ismételhető.

A SARCLISA-val együtt alkalmazott egyéb gyógyszerekkel kapcsolatos információkat lásd azok jelenleg érvényes alkalmazási előírásainak 5.1 pontjában.

Kihagyott dózis

Az adagolási rendet szigorúan követni kell. Ha a SARCLISA egy tervezett adagja kimaradt, az adagot minél előbb pótolni kell, és a kezelési rendet ennek megfelelően, a kezelési intervallumok betartásával módosítani kell.

Adagmódosítás

Nincs szükség a SARCLISA adagjának csökkentésére.

Az adagoláson akkor kell módosítani, ha a betegnél infúziós reakciók (lásd lent „Az alkalmazás módja” pontot) vagy 3. vagy 4. fokú neutropenia, vagy lázas neutropenia és/vagy neutropeniás fertőzés jelentkezik (lásd fent „A neutropenia kezelése” pontot).

A SARCLISA-val együtt alkalmazott egyéb gyógyszerekkel kapcsolatos információkat lásd azok jelenleg érvényes alkalmazási előírásaiban.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok alapján nincs szükség az adag módosítására idős betegeknél.

Veseelégtelenségben szenvedő betegek

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok és klinikai adatok alapján, nincs szükség az adag módosítására enyhétől (GFR: ≥ 60 – <90 ml/perc/1,73m²) a súlyosig (GFR: <30 ml/perc/1,73m²) terjedő veseelégtelenségben, ideértve a végstádiumú vesebetegséget (GFR: <15 ml/perc/1,73m²) is, szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenségben szenvedő betegek

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok alapján, nincs szükség az adag módosítására enyhe májelégtelenségben [összbilirubin: a normálérték felső határának (upper limit of normal, ULN) > 1 – $1,5$ -szerese vagy GOT (aszpartát-amino-transzferáz, ASAT) $>ULN$] szenvedő betegeknél. Közepesen súlyos [összbilirubin: $ULN > 1,5$ – 3 -szorosa és bármilyen GOT (ASAT) érték] vagy súlyos [összbilirubin: $ULN > 3$ -szorosa és bármilyen GOT (ASAT) érték] májelégtelenségben szenvedő

betegekkel kapcsolatban korlátozott számú adat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont), de nincs arra utaló bizonyíték, hogy ezeknél a betegeknél adagmódosításra lenne szükség.

Gyermekek és serdülők

A SARCLISA-t az engedélyezett javallatokon kívül, legalább 28 napos, de 18 évesnél fiatalabb, relabáló vagy refrakter akut lymphoblastos vagy myeloid leukaemiában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél vizsgálták, de a hatásosságát nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található.

Az alkalmazás módja

A SARCLISA intravénás infúzióban alkalmazható. A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az infúzió beadási sebessége

A hígítás után, a SARCLISA infúziót intravénásan kell alkalmazni az alábbi, 3. táblázatban feltüntetett beadási sebességgel (lásd 5.1 pont). Az infúzió beadási sebességének további emelését csak akkor szabad megfontolni, ha nem jelentkeztek infúziós reakciók (lásd 4.8 pont).

3. táblázat: A SARCLISA infúzió beadási sebessége

	Hígítási térfogat	Kezdő sebesség	Infúziós reakciók hiánya	A sebesség további növelése	Maximális sebesség
Első infúzió	250 ml	25 ml/ óra	60 percig	25 ml/óra, 30 percenként	150 ml/ óra
Második infúzió	250 ml	50 ml/ óra	30 percig	50 ml/ óra 30 percig, majd növelés 100 ml/órával	200 ml/ óra
További infúziók	250 ml	200 ml/ óra	—	—	200 ml/ óra

Ha a betegnél infúziós reakciók jelentkeznek, az alkalmazott adagolást módosítani kell (lásd 4.4 pont).

- Azoknál a betegeknél, akiknél az infúziós reakció miatt beavatkozásra van szükség (2. fokú, közepesen súlyos infúziós reakció jelentkezik), meg kell fontolni az infúzió beadásának átmeneti felfüggesztését és egyéb gyógyszeres, tüneti kezelés alkalmazhatóságát. Amennyiben a tünet 1. fokúra (enyhe) vagy enyhébbre javul, a SARCLISA infúzió a kezdeti sebességének a felével újraindítható, szoros felügyelet és szükség esetén szupportív ellátás mellett. Ha a tünetek 30 perc után nem jelentkeznek újra, az infúzió sebessége a kezdeti szintre, majd fokozatosan tovább is emelhető, ahogy a 3. táblázat mutatja.
- A SARCLISA-kezelést véglegesen abba kell hagyni és szükség esetén további szupportív kezelést kell alkalmazni, ha a tünetek a SARCLISA-infúzió beadásának megszakítása után nem javulnak gyorsan vagy nem javulnak 1. fokúra vagy annál enyhébbre, vagy ha a megfelelő gyógyszeres tüneti kezelés ellenére továbbra is fennállnak vagy rosszabbodnak, vagy kórházi ellátást igényelnek, vagy életveszélyesek.
- A SARCLISA-kezelést véglegesen abba kell hagyni ≥ 3 . fokú túlérzékenységi vagy infúziós reakciók esetén

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Infúziós reakciók

Infúziós reakciókat, leginkább enyhe vagy közepesen súlyos reakciókat, figyeltek meg a SARCLISA-val kezelt betegek 38,2%-ánál az ICARIA-MM vizsgálatban, az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 45,8%-ánál az IKEMA vizsgálatban, és az Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegek 24,0%-ánál az IMROZ vizsgálatban (lásd 4.8 pont). Az ICARIA-MM vizsgálatban, az infúziós reakciók mindegyike az első SARCLISA infúzió során jelentkezett és az esetek 98%-ában ugyanazon a napon megszűnt. Az infúziós reakció leggyakoribb tünetei közé tartozik a dyspnoe, a köhögés, a hidegrázás és a hányinger. A leggyakoribb súlyos tünetek közé tartozott a magas vérnyomás, a dyspnoe és a bronchospasmus. Az IKEMA vizsgálatban az infúziós reakciók az esetek 99,2%-ban az infúzió alkalmazásának napján jelentkeztek. Az infúziós reakciót tapasztaló, Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 94,4%-ánál, a reakció a kezelés első ciklusa során jelentkezett. Az infúziós reakciók mindegyike megszűnt. Az infúziós reakció leggyakoribb tünetei közé tartozott a köhögés, a dyspnoe, az orrdugulás, a hányás és a hányinger. A leggyakoribb súlyos jelek és tünetek közé tartozott a magas vérnyomás és a dyspnoe. Az IMROZ vizsgálatban, az infúziós reakciók minden betegnél az infúzió beadásának napján jelentkeztek, leginkább az első SARCLISA-infúzió során, és a betegek 97,3%-ánál ugyanazon a napon meg is szűntek. Az infúziós reakció leggyakoribb tünetei közé a dyspnoe és a hidegrázás tartozott. A leggyakoribb súlyos jel és tünet pedig a hypertensio volt (lásd 4.8 pont). Azonban súlyos infúziós reakciókat, köztük súlyos anafilaxiás reakciókat is megfigyeltek a SARCLISA alkalmazása után (lásd 4.8 pont).

Az infúziós reakciók kockázatának és súlyosságának csökkentése érdekében a betegeknél a SARCLISA-infúzió beadása előtt paracetamolt, difenhidramint vagy ezzel ekvivalens gyógyszert tartalmazó premedikációt kell alkalmazni; a dexametazon premedikációként és myeloma multiplex kezelésekként is alkalmazható (lásd 4.2 pont). A vitális paramétereket gyakran kell ellenőrizni a SARCLISA-infúzió teljes ideje alatt. Szükség esetén a SARCLISA-infúziót fel kell függeszteni és megfelelő gyógyszeres vagy szupportív kezelést kell alkalmazni (lásd 4.2 pont). Ha a tünetek nem javulnak 1. fokúra vagy enyhébbre a SARCLISA-infúzió felfüggesztése után, a megfelelő gyógyszeres kezelés ellenére továbbra is fennállnak vagy rosszabbodnak, illetve kórházi ellátást tesznek szükségessé vagy életveszélyesek, a SARCLISA-kezelést végleg le kell állítani és meg kell kezdeni a tünetek megfelelő kezelését.

Neutropenia

Az Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegeknél a neutropeniát a laborértékekben észlelt eltérésként a betegek 96,1%-ánál jelentették, mellékhatásként ⁽¹⁾ pedig a betegek 46,7%-ánál. 3-4. fokú neutropenia laboreltérésként a betegek 84,9%-ánál jelentkezett, mellékhatásként pedig a betegek 45,4%-ánál. Neutropeniás szövödményeket a betegek 30,3%-ánál figyeltek meg, köztük 11,8%-uknál lázas neutropeniát és 25,0%-uknál neutropeniás fertőzéseket. Az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegeknél a neutropeniát laboreltérésként a betegek 54,8%-ánál jelentették, mellékhatásként ⁽¹⁾ pedig a betegek 4,5%-ánál. 3-4. fokú neutropenia laboreltérésként a betegek 19,2%-ánál jelentkezett (3. fokú a betegek 17,5%-ánál és 4. fokú 1,7%-uknál), mellékhatásként pedig a betegek 4,0%-ánál. Neutropeniás szövödményeket a betegek 2,8%-ánál figyeltek meg, köztük 1,1%-uknál lázas neutropeniát és 1,7%-uknál neutropeniás fertőzéseket. Az Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegeknél a neutropeniát laboreltérésként a betegek 87,5%-ánál jelentették, mellékhatásként pedig a betegek 30%-ánál. 3-4. fokú neutropeniát laboreltérésként a betegek 54,4%-ánál jelentettek (3. fokút a betegek 35,7%-ánál és 4. fokút 18,6%-uknál), mellékhatásként pedig a betegek 30%-ánál. Neutropeniás szövödményeket a betegek 12,5%-ánál figyeltek meg, köztük 2,3%-uknál lázas neutropeniát és 10,6%-uknál neutropeniás fertőzést (lásd 4.8 pont).

A teljes vérképet rendszeresen ellenőrizni kell a kezelés alatt. A neutropeniás betegeknél figyelni kell a fertőzés jeleit. A SARCLISA dóziscsökkentése nem ajánlott. A neutropenia kockázatának csökkentése érdekében meg kell fontolni a SARCLISA beadásának elhalasztását és kolóniasztimuláló faktor (pl. G-CSF) alkalmazását (lásd 4.2 pont).

- (1) A hematológiai laboratóriumi eltéréseket akkor tekintették mellékhatásnak, ha a kezelés megszakításához, és/vagy az adag módosításához vezettek, és/vagy teljesültek a súlyossági kritériumok.

Fertőzések

A SARCLISA alkalmazása során magasabb volt a fertőzések, köztük a 3. vagy súlyosabb fokúak, elsősorban a pneumonia, a felső légúti fertőzések és a bronchitis incidenciája (lásd 4.8 pont). A SARCLISA-val kezelt betegeket szorosan meg kell figyelni a fertőzés jeleinek észlelése érdekében és a megfelelő standard kezelést kell alkalmazni.

A terápiás irányelvekkel összhangban lévő antibakteriális és antivirális profilaxis (például herpes zoster profilaxis) alkalmazását meg kell fontolni a kezelés alatt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Második primér tumorok

Az ICARIA-MM vizsgálatban, 52,44 hónapos medián utánkövetési időnél, 10 (6,6%), Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegnél és 3 (2%), pomalidomiddal és dexametazonnal (Pd) kezelt betegnél jelentettek második primér tumort. A második primér tumor bőrrák volt 6, Isa-Pd protokoll szerint kezelt és 3, pomalidomiddal és dexametazonnal (Pd) kezelt betegnél, nem bőrrák típusú szolid tumor volt 3, Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegnél (1 betegnél bőrrák is kialakult), és rosszindulatú hematológiai elváltozás (myelodysplasiás szindróma) volt 1, Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegnél (lásd 4.8 pont). Két, Isa-Pd protokoll szerint kezelt beteg kivételével, az újonnan kialakult daganat reszekciója után a betegek folytatták a kezelést. Egy betegnél jelentkezett metasztatizáló melanoma, 1-nél pedig myelodysplasiás szindróma. Az IKEMA vizsgálatban, 56,61 hónapos medián utánkövetési időnél, 18 (10,2%) Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegnél és 10 (8,2%) Kd (karfilzomib és dexametazon) protokoll szerint kezelt betegnél jelentettek második primér tumort. A második primér tumor bőrrák volt 13 (7,3%) Isa-Kd protokoll szerint kezelt és 4 (3,3%) Kd protokoll szerint kezelt betegnél. Egyéb (nem bőrrák) szolid tumor 7 (4,0%) Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegnél és 6 (4,9%) karfilzomibbal és dexametazonnal kezelt betegnél jelentkezett. Rosszindulatú hematológiai elváltozás (akut myeloid leukaemia) 1 (0,8%) betegnél jelentkezett a karfilzomib+dexametazon-csoportban. 1 (0,6%) Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegnél a második primér tumor etiológiája nem volt ismert. Két (1,1%) Isa-Kd protokoll szerint kezelt és 1 (0,8%), karfilzomibbal és dexametazonnal kezelt betegnél bőrrák és egyéb (nem bőrrák) szolid tumor is jelentkezett (lásd 4.8 pont). A bőrrák reszekciója után a betegek folytatták a kezelést. Az egyéb (nem bőrrák) szolid tumort a kezelés megkezdése után 3 hónapon belül 3 (1,7%), Isa-Kd protokoll szerint kezelt és 2 (1,6%), karfilzomibbal és dexametazonnal kezelt betegnél diagnosztizáltak. Az IMROZ vizsgálatban 59,73 hónapos medián utánkövetési időnél, 42 (16%) Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegnél (0,041 esemény per betegév) és 16 (8,8%) VRd protokoll szerint kezelt betegnél (0,026 esemény per betegév) jelentettek második primér tumort. A második primér tumor bőrrák volt 22 (8,4%) Isa-VRd protokoll szerint kezelt és 7 (3,9%) VRd protokoll szerint kezelt betegnél. Egyéb (nem bőrrák) szolid tumor 17 (6,5%) Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegnél és 7 (3,9%) VRd protokoll szerint kezelt betegnél jelentkezett. Rosszindulatú hematológiai elváltozás 3 (0,8%) Isa-VRd protokoll szerint kezelt és 2 (1,1%) VRd protokoll szerint kezelt betegnél jelentkezett. A második primér tumorként bőrrákban szenvedő betegek a bőrrák reszekciója után, kezelési csoportonként 1-1 beteg kivételével, folytatták a kezelést. Halálos kimenetelű második primér tumort 6 (2,3%) Isa-VRd protokoll szerint kezelt (a bőr neuroendocrín carcinómája, malignus melanoma, laphámsejtes bőrrák, laphámsejtes tüdőrák, colorectális carcinoma, és végbél adenocarcinoma) és 2 (1,1%) VRd protokoll szerint kezelt (peritoneális metastasisok és vastagbél adenocarcinoma) betegnél jelentettek. A második primér tumorok incidenciája 6,0% volt a SARCLISA-expozíciónak kitett betegeknél. A Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (International Myeloma Working Group, IMWG) irányelvei alapján, a kezelés előtt és alatt a kezelőorvosoknak alaposan ellenőrizniük kell a betegeknél a második primér tumorok kialakulását és meg kell kezdeniük a megfelelő kezelést.

Tumorlízis-szindróma

Tumorlízis-szindrómás (TLS) eseteket jelentettek izatuximabbal kezelt betegeknél. A betegeket szorosan monitorozni kell és megfelelő óvintézkedéseket kell tenni.

A szerológiai vizsgálatok eredményeire kifejtett zavaró hatás (indirekt antiglobulin teszt)

Az izatuximab a vörösvérsejtek (vvt) CD38 felszíni antigénjéhez kötődik, és álpozitív indirekt antiglobulin tesztet (indirekt Coombs teszt) eredményezhet. Ez az indirekt Coombs tesztre gyakorolt zavaró hatás az utolsó SARCLISA infúzió beadása után még legalább 6 hónapig fennállhat. A vvt. transfúzióval kapcsolatos lehetséges problémák elkerülése érdekében, a SARCLISA-val kezelt betegeknél vércsoport meghatározást és szűrővizsgálatot kell végezni, az izatuximab infúzió első alkalmazása előtt. A SARCLISA-kezelés megkezdése előtt megfontolható a fenotipizálás, a helyi gyakorlatnak megfelelően. Ha a SARCLISA-kezelést már megkezdték, a vérellátó szolgálatot tájékoztatni kell. A betegeket a hemolízis elméleti kockázata szempontjából figyelemmel kell kísérni. Ha sürgősségi vérátömlesztésre van szükség, AB0/Rh kompatibilis vörösvérsejtek adhatók keresztpróba nélkül is, a helyi vérellátó szolgálat gyakorlatának megfelelően (lásd 4.5 pont).

