

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg izatuksymabu.

Każda fiolka zawiera 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu (100 mg/5 ml).

Każda fiolka zawiera 500 mg izatuksymabu w 25 ml koncentratu (500 mg/25 ml).

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym (mAb) klasy immunoglobulin G1 (IgG1), wytwarzanym z linii komórek ssaków (jajnika chomika chińskiego, ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawierająca 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji izatuksymabu zawiera 1 mg polisorbatu 80.

Każda fiolka zawierająca 25 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji izatuksymabu zawiera 5 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Roztwór bezbarwny do jasnożółtego, zasadniczo niezawierający widocznych cząstek stałych (pH 6,0; osmolalność 350 do 400 mOsm/kg).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy SARCLISA jest wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.
- w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia (patrz punkt 5.1).
- w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy SARCLISA powinien być podawany przez fachowy personel medyczny, z zapewnieniem dostępności sprzętu do resuscytacji.

Premedykacja

Zapobieganie reakcji związanej z wlewem

Przed wlewem produktu SARCLISA należy zastosować premedykację z użyciem następujących produktów leczniczych, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem:

- deksametazon w dawce 40 mg, doustnie lub dożylnie (lub w dawce 20 mg doustnie lub dożylnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat): kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem i pomalidomidem

Deksametazon w dawce 20 mg (dożylnie w dniach wykonywania wlewów izatuksymabu i (lub) karfilzomibu oraz doustnie w pozostałe dni): kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem i karfilzomibem

Deksametazon w dawce 20 mg (dożylnie w dniach wykonywania wlewów izatuksymabu oraz doustnie w pozostałe dni): kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem, bortezomibem i lenalidomidem.

- paracetamol w dawce od 650 mg do 1000 mg, doustnie (lub równoważny lek).
- antagoniści receptora H₂ (ranitydyna 50 mg iv. lub równoważny lek [np. cymetydyna] lub doustnie inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol).
- difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg, dożylnie lub doustnie [lub równoważny lek (np. cetyryzyna, prometazyna, dekschlorfeniramina)]. Podczas co najmniej pierwszych 4 wlewów preferowane jest podanie dożylne.

Zalecana powyżej dawka deksametazonu (doustna lub dożylna) odpowiada dawce całkowitej, którą należy podać jednorazowo przed wlewem w ramach premedykacji i leczenia podstawowego, przed podaniem izatuksymabu i pomalidomidu, izatuksymabu i karfilzomibu oraz izatuksymabu, bortezomibu i lenalidomidu.

Leki zalecane w premedykacji należy podać 15-60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego SARCLISA. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpi reakcja związana z wlewem po pierwszych 4 podaniach produktu leczniczego SARCLISA, można rozważyć, czy stosowanie kolejnych premedykacji jest rzeczywiście konieczne.

Postępowanie w przypadku neutropenii

Należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii. W przypadku wystąpienia neutropenii stopnia 3. lub 4. lub gorączki neutropenicznej i (lub) infekcji w wyniku neutropenii podawanie produktu leczniczego SARCLISA należy odroczyć lub pominąć do chwili wyzdrowienia (patrz punkt 4.4).

Zapobieganie zakażeniom

W trakcie leczenia należy rozważyć zastosowanie profilaktyki antybakteryjnej i przeciwwirusowej (takiej jak profilaktyka półpaśca) zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego SARCLISA wynosi 10 mg/kg masy ciała, podawane we wlewie dożylnym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat leczenia Isa-Pd) lub w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (schemat leczenia Isa-Kd), lub w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (schemat leczenia Isa-VRd).

Schemat dawkowania produktu leczniczego **SARCLISA** przedstawiono w Tabeli 1 i 2:

Tabela 1: Schemat dawkowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem

Cykle	Schemat dawkowania
Cykl 1 (cykl 28-dniowy)	Dni 1, 8, 15 i 22 (co tydzień)
Cykl 2 i następne (cykle 28-dniowe)	Dni 1, 15 (co 2 tygodnie)

Każdy cykl leczenia jest okresem 28 dni. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Tabela 2: Schemat dawkowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem

Cykle	Schemat dawkowania
Cykl 1 (cykl 42-dniowy)	Dni 1, 8, 15, 22 i 29
Cykl od 2 do 4 (cykle 42-dniowe)	Dni 1, 15 i 29 (co 2 tygodnie)
Cykl od 5 do 17 (cykle 28-dniowe)	Dni 1 i 15 (co 2 tygodnie)
Cykl 18 i następne (cykle 28-dniowe)	Dni 1 (co 4 tygodnie)

Każdy cykl leczenia jest okresem 42 dni od cyklu 1 do 4 oraz okresem 28 dni od cyklu 5. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

W przypadku innych produktów leczniczych podawanych łącznie z produktem leczniczym SARCLISA, patrz punkt 5.1 oraz należy zapoznać się z treścią odpowiedniej aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Pominięcie dawki

Należy ściśle przestrzegać schematu dawkowania. W przypadku pominięcia podania zaplanowanej dawki produktu leczniczego SARCLISA należy ją podać jak najszybciej i odpowiednio dostosować schemat dawkowania, z zachowaniem przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami.

Dostosowanie dawki

Nie jest zalecane obniżanie dawki produktu leczniczego SARCLISA.

Dostosowanie podawania produktu leczniczego jest konieczne, gdy u pacjentów wystąpią reakcje związane z wlewem (patrz „Sposób podawania” poniżej), lub w przypadku wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia, lub gorączki neutropenicznej i (lub) infekcji w wyniku neutropenii (patrz „Postępowanie w przypadku neutropenii”).

W przypadku innych produktów leczniczych podawanych łącznie z produktem leczniczym SARCLISA należy uwzględnić zalecenia odpowiedniej, aktualnej charakterystyki produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Z analizy farmakokinetycznej populacji wynika, że nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Z analizy farmakokinetycznej populacji i danych klinicznych wynika, że nie jest zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego ($GFR \geq 60 - < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$) do ciężkiego ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), w tym ze schyłkową niewydolnością nerek ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Z analizy farmakokinetycznej populacji wynika, że nie jest zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (całkowita bilirubina > 1 do $1,5$ razy górna granica normy (GGN) lub aminotransferaza asparaginianowa (AST) $> \text{GGN}$). Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi (całkowita bilirubina $> 1,5$ do 3 razy GGN i dowolna wartość AST) i ciężkimi (całkowita bilirubina > 3 razy GGN i dowolna wartość AST) zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkt 5.2), jednak nic nie wskazuje na to, aby było u nich konieczne dostosowanie dawkowania.

Dzieci i młodzież

Poza zatwierdzonymi wskazaniami produkt leczniczy SARCLISA badano u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną lub szpikową, ale skuteczność nie została ustalona. Aktualnie dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 oraz 5.2.

Sposób podawania

Produkt leczniczy SARCLISA jest przeznaczony do podawania dożylnego. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Szybkość wlewu

Po rozcieńczeniu wlew produktu SARCLISA należy podawać dożylnie z szybkością przedstawioną w Tabeli 3 poniżej (patrz punkt 5.1). Stopniowe zwiększanie szybkości wlewu należy rozważyć tylko pod warunkiem, że u pacjenta nie wystąpi reakcja związana z wlewem (patrz punkt 4.8).