A teljes terápiás válasz (komplett remisszió) megállapítását zavaró hatás

Az izatuximab egy IgG kappa monoklonális antitest, ami az endogén M-protein klinikai monitorozására használt szérumszűrővizsgálattal (SPE) és immunfixációs vizsgálatokkal (IFE) is kimutatható (lásd 4.5 pont). Ez zavaróan befolyásolhatja a teljes terápiás válasz meghatározásának pontosságát egyes betegeknél, akiknek a szérumban IgG kappa myelomaprotein van. Ezt az interferenciát 22, Isa-Pd-karon lévő, a nagyon jó részleges válasz (Very Good Partial Response, VGPR) kritériumainak megfelelt, csak reziduális immunfixációs-pozitivitást mutató betegnél vizsgálták. A betegek szérummintáit tömegspektrométerrel vizsgálták, hogy elkülönítsék az izatuximab jelét a myeloma-M-protein jelétől. Az Isa-Kd-karon lévő azon 27 betegből, akiknél esetleges zavaró hatást azonosítottak, és az immunfixációs vizsgálat érzékenységi szintjén (25 mg/dl) tömegspektrometriával vizsgáltak, 15, a független válaszártékelő bizottság (Independent Response Committee, IRC) beosztása alapján részleges (non-complete) választ mutató betegnél nem mutattak ki reziduális myeloma-M-proteint. A 15 beteg közül 11 beteg csontvelőjében <5% plazmasejt volt jelen. Ez azt jelenti, hogy az Isa-Kd protokoll szerint kezelt 179 betegből további 11 beteg (6,1%) mutathat teljes választ (CR) legjobb válaszként, ami 45,8%-os teljesválasz-arányt jelenthet (lásd. 4.5 pont).

Idősek

A 85 éves és idősebb populációra vonatkozóan korlátozott számú adat áll rendelkezésre (lásd 4.2 pont).

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer 0,2 mg polisorbát 80-at tartalmaz mililiterenként az izatuximab oldatos infúzióhoz való koncentrációban, ami 0,1 mg/ttkg-nak felel meg.

A polisorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az izatuximab nem befolyásolja a pomalidomid, a karfilzomib, a bortezomib vagy a lenalidomid farmakokinetikáját és azok sem az izatuximabét.

Interferencia a szerológiai vizsgálatokban

Mivel a CD38 protein a vörösvértestek felszínén expresszálódik, az anti-CD38 antitest, az izatuximab zavarhatja a vércsoportszerológiai vizsgálatok eredményeit, azaz az izatuximabbal kezelt betegeknél az indirekt antiglobulin teszt (indirekt Coombs teszt), az ellenanyag-kimutatási próba (antitest-szűrővizsgálat), az antitest azonosító teszt, és az anti-humán globulin (AHG) keresztpróba álpozitív eredményt adhat (lásd 4.4 pont). Az interferenciát csökkentő módszerek többek között a reagáló vörösvértestek ditio-treitollal (DTT) történő kezelése, ami szétbontja az izatuximab kötődést,

valamint egyéb, helyileg validált módszerek. Mivel a Kell-vércsoportrendszer is érzékeny a DTT-kezelésre, Kell-negatív vérkészítmények alkalmazására van szükség azt követően, hogy kizárták vagy beazonosították az alloantitestek jelenlétét, DTT-vel kezelt vörösvértestek felhasználásával.

A szérumfehérje-elektroforézisre és az immunfixációs tesztre kifejtett zavaró hatás

Az izatuximab a betegségre jellemző monoklonális immunglobulinok (M-protein) mérésére alkalmazott szérumfehérje-elektroforézissel és az immunfixációs teszttel is detektálható, és ez zavarhatja a terápiás válasznak a Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (International Myeloma Working Group, IMWG) kritériumai szerinti értékelését (lásd 4.4 pont). A tartósan nagyon jó részleges választ mutató betegeknél, akiknél feltételezhető az izatuximab zavaró hatása, mérlegelni kell, hogy egy validált, izatuximab-specifikus immunfixációs teszttel különítsék el az izatuximabot a beteg szérumában még fennmaradó bármennyi endogén M-proteintól, a teljes válasz meghatározásának elősegítése érdekében.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az izatuximab-kezelés alatt valamint a kezelés befejezése után még 5 hónapig.

Terhesség

Nem állnak rendelkezésre az izatuximabbal kapcsolatos, a várandós nőkre vonatkozó adatok. Az izatuximabbal állatkísérletes reproduktív toxicitási vizsgálatokat nem végeztek. Az immunglobulin G1 monoklonális antitestek az első trimeszter után átjutnak a placentán. Az izatuximab alkalmazása várandós nőknél nem ajánlott.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az izatuximab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A humán IgG-k kiválasztódnak az anyatejbe, a szülés utáni első napokban, majd nem sokkal később koncentrációjuk alacsony szintre csökken; ugyanakkor, ebben a szülés utáni rövid időszakban, a szoptatott csecsemőre vonatkozó kockázat nem zárható ki. Figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve és a kezelés előnyét az anyára nézve, el kell döntenie, hogy ebben a speciális időszakban a szoptatást függesztik fel vagy a kezelést szakítják meg/tartózkodnak tőle. Ezt követően, ha klinikailag indokolt, az izatuximab alkalmazható a szoptatás alatt.

Termékenység

Az izatuximab férfi és női termékenységre gyakorolt lehetséges hatásaira vonatkozóan nem állnak rendelkezésre humán és állatokra vonatkozó adatok (lásd 5.3 pont).

Az izatuximabbal együtt alkalmazott egyéb gyógyszerekkel kapcsolatban lásd az adott gyógyszer hatályos alkalmazási előírását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A SARCLISA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A SARCLISA-val kezelt betegeknél fáradtságot és szédülést jelentettek, amit figyelembe kell venni a gépjárművezetés és a gépek kezelése során. A SARCLISA-val együtt alkalmazott egyéb gyógyszerekkel kapcsolatban lásd az adott gyógyszer hatályos alkalmazási előírását.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ICARIA-MM vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások ($\geq 20\%$): a neutropenia (46,7%), az infúziós reakciók (38,2%), a pneumonia (30,9%), a felső légúti fertőzés (28,3%), a hasmenés (25,7%) és a bronchitis (23,7%). Súlyos mellékhatás az Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegek 61,8%-ánál jelentkezett. A leggyakoribb súlyos mellékhatások: a pneumonia (25,7%) és a lázas neutropenia (6,6%). Mellékhatások miatt a kezelés végleges leállítására az Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegek 7,2%-ánál került sor. Halálos kimenetelű mellékhatást a kezelés során az Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegek 7,9%-ánál jelentettek (a betegek több mint 1%-nál jelentkező mellékhatások: a pneumonia volt a betegek 1,3%-ánál és egyéb fertőzések a betegek 2,0%-ánál).

Az IKEMA vizsgálatban a leggyakoribb ($\geq 20\%$) mellékhatások: az infúziós reakciók (45,8%), a magas vérnyomás (36,7%), a hasmenés (36,2%), a felső légúti fertőzés (36,2%), a pneumonia (28,8%), a fáradtság (28,2%), a dyspnoe (27,7%), az insomnia (23,7%), a bronchitis (22,6%), és a hátfájás (22,0%) voltak. Súlyos mellékhatás az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 59,3%-ánál jelentkezett. A leggyakoribb súlyos mellékhatás a pneumonia (21,5%) volt. Mellékhatások miatt a kezelés végleges leállítására az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 8,5%-ánál került sor. Halálos kimenetelű mellékhatást a kezelés során az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 3,4%-ánál jelentettek (a betegek több mint 1%-nál jelentkező mellékhatás a pneumonia és a szívelégtelenség volt, mindkettő a betegek 1,1%-ánál jelentkezett).

Az IMROZ vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások ($\geq 20\%$): a hasmenés (54,8%), a perifériás neuropathia (54,4%), a pneumonia (39,9%), a szürkehályog (38,0%), a székrekedés (35,7%), a fáradtság (34,6%), a felső légúti fertőzések (34,2%), a perifériás oedema (32,7%), a neutropenia (mellékhatásként 30,0%), az infúziós reakciók (23,6%), az insomnia (22,4%), a Covid-19-fertőzés (22,4%), a hátfájás (22,1%), a bronchitis (22,1%) és az asthenia (21,7%) voltak. Súlyos mellékhatás az Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegek 70,7%-ánál jelentkezett. A leggyakoribb súlyos mellékhatás a pneumonia (29,7%, ideértve a COVID-19-fertőzés okozta pneumóniát is) volt. Halálos kimenetelű mellékhatást (5. súlyossági fokú, kezeléssel összefüggő nemkívánatos esemény, TEAE) a kezelés során az Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegek 11%-ánál jelentettek, ideértve az 5. súlyossági fokú fertőzőes TEAE-ket, amelyek a betegek 6,5%-ánál jelentkeztek. Mellékhatások miatt a kezelés végleges leállítására az Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegek 22,8%-ánál került sor.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat az Egyesült Államokbeli National Cancer Institute (NCI) Egységes Toxicitási Kritériumainak, a COSTART terminológiának és a MedDRA terminológiának megfelelően írták le. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A mellékhatások klinikai vizsgálatokból (lásd 5.1 pont) és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból származnak.

4. táblázat: A pomalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott izatuximabbal kezelt, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások

Szervrendszeri kategória Preferált kifejezés	Mellékhatás	Gyakoriság	Incidencia (n=244)	
			Bármilyen súlyossági fokozat	3. vagy súlyosabb súlyossági fokozat
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Pneumonia ^{a b}	Nagyon gyakori	34,8%	27,9%
	Felső légúti fertőzés	Nagyon gyakori	40,2%	3,3%
	Bronchitis	Nagyon gyakori	20,9%	3,7%
	Herpes zoster	Gyakori	2,5%	0,4%
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) ^c	Bőrkarcinóma	Gyakori	4,9%	1,6%
	Szolid tumor (nem bőrrák típusú)	Gyakori	2,9%	1,6%
	Rosszindulatú hematológiai elváltozás	Nem gyakori	0,4%	0,4%
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia	Nagyon gyakori	52,5%	51,6%
	Thrombocytopenia	Nagyon gyakori	12,7%	11,9%
	Lázos neutropenia	Gyakori	7,4%	7,4%
	Anemia	Gyakori	6,1%	4,5%
	Lymphopenia	Nem ismert	-	-
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anafilaxiás reakció ^d	Nem gyakori	0,3%	0,3%
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Étvágycsökkenés	Nagyon gyakori	11,5%	1,2%
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Pitvarfibrilláció	Gyakori	5,7%	2,5%
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nagyon gyakori	25,8%	5,7%
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori	34,0%	2,5%
	Hányinger	Nagyon gyakori	22,1%	0%
	Hányás	Nagyon gyakori	14,8%	0,8%
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömegcsökkenés	Gyakori	4,9%	0%
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúziós reakció ^b	Nagyon gyakori	39,3%	2,0%

^a A pneumonia kifejezés a következőket foglalja magában: atípusos pneumonia, bronchopulmonalis aspergillosis, pneumonia, Haemophilus okozta pneumonia, influenza vírus okozta pneumonia, Pneumococcus okozta pneumonia, Streptococcus okozta pneumonia, vírusos pneumonia, bakteriális pneumonia, Haemophilus fertőzés, tüdőgyulladás, gomba okozta pneumonia és Pneumocystis jirovecii okozta pneumonia.

^b Lásd „Kiválasztott mellékhatások ismertetése” pont

^c A vizsgálati kezelés alatt és a kezelés után jelentett második primér tumor alapján.

^d Forgalomba hozatal után jelentett mellékhatások alapján.

5. táblázat^a: A karfilzomibbal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott izatuximabbal kezelt, myeloma multiplexben szenvedő betegek^bnél jelentett mellékhatások

Szervrendszer Preferált kifejezés	Mellékhatás	Gyakoriság	Incidencia (n=177)	
			Bármilyen súlyossági fokozat	3. vagy súlyosabb súlyossági fokozat
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Pneumonia ^{b c}	Nagyon gyakori	28,8%	20,9%
	Felső légúti fertőzés	Nagyon gyakori	36,2%	3,4%
	Bronchitis	Nagyon gyakori	22,6%	2,3%
	Herpes zoster	Gyakori	2,3%	0,6%
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)^d	Bőrrák	Gyakori	7,3%	1,7%
	Szolid tumorok (nem bőrrák)	Gyakori	4,0%	3,4%
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anemia	Gyakori	5,1%	4,5%
	Neutropenia	Gyakori	4,5%	4,0%
	Thrombocytopenia	Gyakori	2,8%	2,3%
	Lymphopenia	Nem ismert	-	-
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anafilaxiás reakció ^e	Nem gyakori	0,3%	0,3%
Érbetegségek és tünetek	Hipertenzió	Nagyon gyakori	36,7%	20,3%
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nagyon gyakori	27,7%	5,1%
	Köhögés	Nagyon gyakori	19,8%	0%
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori	36,2%	2,8%
	Hányás	Nagyon gyakori	15,3%	1,1%
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	Nagyon gyakori	28,2%	3,4%
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúziós reakció ^d	Nagyon gyakori	45,8%	0,6%

^a Az adatbázis lezárásának dátuma: 2020. február 7. Medián utánkövetési idő: 20,73 hónap.

^b A pneumonia kifejezés a következőket foglalja magában: atípusos pneumonia, *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia, pneumonia, influenza vírus okozta pneumonia, Legionella okozta pneumonia, Streptococcus okozta pneumonia, vírus okozta pneumonia és tüdőszepszis.

^c Lásd „Kiválasztott mellékhatások ismertetése” pont

^d Az adatbázis lezárásának dátuma: 2023. február 7. Medián utánkövetési idő: 56,61 hónap. A vizsgálati kezelés alatt és a kezelés után jelentett második primér tumor alapján.

^e Forgalomba hozatal után jelentett mellékhatások alapján

6. táblázat: A bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott izatuximabbal kezelt, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások

Szervrendszer Preferált kifejezés	Mellékhatás	Gyakoriság	Incidencia (N=336)	
			Bármilyen súlyossági fokozat	3. vagy súlyosabb súlyossági fokozat
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Pneumonia ^a	Nagyon gyakori	34,2%	24,1%
	Bronchitis	Nagyon gyakori	22,6%	3,0%
	Covid-19-fertőzés	Nagyon gyakori	19,9%	1,2%
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Bőrrák	Gyakori	8,0%	2,7%
	Szolid tumor (nem bőrrák típusú)	Gyakori	5,7%	3,6%
	Roszzindulatú hematológiai elváltozás	Nem gyakori	0,9%	0,3%
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia	Nagyon gyakori	28,0%	27,1%
	Thrombocytopenia	Nagyon gyakori	13,4%	10,7%
	Anaemia	Gyakori	6,3%	2,7%
	Lymphopenia	Nem ismert	-	-
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anafilaxiás reakció	Nem gyakori	0,3%	0,3%
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szürkehályog	Nagyon gyakori	36,0%	13,1%
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori	56,8%	8,3%
	Hányás	Gyakori	9,5%	0,3%
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	Nagyon gyakori	32,7%	6,5%
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúziós reakció	Nagyon gyakori	27,4%	0,6%

^a A pneumonia kifejezés a következőket foglalja magában: atípusos pneumonia, bronchopulmonalis aspergillosis, Covid-19 okozta pneumonia, *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia, tüdőgyulladás, bakteriális pneumonia, Haemophilus okozta pneumonia, influenza vírus okozta pneumonia, Klebsiella okozta pneumonia, Legionella okozta pneumonia, Pneumococcus okozta pneumonia, Pseudomonas okozta pneumonia, légúti syncytiális vírus okozta pneumonia, vírusos pneumonia, tüdőszepszis, tuberculosis.

Kiválasztott mellékhatások ismertetéseInfúziós reakciók

Az ICARIA-MM vizsgálatban 58, SARCLISA-val kezelt betegnél (38,2%) jelentettek infúziós reakciót. Minden betegnél, aki infúziós reakciót tapasztalt, a reakció az első SARCLISA infúzió alkalmazása során jelentkezett, 3 beteg (2,0%) a 2. infúzió során is, és 2 beteg (1,3%) a 4. infúzió során is tapasztalt infúziós reakciót. 1. súlyossági fokozatú infúziós reakciót a betegek 3,9%-ánál, 2. súlyossági fokozatú a betegek 31,6%-ánál, 3. súlyossági fokozatú a betegek 1,3%-ánál, és 4. súlyossági fokozatú a betegek 1,3%-ánál jelentettek. Minden infúziós reakció reverzibilis volt és 98%-a ugyanazon a napon megszűnt. A 3. vagy 4. fokozatú infúziós reakciók jelei és tünetei a következők: dyspnoe, magas vérnyomás, és bronchospasmus.

Az infúziós reakciók miatti infúzió megszakítás incidenciája 28,9% volt. Az infúzió megszakításáig eltelt idő mediánja 55 perc volt.

A kezelés leállítását infúziós reakciók miatt az Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegek 2,6%-ánál jelentették.