Tabela 3: Szybkości wlewu produktu leczniczego SARCLISA

	Objętość rozcieńczenia	Szybkość początkowa	Brak reakcji związanej z wlewem	Stopień zwiększenia szybkości wlewu	Maksymalna szybkość
Pierwszy wlew	250 ml	25 ml/godz.	W czasie 60 minut	25 ml/godz. co 30 minut	150 ml/godz.
Drugi wlew	250 ml	50 ml/godz.	W czasie 30 minut	50 ml/godz. przez 30 minut, a następnie zwiększanie o 100 ml/godz.	200 ml/godz.
Kolejne wlewy	250 ml	200 ml/godz.	—	—	200 ml/godz.

Dostosowanie podawania produktu leczniczego jest konieczne, gdy u pacjentów wystąpią reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.4).

- U pacjentów wymagających interwencji (stopień 2, umiarkowane reakcje związane z wlewem), należy rozważyć tymczasowe przerwanie wlewu i można podać dodatkowe produkty lecznicze o działaniu objawowym. Po wystąpieniu poprawy objawów do stopnia ≤ 1 (reakcja łagodna) wlew produktu leczniczego SARCLISA można wznowić z szybkością odpowiadającą połowie szybkości początkowej, ze ścisłą obserwacją pacjenta i stosowaniem leczenia wspomagającego, odpowiednio do potrzeb. Jeżeli objawy nie nawrócą po 30 minutach, szybkość wlewu można zwiększyć do szybkości początkowej, a następnie można ją zwiększać stopniowo w sposób przedstawiony w Tabeli 2.
- Jeżeli objawy szybko nie ustąpią lub nie ulegną poprawie do stopnia ≤ 1 po przerwaniu wlewu produktu leczniczego SARCLISA, utrzymują się lub pogarszają pomimo zastosowania odpowiednich produktów leczniczych lub będą wymagać hospitalizacji, bądź będą miały

charakter zagrażający życiu, leczenie produktem leczniczym SARCLISA należy przerwać na stałe i zastosować dodatkowe leczenie wspomagające, odpowiednio do potrzeb.

- W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości stopnia ≥ 3 lub reakcji związanych z wlewem, leczenie produktem leczniczym SARCLISA należy przerwać na stałe.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z wlewem

Reakcje związane z wlewem, w większości łagodne lub umiarkowane, obserwowano u 38,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym SARCLISA w badaniu ICARIA-MM, u 45,8% pacjentów leczonych Isa-Kd w badaniu IKEMA oraz u 24,0% pacjentów leczonych Isa-VRd w badaniu IMROZ (patrz punkt 4.8). W badaniu ICARIA-MM wszystkie reakcje związane z wlewem rozpoczęły się w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego SARCLISA i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98% wlewów. Do najczęstszych objawów reakcji związanych z wlewem należały duszność, kaszel, dreszcze i nudności. Najczęstsze ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały nadciśnienie, duszność i skurcz oskrzeli. W badaniu IKEMA, reakcje na wlew wystąpiły w dniu wlewu w 99,2% przypadków. W przypadku pacjentów leczonych Isa-Kd, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem, u 94,4% reakcje wystąpiły w pierwszym cyklu leczenia. Wszystkie reakcje związane z wlewem ustąpiły. Do najczęstszych objawów reakcji związanych z wlewem należał kaszel, duszność, przekrwienie błony śluzowej nosa, wymioty i nudności. Najczęstsze ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały nadciśnienie i duszność. W badaniu IMROZ, u wszystkich pacjentów reakcje związane z wlewem rozpoczęły się w dniu wlewu, najczęściej w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego SARCLISA i u 97,3% pacjentów ustąpiły tego samego dnia. Wszystkie reakcje związane z wlewem ustąpiły. Do najczęstszych objawów reakcji związanych z wlewem należały duszności i dreszcze. Najczęstsze ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały nadciśnienie (patrz punkt 4.8).

Jednak po podaniu produktu leczniczego SARCLISA obserwowano również ciężkie reakcje związane z wlewem, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji związanych z wlewem, u pacjentów należy zastosować przed wlewem produktu leczniczego SARCLISA premedykację z użyciem paracetamolu, difenhydraminy lub równoważnych produktów leczniczych; deksametazon należy stosować zarówno w ramach premedykacji, jak i leczenia szpiczaka (patrz punkt 4.2). Przez cały czas podawania wlewu produktu leczniczego SARCLISA należy często monitorować podstawowe parametry życiowe. W razie potrzeby należy przerwać wlew produktu leczniczego SARCLISA i zapewnić odpowiednie środki medyczne i wspomagające (patrz punkt 4.2). W przypadku, gdy objawy nie ulegną poprawie do stopnia ≤ 1 po przerwaniu wlewu produktu leczniczego SARCLISA, utrzymują się lub pogarszają pomimo zastosowania odpowiednich produktów leczniczych lub będą wymagać hospitalizacji, bądź będą miały charakter zagrażający życiu, leczenie produktem leczniczym SARCLISA należy przerwać na stałe i wdrożyć właściwe leczenie.

Neutropenia

W przypadku pacjentów leczonych Isa-Pd zgłaszano występowanie neutropenii jako nieprawidłowości badań laboratoryjnych u 96,1% pacjentów i jako działanie niepożądane⁽¹⁾ u 46,7% pacjentów, w tym neutropenia stopnia 3, i 4. zgłoszona jako nieprawidłowość badań laboratoryjnych u 84,9% pacjentów i jako działanie niepożądane u 45,4% pacjentów. Powikłania neutropeniczne obserwowano u 30,3% pacjentów, w tym u 11,8% wystąpiła gorączka neutropeniczna, a u 25,0%

infekcja w wyniku neutropenii. W przypadku pacjentów leczonych Isa-Kd zgłaszano występowanie neutropenii jako nieprawidłowości badań laboratoryjnych u 54,8% pacjentów jako działanie niepożądane⁽¹⁾ u 4,5% pacjentów, w tym neutropenia stopnia 3. i 4. zgłoszona jako nieprawidłowość badań laboratoryjnych u 19,2% pacjentów (w tym u 17,5% stopnia 3. i 1,7 stopnia 4.) jako działanie niepożądane u 4,0% pacjentów. Powikłania neutropeniczne obserwowano u 2,8% pacjentów, w tym u 1,1% wystąpiła gorączka neutropeniczna, a u 1,7% infekcja w wyniku neutropenii. W przypadku pacjentów leczonych Isa-VRd zgłaszano występowanie neutropenii jako nieprawidłowość laboratoryjna u 87,5% pacjentów i jako działanie niepożądane u 30% pacjentów, w tym neutropenia stopnia 3. do 4., jako nieprawidłowość laboratoryjna u 54,4% pacjentów (w tym u 35,7% stopnia 3. oraz u 18,6% stopnia 4.) i jako działanie niepożądane u 30% pacjentów. Powikłania neutropeniczne obserwowano u 12,5% pacjentów, w tym u 2,3% wystąpiła gorączka neutropeniczna, a u 10,6% infekcja w wyniku neutropenii (patrz punkt 4.8).

W trakcie leczenia należy okresowo wykonywać badania morfologii krwi. Pacjentów z neutropenią należy obserwować w celu wykrycia objawów zakażenia. Nie jest zalecane zmniejszanie dawki produktu leczniczego SARCLISA. Należy rozważyć opóźnienie podawania kolejnych dawek produktu leczniczego SARCLISA i zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii (patrz punkt 4.2).

⁽¹⁾ Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych zgłaszano jako działania niepożądane tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki i (lub) spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych.

Zakażenia

Podczas stosowania produktu leczniczego SARCLISA stwierdzano zwiększoną częstość występowania zakażeń, w tym stopnia ≥ 3 , głównie zapalenia płuc, zakażeń górnych dróg oddechowych i zapalenia oskrzeli (patrz punkt 4.8). Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy SARCLISA należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów zakażenia i w razie jego wystąpienia zastosować u nich odpowiednie, standardowe leczenie.

W trakcie leczenia należy rozważyć zastosowanie profilaktyki antybakteryjnej i przeciwwirusowej (takiej jak profilaktyka półpaśca) zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Wtórne nowotwory złośliwe

W badaniu ICARIA-MM, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 52,44 miesiąca, opisano wystąpienie wtórnych nowotworów złośliwych (WNZ) (ang. *second primary malignancies*, SPM) u 10 pacjentów (6,6%) leczonych Isa-Pd i u 3 pacjentów (2%) leczonych Pd. WNZ był rakiem skóry u 6 pacjentów leczonych Isa-Pd i u 3 pacjentów leczonych Pd, nowotworem litym innym niż rak skóry u 3 pacjentów leczonych Isa-Pd (u jednego pacjenta stwierdzono również raka skóry) oraz nowotworem złośliwym układu krwiotwórczego (zespół mielodysplastyczny) u 1 pacjenta leczonego Isa-Pd (patrz punkt 4.8). Pacjenci kontynuowali leczenie po resekcji nowego nowotworu złośliwego, z wyjątkiem dwóch pacjentów leczonych Isa-Pd. U jednego pacjenta rozwinął się czerniak z przerzutami, a u drugiego zespół mielodysplastyczny. W badaniu IKEMA, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 56,61 miesiąca, opisano wystąpienie WNZ u 18 pacjentów (10,2%) leczonych Isa-Kd i u 10 pacjentów (8,2%) leczonych Kd. WNZ był rakiem skóry u 13 pacjentów (7,3%) leczonych Isa-Kd i u 4 pacjentów (3,3%) leczonych Kd, nowotworem litym innym niż rak skóry u 7 pacjentów (4,0%) leczonych Isa-Kd i u 6 pacjentów (4,9%) leczonych Kd oraz nowotworem złośliwym układu krwiotwórczego (ostra białaczka szpikowa) u 1 pacjenta (0,8%) w grupie leczonej Kd. U jednego pacjenta (0,6%) w grupie leczonej Isa-Kd, etiologia WNZ była nieznana. Dwóch pacjentów (1,1%) w grupie pacjentów leczonych Isa-Kd i jeden pacjent (0,8%) w grupie Kd miał zarówno raka skóry, jak i nowotwory lite inne niż rak skóry (patrz punkt 4.8). Pacjenci z rakiem skóry kontynuowali leczenie po resekcji raka skóry. Guzy lite inne niż rak skóry rozpoznano w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia u 3 pacjentów (1,7%) leczonych Isa-Kd i u 2 pacjentów (1,6%) leczonych Kd. W badaniu IMROZ, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 59,73 miesiąca, opisano wystąpienie WNZ u 42 pacjentów (16,0%) leczonych Isa-VRd (0,041 przypadków na pacjento-rok) i u 16 pacjentów (8,8%) leczonych VRd (0,026 przypadków na pacjento-rok). WNZ w postaci raka skóry wystąpił u 22 pacjentów (8,4%) leczonych Isa-VRd i u 7 pacjentów (3,9%) leczonych VRd, WNZ lity inny niż rak skóry u 17 pacjentów (6,5%) leczonych Isa-VRd i u 7 pacjentów (3,9%) leczonych VRd, oraz WNZ nowotwór złośliwy układu krwiotwórczego u 3 pacjentów (1,1%) leczonych Isa-VRd i u 2 pacjentów

(1,1%) leczonych VRd. Pacjenci z WNZ pod postacią raka skóry kontynuowali leczenie po resekcji raka skóry, z wyjątkiem jednego pacjenta w każdej grupie leczenia. Zgłaszano przypadki WNZ zakończone zgonem u 6 pacjentów (2,3%) leczonych Isa-VRd (rak neuroendokrynną skóry, czerniak złośliwy, rak płaskonabłonkowy skóry, rak płaskonabłonkowy płuc, rak jelita grubego i gruczolakorak odbytnicy) i u 2 pacjentów (1,1%) leczonych VRd (przerzuty do otrzewnej i gruczolakorak jelita grubego). Ogólna częstość występowania WNZ u wszystkich pacjentów otrzymujących produkt leczniczy SARCLISA wynosi 6,0%. Lekarze powinni dokładnie ocenić pacjentów przed leczeniem i w trakcie leczenia, zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*, IMWG) dotyczącymi rozwoju WNZ i rozpocząć leczenie, jak wskazano.

Zespół rozpadu guza

U pacjentów, którzy otrzymywali izatuksymab, zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS). Pacjentów należy ściśle obserwować i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

Wpływ na wyniki badań serologicznych (pośredniego testu antyglobulinowego)

Izatuksymab wiąże się z białkiem CD38 na powierzchni erytrocytów i może powodować fałszywie dodatnie wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (pośredniego odczynu Coombsa). Wpływ na wynik pośredni odczynu Coombsa może utrzymywać się przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim wlewie produktu leczniczego SARCLISA. Aby uniknąć możliwych problemów z przetaczaniem erytrocytów, u pacjentów leczonych produktem leczniczym SARCLISA należy wykonać oznaczenia grupy krwi i badania przesiewowe przed pierwszym wlewem. Można rozważyć wykonanie badań fenotypu przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym SARCLISA, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zasadami. Jeżeli leczenie produktem leczniczym SARCLISA zostało już rozpoczęte, należy o tym poinformować bank krwi. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia teoretycznego ryzyka hemolizy. W razie konieczności przetoczenia krwi w trybie pilnym, można podać bez próby krzyżowej erytrocyty zgodne w układzie AB0 i Rh, zgodnie z zasadami obowiązującymi w miejscowym banku krwi (patrz punkt 4.5).

Wpływ na ocenę odpowiedzi całkowitej

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG typu kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE), jak i immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanym w monitorowaniu klinicznym endogennego białka M (patrz punkt 4.5). To może wpływać na dokładność oceny odpowiedzi całkowitej u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym klasy IgG typu kappa. W celu wykrycia tego wpływu oceniano 22 pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, którzy spełniali kryteria bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. *Very Good Partial Response*, VGPR), z jedynie resztkowym dodatnim wynikiem w badaniu metodą immunofiksacji. Próbkę surowicy pobrane od tych pacjentów oceniano metodą spektrometrii masowej w celu oddzielenia sygnału izatuksymabu od sygnału białka M szpiczaka. W grupie pacjentów leczonych Isa-Kd, spośród 27 pacjentów, u których stwierdzono potencjalny wpływ leczenia i zbadanych za pomocą spektrometrii masowej na poziomie czułości testu immunofiksacji (25 mg/dl), u 15 pacjentów bez całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *non-Complete Response*, non-CR) zgodnie z oceną Niezależnej Komisji (ang. *Independent Review Committee*, IRC) nie stwierdzono wykrywalnego resztkowego białka M szpiczaka. Spośród tych 15 pacjentów, 11 pacjentów miało komórki plazmatyczne w szpiku kostnym <5%. Wskazuje to, że u 11 dodatkowych z 179 pacjentów leczonych Isa-Kd (6,1%) może wystąpić całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *Complete Response*, CR) jako najlepsza odpowiedź, prowadząca do potencjalnego odsetka CR na poziomie 45,8% (patrz punkt 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące populacji pacjentów w podeszłym wieku ≥ 85 lat są ograniczone (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,2 mg polisorbatu 80 w każdym ml koncentratu izatuksymabu do sporządzania roztworu do infuzji, co odpowiada 0,1 mg/kg masy ciała. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Izatuksymab nie wpływa na farmakokinetykę pomalidomidu ani karfilzomibu, bortezomibu, lenalidomidu i odwrotnie.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Ponieważ białko CD38 ulega ekspresji na powierzchni erytrocytów, izatuksymab, przeciwciała anti-CD38, może zaburzać wyniki badań serologicznych, powodując potencjalne fałszywie dodatnie reakcje w pośrednim teście antyglobulinowym (pośrednim odczynie Coombsa), w badaniach wykrywających przeciwciała (przesiewowych), w panelach identyfikacji przeciwciał i w próbach krzyżowych z antyludzką globuliną (ang. *antihuman globulin*, AHG) u leczonych nim pacjentów (patrz punkt 4.4). W celu ograniczenia interakcji można potraktować erytrocyty ditiotreitolem (DTT), aby nie dopuścić do ich wiązania się z izatuksymabem, lub zastosować inne lokalnie zwalidowane metody. Ponieważ układ grup krwi Kell jest również wrażliwy na DTT, jednostki krwi Kell-ujemne należy przetaczać tylko po wykluczeniu obecności lub zidentyfikowaniu alloprzeciwciał z zastosowaniem erytrocytów potraktowanych DTT.