Az IKEMA vizsgálatban 81 (45,8%), Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegnél jelentettek infúziós reakciót. 1. súlyossági fokozatú infúziós reakciót az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 13,6%-ánál, 2. súlyossági fokozatú a betegek 31,6%-ánál, 3. súlyossági fokozatú a betegek 0,6%-ánál jelentettek. Minden infúziós reakció reverzibilis volt és az esetek 73,8%-ában ugyanazon a napon, az esetek 2,5%-ában pedig több mint 2 napon belül megszűnt. A 3. fokozatú infúziós reakciók jelei és tünetei a következők: dyspnoe és magas vérnyomás. Az infúziós reakciók miatti izatuximab-infúzió adagolás megszakításának incidenciája 29,9% volt. Az infúzió megszakításáig eltelt idő mediánja 63 perc volt. Az izatuximab-kezelést infúziós reakciók miatt betegek 0,6%-ánál állították le.

Az IMROZ vizsgálatban 63 (24,0%), Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegnél jelentettek infúziós reakciót. 1. súlyossági fokozatú infúziós reakciót az Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegek 1,9%-ánál, 2. súlyossági fokozatú a betegek 21,3%-ánál, 3. súlyossági fokozatú a betegek 0,4%-ánál jelentettek. Az infúziós reakciók minden betegnél az infúzió beadásának napján jelentkeztek, leginkább az első SARCLISA-infúzió során, és a betegek 97,3%-ánál ugyanazon a napon meg is szűntek. Minden infúziós reakció megszűnt. A 3. vagy 4. súlyossági fokozatú infúziós reakciók jelei és tünetei közé a hypertensio, a bronchospasmus és a hypoxia tartozott. Az infúziós reakciók miatti izatuximab-infúzió adagolás megszakításának incidenciája 20,9% volt. Az infúzió megszakításáig eltelt idő mediánja 66,0 perc volt. Az izatuximab-kezelést infúziós reakciók miatt betegek 0,8%-ánál állították le (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Fertőzések

Az ICARIA-MM vizsgálatban a 3. vagy súlyosabb fokozatú fertőzések incidenciája 42,8% volt. A pneumonia volt a leggyakrabban jelentett súlyos fertőzés. 3. súlyossági fokozatú pneumóniát az Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegek 21,7%-ában jelentettek, míg a pomalidomiddal + dexametazonnal kezelt (Pd) csoportban ez 16,1% volt. 4. súlyossági fokozatú pneumóniát az Isa-Pd protokollt kapó betegek 3,3%-ában jelentettek, míg a Pd-csoportban ez 2,7% volt. A kezelés leállítását fertőzés miatt az Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegek 2,6%-ánál jelentették, míg a Pd-csoportban ez 5,4% volt. Halálos kimenetű fertőzést az Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegek 3,3%-ánál jelentettek, míg a Pd-csoportban ez 4,4% volt. Az IKEMA vizsgálatban a 3. vagy súlyosabb fokozatú fertőzések incidenciája 38,4% volt. A pneumonia volt a leggyakrabban jelentett súlyos fertőzés. 3. súlyossági fokozatú pneumóniát az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 15,8%-ánál jelentettek, míg a karfilzomibbal + dexametazonnal kezelt (Kd) csoportban ez 10,7% volt. 4. súlyossági fokozatú pneumóniát az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 3,4%-ánál jelentettek, míg a Kd-csoportban ez 2,5% volt. A kezelést fertőzés miatt az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 2,8%-ánál állították le, míg a Kd-csoportban ez 4,9% volt. Halálos kimenetű fertőzést az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 2,3%-ánál jelentettek, míg a Kd-csoportban ez 0,8% volt. Az IMROZ vizsgálatban a 3. vagy súlyosabb fokozatú fertőzések incidenciája 44,9% volt az Isa-VRd csoportban és 38,1% a VRd csoportban. A pneumonia volt a leggyakrabban jelentett súlyos fertőzés. 3. súlyossági fokozatú pneumóniát az Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegek 25,1%-ában jelentettek, míg a VRd

csoportban ez 15,5% volt. 4. súlyossági fokozatú pneumóniát az Isa-VRd protokollt kapó betegek 2,3%-ában jelentettek, míg a VRd-csoportban ez 3,9% volt. Preferált kifejezés szerinti 5. súlyossági fokozatú pneumóniát az Isa-VRd protokollt kapó betegek 1,5%-ában jelentettek, míg a VRd-csoportban ez 1,1% volt. A kezelés leállítását fertőzés miatt az Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegek 28,4%-ánál jelentették, míg a VRd-csoportban ez 9,4% volt. Halálos kimenetű fertőzést az Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegek 36,5%-ánál jelentettek, míg a VRd-csoportban ez 4,4% volt (lásd 4.4 pont).

Relabáló és refrakter myeloma multiplexszel kapcsolatban végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 2,0%-nál jelentettek herpes zoster fertőzést. Az ICARIA-MM vizsgálatban, a herpes zoster incidenciája 4,6% volt az Isa-Pd-csoportban a Pd-csoport 0,7%-ához képest, az IKEMA vizsgálatban pedig az incidencia 2,3% volt az Isa-Kd-csoportban a Kd-csoport 1,6%-ával összehasonlítva. Az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexszel kapcsolatban végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 3,3%-ánál jelentettek herpes zostert. Az IMROZ vizsgálatban, a herpes zoster incidenciája 5,7% volt az Isa-VRd csoportban a VRd csoport 5,5%-ához képest.

Szívelégtelenség

Az IKEMA vizsgálatban az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 7,3%-ánál (4,0% volt 3. vagy súlyosabb fokozatú), míg a Kd protokoll szerint kezelt betegek 6,6%-ánál (4,1% volt 3. vagy súlyosabb fokozatú) jelentettek szívelégtelenséget (ideértve a szívelégtelenséget, a pangásos szívelégtelenséget, az akut szívelégtelenséget, a krónikus szívelégtelenséget, a bal kamra elégtelenséget és a tüdőödémát). Súlyos szívelégtelenséget az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 4,0%-ánál, míg a Kd protokoll szerint kezelt betegek 3,3%-ánál figyeltek meg. Halálos kimenetű szívelégtelenséget az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 1,1%-ánál jelentettek, míg a Kd protokoll szerint kezelt betegeknél nem érkezett ilyen bejelentés (lásd a karfilzomib hatályos alkalmazási előírását).

Hematológiai laboratóriumi értékek

7. táblázat – Hematológiai laboratóriumi eltérések a pomalidomid és dexametazon kombinációval és izatuximabbal együtt kezelt vs. a pomalidomid és dexametazon kombinációt önmagában kapó betegeknél (ICARIA-MM)

Laboratóriumi paraméter	SARCLISA + pomalidomid + dexametazon n (%) (N=152)			Pomalidomid + dexametazon n (%) (N=147)		
	Minden súlyossági fokozat	3. súlyossági fokozat	4. súlyossági fokozat	Minden súlyossági fokozat	3. súlyossági fokozat	4. súlyossági fokozat
Anaemia	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenia	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Lymphopenia	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Thrombocytopenia	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

A százalékszámításnál használt nevező értéke azon betegek száma, akiknél legalább 1 laboratóriumi vizsgálatot végeztek az értékelt megfigyelési időszakban.

8. táblázat – Hematológiai laboratóriumi eltérések a karfilzomib + dexametazon kombinációval és izatuximabbal együtt kezelt vs. a karfilzomib + dexametazon kombinációt önmagában kapó betegeknél (IKEMA)

Laboratóriumi paraméter	SARCLISA + karfilzomib + dexametazon n (%) (N=177)			Karfilzomib + dexametazon n (%) (N=122)		
	Minden súlyossági fokozat	3. súlyossági fokozat	4. súlyossági fokozat	Minden súlyossági fokozat	3. súlyossági fokozat	4. súlyossági fokozat
Anaemia	99,4%	22,0%	0%	99,2%	19,7%	0%
Neutropenia	54,8%	17,5%	1,7%	43,4%	6,6%	0,8%
Lymphopenia	94,4%	52,0%	16,9%	95,1%	43,4%	13,9%
Thrombocytopenia	94,4%	18,6%	11,3%	87,7%	15,6%	8,2%

A százalékszámításnál használt nevező értéke azon betegek száma, akiknél legalább 1 laboratóriumi vizsgálatot végeztek az értékelt megfigyelési időszakban.

9. táblázat – Hematológiai laboratóriumi eltérések a bortezomib + lenalidomid+ dexametazon kombinációval és izatuximabbal együtt kezelt vs. a bortezomib + lenalidomid + dexametazon kombinációt önmagában kapó betegeknél (IMROZ és TCD13983)

Laboratóriumi paraméter	SARCLISA + bortezomib + lenalidomid + dexametazon n (%) (N=336)			Bortezomib + lenalidomid + dexametazon n (%) (N=181)		
	Minden súlyossági fokozat	3. súlyossági fokozat	4. súlyossági fokozat	Minden súlyossági fokozat	3. súlyossági fokozat	4. súlyossági fokozat
Anaemia	99,1%	15,8%	0%	97,8%	16,0%	0%
Lymphopenia	96,1%	45,5%	18,5%	92,3%	37,6%	15,5%
Thrombocytopenia	94,6%	16,7%	14,6%	84,5%	19,3%	8,3%
Neutropenia	86,9%	35,4%	17,3%	80,1%	28,2%	8,8%

A százalékszámításnál használt nevező értéke azon betegek száma, akiknél legalább 1 laboratóriumi vizsgálatot végeztek az értékelt megfigyelési időszakban.

CTCAE verzió: 4.03

Idős betegek

A SARCLISA-val végzett klinikai vizsgálatokban részt vevő összes beteg 42,7%-a (763 beteg) volt 65 évesnél fiatalabb, 43,2% (772 beteg) volt 65–74 éves, és 14,1% (252 beteg) pedig 75 éves vagy idősebb. Biztonságossággal kapcsolatos eltéréseket figyeltek meg az idősebb és fiatalabb korcsoportok között. ≥ 3 súlyossági fokú TEAE-ket a 65 évesnél fiatalabb betegek 64,6%-ánál, a 65–74 éves betegek 79,7%-ánál, és a 75 éves vagy idősebb betegek 76,2%-ánál jelentettek. 5. súlyossági fokú TEAE-ket a 65 évesnél fiatalabb betegek 5,5%-ánál, a 65–74 éves betegek 7,5%-ánál, és a 75 éves vagy idősebb betegek 12,3%-ánál jelentettek. Súlyos TEAE-ket a 65 évesnél fiatalabb betegek 46,7%-ánál, a 65–74 éves betegek 58,8%-ánál, és a 75 éves vagy idősebb betegek 60,7%-ánál jelentettek. A kezelés végleges leállításához vezető TEAE-ket a 65 évesnél fiatalabb betegek 6%-ánál, a 65–74 éves betegek 14%-ánál, és a 75 éves vagy idősebb betegek 15,5%-ánál jelentettek.

Az IMROZ vizsgálatban 5. súlyossági fokú TEAE-ket nem jelentettek a 65 évesnél fiatalabb betegeknél, de jelentettek a 65–74 éves betegek 10,7%-ánál, és a 75 éves vagy idősebb betegek 13,2%-ánál.

Immunogenitás

A monoterápiában alkalmazott izatuximabbal és az ICARIA-MM és IKEMA vizsgálatot is magában foglaló, kombinációs kezeléssel végzett, összesen 9 relabáló vagy refrakter myeloma multiplex (RRMM) klinikai vizsgálatban (N=1023) a kezelés során kialakuló gyógyszerellenes antitestek (ADA) incidenciája <2% volt. A kezelés során kialakuló gyógyszerellenes antitestek nem befolyásolták az izatuximab farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát. A bortezomib + lenalidomid + dexametazon kombinációval együttesen alkalmazott izatuximab-kezelést alkalmazó, újonnan

diagnosztizált myeloma multiplexben (NDMM) végzett 3 klinikai vizsgálat (ideértve az IMROZ vizsgálatot is) során az ADA incidenciája 8,7–21,6% között volt. Az IMROZ vizsgálatban a bortezomib + lenalidomid + dexametazon kombinációval alkalmazott izatuximabbal kezelt, NDMM-ben szenvedő 263 betegből 253-nél lehetett értékelni az ADA jelenlétét. 22 betegnél (8,7%) volt jelen kezeléssel összefüggő ADA, ebből 21-nél átmeneti ADA válasz, 1-nél pedig nem meghatározott ADA válasz jelentkezett. A 22 ADA-pozitív betegből 13-nál voltak jelen neutralizációs antitestek (neutralizációs antitestek incidenciája: 5,1%). Az IMROZ vizsgálatban alacsonyabb expozíciókat figyeltek meg az ADA-pozitív betegeknél. Az izatuximab elleni ADA-pozitív betegeknél az ADA-nak nem volt jelentős hatása az izatuximab hatásosságára. Az ADA-pozitív betegek alcsoportjának kis száma miatt, nem lehet a biztonságosságra vonatkozó következtetéseket levonni.

Gyermekek és serdülők

Egy II. fázisú, egykaros vizsgálatot végeztek 67, relabáló vagy refrakter akut lymphoblastos vagy akut myeloid leukaemiában szenvedő gyermeknél és serdülőknél, akik mindegyike értékelhető volt biztonságossági szempontból, ≥ 3 súlyossági fokú, kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményt (TEAE) a betegek 79,1%-ánál jelentettek. A leggyakoribb, ≥ 3 súlyossági fokú, a betegek >10%-ánál jelentkező TEAE-k a következők voltak: lázas neutropenia (41,8%), szeptikus sokk (11,9%), és stomatitis (10,4%). A standard kemoterápiával kombinált SARCLISA-kezelés nem módosította a standard kemoterápiáknál megfigyelt, várható biztonságossági profilt ezeknél a gyermekeknél és serdülőknél, és összhangban volt az izatuximabnak az ICARIA és az IKEMA vizsgálatban, a myeloma multiplexben szenvedő felnőtteknél megfigyelt biztonságossági profiljával (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

A klinikai vizsgálatok során nem volt tapasztalat az izatuximab túlادagolásával kapcsolatban. A klinikai vizsgálatokban az izatuximabot intravénásan, legfeljebb 20 mg/ttkg dózisban adagolták.

Kezelés

A SARCLISA-nak nincs ismert, specifikus antidotuma. Túlادagolása esetén monitorozni kell a beteget a mellékhatások jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, és haladéktalanul meg kell tenni minden szükséges intézkedést.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek, ATC kód: L01FC02.

Hatásmechanizmus

Az izatuximab egy IgG1 eredetű monoklonális antitest, ami a CD38 receptor egy specifikus extracelluláris epitópjához kötődik. A CD38 egy transzmembrán glikoprotein, ami myeloma multiplexben nagymértékben expresszálódik a plazmasejteken.

In vitro, az izatuximab IgG-Fc-függő mechanizmusokon, köztük: az antitest-függő celluláris citotoxicitáson (antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC), antitest-függő celluláris fagocitózison (antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP), és komplement-függő citotoxicitáson (complement dependent cytotoxicity, CDC) keresztül fejti ki hatását. Ezenkívül, az izatuximab képes elindítani a tumorsejtek pusztulását is, az apoptózis Fc-független mechanizmusok általi indukciójával.

In vitro, az izatuximab gátolja a kalciummobilizáló ciklikus ADP-ribóz (cADPR) szintézisét és hidrolízisét katalizáló CD38 enzimaktivitását. Az izatuximab gátolja a cADPR extracelluláris nikotinamid-adenin-dinukleotidból (NAD) történő szintézisét a myeloma multiplex plazmasejtekben.

In vitro, az izatuximab, CD38 pozitív tumor célsejt hiányában aktiválja az NK sejteket.

In vivo, az izatuximab monoterápiában részesülő betegek perifériás vérében, a CD16+ és a CD56+ NK-sejtek, a CD19+ B-sejtek, a CD4+ T-sejtek és az T_{REG} (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-) sejtek abszolút sejt számának csökkenését figyelték meg.

A myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a SARCLISA-monoterápia indukálta a T-sejt receptor repertoár klonális expanszióját, ami az adaptív immunválasz jele.

Myeloma multiplexben az izatuximab és a pomalidomid együttes, *in vitro* alkalmazása, az izatuximab monoterápiához képest, fokozta a CD38-at expresszáló plazmasejtek effector sejtek (ADCC) általi és a direkt tumorsejttől hatás általi lízisét. Humán myeloma multiplex xenograft modellt alkalmazó, egerekkel végzett *in vivo* állatkísérletek kimutatták, hogy az izatuximab és a pomalidomid együttes alkalmazása, az izatuximab vagy a pomalidomid monoterápiához képest fokozott antitumor aktivitást eredményez.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Relabáló és/vagy refrakter myeloma multiplex

ICARIA-MM (EFC14335)

A SARCLISA pomalidomiddal és dexametazonnal való együttes alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát értékelték az ICARIA-MM (EFC14335), multicentrikus, multinacionális, randomizált, nyílt elrendezésű, kétkaros, III. fázisú vizsgálatban, relabáló és/vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél. A betegek már legalább 2 korábbi, lenalidomiddal és egy proteaszóma-gátlóval végzett kezelésben részesültek, és a korábbi kezelés során vagy azt követően a betegségük 60 napon belül progrediált. Primer refrakter myelomában szenvedő betegek nem vettek részt a vizsgálatban.