Wpływ na elektroforezę białek surowicy i badania metodą immunofiksacji

Izatuksymab może być wykrywany za pomocą elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE) oraz immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanych w monitorowaniu immunoglobulin monoklonalnych choroby (białka M), przy czym może on wpływać na dokładną klasyfikację odpowiedzi według kryteriów IMWG (patrz punkt 4.4). U pacjentów z utrzymującą się bardzo dobrą odpowiedzią częściową, u których podejrzewa się wpływ izatuksymabu, należy rozważyć zastosowanie zwalidowanego testu IFE swoistego dla izatuksymabu, aby odróżnić izatuksymab od jakiegokolwiek pozostałego endogennego białka M w surowicy pacjenta, co ułatwi ocenę odpowiedzi całkowitej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym leczone izatuksymabem powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i 5 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach nad toksycznym wpływem izatuksymabu na reprodukcję. Wiadomo, że przeciwciała monoklonalne będące immunoglobuliną klasy G1 przenikają przez łożysko po pierwszym trymestrze ciąży. Nie zaleca się stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy izatuksymab przenika do mleka kobiecego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka kobiecego w trakcie pierwszych kilku dni po porodzie, jednak wkrótce ich stężenie zmniejsza się do niskiego poziomu; nie można jednak wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią w tym krótkim okresie zaraz po porodzie. W odniesieniu do tego okresu należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zakończyć/przerwać leczenie izatuksymabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety. Później izatuksymab można stosować w okresie karmienia piersią, jeśli jest to konieczne ze względów klinicznych.

Płodność

Nie są dostępne dane z badań z udziałem ludzi i na zwierzętach, które pozwoliłyby na ustalenie potencjalnego wpływu izatuksymabu na płodność u pacjentów płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

W przypadku innych produktów leczniczych podawanych łącznie z izatuksymabem należy zapoznać się z treścią odpowiedniej, aktualnej charakterystyki produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy SARCLISA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy SARCLISA, zgłaszano występowanie zmęczenia i zawrotów głowy i należy to uwzględnić podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku innych produktów leczniczych podawanych jednocześnie z produktem leczniczym SARCLISA należy zapoznać się z odpowiednią aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniu ICARIA-MM, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (częstość $\geq 20\%$) są neutropenia (46,7%), reakcje związane z wlewem (38,2%), zapalenie płuc (30,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (28,3%), biegunka (25,7%) i zapalenie oskrzeli (23,7%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 61,8% pacjentów otrzymujących Isa-Pd. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są zapalenie płuc (25,7%) i gorączka neutropeniczna (6,6%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 7,2% pacjentów leczonych Isa-Pd. Działania niepożądane zakończone zgonem w czasie leczenia zgłoszono u 7,9% pacjentów leczonych Isa-Pd (te, które występowały u ponad 1% pacjentów to zapalenie płuc występujące u 1,3% pacjentów oraz inne zakażenia występujące u 2,0% pacjentów).

W badaniu IKEMA najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) są reakcje związane z wlewem (45,8%), nadciśnienie (36,7%), biegunka (36,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (36,2%), zapalenie płuc (28,8%), zmęczenie (28,2%), duszność (27,7%), bezsenność (23,7%), zapalenie oskrzeli (22,6%) i ból pleców (22,0%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 59,3% pacjentów otrzymujących Isa-Kd. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym jest zapalenie płuc (21,5%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 8,5% pacjentów leczonych Isa-Kd. Działania niepożądane zakończone zgonem w czasie leczenia zgłoszono u 3,4% pacjentów leczonych Isa-Kd (te, które występowały u ponad 1% pacjentów to zapalenie płuc i niewydolność serca, oba występujące u 1,1% pacjentów).

W badaniu IMROZ najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) są biegunka (54,8%), obwodowa neuropatia czuciowa (54,4%), zapalenie płuc (39,9%), zaćma (38,0%), zaparcia (35,7%), zmęczenie (34,6%), infekcje górnych dróg oddechowych (34,2%), obrzęk obwodowy (32,7%), neutropenia (30,0% jako działanie niepożądane), reakcja związana z wlewem (23,6%), bezsenność (22,4%), COVID-19 (22,4%), ból pleców (22,1%), zapalenie oskrzeli (22,1%) i astenia (21,7%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 70,7% pacjentów otrzymujących Isa-VRd. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (29,7%, w tym zapalenie płuc wywołane przez COVID-19). Działania niepożądane zakończone zgonem (TEAE stopnia 5.) w czasie leczenia zgłoszono u 11% pacjentów leczonych Isa-VRd, w tym zakażne działania niepożądane TEAE 5. stopnia, występujące u 6,5% pacjentów. Trwałe przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 22,8% pacjentów leczonych Isa-VRd.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane opisano zgodnie ze skalą toksyczności NCI (ang. *National Cancer Institute*), z użyciem terminologii COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) i MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane zgłoszono w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1) i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Tabela 4: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem

Klasyfikacja układów i narządów Termin preferowany	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość występowania (N=244)	
			Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc ^{a b}	Bardzo często	34,8%	27,9%
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	40,2%	3,3%
	Zapalenie oskrzeli	Bardzo często	20,9%	3,7%
	Półpasiec	Często	2,5%	0,4%
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)^c	Rak skóry	Często	4,9%	1,6%
	Guz lity (nie będący rakiem skóry)	Często	2,9%	1,6%
	Nowotwór złośliwy układu krwiotwórczego	Niezbyt często	0,4%	0,4%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często	52,5%	51,6%
	Trombocytopenia	Bardzo często	12,7%	11,9%
	Neutropenia z gorączką	Często	7,4%	7,4%
	Anemia	Często	6,1%	4,5%
	Limfopenia	Częstość nieznana	—	—
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ^d	Niezbyt często	0,3%	0,3%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Bardzo często	11,5%	1,2%
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często	5,7%	2,5%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Bardzo często	25,8%	5,7%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	34,0%	2,5%
	Nudności	Bardzo często	22,1%	0%
	Wymioty	Bardzo często	14,8%	0,8%
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Często	4,9%	0%
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z wlewem ^b	Bardzo często	39,3%	2,0%

^a „Zapalenie płuc” to określenie zbiorcze obejmujące następujące terminy: atypowe zapalenie płuc, aspergiloza oskrzelowo-płucna, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus influenzae*, grypowe zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, zakażenie hemofilne, zakażenie płuc, grzybicze zapalenie płuc i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*.