Összesen 307 beteget randomizáltak 1:1 arányban pomalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott SARCLISA-ra (Isa-Pd protokoll, 154 beteg) vagy pomalidomid és dexametazon kombinációra (Pd protokoll, 153 beteg). A kezelést mindkét csoportnál 28 napos ciklusokban alkalmazták a betegség progressziójáig vagy a nem tolerálható toxicitás jelentkezéséig. 10 mg/kg SARCLISA-t alkalmaztak intravénás infúzióban az első ciklus során hetente, majd azt követően kéthetente. A pomalidomidot szájon át alkalmazták 4 mg napi adagban a 28 napos ciklusok 1. napjától a 21. napig. A dexametazont (orális/intravénás) 40 mg adagban (75 éves vagy idősebb betegeknél 20 mg adagban) alkalmazták a 28 napos ciklusok 1., 8., 15., és 22. napján.

Általában véve, a két kezelési csoport kiindulási demográfiai és betegségjellemzői, néhány kis eltéréstől eltekintve hasonlóak voltak. A betegek medián életkora 67 év volt (tartomány: 36–86), a betegek 19,9%-a 75 éves vagy idősebb volt. Az ECOG teljesítmény státusz 0 volt a betegek 35,7%-ánál az izatuximab-karon és 45,1%-ánál a komparátor karon; 1 volt a betegek 53,9%-ánál az izatuximab-karon és 44,4%-ánál a komparátor karon; 2 volt a betegek 10,4%-ánál az izatuximab-karon és 10,5%-ánál a komparátor karon. A vizsgálatban részt vevő betegek 10,4%-a szenvedett COPD-ben vagy asztmában az izatuximab-karon és 10,5%-a komparátor karon. Az izatuximab-karon lévő betegek 38,6% és a komparátor karon lévő betegek 33,3%-a szenvedett vesekárosodásban (kreatinin

clearance <60 ml/perc/1,73 m²). Az ISS (International Staging System, prognosztikai pontrendszer myeloma multiplexben) kritériumrendszer szerint a vizsgálat kezdetekor a betegek 37,5%-a (az izatuximab-karon 41,6%; a komparátor karon 33,3%) 1. stádiumú, 35,5%-a (az izatuximab-karon 34,4%; a komparátor karon 36,6%) 2. stádiumú, és 25,1%-a (az izatuximab-karon 22,1%; a komparátor karon 28,1%) 3. stádiumú volt. Összességében, a betegek 19,5%-a (15,6% az izatuximab-karon és 23,5% a komparátor karon) mutatott magas kockázatú kromoszóma-rendellenességeket a vizsgálat kezdetekor; del(17p) a betegek 12,1%-ánál (az izatuximab-karon 9,1%; a komparátor karon 15,0%), t(4;14) a betegek 8,5%-ánál (az izatuximab-karon 7,8%; a komparátor karon 9,2%), és t(14;16) a betegek 1,6%-ánál (az izatuximab-karon 0,6%; a komparátor karon 2,6%) volt jelen.

A korábbi kezelési vonalak számának mediánja 3 volt (tartomány: 2–11). Minden beteg kapott korábban proteaszómagátló-kezelést és lenalidomid-kezelést, és a betegek 56,4%-a esett át korábban őssejttranszplantáción. A betegek többsége (92,5%) nem reagált a lenalidomid-kezelésre, 75,9%-a pedig a proteaszómagátló-kezelésre, 72,6%-a pedig sem az immunmoduláns- sem a proteaszómagátló-kezelésre. A betegek 59%-a nem reagált az utolsó vonalbeli lenalidomid-kezelésre.

A kezelés medián időtartama 41,0 hét volt az Isa-Pd-csoportban, míg 24,0 hét volt a Pd-csoportban.

Az ICARIA-MM vizsgálatban a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) volt az elsődleges hatásossági végpont. A PFS javulása a betegség progressziójának vagy a halál kockázatának 40,4%-os csökkenését jelentette az Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegeknek.

A hatásossági eredményeket a 10. táblázat tartalmazza, a PFS-re és az OS-ra (overall survival, teljes túlélés) vonatkozó Kaplan–Meier-féle görbéket az 1. és 2. ábra mutatja.

10. táblázat: A pomalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott SARCLISA kezelés hatásossága a pomalidomid + dexametazonnal összehasonlítva, myeloma multiplex kezelésében (beválasztás szerinti [intent-to-treat] analízis)

Végpont	SARCLISA + pomalidomid + dexametazon N=154	Pomalidomid + dexametazon N=153
Progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS)^{a b}		
Medián idő (hónap) [95%-os CI]	11,53 [8,936–13,897]	6,47 [4,468–8,279]
Relatív hazard [95%-os CI]	0,596 [0,436–0,814]	
p-érték (rétegzett lograng-próba) ^c	0,0010	
Összesített válaszarány^d Választ mutatók (responderek) (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [95%-os CI] ^e	93 (60,4) [0,5220–0,6817]	54 (35,3) [0,2775–0,4342]
Esélyhányados vs. komparátor [95%-os pontos CI]	2,795 [1,715–4,562]	
p-érték (rétegzett Cochran–Mantel– Haenszel-próba) ^c	<0,0001	
Szigorúan vett teljes válasz (stringent complete response, sCR) + teljes válasz (complete response, CR) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Nagyon jó részleges válasz (Very Good Partial Response, VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)

Végpont	SARCLISA + pomalidomid + dexametazon N=154	Pomalidomid + dexametazon N=153
Részleges válasz (Partial Response, PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR vagy jobb n (%) [95%-os CI] ^c	49 (31,8) [0,2455–0,3980]	13 (8,5) [0,0460–0,1409]
Esélyhányados vs. komparátor [95%-os pontos CI]	5,026 [2,514–10,586]	
p-érték (rétegzett Cochran–Mantel– Haenszel-próba) ^c	<0,0001	
A válasz időtartama^f * Medián idő hónapokban [95%-os CI] ^g	13,27 [10,612–NR]	11,07 [8,542–NR]

^a PFS eredményeket a központi laboratórium által meghatározott M-protein szint és a központi képalkotó vizsgálatok eredményei alapján egy független választértékelő bizottság (Independent Response Committee, IRC) értékelte a Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (International Myeloma Working Group, IMWG) stádiumbeosztása szerint.

^b Az elemzés lezárásának dátuma vagy egy további anti-myeloma kezelés előtt progressziót nem mutató vagy életben lévő betegeket cenzorálták, a további anti-myeloma kezelés (ha volt ilyen) megkezdése előtt végzett utolsó, progressziót nem mutató betegségértékelés időpontjában vagy az elemzés lezárásakor, abban az időpontban amelyik korábban volt.

^c A kor (75 év alatti vs. 75 éves vagy idősebb) és a korábbi kezelési vonalak száma (2 vagy 3 vs. 3-nál több) alapján rétegezve az IRT szerint.

^d Az sCR-t, CR-t, VGPR-t és PR-t az IRC értékelte az IMWG, válaszra vonatkozó kritériumai szerint.

^e A Clopper–Pearson módszer alkalmazásával becsülve.

^f A válasz időtartamát a legalább részleges választ elérő betegeknél határozták meg (93 beteg az izatuximab karon és 54 beteg a komparátor karon). A válasz időtartama Kaplan–Meier-féle becsléssel.

^g A Kaplan–Meier-féle becslés CI-értékét a túlélés log-log transzformációjával és a Brookmeyer–Crowley-módszerrel számolták.

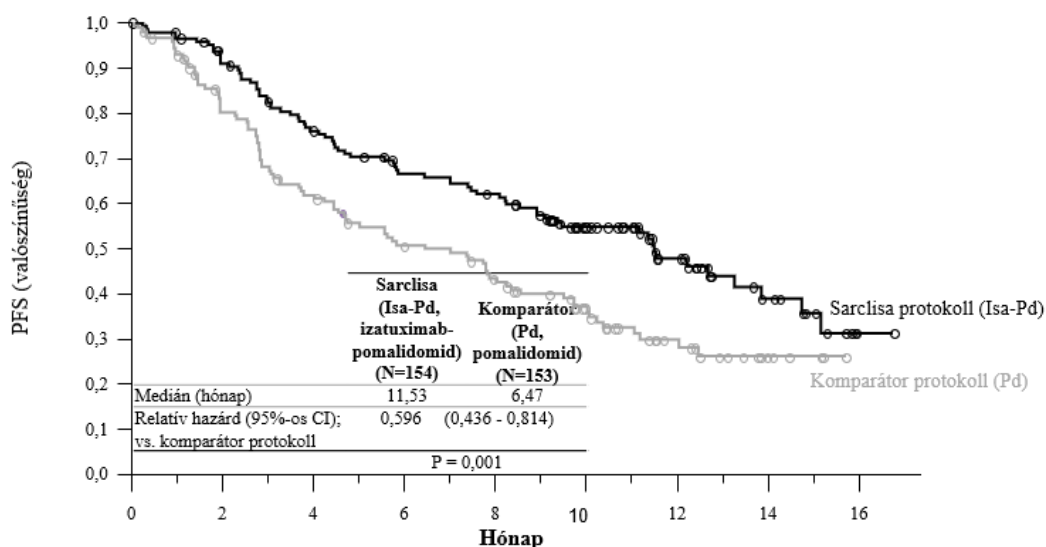
*Az adatbázis lezárásának dátuma: 2018. október 11. Medián utánkövetési idő: 11,60 hónap. Relatív házard<1, ami az Isa-Pd protokollt kapó karnak kedvez.
NR: nem érték el (not reached);

A citogenetikailag magas kockázatú betegeknél (központi laboratóriumi értékelés) a medián PFS 7,49 (95%-os CI: 2,628–NC [not calculable, nem számítható ki] volt az Isa-Pd protokoll szerint kezelt csoportban és 3,745 (95%-os CI: 2,793–7,885) a Pd protokoll szerint kezelt csoportban (RH=0,655; 95%-os CI: 0,334–1,283). Az Isa-Pd protokoll szerint kezelt csoportban a PFS javulását figyelték meg a 75 éves vagy idősebb betegeknél (RH=0,479; 95%-os CI: 0,242–0,946); azoknál akiknél a nemzetközi besorolási rendszer (ISS) szerint a betegség III. stádiumú volt a vizsgálatba való belépéskor (RH=0,635; 95%-os CI: 0,363–1,110); azoknál, akiknek kiindulási kreatinin-clearance-e <60 ml/perc/1,73 m² volt (RH=0,502; 95%-os CI: 0,297–0,847); azoknál akiknél 3-nál több, korábbi kezelési vonalat alkalmaztak (RH=0,590; 95%-os CI: 0,356–0,977); és azoknál a betegeknél, akik refrakterek voltak a korábbi lenalidomid-kezelésre (RH=0,593; 95%-os CI: 0,431–0,816) vagy proteaszóma-gátló kezelésre (RH=0,578; 95%-os CI: 0,40–0,824), és akik refrakterek voltak a vizsgálatba való belépés előtt alkalmazott utolsó vonal lenalidomid-kezelésre (RH=0,601; 95%-os CI: 0,436–0,828).

A korábban daratumumab-kezelést kapó betegek esetében (1 beteg az izatuximab-karon és 0 beteg a komparátor karon) nincs elegendő adat az Isa-Pd protokoll hatásosságának megítéléséhez.

A respondereknél az első válaszadásig eltelt medián idő 35 nap volt az Isa-Pd-csoportban és 58 nap volt a Pd-csoportban. 52,44 hónapos medián utánkövetési időnél, a végső teljes túlélés mediánja 24,57 hónap volt az Isa-Pd-csoportban és 11,71 hónap volt a Pd-csoportban (RH=0,776; 95%-os CI: 0,594–1,015).

1. ábra: A PFS-re vonatkozó Kaplan-Meier túlélési görbe - ITT populáció - ICARIA MM vizsgálat (IRC által értékelve)

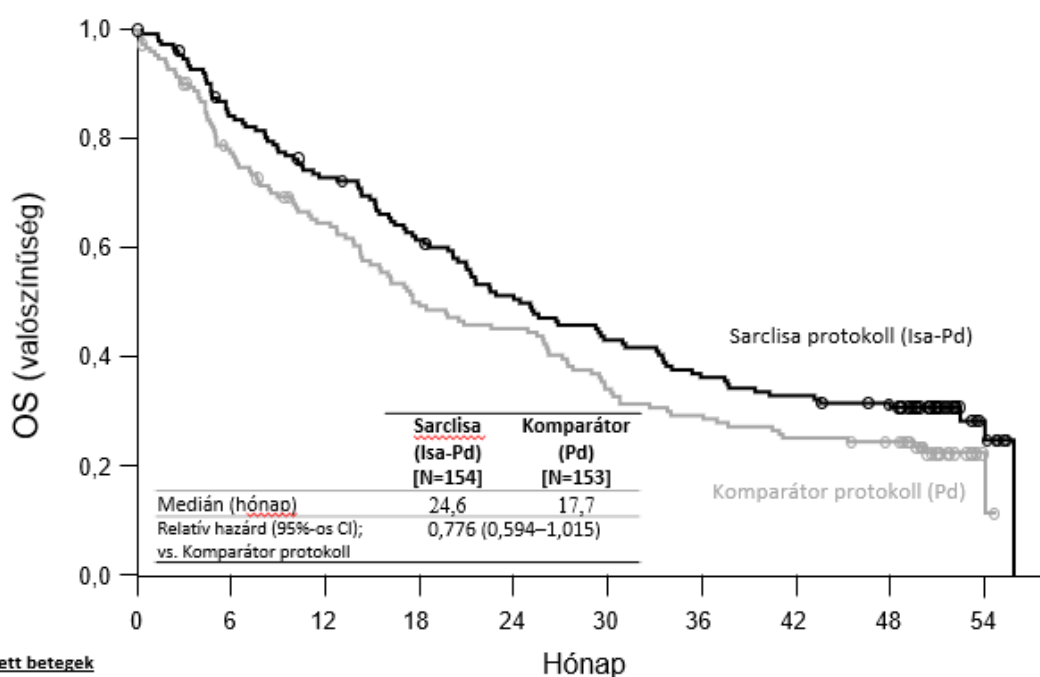


Kockázatnak kitett betegek

Sarclisa protokoll (Isa-Pd)
Komparátor protokoll (Pd)

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

2. ábra - Az OS-re vonatkozó Kaplan-Meier túlélési görbe ITT populáció - ICARIA MM vizsgálat



Kockázatnak kitett betegek

Sarclisa protokoll
Komparátor protokoll

154	127	109	91	75	63	54	48	44	8
153	116	93	72	65	49	42	36	33	3

Adatbázis lezárásának dátuma: 2023. február 7.

Az ICARIA-MM (EFC14335) vizsgálatban az izatuximab infúzió beadásakor testtömeg alapú adagolást alkalmaztak. A 4.2 pontban leírt, rögzített (fix) infúziós térfogatot alkalmazó módszert értékelték a TCD14079 vizsgálat B. részében, és a farmakokinetikai szimulációk minimális eltérést mutattak a beteg testtömege alapján adott, térfogat alapú alkalmazás, és a 250 ml-es rögzített térfogat alkalmazása esetén (lásd 5.2 pont). Az TCD14079 vizsgálat B részében, az ICARIA-MM vizsgálat

összehasonlítva, nem volt sem új biztonságossági szignál, sem hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó különbség.

IKEMA (EFC15246)

A SARCLISA karfilzomibbal + dexametazonnal való együttes alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát értékelték a multicentrikus, multinacionális, randomizált, nyílt elrendezésű, kétkaros, III. fázisú, IKEMA (EFC15246) vizsgálatban, relabáló és/vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél. A betegek már 1-3 korábbi kezelésben részesültek. Azok a primer refrakter myelomában szenvedő betegek, akiket kezeltek már korábban karfilzomibbal, vagy nem reagáltak a korábbi anti-CD38 monoklonális antitest-kezelésre, nem vettek részt a vizsgálatban.

Összesen 302 beteget randomizáltak 3:2 arányban karfilzomibbal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott SARCLISA-kezelésre (Isa-Kd protokoll, 179 beteg) vagy karfilzomib és dexametazon kombinációra (Kd protokoll, 123 beteg). A kezelést mindkét csoportnál 28 napos ciklusokban alkalmazták a betegség progressziójáig vagy a nem tolerálható toxicitás jelentkezéséig. 10 mg/ttkg SARCLISA-t alkalmaztak intravénás infúzióban az első ciklus során hetente, majd azt követően kéthetente. A karfilzomibot intravénás infúzióban alkalmazták 20 mg/m² adagban az első 28 napos ciklus 1. és 2. napján és 56 mg/m² adagban az első ciklus 8., 9., 15. és 16. napján. Ezt követően pedig 56 mg/m² adagban alkalmazták minden további, 28 napos ciklus 1., 2., 8., 9., 15., és 16. napján. A dexametazont (az izatuximab és/vagy karfilzomib infúzió alkalmazásának napján intravénásan, egyéb napokon pedig szájon át) 20 mg adagban alkalmazták a 28 napos ciklusok 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. és 23. napján.