^b Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

^c Na podstawie wtórnych nowotworów złośliwych zgłoszonych w okresie leczenia w ramach badania oraz w okresie po zakończeniu leczenia.

^d Na podstawie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 5^a: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem

Klasyfikacja układów i narządów Termin preferowany	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość występowania (N=177)	
			Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc ^{b c}	Bardzo często	28,8%	20,9%
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	36,2%	3,4%
	Zapalenie oskrzeli	Bardzo często	22,6%	2,3%
	Półpasiec	Często	2,3%	0,6%
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)^d	Rak skóry	Często	7,3%	1,7%
	Guzy lite (nie będące rakiem skóry)	Często	4,0%	3,4%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Anemia	Często	5,1%	4,5%
	Neutropenia	Często	4,5%	4,0%
	Trombocytopenia	Często	2,8%	2,3%
	Limfopenia	Częstość nieznana	—	—
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ^e	Niezbyt często	0,3%	0,3%
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Bardzo często	36,7%	20,3%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Bardzo często	27,7%	5,1%
	Kaszel	Bardzo często	19,8%	0%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	36,2%	2,8%
	Wymioty	Bardzo często	15,3%	1,1%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Zmęczenie	Bardzo często	28,2%	3,4%

podania				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z wlewem ^d	Bardzo często	45,8%	0,6%

^a Data graniczna zbierania danych: 7 lutego 2020. Mediana czasu obserwacji = 20,73 miesiąca.

^b „Zapalenie płuc” to określenie zbiorcze obejmujące następujące terminy: atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, grypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Legionella*, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc i posocznica płucna.

^c Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

^d Data graniczna zbierania danych: 7 lutego 2023. Mediana czasu obserwacji = 56,61 miesiąca. Na podstawie wtórnych nowotworów złośliwych zgłoszonych w okresie leczenia w ramach badania oraz w okresie po zakończeniu leczenia.

^e Na podstawie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 6: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem

Klasyfikacja układów i narządów Termin preferowany	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość występowania (N=336)	
			Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc ^a	Bardzo często	34,2%	24,1%
	Zapalenie oskrzeli	Bardzo często	22,6%	3,0%
	COVID-19	Bardzo często	19,9%	1,2%
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak skóry	Często	8,0%	2,7%
	Guz lity (nie będący rakiem skóry)	Często	5,7%	3,6%
	Nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego	Niezbyt często	0,9%	0,3%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często	28,0%	27,1%
	Trombocytopenia	Bardzo często	13,4%	10,7%
	Anemia	Często	6,3%	2,7%
	Limfopenia	Częstość nieznana	—	—
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Niezbyt często	0,3%	0,3%
Zaburzenia oka	Zaćma	Bardzo często	36,0%	13,1%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	56,8%	8,3%
	Wymioty	Często	9,5%	0,3%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często	32,7%	6,5%
Urazy, zatrucia i powikłania po	Reakcje związane z wlewem	Bardzo często	27,4%	0,6%

zabiegach				
------------------	--	--	--	--

^a „Zapalenie płuc” to określenie zbiorcze obejmujące następujące terminy: atypowe zapalenie płuc, aspergiloza oskrzelowo-płucna, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus pneumoniae*, grypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Klebsiella pneumoniae*, zapalenie płuc wywołane przez *Legionella pneumoniae*, pneumokokowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pseudomonas pneumoniae*, zapalenie płuc wywołane przez syncytialny wirus oddechowy, wirusowe zapalenie płuc, posocznica płucna, gruźlica.
MedDRA 26.0

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z wlewem

W badaniu ICARIA-MM reakcje związane z wlewem opisano u 58 pacjentów (38,2%) leczonych produktem leczniczym SARCLISA. U wszystkich pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem, doszło do nich w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego SARCLISA, przy czym u 3 pacjentów (2,0%) wystąpiły one również podczas drugiego wlewu i u 2 pacjentów (1,3%) podczas czwartego wlewu. Reakcje związane z wlewem stopnia 1. zostały opisane u 3,9% pacjentów, stopnia 2. u 31,6% pacjentów, stopnia 3. u 1,3% pacjentów i stopnia 4. u 1,3% pacjentów. Wszystkie reakcje związane z wlewem były odwracalne i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98% wlewów. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem stopnia 3. lub 4. należały duszność, nadciśnienie i skurcz oskrzeli.

Częstość przerywania wlewów z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem wynosiła 28,9%. Mediana czasu do przerywania wlewu wynosiła 55 minut.

Leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia reakcji związanej z wlewem u 2,6% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd.

W badaniu IKEMA, reakcje związane z wlewem zgłoszono u 81 pacjentów (45,8%) leczonych Isa-Kd. Reakcje związane z wlewem stopnia 1. zgłoszono u 13,6%, stopnia 2. u 31,6% i stopnia 3. u 0,6% pacjentów leczonych Isa-Kd. Wszystkie reakcje związane z wlewem były odwracalne i ustąpiły w tym samym dniu w 73,8% przypadków i w ciągu 2 dni w 2,5% przypadków u pacjentów leczonych Isa-Kd. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem stopnia 3 należały duszność i nadciśnienie. Częstość przerywania wlewów z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem u pacjentów leczonych izatuksymabem wynosiła 29,9%. Mediana czasu do przerywania wlewu izatuksymabu wynosiła 63 minuty. Leczenie izatuksymabem przzerwano u 0,6% pacjentów z powodu reakcji związanych z wlewem.

W badaniu IMROZ, reakcje związane z wlewem zgłoszono u 63 pacjentów (24,0%) leczonych Isa-VRd. Reakcje związane z wlewem stopnia 1. zgłoszono u 1,9%, stopnia 2. u 21,3%, stopnia 3. u 0,4% i stopnia 4. u 0,4% pacjentów leczonych Isa-VRd. U wszystkich pacjentów reakcje związane z wlewem rozpoczęły w dniu podania wlewu, najczęściej w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego SARCLISA i ustąpiły tego samego dnia u 97,3% pacjentów. Wszystkie reakcje związane z wlewem ustąpiły. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem stopnia 3. lub 4. należały nadciśnienie, skurcz oskrzeli i niedotlenienie. Częstość przerywania wlewów z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem u pacjentów leczonych izatuksymabem wynosiła 20,9%. Mediana czasu do przerywania wlewu izatuksymabu wynosiła 66,0 minuty. Leczenie izatuksymabem przzerwano u 0,8% pacjentów z powodu reakcji związanych z wlewem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zakażenia