Összességében, a két kezelési csoport kiindulási demográfiai- és betegségjellemzői hasonlóak voltak. A betegek medián életkora 64 év volt (tartomány: 33–90), a betegek 8,9%-a 75 éves vagy idősebb volt. Az ECOG teljesítmény státusz 0 volt a betegek 53,1%-ánál az Isa-Kd-karon és 59,3%-ánál a Kd-karon; 1 volt a betegek 40,8%-ánál az Isa-Kd-karon és 36,6%-ánál a Kd-karon; 2 volt a betegek 5,6%-ánál az Isa-Kd-karon és 4,1%-ánál a Kd-karon; 3 volt a betegek 0,6%-ánál az Isa-Kd-karon és 0%-ánál a Kd-karon. Az Isa-Kd-karon lévő betegek 24,0%-a és a Kd-karon lévő betegek 14,6%-a szenvedett vesekárosodásban (eGFR<60 ml/perc/1,73 m²). Az ISS (International Staging System, prognosztikai pontrendszer myeloma multiplexben) kritériumrendszer szerint a vizsgálat kezdetekor a betegek 53,0%-a 1. stádiumú, 31,1%-a 2. stádiumú, és 15,2%-a 3. stádiumú volt. Az R-ISS (Revised International Staging System, prognosztikai pontrendszer myeloma multiplexben) kritériumrendszer szerint a vizsgálat kezdetekor a betegek 25,8%-a 1. stádiumú, 59,6%-a 2. stádiumú, és 7,9%-a 3. stádiumú volt. Összességében, a betegek 24,2%-a mutatott magas kockázatú kromoszóma-rendellenességeket a vizsgálat kezdetekor; del(17p) a betegek 11,3%-ánál, t(4;14) a betegek 13,9%-ánál, és t(14;16) a betegek 2,0%-ánál volt jelen. Ezen kívül a betegek 42,1%-ánál volt jelent 1q21 többlet.

A korábbi kezelési vonalak számának medián értéke 2 volt (tartomány: 1–4), 1 korábbi kezelési vonalat a betegek 44,4%-ánál alkalmaztak. Összességében a betegek 89,7%-a kapott korábban proteaszómagátló-kezelést, 78,1%-a korábbi immunmoduláns-kezelést (ideértve a betegek 43,4%-át, akik korábban lenalidomid-kezelést kaptak), és a betegek 61,3%-a esett át korábban őssejttranszplantáción. A betegek 33,1%-a nem reagált a korábbi proteaszómagátló-kezelésre, 45,0%-a korábbi immunmoduláns-kezelésre (ideértve a betegek 32,8%-át, akik nem reagáltak a lenalidomid-kezelésre), és 20,5%-a pedig sem az proteaszómagátló- sem az immunmoduláns-kezelésre nem reagált.

A kezelés medián időtartama 80,0 hét volt az Isa-Kd-csoportban, míg 61,4 hét volt a Kd-csoportban.

Az IKEMA vizsgálatban a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) volt az elsődleges hatásossági végpont. 20,73 hónapos medián utánkövetési időnél, a PFS elsődleges elemzése a PFS statisztikailag szignifikáns javulását mutatta, ami a betegség progressziójának vagy a halál kockázatának 46,9%-os csökkenését jelentette az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegeknél a Kd-csoport betegeihez képest.

A hatásossági eredményeket a 11. táblázat tartalmazza, a PFS-re és az OS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbéket a 3. és a 4. ábra mutatja.

11. táblázat: A karfilzomib és dexametazonnal kombinációban alkalmazott SARCLISA-kezelés hatásossága a karfilzomibbal + dexametazonnal összehasonlítva, myeloma multiplex kezelésében (beválasztás szerinti analízis)

Végpont	SARCLISA + karfilzomib + dexametazon N=179	Karfilzomib + dexametazon N=123
Progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS)^a Medián idő (hónap) [95%-os CI] Relatív hazard [99%-os CI] ^b p-érték (rétegzett log- rang-próba) ^b	NR [NR -NR]	19,15 [15,77-NR] 0,531 [0,318-0,889] 0,0013
Összesített válaszarány^c Választ mutatók (responderek) (sCR+CR+VGPR+PR) [95%-os CI] ^d p-érték (rétegzett Cochran–Mantel– Haenszel-próba) ^b Teljes válasz (complete response, CR) Nagyon jó részleges válasz (Very Good Partial Response, VGPR) Részleges válasz (Partial Response, PR)	86,6% [0,8071-0,9122] 39,7% 33,0% 14,0%	82,9% [0,7509-0,8911] 0,3859 27,6% 28,5% 26,8%
VGPR vagy jobb (sCR+CR+VGPR) [95%-os CI]^d p-érték (rétegzett Cochran– Mantel–Haenszel-próba) ^{b e} CR^f [95%-os CI] ^d	72,6% [0,6547-0,7901] 39,7% [0,3244-0,4723]	56,1% [0,4687-0,6503] 0,0021 27,6% [0,1996-0,3643]
Minimális maradvány betegség (Minimal Residual Disease, MRD) negatív aránya^g [95%-os CI] ^d p-érték (rétegzett Cochran– Mantel–Haenszel-próba) ^{b e}	29,6% [0,2303-0,3688]	13,0% [0,0762-0,2026] 0,0008
A válasz időtartama^h *(PR vagy jobb) Medián idő hónapokban [95%-os CI] ⁱ Relatív hazard [95%-os CI] ^b	NR [NR-NR]	[NR] [14,752-NR] 0,425 [0,269-0,672]

^a PFS eredményeket a központi laboratórium által meghatározott M-protein szint és a központi képalkotó vizsgálatok eredményei alapján egy független válaszártékelő bizottság (Independent Response Committee, IRC) értékelte a Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (International Myeloma Working Group, IMWG) stádiumbeosztása szerint.

^b A korábbi kezelési vonalak száma (1 vs. >1) és az R-ISS (I vagy II vs III vs nem besorolt) alapján rétegezve az IRT szerint.

^c Az sCR-t, CR-t, VGPR-t és PR-t az IRC értékelte az IMWG, válaszra vonatkozó kritériumai szerint.

^d A Clopper–Pearson módszer alkalmazásával becsülve.

^e Nominális p-érték.

^f A CR a végső elemzésben vizsgálandó.

^g Az ITT populáció NGS-ének 10^{-5} érzékenységi szintje alapján.

^h Az ITT populációban választ mutatók alapján. A válasz időtartama Kaplan–Meier-féle becsléssel.

ⁱ A Kaplan–Meier-féle becslés CI-értékét a túlélés log-log transzformációjával és a Brookmeyer–Crowley-módszerrel számolták.

*Az adatbázis lezárásának dátuma: 2020. február 7. Medián utánkövetési idő: 20,73 hónap. Relatív hazard <1 , ami az Isa-Kd protokoll szerint kezelt karnak kedvez.

NR: nem érték el (not reached);

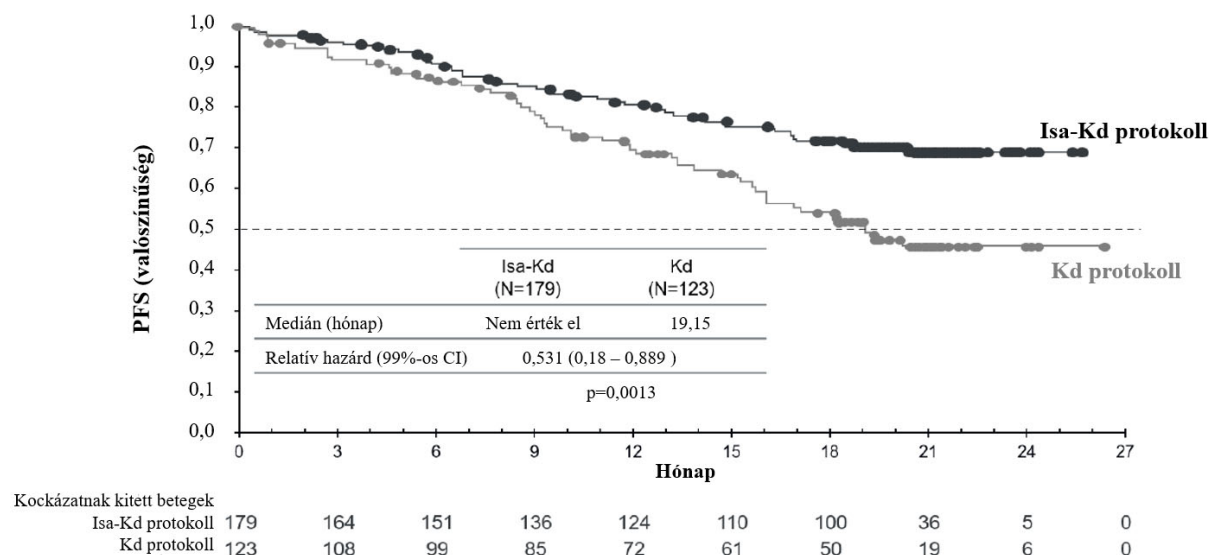
Az Isa-Kd-csoportban a PFS javulását figyelték meg a citogenetikailag magas kockázatú betegeknél (központi laboratóriumi értékelés; RH=0,724; 95%-os CI: 0,361-1,451), a 1q21 többlet kromoszómaeltérést mutató betegeknél (RH=0,569; 95%-os CI: 0,330-0,981); a 65 éves vagy idősebb betegeknél (HR =0,429; 95%-os CI: 0,248-0,742); a kiinduláskor < 60 ml/perc/1,73 m² eGFR értékű (MDRD) betegeknél (RH=0,273; 95%-os CI: 0,113-0,660); azoknál akiket korábban már legalább 1 kezelési vonallal kezeltek (RH=0,479; 95%-os CI: 0,294-0,778); akiknél a nemzetközi besorolási rendszer (ISS) szerint a betegség III. stádiumú volt a vizsgálatba való belépéskor (RH=0,650; 95%-os CI: 0,295-1,434); és azoknál akik refrakterek voltak a korábban alkalmazott lenalidomid-kezelésre (RH=0,598; 95%-os CI: 0,339-1,055).

Az érzékenységi elemzésben a további myeloma-kezelés cenzorálása nélkül, az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek nem érték el a medián PSF értéket, szemben a Kd-csoportban (RH=0,572; 99%-os CI: 0,354-0,925, p=0,0025) megfigyelt 19 hónappal (95%-os CI: 15,38-NR).

A korábban daratumumab-kezelést kapó betegek esetében (1 beteg az izatuximab-karon és 0 beteg a komparátor karon) nincs elegendő adat az Isa-Kd protokoll hatásosságának megítéléséhez.

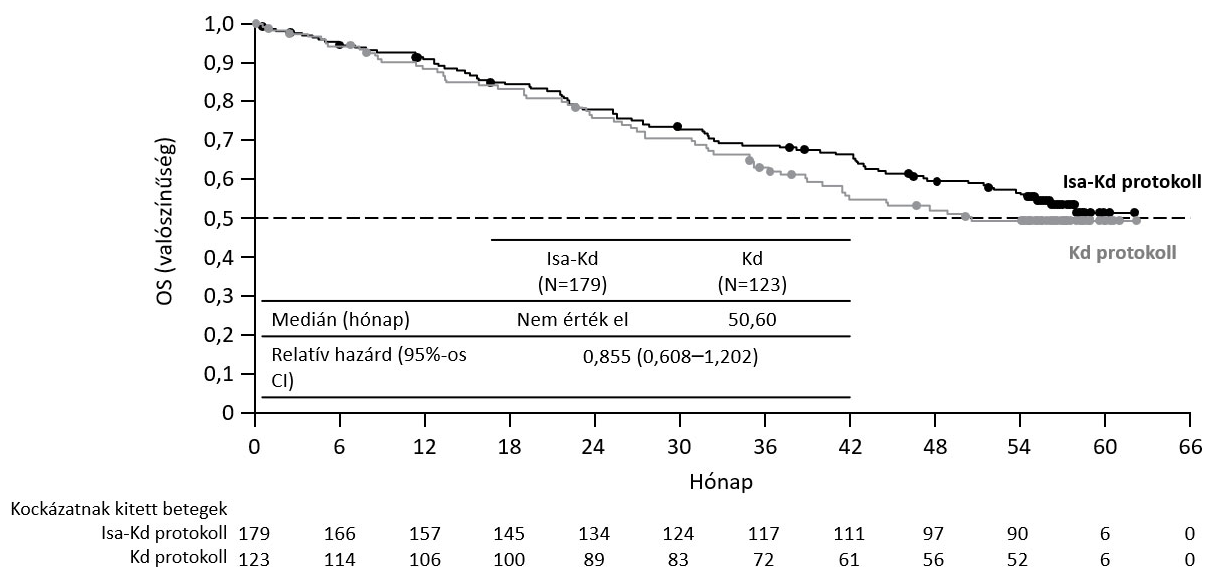
Az első válaszadásig eltelt medián idő 1,08 hónap volt az Isa-Kd-csoportban és 1,12 hónap volt a Kd-csoportban. A következő anti-myeloma kezelésig eltelt medián idő 43,99 hónap volt az Isa-Kd-csoportban és 25,00 hónap a Kd-csoportban (RH=0,583; 95%-os CI: 0,429–0,792).

3. ábra - A PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier túlélési görbe - ITT populáció - IKEMA vizsgálat (IRC értékelés alapján)



Lezárás dátuma: 2020. február 7.

4. ábra – Az OS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbe - ITT populáció - IKEMA vizsgálat



Adatbázis lezárásának dátuma: 2023. február 7.

A kiinduláskor <50 ml/perc/1,73 m² eGFR (MDRD) értékű betegek közül, az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 52,0%-ánál (13/25) és a Kd protokoll szerint kezelt betegek 30,8%-ánál (4/13) figyeltek meg teljes renális választ (≥ 60 ml/perc/1,73 m² legalább 1, kiindulás utáni értékeléskor). Tartós teljes választ (≥ 60 nap), az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 30,2%-ánál (8/25) és a Kd protokoll szerint kezelt betegek 7,7%-ánál (1/13) figyeltek meg. Négy, Isa-Kd protokoll szerint és 3, Kd protokoll szerint kezelt beteg szenvedett súlyos vesekárosodásban a kiinduláskor (eGFR (MDRD) >15 - <30 ml/perc/1,73 m²); minimális renális választ (≥ 30 - <60 ml/perc/1,73 m² legalább 1, kiindulás utáni értékeléskor) az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 100%-ánál és a Kd protokoll szerint kezelt betegek 33,3%-ánál figyeltek meg.

43,96 hónapos medián utánkövetési idő esetén, a végleges PFS elemzés 35,65 hónapos medián PFS-et mutatott az Isa-Kd-csoportban, míg a Kd-csoportban ez 19,15 hónap volt; relatív hazard 0,576 (95%-os CI: 0,418–0,792). A végső teljes választ egy validált, izatuximab-specifikus immundeficiációs teszttel határozták meg (Sebia Hydrashift) (lásd 4.5 pont). Az eredmény 44,1% volt az Isa-Kd-csoportban, míg a Kd-csoportban 28,5%; esélyhányados 2,094 (95%-os CI: 1,259–3,482, leíró p-érték=0,0021). Az Isa-Kd-csoport betegeinek 26,3%-ánál mind az MRD negativitás, mind pedig a CR teljesült, míg a Kd-csoportban ez az arány 12,2% volt; esélyhányados 2,571 (95%-os CI: 1,354–4,882, leíró p-érték=0,0015).

56,61 hónapos medián utánkövetési időnél, az Isa-Kd-csoportban nem érték el a medián OS-t (95%-os CI: 52,172–NR), a Kd-csoportban pedig 50,60 hónap volt (95%-os CI: 38,932–NR) (RH=0,855; 95%-os CI: 0,608–1,202).

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex

IMROZ (EFC12522)

A SARCLISA bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal való együttes alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát értékelték a multicentrikus, nemzetközi, randomizált, nyílt elrendezésű, kétkaros, III. fázisú, IMROZ (EFC12522) vizsgálatban, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő olyan betegeknél, akik nem alkalmasak az őssejttranszplantációra. Nem vehettek részt a vizsgálatban a 80 évesnél idősebb, és az olyan társbetegségben (pl. tüdő- vagy szívkoszorúér-betegség) szenvedő NDMM betegek (newly diagnosed multiple myeloma =NDMM), ami miatt a vizsgálóorvos értékelése alapján nem végezhető náluk transzplantáció.

Összesen 446 beteget randomizáltak 3:2 arányban bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott SARCLISA-kezelésre (Isa-VRd protokoll, 265 beteg) vagy bortezomib + lenalidomid + dexametazon kombinációra (VRd protokoll, 181 beteg). A kezelést mindkét csoportnál 4, 42 napos ciklusban alkalmazták az indukciós időszakban. A 4 ciklus befejezése után a betegek

beléptek az. 5. ciklustól kezdődő, folyamatos kezelési időszakba, amelyben a kezelést 28 napos ciklusokban alkalmazták a betegség progressziójáig vagy a nem tolerálható toxicitás jelentkezéséig. A folyamatos kezelési időszakban az Isa-VRd csoportnál lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott SARCLISA-kezelést (Isa-Rd), a VRd csoportnál pedig lenalidomid- és dexametazon-kezelést (Rd) alkalmaztak.

Az indukciós időszakban (1–4. ciklus, 42 napos ciklusok) 10 mg/ttkg SARCLISA-t alkalmaztak intravénás infúzióban az első ciklus 1., 8., 15., 22. és 29. napján, ezt követően pedig a 2–4. ciklus 1., 15. és 29. napján. A bortezomibot subcutan alkalmazták 1,3 mg/m² dózisban mindegyik ciklus 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29., és 32. napján. A lenalidomidot szájon át alkalmazták 25 mg/nap dózisban mindegyik ciklusban az 1. naptól a 14. napig majd a 22. naptól a 35. napig. A dexametazont 20 mg/nap dózisban alkalmazták (az izatuximab-infúzió alkalmazásának napjain intravénásan, a többi napon pedig szájon át) mindegyik ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12., 15., 22., 23., 25., 26., 29., 30., 32., és 33. napján, a 75 éves vagy idősebb betegeknel pedig mindegyik ciklus 1., 4., 8., 11., 15., 22., 25., 29., és 32. napján.

A folyamatos kezelési időszakban (28 napos ciklusok az 5. ciklustól), 10 mg/ttkg SARCLISA-t alkalmaztak intravénás infúzióban az 5–17. ciklus 1. és 15. napján, majd a 18. ciklustól kezdődően a ciklusok 1. napján. A lenalidomidot szájon át alkalmazták 25 mg/nap dózisban mindegyik ciklusban az 1. naptól a 21. napig. A dexametazont 20 mg/nap dózisban alkalmazták (az izatuximab-infúzió alkalmazásának napjain intravénásan, a többi napon pedig szájon át) mindegyik ciklus 1., 8., 15., és 22. napján.

Összességében a két kezelési csoport kiindulási demográfiai- és betegségjellemzői hasonlóak voltak. A betegek medián életkora 72 év volt (tartomány: 60–80), a betegek 26%-a 75 éves vagy idősebb volt. Az ECOG teljesítmény státusz 0 volt a betegek 46,4%-ánál az Isa-VRd-karon és 43,6%-ánál a VRd-karon; 1 volt a betegek 42,3%-ánál az Isa-VRd-karon és 45,9%-ánál a VRd-karon; 2 volt a betegek 10,9%-ánál az Isa-VRd-karon és 10,5%-ánál a VRd-karon; 3 volt a betegek 0,4%-ánál az Isa-VRd-karon és 0%-ánál a VRd-karon. Az Isa-VRd-karon lévő betegek 24,9%-a és a VRd-karon lévő betegek 34,3%-a szenvedett vesekárosodásban (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²). Az R-ISS (Revised International Staging System, prognosztikai pontrendszer myeloma multiplexben) kritériumrendszer szerint a vizsgálat kezdetekor a betegek 24,9%-a 1. stádiumú, 61,5%-a 2. stádiumú, és 10,2%-a 3. stádiumú volt. Összességében, a betegek 15,1%-a mutatott magas kockázatú kromoszóma-rendellenességeket a vizsgálat kezdetekor; del(17p) a betegek 5,7%-ánál, t(4;14) a betegek 7,9%-ánál, és t(14;16) a betegek 1,9%-ánál volt jelen. Ezen kívül a betegek 35,8%-ánál volt jelent 1q21 többlet.

A kezelés medián időtartama 53,2 hónap volt az Isa-VRd-csoportban, míg 31,3 hónap volt a VRd-csoportban.

Az IMROZ vizsgálatban a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) volt az elsődleges hatásossági végpont. 59,73 hónapos medián utánkövetési időnél, a PFS előre tervezett második időközi elemzése a PFS statisztikailag szignifikáns javulását mutatta, ami a betegség progressziójának vagy a halál kockázatának 40,4%-os csökkenését jelentette az Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegeknel a VRd-csoport betegeihez képest.

A hatásossági eredményeket a 12. táblázat tartalmazza, a PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbét a 5. ábra mutatja.

12. táblázat: A bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott SARCLISA-kezelés hatásossága a bortezomib + lenalidomid + dexametazon kombinációval összehasonlítva, myeloma multiplex kezelésében (beválasztás szerinti [intent-to-treat] analízis)

Végpont	SARCLISA + bortezomib + lenalidomid + dexametazon N = 265	Bortezomib + lenalidomid + dexametazon N = 181
Progressziómentes túlélés^a Medián idő (hónap) [95%-os CI] Relatív hazard ^b [98,5%-os CI] p-érték (rétegzett <u>lograng-próba</u>) ^b	NR [NR-NR] 0,596 [0,406-0,876] 0,0009	54,34 [45,21-NR]
Teljes válasz vagy jobb (sCR and CR) [95%-os CI] ^c p-érték (rétegzett <u>lograng-próba</u>) ^b	74,7% [0,6904-0,7984] 0,0160	64,1% [0,5664-0,7107]
Minimális maradvány betegség (Minimal Residual Disease, MRD) negativitás^d és CR [95%-os CI] ^c p-érték (rétegzett Cochran–Mantel–Haenszel-próba) ^b	55,5% [0,4927-0,6155] 0,0026	40,9% [0,3365-0,4842]
Összesített válaszarány^e Választ mutatók (responderek) (sCR+CR+VGPR+PR) [95%-os CI] ^c	91,3% [0,8726-0,9442]	92,3% [0,8736-0,9571]
Szigorúan vett teljes válasz (stringent complete response, sCR)	10,9%	5,5%
Teljes válasz (complete response, CR)	63,8%	58,6%
Nagyon jó részleges válasz (Very Good Partial Response, VGPR)	14,3%	18,8%
Részleges válasz (Partial Response, PR)	2,3%	9,4%

^a PFS eredményeket a központi laboratórium által meghatározott M-protein szint és a központi képalkotó vizsgálatok eredményei alapján egy független válaszértékelő bizottság (Independent Response Committee, IRC) értékelte a Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (International Myeloma Working Group, IMWG) stádiumbeosztása szerint.

^b Az életkor (<70 év vs. ≥70 év) és az R-ISS (I vagy II vs III vs nem besorolt) alapján rétegezve az IRT szerint.

^c A Clopper–Pearson módszer alkalmazásával becsülve.

^d Az ITT populáció NGS-ének 10⁻⁵ érzékenységi szintje alapján.

^e Az sCR-t, CR-t, VGPR-t és PR-t az IRC értékelte az IMWG, válaszra vonatkozó kritériumai szerint. Az eredményeket leíró módon kell értelmezni.

*Az adatbázis lezárásának dátuma: 2023. szeptember 26. Medián utánkövetési idő: 59,73 hónap.
NR: Nem érték el (not reached)

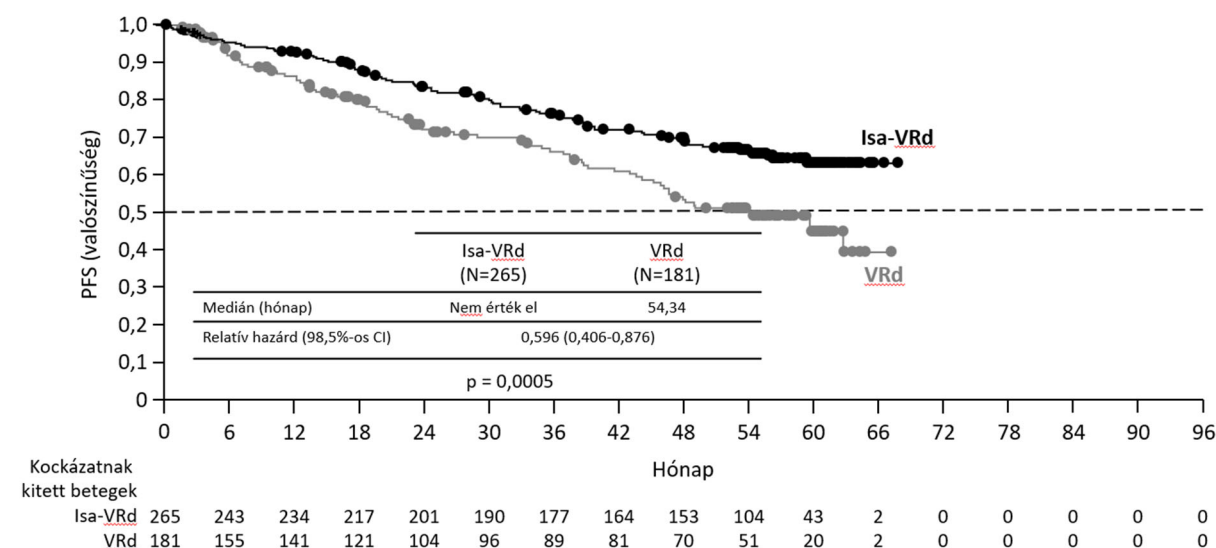
Az Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegeknél a PFS javulását érzékenységi elemzésekkel erősítették meg és ez megfigyelhető volt a legtöbb alcsoportban, ideértve a következő alcsoportokat is: 1q21 többlet kromoszóma rendellenességgel rendelkező betegek (RH=0,407; 95%-os CI: 0,253–0,653), 70 éves vagy idősebb betegek (RH=0,671; 95%-os CI: 0,463–0,972), < 60 ml/perc/1,73 m² kiindulási eGFR-rel (MDRD) rendelkező betegek (RH=0,63; 95%-os CI: 0,371–1,068), és a >1-es ECOG teljesítmény státuszú betegek (RH=0,606; 95%-os CI: (0,246–1,493).

Az Isa-VRd protokoll szerint kezelt csoportban az NGS MRD negativitást (érzékenységi szint küszöbértéke 10⁻⁵) a betegek 58,1%-a érte el. Az első NGS MRD negativitásig eltelt medián idő 196,5 nap volt (tartomány: 87–1834). A VRd protokoll szerint kezelt csoportban az NGS MRD negativitást (érzékenységi szint küszöbértéke 10⁻⁵) a betegek 43,6%-a érte el. Az első NGS MRD negativitásig eltelt medián idő 197,0 nap volt (tartomány: 107–1512).

Tartós, legalább 12 hónapig tartó, NGS MRD negatív arány az Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegek 46,8%-ánál és a VRd protokoll szerint kezelt betegek 24,3%-ánál állt fenn.

A progresszióig eltelt medián időt az Isa-VRd protokoll szerint kezelt betegek nem érték el, és 59,70 hónap (95%-os CI: 48,164–NR) volt a VRd protokoll szerint kezelt betegeknél (RH=0,414; 95%-os CI: 0,286–0,598). Az Isa-VRd-csoportban a válasz időtartamának medián időtartamát nem érték el, a VRd-csoportban pedig ez 58,25 hónap volt (95%-os CI: 44,583–NR). Az első válaszig eltelt medián idő 1,51 hónap volt az Isa-VRd-csoportban és 1,48 hónap a VRd-csoportban. Az Isa-VRd-csoportban a betegek 52,1%-ánál állították le a vizsgálati kezelést, 14,3%-uknál betegségprogresszió miatt. A VRd-csoportban a betegek 75,7%-ánál állították le a vizsgálati kezelést, 37%-uknál betegségprogresszió miatt. A következő anti-myeloma kezelésig eltelt medián idő értéket nem érték el az Isa-VRd-csoportban, a VRd-csoportban pedig 63,57 hónap volt (RH=0,376; 95%-os CI: 0,265–0,534). A teljes túlélésre vonatkozó medián értéket egyik kezelési csoportnál sem érték el. A teljes túlélésre vonatkozó adatok leíró elemzése alapján, az Isa-VRd-csoportban a betegek 26%-a, VRd-csoportban pedig a betegek 32,6%-a halt meg (RH=0,776; 99,97%-os CI: 0,407–1,48).

5. ábra - A PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier túlélési görbe - ITT populáció - IMROZ vizsgálat (IRC értékelés alapján)



Adatbázis lezárásának dátuma: 2023. szeptember 26.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a SARCLISA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a vérképző-, és nyirokszövetek rosszindulatú daganatai esetében. A gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkért lásd a 4.2 pontot.

Egy II. fázisú, egykaros vizsgálatot végeztek 67 gyermeknél és serdülőnél 3 különböző betegségkohorszban. A hatásosság szempontjából 59 beteg volt értékelhető, akik relabáló vagy refrakter, T-sejtes akut lymphoblastos leukaemiában (T-ALL, 11 beteg), B-sejtes akut lymphoblastos leukaemiában (B-ALL, 25 beteg), vagy akut myeloid leukaemiában (AML, 23 beteg) szenvedtek. A T-ALL-ben vagy B-ALL-ben szenvedő betegeknek a kezelés 1 ciklus indukciós kezelésből és 1 ciklus konszolidációs kezelésből állt. Az AML-ben szenvedő betegeknek a kezelés legfeljebb 2 indukciós ciklusból állt. A medián életkor 8 év volt (tartomány: 17 hónap és betöltött 18 éves kor között). A betegeket SARCLISA + standard kemoterápia (pl. antimetabolitok, antraciklinek, alkilálószeresek) kombinációval kezelték. Az időközi elemzéskor a teljesválasz-arány (az elsődleges hatásossági végpont, amely definíció szerint a teljes válasz [CR] vagy a teljes válasz részlegesen normalizálódott perifériás vérképpel [incomplete peripheral recovery, CRi]) nem érte el az előre meghatározott statisztikai közösbértéket egyik kohorszban sem. A teljesválaszt (CR+CRi) 52,0% érte el a B-ALL-ben szenvedő, 45,5% a T-ALL-ben szenvedő és 60,9% az AML-ben szenvedő betegek közül. A vizsgálatot az előre meghatározott időközi elemzés után leállították.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az izatuximab farmakokinetikáját 476, myeloma multiplexben szenvedő olyan betegnél értékelték, akik az izatuximabot intravénás infúzióban vagy monoterápiában vagy pomalidomiddal és dexametazonnal kombinációban kapták. Az izatuximab adagja 1-20 mg/kg volt hetente 1×; 2 hetente 1×; 8 héten át 2 hetente 1×, majd 4 hetente 1×; vagy 4 hétig hetente 1× majd 2 hetente 1×.

Az izatuximab a CD38 receptorhoz való kötődése miatt, nem lineáris farmakokinetikát mutat célmediált gyógyszerdiszpozícióval.

Az izatuximab expozíció (a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület az adagolások között, AUC) a 2 hetente adott 1–20 mg/kg dózis esetén a dózisarányosnál nagyobb mértékben nő, míg a 4 hetente majd az azt követő 2 hetente 5-20 mg/kg adagolási rend esetében dózisarány eltérést nem figyeltek meg. Ennek oka az, hogy 5 mg/kg alatti adagoknál a nem-lineáris, célmediált clearance nagymértékben hozzájárul a teljes clearance-hez, míg ez a magasabb adagoknál elhanyagolható. A 4 hetente, majd ezt követően 2 hetente 10 mg/kg izatuximab alkalmazásakor a dinamikus egyensúlyi állapot (steady state) eléréséig eltelt idő mediánja 18 hét volt, 3,1-szeres akkumuláció mellett. A pomalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott izatuximabbal kezelt, relabáló és/vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegekkel végzett ICARIA-MM vizsgálatban a dinamikus egyensúlyi állapotban a maximális plazmakoncentráció (c_{max}) várható átlagértéke (CV%) 351 mikrogramm/ml (36,0%) és az AUC várható átlagértéke (CV%) 72 600 mikrogramm×óra/ml (51,7%) volt. Bár az izatuximab infúzió testtömeg alapú térfogatban történő alkalmazásának módosítása rögzített térfogatban történő alkalmazásra a t_{max} értékek változását eredményezte, a változtatás csak korlátozottan befolyásolta a farmakokinetikai expozíciót, a dinamikus egyensúlyi állapotban rögzített szimulált c_{max} (283 mikrogramm/ml vs. 284 mikrogramm/ml) és a 4. héten rögzített c_{min} értékek (119 mikrogramm/ml vs. 119 mikrogramm/ml) összehasonlíthatóak voltak a medián testtömegű (76 kg) betegeknek. Továbbá, a c_{max} és c_{min} értékek más testtömegcsoportba tartozó betegeknek is összehasonlíthatóak voltak. A karfilzomibbal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott izatuximabbal kezelt, relabáló és/vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegekkel végzett IKEMA vizsgálatban a dinamikus egyensúlyi állapotban a maximális plazmakoncentráció (c_{max}) várható átlagértéke (CV%) 637 mikrogramm/ml (30,9%) és az AUC várható átlagértéke (CV%) 152 000 mikrogramm×óra/ml (37,8%) volt. A bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott izatuximabbal kezelt, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegekkel végzett IMROZ vizsgálatban a dinamikus egyensúlyi állapotban a várható maximális plazmakoncentráció (c_{max}) átlagértéke (CV%) 494 mikrogramm/ml (25,5%) és az AUC_{2 hetes} várható átlagértéke (CV%) 119 000 mikrogramm×óra/ml (51,7%) volt. Az expozíciós adatok az IMROZ és TCD13983 vizsgálatban összhangban voltak.