W badaniu ICARIA-MM częstość występowania zakażeń stopnia 3. lub wyższego wynosiła 42,8%. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem stopnia 3. opisanym u 21,7% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 16,1% w grupie leczonej Pd i stopnia 4. u 3,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 2,7% pacjentów w grupie leczonej Pd. Leczenie

zostało przerwane z powodu zakażenia u 2,6% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 5,4% pacjentów w grupie leczonej Pd. Zakażenia prowadzące do zgonu zgłoszono u 3,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 4,0% pacjentów w grupie leczonej Pd. W badaniu IKEMA, częstość występowania zakażeń stopnia 3. lub wyższego wynosiła 38,4%. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem stopnia 3., zgłoszonym u 15,8% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd, w porównaniu z 10,7% w grupie leczonej Kd i stopnia 4 u 3,4% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd, w porównaniu z 2,5% w grupie leczonej Kd. Leczenie zostało przerwane z powodu zakażenia u 2,8% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd, w porównaniu do 4,9% w grupie leczonej Kd. Zakażenia prowadzące do zgonu zgłoszono u 2,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i u 0,8% w grupie leczonej Kd. W badaniu IMROZ częstość występowania zakażeń stopnia 3. lub wyższego wynosiła 44,9% w grupie leczonej Isa-VRd oraz 38,1% w grupie leczonej VRd. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem stopnia 3. zgłoszonym u 25,1% pacjentów w grupie leczonej Isa-VRd, w porównaniu z 15,5% w grupie leczonej VRd, stopnia 4. u 2,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-VRd, w porównaniu z 3,9% pacjentów w grupie leczonej VRd. Zapalenie płuc stopnia 5., w oparciu o preferowany termin, wystąpiło u 1,5 % pacjentów w grupie leczonej Isa-VRd, w porównaniu z 1,1% w grupie leczonej VRd. Przerwanie leczenia z powodu zakażenia zgłoszono u 8,4% pacjentów w grupie leczonej Isa-VRd, w porównaniu z 9,4% pacjentów w grupie leczonej VRd. Zakażenia prowadzące do zgonu zgłoszono u 6,5% pacjentów w grupie leczonej Isa-VRd i u 4,4% w grupie leczonej VRd (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego zgłaszano występowanie półpaśca u 2% pacjentów. W badaniu ICARIA-MM częstość występowania półpaśca wynosiła 4,6% w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 0,7% w grupie leczonej Pd, a w badaniu IKEMA częstość występowania wynosiła 2,3% w grupie leczonej Isa-Kd, w porównaniu z 1,6% w grupie leczonej Kd. W badaniach klinicznych dotyczących nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego zgłaszano występowanie półpaśca u 3,3% pacjentów. W badaniu IMROZ częstość występowania półpaśca wynosiła 5,7% w grupie leczonej Isa-VRd, w porównaniu z 5,5% w grupie leczonej VRd.

Niewydolność serca

W badaniu IKEMA, niewydolność serca (w tym niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, ostra niewydolność serca, przewlekła niewydolność serca, niewydolność lewej komory i obrzęk płuc) zgłoszono u 7,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd (4,0% było stopnia ≥ 3) i u 6,6% pacjentów w grupie leczonej Kd (4,1% było stopnia ≥ 3). Ciężką niewydolność serca stwierdzono u 4,0% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i u 3,3% pacjentów w grupie leczonej Kd. Niewydolność serca prowadzącą do zgonu zgłoszono u 1,1% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i nie zgłoszono w grupie leczonej Kd (należy zapoznać się z aktualnymi informacjami dotyczącymi karfilzomibu).

Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych

Tabela 7: Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu z pomalidomidem i deksametazonem (ICARIA-MM)

Parametr laboratoryjny	SARCLISA + pomalidomid + deksametazon n(%) (N=152)			Pomalidomid + deksametazon n(%) (N=147)		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Niedokrwistość	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)
Limfopenia	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Małopłytkowość	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Mianownikiem przyjętym do obliczenia wartości procentowej jest liczba pacjentów z co najmniej 1 oceną badania laboratoryjnego w trakcie uwzględnianego okresu obserwacji.

Tabela 8: Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących izatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w porównaniu z karfilzomibem i deksametazonem (IKEMA)

Parametr laboratoryjny	SARCLISA + karfilzomib + deksametazon % (N=177)			Karfilzomib + deksametazon % (N=122)		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Niedokrwistość	99,4	22,0	0	99,2	19,7	0
Neutropenia	54,8	17,5	1,7	43,4	6,6	0,8
Limfopenia	94,4	52,0	16,9	95,1	43,4	13,9
Małopłytkowość	94,4	18,6	11,3	87,7	15,6	8,2

Mianownikiem przyjętym do obliczenia wartości procentowej jest liczba pacjentów z co najmniej 1 oceną badania laboratoryjnego w trakcie uwzględnianego okresu obserwacji.

Tabela 9: Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących izatuksymab w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (IMROZ i TCD13983)

Parametr laboratoryjny	SARCLISA + bortezomib + lenalidomid + deksametazon (N=336)			Bortezomib + lenalidomid + deksametazon (N=181)		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Niedokrwistość	99,1%	15,8%	0%	97,8%	16,0%	0%
Limfopenia	96,1%	45,5%	18,5%	92,3%	37,6%	15,5%
Małopłytkowość	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%

Mianownikiem przyjętym do obliczenia wartości procentowej jest liczba pacjentów z co najmniej 1 oceną badania laboratoryjnego w trakcie uwzględnianego okresu obserwacji.

CTCAE wersja: 4.03

Pacjenci w podeszłym wieku

Z całkowitej liczby pacjentów w badaniach klinicznych związanych z produktem leczniczym SARCLISA, 42,7% (763 pacjentów) było w wieku poniżej 65 lat, 43,2% (772 pacjentów) było w wieku 65-74 lat oraz 14,1% (252 pacjentów) było w wieku 75 lat lub starszych. Zaobserwowano różnice w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy młodszymi i starszymi grupami. TEAE stopnia ≥ 3 . zgłaszano u 64,6% pacjentów w wieku poniżej 65 lat, 79,7% pacjentów w wieku 65-74 lat oraz 76,2% pacjentów w wieku 75 lat lub starszych, TEAE stopnia 5. zgłaszano u 5,5% pacjentów w wieku poniżej 65 lat, 7,5% pacjentów w wieku 65-74 lat oraz 12,3% pacjentów w wieku 75 lat lub starszych. Ciężkie TEAE obserwowano u 46,7% pacjentów wieku poniżej 65 lat, u 58,8% pacjentów w wieku 65-74 lat oraz u 60,7% pacjentów w wieku 75 lat lub starszych. TEAE prowadzące do ostatecznego przerwania leczenia zgłaszano u 6% pacjentów w wieku poniżej 65 lat, u 14% pacjentów w wieku 65-74 lat oraz u 15,5% pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

W badaniu IMROZ, nie zgłaszano TEAE stopnia 5. u pacjentów w wieku poniżej 65 lat, zgłaszano je u 10,7% pacjentów w wieku 65-74 lat oraz u 13,2% pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Immunogenność

W 9 badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie postacią szpiczaka mnogiego (ang. *relapsed or refractory multiple myeloma*, RRMM), w których izatuksymab był stosowany w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami, w tym w badaniu ICARIA-MM i IKEMA (N=1023), częstość pojawiania się w trakcie leczenia przeciwciał przeciwelekowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) wynosiła $<2\%$. Nie stwierdzono wpływu tych przeciwciał na farmakokinetykę, bezpieczeństwo czy skuteczność izatuksymabu. W 3 badaniach klinicznych

obejmujących pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim (ang. *newly diagnosed multiple myeloma*, NDMM), w których izatuksymab był stosowany w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem, w tym w badaniu IMROZ, częstość występowania ADA wahała się od 8,7% do 21,6%. W badaniu IMROZ, spośród 263 pacjentów z NDMM leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem, 253 pacjentów oceniono w celu wykrycia obecności ADA, 22 pacjentów (8,7%) uzyskało pozytywny wynik testu na obecność ADA pojawiającą się w trakcie leczenia, przy czym u 21 pacjentów stwierdzono przemijającą odpowiedź na ADA, a u 1 pacjenta stwierdzono nieokreśloną odpowiedź na ADA. Wśród tych 22 pacjentów ADA-dodatnich, u 13 stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących (częstość występowania przeciwciał neutralizujących: 5,1%). W badaniu IMROZ, u pacjentów ADA-dodatnich zaobserwowano tendencję do niższej ekspozycji. U pacjentów z dodatnim mianem ADA na izatuksymab nie obserwowano znaczącego wpływu przeciwciał ADA na skuteczność izatuksymabu. Nie można wyciągnąć wniosków dotyczących bezpieczeństwa ze względu na małą podgrupę pacjentów ADA-dodatnich.