Az NDMM-ben szenvedő, ADA-pozitív betegeknek alacsonyabb expozíciót figyeltek meg. Az (ADA-pozitív vs. ADA-negatív betegeknek megfigyelt) a kezelés első 4 hetére vonatkozó kumulatív AUC-ra vonatkozó (AUC_{4W}) arányok mértani átlaga 0,82, a c_{min} értékekre vonatkozó (CT_{4W}) arányok mértani átlaga pedig 0,70 volt. Habár az ADA kinetikája átmeneti volt, és elsősorban az izatuximab-

kezelés megkezdésekor jelentezett, a lineáris clearance átlagértékek dinamikus egyensúlyi állapotban továbbra is összehasonlíthatóak voltak az ADA-pozitív és az ADA-negatív betegek között.

Az izatuximab és a pomalidomid, valamint az izatuximab és a karfilzomib, továbbá az izatuximab a bortezomib és a lenalidomid együttes alkalmazása egymás farmakokinetikáját nem befolyásolta.

Eloszlás

Az izatuximab becsült, teljes eloszlási térfogata 8,75 l.

Biotranszformáció

Az izatuximab nagyméretű fehérje, így várhatóan nem szaturábilis, proteolitikus lebontó folyamatok által metabolizálódik.

Elimináció

Az izatuximab 2 párhuzamos útvonalon eliminálódik: egy, elsősorban az alacsony koncentrációknál jellemző, nem lineáris, célmediált útvonalon, és egy, elsősorban a magasabb koncentrációknál jellemző, nem specifikus, lineáris útvonalon. A terápiás plazmakoncentráció-tartományban a lineáris útvonal dominál, és ez a túlsúly idővel 50%-kal csökken a dinamikus egyensúlyi állapotbeli 9,55 ml/órás (0,229 l/nap) értékre. Ez 28 napos terminális felezési időnek felel meg.

Különleges betegcsoportok

Kor

476, 36 és 85 év közötti beteggel végzett populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatja, hogy az izatuximab-expozíció a 75 év alatti (n=406) és a 75 éves vagy idősebb (n=70) betegeknél hasonló.

Nem

207 nő (43,5%) és 269 férfi (56,5%) beteggel végzett populációs farmakokinetikai elemzés nem mutatta ki a nem klinikailag jelentős hatását az izatuximab farmakokinetikájára.

Rassz

377 fehér bőrű (79%), 25 ázsiai (5%), 18 fekete bőrű (4%) és 33 egyéb rasszhoz tartozó (7%) beteggel végzett populációs farmakokinetikai elemzés nem mutatta ki a rassz klinikailag jelentős hatását az izatuximab farmakokinetikájára.

Testtömeg

476 beteg adatainak populációs farmakokinetikai elemzése alapján, a testtömeg növekedésével az izatuximab clearance-e nő, mely alátámasztja a testtömeg alapú adagolást.

Májkárosodás

Nem végeztek hivatalos klinikai vizsgálatot májkárosodásban szenvedő betegeknél. A populációs farmakokinetikai elemzésben részt vevő 476 betegből 65-nél állt fent enyhe [az összbilirubinszint a normál érték felső határának (ULN) 1–1,5-szerese vagy az amino-aszpartát-transzferáz (ASAT/GOT) > ULN], és 1 betegnél közepesen súlyos májkárosodás (az összbilirubinszint > 1,5–3×ULN, bármilyen ASAT [GOT] érték mellett). Az enyhe fokú májkárosodásnak nincs klinikailag jelentős hatása az izatuximab farmakokinetikájára. Az közepesen súlyos (összbilirubinszint > 1,5–3×ULN, bármely ASAT [GOT] érték mellett) vagy súlyos (összbilirubinszint > 3×ULN, bármilyen ASAT [GOT] érték mellett) májkárosodás izatuximab farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem ismert. Mivel azonban az izatuximab egy monoklonális antitest, így nem várható, hogy májenzimek

által mediált folyamatok révén eliminálódik, ezért a májfunkció várhatóan nem befolyásolja az izatuximab eliminációját (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Nem végeztek hivatalos klinikai vizsgálatot vesekárosodásban szenvedő betegekkel. A populációs farmakokinetikai elemzés során vizsgált 476 betegből 192-nél állt fent enyhe (becsült e-GFR legalább 60 ml/perc/1,73 m² és alacsonyabb mint 90 ml/perc/1,73 m²), 163-nál közepesen súlyos (eGFR legalább 30 ml/perc/1,73 m² és alacsonyabb mint 60 ml/perc/1,73 m², és 12-nél súlyos (eGFR alacsonyabb mint 30 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodás. Az elemzések azt mutatják, hogy a normál vesefunkcióval összehasonlítva az enyhétől a súlyosig terjedő vesekárosodásnak nincs klinikailag jelentős hatása az izatuximab farmakokinetikájára.

Egy 22, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegnél, beleértve a dializált betegeket is (eGFR alacsonyabb mint 15 ml/perc/1,73 m²), végzett farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a végstádiumú vesebetegségnek nincs klinikailag jelentős hatása az izatuximab farmakokinetikájára a normál veseműködésű, az enyhe vagy a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekkel összehasonlítva.

Gyermekek és serdülők

A (17 hónapos és betöltött 18 éves kor közötti) gyermekeknél és serdülőknél mindhárom kohorszban, az izatuximab első beadása után a c_{max} átlagértéke 322 és 433 µg/ml, az AUC_{1hét} átlagértéke pedig 28 592 és 31 703 µg×óra/ml között volt. Az izatuximab 3 héten át történő ismételt alkalmazásakor az AUC kumulatív átlagértéke 130 862 és 148 397 µg×óra/ml között volt. Az AML-ben és ALL-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél jelentett farmakokinetikai adatok összhangban voltak az azonos izatuximab-dózissal kezelt, ALL-ben és MM-ben szenvedő felnőtteknél jelentett adatokkal.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható, azonban a kiválasztott faj farmakológiai nem reszponzív, így az adatok humán vonatkozású relevanciája nem ismert. Genotoxicitási, karcinogénitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szacharóz
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
hisztidin
poliszorbát 80 (E433)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Hígítás után

Az elkészített SARCLISA infúziós oldat kémiai és fizikai stabilitását 2 °C–8 °C-on 48 órán át, ezt követően pedig szobahőmérsékleten (15 °C–25 °C-on) 8 órán át (az infúzió beadásának időtartamát is beleértve) igazoltan megőrzi.

Mikrobiológiai szempontból nézve, a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, az elkészítés utáni tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős. A tárolási idő 2 °C–8 °C-on nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált, aszeptikus körülmények között végezték.

Az infúziós zsák tárolásakor fénytől való védelemre nincs szükség.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml koncentrátum 100 mg izatuximabot tartalmaz egy 6 ml-es I-es típusú, színtelen, átlátszó, ETFE (etilén és tetrafluor-etilén kopolimer) bevonatú brómbutil dugóval lezárt injekciós üvegben. Az injekciós üveg rollnizott alumínium kupakkal, és szürke, lepattintható védőlappal van lezárva. A töltőtér fogatot (5,4 ml) úgy határozták meg, hogy biztosan fel lehessen szívni 5 ml-nyi mennyiséget. 1 db vagy 3 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

25 ml koncentrátum 500 mg izatuximabot tartalmaz egy 30 ml-es I-es típusú, színtelen, átlátszó, ETFE (etilén és tetrafluor-etilén kopolimer) bevonatú brómbutil dugóval lezárt injekciós üvegben. Az injekciós üveg rollnizott alumínium kupakkal és kék, lepattintható védőlappal van lezárva. A töltőtér fogatot (26 ml) úgy határozták meg, hogy biztosan fel lehessen szívni 25 ml-nyi mennyiséget. 1 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Előkészítés az intravénás alkalmazáshoz

Az infúziós oldatot aszeptikus körülmények között kell előkészíteni.

- A SARCLISA koncentrátum adagját (mg) a beteg testtömege alapján kell kiszámolni (a testtömeget, a megfelelő dózismódosítás érdekében, minden ciklus beadása előtt meg kell mérni, lásd 4.2 pont). Az előírt adaghoz egynél több injekciós üvegre is szükség lehet.
- A hígítás előtt szabad szemmel ellenőrizni kell, hogy a SARCLISA koncentrátum injekciós üvege nem tartalmaz-e bármilyen részecskét, vagy nem színeződött-e el.
- Ne rázza fel az injekciós üveget.
- A hígításhoz használandó 250 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot vagy 5%-os glükóz oldatot tartalmazó infúziós zsákból ki kell szívni a szükséges SARCLISA koncentráttal megegyező mennyiségű oldatot.
- Ezután, fel kell szívni a SARCLISA koncentrátum szükséges mennyiségét a SARCLISA injekciós üvegéből, és a megfelelő koncentráció elérése érdekében, hozzá kell adni a 250 ml-es infúziós zsákban maradt 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz oldathoz.
- Az infúziós zsáknak di (2-etil-hexil) ftaláttal (DEHP) vagy etil-vinil-acetáttal (EVA) készült poliolefinből (PO), polietilénből (PE), polipropilénből (PP), polivinil-kloridból (PVC) kell lennie.
- Az infúziós zsák óvatos forgatásával homogenizálja az oldatot. Nem szabad felrázni!

Alkalmazás

- Az infúziós oldatot, 0,22 mikronos beépített [poliétersulfon (PES), polysulfon vagy nylon] szűrővel ellátott [PE-ből, DEHP-tartalmazó vagy DEHP mentes PVC-ből, polibutadiénből (PBD) vagy poliuretánból (PU)] infúziós szerelékben, intravénásan kell alkalmazni.
- Az infúziós oldatot az infúzió sebességétől függő időtartam alatt kell beadni (lásd 4.2 pont).
- Az elkészített infúziós zsák tárolásakor, standard mesterséges fénnnyel ellátott környezetben, fénytől való védelemre nincs szükség.
- Ne adja be a SARCLISA infúziót ugyanabban az infúziós szerelékben más gyógyszerekkel együtt.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. május 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának neve és címe

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive Portsmouth, NH 03801
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A SARCLISA® alkalmazása előtt minden tagállamban az illetékes nemzeti hatóságnak jóvá kell hagynia a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott oktatóprogram tartalmát és formátumát, ideértve a kommunikációs csatornákat, a terjesztés módját és a program egyéb elemeit.

Az oktatóprogram célja, hogy:

- felhívja a figyelmet a vércsoportmeghatározásra (minor vércsoport antigénekre) kifejtett zavaró hatás kockázatára (indirekt Coombs-teszt pozitivitás) és arra, hogy ez milyen klinikai következményekkel járhat a betegre nézve,
- útmutatást nyújtson ennek kezelésére, és
- megerősítse az egészségügyi szakemberek és a betegek közötti kommunikációt és gyorsan, megbízható információkat közöljön.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol a SARCLISA® forgalomban van, a SARCLISA®-t felíró/kiadó egészségügyi szakembereknek, valamint a vérellátó szolgálatoknak/transzfúziós központoknak, szakmai szervek segítségével, eljuttassa a következő oktatócsomagot:

- Egészségügyi szakembereknek és vérellátó szolgálatoknak szóló oktatóanyag
- Betegkártya (SARCLISA-t felíró/kiadó egészségügyi szakembereknek)

1. AZ EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK ÉS A VÉRELLÁTÓ SZOLGÁLATOKNAK SZÓLÓ OKTATÓANYAG

Az egészségügyi szakembereknek és vérellátó szolgálatoknak szóló oktatóanyagoknak a következőket kell tartalmazniuk:

- alkalmazási előírás;
- egészségügyi szakembereknek és vérellátó szolgálatoknak szóló brosúra;
- betegkártya.

1.1 Az egészségügyi szakembereknek és vérellátó szolgálatoknak szóló brosúra

Az egészségügyi szakembereknek és vérellátó szolgálatoknak szóló brosúrának a következő kulcsinformációkat kell tartalmaznia:

„A vércsoportmeghatározásra (minor vércsoport antigénekre) kifejtett zavaró hatás (indirekt Coombs-teszt pozitivitás)” gyógyszerbiztonsági aggállal kapcsolatos lényeges információkat:

- Az izatuximab a vörösvértestekhez kötődik és a beteg szérumában elfedheti az antitestek minor antigénekhez történő kötődését.
- A beteg AB0 és Rh vércsoportjának meghatározását nem befolyásolja.

A biztonságossági aggály kiegészítő kockázatsökkentő intézkedésekkel történő minimalizálására vonatkozó részletek:

- Az izatuximab alkalmazása előtt minden betegnél vércsoport meghatározást és szűrést kell végezni. Az izatuximab-kezelés megkezdése előtt megfontolható a fenotipizálás, a helyi gyakorlatnak megfelelően.
- Jelenleg nem áll rendelkezésre adat arra vonatkozóan, hogy az utolsó izatuximab infúzió beadása után mennyi ideig áll fent az indirekt Coombs-tesztre gyakorolt zavaró hatás. Az izatuximab felezési ideje alapján, az izatuximab okozta indirekt Coombs-teszt pozitivitás az utolsó infúzió beadása után még legalább 6 hónapig fennállhat, ezért az egészségügyi szakembereknek fel kell hívniuk a betegek figyelmét arra, hogy a kezelés befejezése után még legalább 6 hónapig tartsák maguknál a betegkártyát.
- Az interferenciát csökkentő módszerek közé tartozik a reagáló vörösvértestek ditio-treitollal (DTT) történő kezelése, ami megszakítja az izatuximab kötődését, valamint egyéb helyileg validált módszerek is. Mivel a Kell-vércsoportrendszer is érzékeny a DTT kezelésre, Kell-negatív vérkészítmények alkalmazására van szükség azt követően, hogy kizárták vagy beazonosították az alloantitestek jelenlétét, DTT-vel kezelt vörösvértestek felhasználásával.
- Ha sürgősségi vérátömlesztésre van szükség, AB0/RH kompatibilis vörösvértestek adhatók keresztpórá nélkül is, a helyi vérellátó szolgálat gyakorlatának megfelelően.
- Tervezett transfúzió esetén a kezelőorvosnak értesítenie kell a vérellátó központot az indirekt antiglobulin tesztre kifejtett zavaró hatás kockázatáról.
- Hangsúlyozni kell az alkalmazási előírás megbeszélésének szükségességét.
- Fel kell hívni az egészségügyi szakemberek figyelmét arra, hogy adják át a betegeknek a betegkártyát és beszéljék meg a betegtájékoztató tartalmát.

1.2 Betegkártya

A betegkártyának a következő, „a vércsoport meghatározásra (minor vércsoport antigénekre) kifejtett zavaró hatás (indirekt Coombs-teszt pozitivitás)” kockázatával kapcsolatos rövid, tömör információkat kell tartalmazni mind a betegek, mint az egészségügyi szakemberek részére, melyeket a beteggel át is kell beszélni:

- Figyelmeztető üzenet a beteget bármikor, ideértve a sürgősségi ellátást is, kezelő egészségügyi szakemberek számára, arról, hogy a beteg SARCLISA (izatuximab)-kezelés alatt áll, és a kezeléssel összefüggő, vércsoport meghatározásra (minor vércsoport antigénekre) kifejtett zavaró hatással (indirekt Coombs-teszt pozitivitás) kapcsolatos fontos azonosított kockázatról, ami az utolsó izatuximab-infúzió beadása után még legalább 6 hónapig fennállhat.
- Egyértelmű utalás arra vonatkozóan, hogy a betegnek magánál kell tartania a betegkártyát a kezelés befejezése után még legalább 6 hónapig.
- A felíró orvos és a beteg elérhetőségei.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

SARCLISA 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
izatuximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg izatuximabot tartalmaz 5 ml oldatban (100 mg/5 ml) injekciós üvegenként.
500 mg izatuximabot tartalmaz 25 ml oldatban (500 mg/25 ml) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, hisztidin, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.
1 db injekciós üveg, 100 mg/ 5ml
3 db injekciós üveg, 100 mg/5 ml
1 db injekciós üveg, 500 mg/25 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri használatra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nem szabad felrázni!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

SARCLISA 20 mg/ ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.
izatuximab
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Sarclisa 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz izatuximab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Sarclisa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sarclisa alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Sarclisa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sarclisa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Sarclisa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Sarclisa?

A Sarclisa egy daganatellenes gyógyszer, melynek hatóanyaga az izatuximab. Az úgynevezett „monoklonális antitestek” gyógyszercsoportba tartozik.

A monoklonális antitestek, így a Sarclisa is, olyan fehérjék, amelyeket úgy terveztek, hogy felismerjenek bizonyos anyagokat és kapcsolódjanak hozzájuk. A Sarclisa esetében ez a bizonyos anyag a CD38, ami a csontvelő rosszindulatú megbetegedésében, a mielóma multiplexben keletkezett sejteken található. A mielóma multiplex sejteihez kapcsolódva a gyógyszer segíti a szervezet természetes védekezését (az immunrendszert) ezeknek a sejteknek az azonosításában és elpusztításában.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Sarclisa?

A Sarclisa-t mielóma multiplex kezelésére adják.

Ezt a gyógyszert hármas kombinációban alkalmazzák, az alábbi két másik gyógyszerrel együtt, olyan betegek kezelésére, akik korábban már kaptak kezelést a mielóma multiplexre:

- pomalidomiddal és a dexametazonnal, vagy
- karfilzomibbal és a dexametazonnal.

Ezt a gyógyszert négyes kombinációban alkalmazzák, az alábbi három másik gyógyszerrel együtt, olyan betegek kezelésére, akiknél újonnan diagnosztizáltak mielóma multiplexet:

- bortezomibbal, lenalidomiddal, és a dexametazonnal.

Ha bármilyen kérdése van az Ön Sarclisa-kezeléséről, vagy arról, hogy hogyan hat a Sarclisa, forduljon kezelőorvosához.

2. Tudnivalók a Sarclisa alkalmazása előtt

Ön nem kaphat Sarclisa-kezelést, ha

- allergiás az izatuximabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Sarclisa alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel és pontosan kövesse az összes utasítást.

Infúziós reakciók

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a Sarclisa-infúzió alkalmazása alatt vagy után infúziós reakciókat tapasztal – lásd a 4. pontban („Lehetséges mellékhatások”) az „Infúziós reakció” cím után.

- A Sarclisa-infúzió alkalmazása előtt gyógyszereket kaphat az infúziós reakciók csökkentésére (lásd 3. pont „Hogyan kell alkalmazni a Sarclisa-t?”).
- Infúziós reakciók a Sarclisa-infúzió alkalmazása alatt és után is jelentkezhetnek és súlyosak is lehetnek. Ezek a mellékhatások átmeneti jellegűek. A kórházi személyzet folyamatosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát a kezelés alatt.

Ha infúziós reakció jelentkezik Önnél, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember további gyógyszereket adhat a tünetek kezelésére és a szövődmények megelőzésére, illetve átmenetileg leállíthatja, lelassíthatja vagy véglegesen leállíthatja a Sarclisa-infúziót.

Láz és a fehérvérsejtek számának csökkenése

Láz jelentkezése esetén azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, mivel ez fertőzés jele lehet. A Sarclisa csökkentheti a fertőzések leküzdésében fontos szerepet játszó fehérvérsejtek számát.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrizni fogja Önnél a vérsejtek számát a Sarclisa-kezelés alatt. A fertőzések megelőzése érdekében kezelőorvosa antibiotikumot vagy vírusellenes (például övsömör [herpesz zoster] elleni) gyógyszert vagy egy olyan gyógyszert írhat fel, amely segít növelni Önnél a fehérvérsejtek számát a Sarclisa-kezelés alatt.

Szívproblémák

A Sarclisa+karfilzomib+dexametazon kombinációs kezelés előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnek szívproblémája van vagy szedett már gyógyszert szívbetegség kezelésére. Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha nehézlégzést, köhögést, vagy lábdagadást tapasztal.

Újonnan jelentkező daganatos betegségek

Újonnan jelentkező daganatos betegségek alakultak ki, amikor a Sarclisa-t pomalidomiddal és dexametazonnal vagy karfilzomibbal és dexametazonnal, vagy bortezumibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal együtt alkalmazták. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrizni fogja Önt az újonnan jelentkező daganatos betegségek észlelése érdekében a kezelés során.

Tumorlízis-szindróma

Bekövetkezhet a rosszindulatú daganatos sejtek gyors lebomlása (tumorlízis-szindróma). Tünetei közé tartozhatnak a szabálytalan szívverés, a görcsrohamok, a zavartság, az izomgörcsök vagy a csökkent vizeletürítés. Azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával, ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja.

Vérátömlesztés

Ha Önnek vérátömlesztésre van szüksége, először vércsoport meghatározást végeznek Önnél.

Tájékoztassa a vércsoport meghatározást végző személyt arról, hogy Ön Sarclisa-kezelést kap, mivel a kezelés a Sarclisa utolsó adagjának beadása után még legalább 6 hónapig befolyásolhatja e vizsgálat eredményét.

Gyermekek és serdülők

A Sarclisa alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők számára nem javasolt. Ez azért van, mert a Sarclisa hatékonyságát gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a Sarclisa

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a recept nélkül kapható gyógyszerekre és a gyógynövénykészítményekre is vonatkozik.

A Sarclisa-kezelés előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha valaha szedett már gyógyszert szívbetegség kezelésére.

A Sarclisa-t az alábbi két vagy három másik, a mielóma multiplex kezelésére szolgáló gyógyszerrel együtt alkalmazzák kombinációban:

- pomalidomiddal és a dexametazonnal, vagy
- karfilzomibbal és a dexametazonnal, vagy
- bortezomibbal, lenalidomiddal és a dexametazonnal.

A Sarclisa-val együtt alkalmazott gyógyszerekre vonatkozó információkért olvassa el az adott gyógyszer betegtájékoztatóját.

Terhesség

A Sarclisa alkalmazása előtt forduljon tanácsért kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző szakemberhez.

A Sarclisa nem ajánlott terhesség alatt. Ha Ön várandós vagy gyermekvállalást tervez, beszéljen kezelőorvosával a Sarclisa alkalmazásáról.

A terhességgel kapcsolatos vagy a Sarclisa-val együtt szedett egyéb gyógyszerekkel kapcsolatos információkért kérjük, olvassa el az adott gyógyszerek betegtájékoztatóját.

Szoptatás

A Sarclisa alkalmazása előtt forduljon tanácsért kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző szakemberhez.

- Ez azért szükséges, mert a Sarclisa átjuthat az anyatejbe. A szoptatott csecsemőre gyakorolt hatása nem ismert.
- Kezelőorvosával együtt kell eldönteniük, hogy a szoptatás előnye felülmúlja-e a csecsemőre vonatkozó kockázatot.

Fogamzásgátlás

A Sarclisa-t alkalmazó, fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen fogamzásgátló módszereket kell alkalmaznia ezen időszak alatt. Alkalmazzon fogamzásgátlást a kezelés alatt és a Sarclisa utolsó adagjának alkalmazása után, még 5 hónapig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Sarclisa befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor, a Sarclisa-t más gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amik hatással lehetnek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Kérjük, olvassa el a Sarclisa-val együtt alkalmazott gyógyszerek betegtájékoztatóját.

A Sarclisa poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz mililiterenként az izatuximab oldatos infúzióhoz való koncentrátumban, ami 0,1 mg/ttkg-nak felel meg.

A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek bármilyen allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni a Sarclisa-t?

Mennyi Sarclisa-t adnak be?

A beadott Sarclisa mennyisége az Ön testtömegétől függ. Az ajánlott adag 10 mg Sarclisa testtömegkilogrammonként.

Hogyan kell alkalmazni a Sarclisa-t?

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember a Sarclisa-t vénán keresztül (intravénás) cseppinfúzióban fogja beadni Önnek.

Milyen gyakran kell alkalmazni a Sarclisa-t?

Ha a Sarclisa-t hármas kombinációban alkalmazzák két másik gyógyszerrel, a pomalidomiddal és a dexametazonnal vagy a karfilzomibbal és a dexametazonnal együtt, akkor a kezelési ciklusok 28 naposak (4 hetesek).

- Az 1. ciklus során: A Sarclisa-t hetente egyszer, azaz az 1., a 8., a 15., és a 22. napon adják.
- A 2. és a további ciklusok során: A Sarclisa-t kéthetente egyszer, azaz az 1. és a 15. napon adják.

Ha a Sarclisa-t négyes kombinációban alkalmazzák három másik gyógyszerrel, a bortezomibbal, a lenalidomiddal és a dexametazonnal együtt, akkor az első 4 kezelési ciklus 42 napos (6 hetes), a további ciklusok pedig az 5. ciklustól kezdődően 28 naposak (4 hetesek).

- Az 1. ciklus során: a Sarclisa-t az 1., a 8., a 15., a 22., és a 29. napon adják.
- A 2., a 3., és a 4. ciklus során: a Sarclisa-t kéthetente egyszer, azaz az 1., a 15., és a 29. napon adják.
- Az 5. ciklustól a 17. ciklusig: a Sarclisa-t kéthetente egyszer, azaz az 1., a 15. napon adják.
- A 18. és a további ciklusok során: a Sarclisa-t négyhetente egyszer adják, az 1. napon.

Kezelőorvosa addig fogja kezelni Önt Sarclisa-val, amíg ez segít Önnek és amíg a mellékhatások elfogadhatóak.

A Sarclisa alkalmazása előtt beadott gyógyszerek

A Sarclisa-infúzió beadása előtt a következő gyógyszereket fogja kapni: Ez segít csökkenteni az infúziós reakciók jelentkezésének kockázatát:

- az allergiás reakciókat csökkentő gyógyszerek (antihisztamin);
- a gyulladást csökkentő gyógyszerek (kortikoszteroid);
- fájdalom- és lázcsillapító gyógyszer.

Ha a Sarclisa egy adagja kimaradt

A kezelés megfelelő hatásossága érdekében, nagyon fontos, hogy minden időpontra elmenjen és biztosan a megfelelő időpontban kapja meg a kezelést. Ha egy időpont kimaradt, azonnal hívja fel kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, és kérjen új időpontot.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja eldönteni, hogy hogyan folytatódjon az Ön kezelése.

Ha az előírtnál több Sarclisa-t kapott

A Sarclisa-t a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek. Ha véletlenül túl nagy adagot kapott (túladagolás), kezelőorvosa kezelni és ellenőrizni fogja a mellékhatásokat.

Ha idő előtt abbahagyja a Sarclisa alkalmazását

Ne hagyja abba a Sarclisa-kezelést anélkül, hogy ezt kezelőorvosával megbeszélte volna.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a Sarclisa mellékhatásait és elmagyarázza a Sarclisa-kezelés várható előnyeit és lehetséges kockázatait.

A kezelés alatt a kórházi személyzet szorosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát. Azonnal szóljon nekik, ha a lenti mellékhatások bármelyikét észleli.

Infúziós reakciók - Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha rosszul érzi magát a Sarclisa infúzió alatt vagy után.

Az infúziós reakció súlyos jelei:

- magas vérnyomás (hipertenzió);
- nehézlégzés;
- súlyos allergiás reakció (100-ból legfeljebb 1 beteget érintő anafilaxiás reakció) légzési nehézséggel és az arc, a száj, a torok, az ajkak, vagy a nyelv duzzanatával.

Az infúziós reakció leggyakoribb jelei:

- nehézlégzés;
- köhögés;
- hidegrázás;
- hányinger.

Az infúzió során egyéb mellékhatásokat is tapasztalhat. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember csökkentheti az Sarclisa-infúzió beadási sebességét, vagy átmenetileg leállíthatja, lelassíthatja vagy véglegesen le is állíthatja az infúziót. Kezelőorvosa további gyógyszereket is adhat a mellékhatások tüneteinek kezelésére vagy a szövődmények megelőzésére.

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha nem érzi jól magát a Sarclisa-infúzió beadása alatt vagy után.

Egyéb mellékhatások

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- a fertőzések elleni védekezésben fontos szerepet játszó, egyes fehérvérsejtek (neutrofil granulociták) számának csökkenése;
- a vérlemezkék (trombociták) számának csökkenése (trombocitopénia) – szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha bármilyen szokatlan véraláfutást vagy vérzést tapasztal;
- tüdőfertőzés (tüdőgyulladás);
- légúti (pl. orr, orrmelléküreg vagy arcüreg, vagy torok) fertőzés;
- hasmenés;
- hörgőgyulladás (bronhitisz);
- nehézlégzés;
- hányinger;
- hányás;
- magas vérnyomás (hipertenzió);
- köhögés;
- fáradtság;
- étvágycsökkenés;

- COVID-19-fertőzés;
- a szemlencse elhomályosodása (szürkehályog).

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szívproblémák (ami nehézlégzéssel, köhögéssel vagy lábdagadással jelentkezhet), ha a Sarclisa-t karfilzomibbal és dexametazonnal együtt alkalmazzák;
- egyes fehérvérsejtek számának lázzal járó, súlyos csökkenése (lázás neutropénia) (további részleteket lásd 2. pont „[Tudnivalók a Sarclisa alkalmazása előtt](#)”);
- alacsonyabb vörösvértestszám (anémia/vérszegénység);
- fogyás;
- szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció);
- herpesz zoster (övsömör).

Gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg):

- a fertőzések elleni védekezésben fontos szerepet játszó egyes fehérvérsejtek (limfociták) számának csökkenése.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre, vagy bizonytalan ebben, azonnal beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

5. Hogyan kell a Sarclisa-t tárolni?

A Sarclisa-t a kórházban vagy a klinikán fogják tárolni.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után a gyógyszer nem alkalmazható.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Sarclisa?

- A Sarclisa hatóanyaga az izatuximab.
- 20 mg izatuximabot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum.
- 100 mg izatuximabot tartalmaz 5 ml koncentrátum injekciós üvegenként, vagy 500 mg izatuximabot tartalmaz 25 ml koncentrátum injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők (segédanyagok): szacharóz, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, hisztidin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont).

Milyen a Sarclisa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Sarclisa oldatos infúzióhoz való koncentrátum. Színtelen vagy enyhén sárgás folyadék, amelyben gyakorlatilag nincsenek látható részecskék.

Kiszerezés:

100 mg izatuximab 5 ml koncentrátumban (100 mg/5 ml): 1 vagy 3 injekciós üveg dobozonként.

500 mg izatuximab 25 ml koncentrátumban (500 mg/25 ml): 1 injekciós üveg dobozonként.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerezés kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franciaország

Gyártó

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Hoechst Brueningstrasse 50

65926 Frankfurt am Main

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 s.r.o.

Tel: +420233086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20245 4 000

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

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A SARCLISA injekciós üvegek kizárólag egyszer használhatók. Az infúziós oldatot aseptikus körülmények között kell elkészíteni és egészségügyi szakember adhatja be olyan körülmények között, ahol elérhetőek az újraélesztéshez szükséges eszközök.

A SARCLISA előkészítése és beadása

- A beteg testtömege alapján számolja ki a SARCLISA koncentrátum szükséges adagját (mg) és határozza meg, hogy 10 mg/kg adagolás esetén mennyi injekciós üveg szükséges. Egynél több injekciós üvegre is szükség lehet.
- Hígítás előtt nézze meg, hogy a SARCLISA koncentrátum nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem színeződött-e el.
- A hígításhoz használandó 250 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot vagy 5%-os glükóz oldatot tartalmazó infúziós zsákból szívja ki a szükséges SARCLISA koncentrátummal megegyező mennyiségű oldatot.

- Ezután, szívja fel a SARCLISA koncentrátum szükséges mennyiségét a SARCLISA injekciós üvegéből és adja hozzá a 250 ml-es infúziós zsákban maradt 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz oldathoz.
- Az infúziós zsáknak di (2-etil-hexil) ftaláttal (DEHP) vagy etil-vinil-acetáttal (EVA) készült poliolefinből (PO), polietilénből (PE), polipropilénből (PP), polivinil-kloridból (PVC) kell lennie.
- Az infúziós zsák óvatos forgatásával homogenizálja az oldatot. Nem szabad felrázni!
- Az infúziós oldatot, intravénásan, 0,22 mikronos beépített [poliéterszulfon (PES), poliszulfon vagy nylon] szűrővel ellátott [PE-ből, DEHP-tartalmazó vagy DEHP mentes PVC-ből, polibutadiénből (PBD) vagy poliuretánból (PU)] infúziós szerelékben.
- Adja be az infúziós oldatot az infúzió sebességétől függő időtartam alatt (lásd EU alkalmazási előírás 4.2 pont „Adagolás és alkalmazás”).
- Az elkészített SARCLISA infúziós oldatot azonnal használja fel. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználás előtti tárolási időre és tárolási feltételekre vonatkozó szabályok betartása a felhasználó felelőssége. A tárolási idő rendszerint nem lehet hosszabb 24 óránál 2 °C–8 °C-on, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.
- Az elkészített infúziós zsák tárolásakor, standard mesterséges fényvel ellátott környezetben, fénytől való védelemre nincs szükség.
- Ne adja be a SARCLISA-infúziót ugyanabban az infúziós szerelékben más gyógyszerekkel együtt.

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni. A hígításhoz és a beadáshoz elhasznált anyagokat semmisítse meg a helyi előírásoknak megfelelően.