Dzieci i młodzież

W jednoramiennym badaniu fazy 2 przeprowadzonym z udziałem 67 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną lub ostrą białaczką szpikową, ocenianych w celu oceny bezpieczeństwa, TEAEs stopnia ≥ 3 . odnotowano u 79,1% pacjentów. Do najczęstszych TEAEs stopnia ≥ 3 . występujących u $>10\%$ pacjentów należały gorączka neutropeniczna (41,8%), wstrząs septyczny (11,9%) i zapalenie jamy ustnej (10,4%). Dodanie produktu leczniczego SARCLISA do standardowej chemioterapii nie zmieniło oczekiwanego profilu bezpieczeństwa obserwowanego w przypadku standardowej chemioterapii w tej populacji dzieci i młodzieży i odpowiadało profilowi bezpieczeństwa izatuksymabu u dorosłych ze szpiczakiem mnogim w badaniach ICARIA i IKEMA (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwi to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Nie stwierdzono przypadku przedawkowania izatuksymabu w badaniach klinicznych. W badaniu klinicznym podawano dożylnie izatuksymab w dawce do 20 mg/kg mc.

Sposób postępowania

Nie jest znane specyficzne antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego SARCLISA. W przypadku przedawkowania należy poddać pacjenta obserwacji w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i natychmiast podjąć wszelkie niezbędne działania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FC02.

Mechanizm działania

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38. CD38 jest glikoproteiną przezbłonową, która ulega w wysokim stopniu ekspresji na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego.

W warunkach *in vitro* izatuksymab działa na mechanizmy zależne od fragmentu Fc IgG, w tym na: cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*, ADCC), fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody dependent cellular phagocytosis*, ADCP) i cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. *complement dependent cytotoxicity*, CDC). Ponadto izatuksymab może spowodować śmierć komórek nowotworowych w wyniku indukcji apoptozy w mechanizmie niezależnym od fragmentu Fc.

W warunkach *in vitro* izatuksymab blokuje aktywność enzymatyczną białka CD38, które katalizuje syntezę i hydrolizę cyklicznej ADP-rybozy (cADPR), związku mobilizującego wapń. Izatuksymab hamuje produkcję cADPR z zewnątrzkomórkowego dwunukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) w komórkach szpiczaka mnogiego.

W warunkach *in vitro* izatuksymab może aktywować komórki NK bez obecności docelowych komórek guza z ekspresją białka CD38.

W warunkach *in vivo* we krwi obwodowej pacjentów leczonych izatuksymabem w monoterapii obserwowano zmniejszenie bezwzględnych liczb komórek NK CD16+ i CD56+, limfocytów B CD19+, limfocytów T CD4+ i limfocytów T_{REG} (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-).

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim stosowanie produktu leczniczego SARCLISA w monoterapii prowadziło do indukcji klonalności w obrębie receptora limfocytów T, co wskazuje na rozwój adaptacyjnej reakcji immunologicznej.

W warunkach *in vitro* zastosowanie izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem powoduje zwiększenie lizy komórek szpiczaka mnogiego z ekspresją białka CD38 przez komórki efektorowe (ADCC) oraz w wyniku bezpośredniego uśmiercania komórek nowotworowych, w porównaniu z zastosowaniem samego izatuksymabu. W warunkach *in vivo* w doświadczeniach na zwierzętach z użyciem modelu ksenoprzeszczepu ludzkiego szpiczaka mnogiego u myszy wykazano, że skojarzenie izatuksymabu z pomalidomidem powoduje zwiększenie aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z aktywnością izatuksymabu lub pomalidomidu w monoterapii.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nawracający i (lub) oporny na leczenie szpiczak mnogi

Badanie ICARIA-MM (EFC14335)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem oceniano w badaniu ICARIA-MM (EFC14335), wielośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, dwuramiennym badaniu fazy III obejmującym pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Pacjenci otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z użyciem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, z progresją choroby w okresie 60 dni po zakończeniu wcześniejszego leczenia. Z udziału w badaniu wykluczono osoby z chorobą pierwotnie oporną na leczenie.

Łącznie 307 pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (Isa-Pd, 154 pacjentów) lub do grupy otrzymującej pomalidomid i deksametazon (Pd, 153 pacjentów). Leczenie było podawane w obu grupach w cyklach 28-dniowych do chwili wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Produkt leczniczy SARCLISA w dawce 10 mg/kg mc. był podawany we wlewie dożylnym co tydzień w pierwszym cyklu, a następnie co dwa tygodnie. Pomalidomid w dawce 4 mg był przyjmowany doustnie raz na dobę od dnia 1 do dnia 21 każdego 28-dniowego cyklu. Deksametazon w dawce 40 mg (doustnie/dożylnie) (20 mg u pacjentów w wieku ≥ 75 lat) był podawany w dniach 1, 8, 15 i 22 w trakcie każdego 28-dniowego cyklu.

Ogółem charakterystyka demograficzna i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach terapeutycznych, z pewnymi niewielkimi różnicami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 67 lat (zakres 36-86 lat), 19,9% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. Ocena stanu sprawności PS (ang.

performance status, PS) wg skali sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) wynosiła 0 u 35,7% pacjentów w grupie izatuksymabu i 45,1% pacjentów w grupie leczenia porównawczego, 1 u 53,9% pacjentów w grupie izatuksymabu i 44,4% pacjentów w grupie leczenia porównawczego oraz 2 u 10,4% pacjentów w grupie izatuksymabu i 10,5% pacjentów w grupie leczenia porównawczego. POChP lub astma występowały w przeszłości u 10,4% pacjentów w grupie izatuksymabu wobec 10,5% pacjentów w grupie leczenia porównawczego, a zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min/1,73 m² pow. ciała) występowały u odpowiednio 38,6% i 33,3% pacjentów. Stopień zaawansowania klinicznego według Międzynarodowego Systemu Oceny Zaawansowania Klinicznego (ang. *International Staging System*, ISS) w chwili włączenia do badania wynosił I u 37,5% pacjentów (u 41,6% pacjentów w grupie izatuksymabu i 33,3% pacjentów w grupie leczenia porównawczego), II u 35,5% pacjentów (u 34,4% pacjentów w grupie izatuksymabu i 36,6% pacjentów w grupie leczenia porównawczego) oraz III u 25,1% pacjentów (u 22,1% pacjentów w grupie izatuksymabu i 28,1% pacjentów w grupie leczenia porównawczego). Ogółem u 19,5% pacjentów (u 15,6% pacjentów w grupie izatuksymabu i 23,5% pacjentów w grupie leczenia porównawczego) występowało wysokie ryzyko nieprawidłowości chromosomalnych w chwili przystąpienia do badania; mutacje del(17p), t(4;14) i t(14;16) wykryto u odpowiednio 12,1% pacjentów (9,1% pacjentów w grupie izatuksymabu i 15,0% pacjentów w grupie leczenia porównawczego), 8,5% pacjentów (7,8% pacjentów w grupie izatuksymabu i 9,2% pacjentów w grupie leczenia porównawczego) i 1,6% pacjentów (0,6% pacjentów w grupie izatuksymabu i 2,6% pacjentów w grupie leczenia porównawczego).

Mediana liczby wcześniej stosowanych linii leczenia wynosiła 3 (zakres: 2-11). Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej inhibitor proteasomów oraz lenalidomid, a u 56,4% pacjentów zastosowano wcześniej przeszczep komórek macierzystych. Większość pacjentów (92,5%) była oporna na leczenie lenalidomidem, 75,9% na leczenie inhibitorem proteasomów i 72,6% zarówno na leczenie immunomodulacyjne, jak i na inhibitor proteasomów, a 59% pacjentów było opornych na leczenie lenalidomidem podczas ostatniej zastosowanej linii leczenia.

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 41 tygodni w grupie leczonej Isa-Pd, wobec 24 tygodni w grupie leczonej Pd.

W badaniu ICARIA-MM pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS). Poprawa PFS odpowiadała zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 40,4% u pacjentów leczonych Isa-Pd.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 10, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS (ang. *overall survival*, OS) przedstawiono na Rycinach 1 i 2.

Tabela 10: Skuteczność stosowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, w porównaniu z pomalidomidem i deksametazonem, w leczeniu szpiczaka mnogiego (analiza grupy zakwalifikowanej do badania [intent-to-treat])

Punkt końcowy	SARCLISA + pomalidomid + deksametazon N =154	Pomalidomid + deksametazon N = 153
Przeżycie bez progresji choroby^{a,b}		
Mediana (miesiące) [95% CI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Współczynnik ryzyka ^c [95% CI]	0,596 [0,436-0,814]	
Wartość p (stratyfikowany test log-rank) ^c	0,0010	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi^d Pacjenci odpowiadający na leczenie (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95% CI] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Iloraz szans w porównaniu z leczeniem porównawczym [dokładny 95% CI]	2,795 [1,715-4,562]	
Wartość p (stratyfikowany test Cochrana-Mantela-Haenszela) ^c	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR) + odpowiedź całkowita (CR) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) n(%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Odpowiedź częściowa (PR) n(%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR lub lepiej n(%) [95% CI] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Iloraz szans w porównaniu z leczeniem porównawczym [dokładny 95% CI]	5,026 [2,514-10,586]	
Wartość p (stratyfikowany test Cochrana-Mantela-Haenszela) ^c	<0,0001	
Czas trwania odpowiedzi^{f,*} Mediana w miesiącach [95% CI] ^g	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]

^a Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (IRC) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG).

^b Dane pacjentów bez progresji choroby lub zgonu przed datą graniczną analizy lub datą rozpoczęcia kolejnego leczenia szpiczaka zostały odcięte w dniu ostatniej ważnej oceny choroby, w ramach której nie wykazano progresji choroby, przeprowadzonej przed rozpoczęciem kolejnego leczenia szpiczaka (o ile zostało zastosowane) lub datą graniczną analizy, jeśli nastąpiła wcześniej.

^c Stratyfikacja według wieku (<75 lat w porównaniu z ≥75 lat) i liczby wcześniejszych linii leczenia (2 lub 2 w porównaniu z >3) według IRT.

^d sCR, CR, VGPR i PR były oceniane przez IRC z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG.

^e Oszacowano metodą Cloppera-Pearsona.

^f Czas trwania odpowiedzi był ustalany w odniesieniu do pacjentów, u których uzyskano odpowiedź $\geq$ PR (93 pacjentów w grupie izatuksymabu i 54 pacjentów w grupie leczenia porównawczego). Długości czasu trwania odpowiedzi oszacowano metodą Kaplana-Meiera.

^g CI dotyczące wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera zostały obliczone z transformacją logarytmiczno-logarytmiczną funkcji przeżycia i metodami Brookmeyera i Crowleya.

*Data graniczna zbierania danych: 11 października 2018 r. Mediana okresu obserwacji = 11,60 miesięcy. HR<1 na korzyść grupy leczonej Isa-Pd.

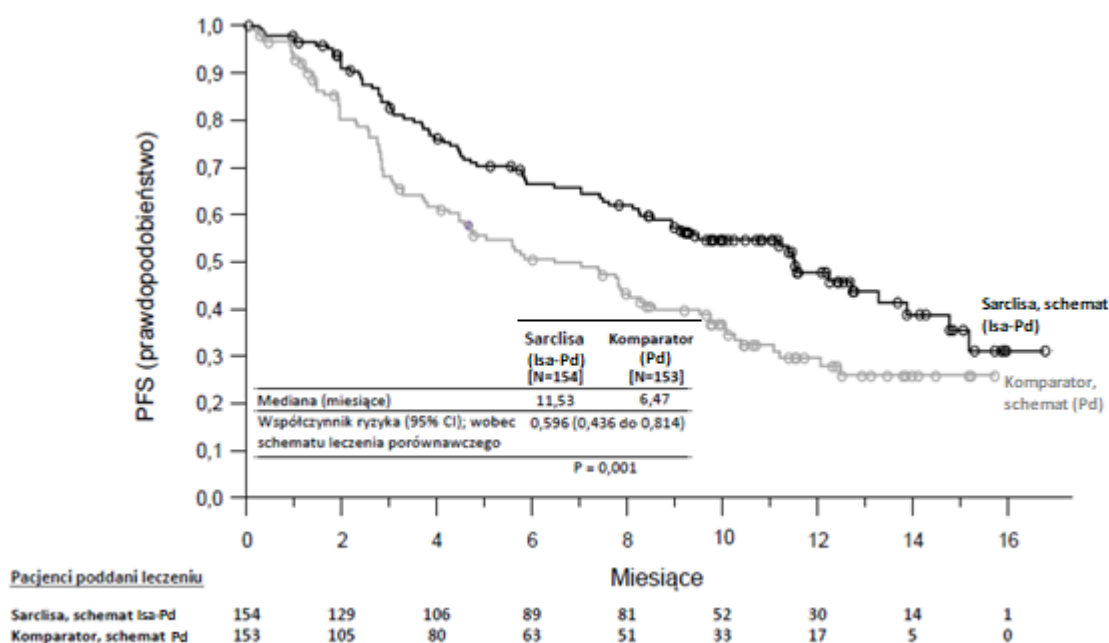
NR: nie osiągnięto

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego (ocena centralnego laboratorium) mediana PFS wynosiła 7,49 (95% CI: od 2,628 do NC) w grupie leczonej Isa-Pd i 3,745 (95% CI: od 2,793 do 7,885) w grupie leczonej Pd (HR=0,655; 95% CI: od 0,334 do 1,283). Poprawę PFS w grupie leczonej Isa-Pd obserwowano również u pacjentów w wieku $\geq$ 75 lat (HR=0,479; 95% CI: od 0,242 do 0,946), ze stopniem III wg ISS w chwili przystąpienia do badania (HR=0,635; 95% CI: od 0,363 do 1,110), z wyjściowym klirensiem kreatyniny <60 ml/min/1,73 m² pow. ciała (HR=0,502; 95% CI: od 0,297 do 0,847), po >3 wcześniej zastosowanych liniach leczenia (HR=0,590; 95% CI: od 0,356 do 0,977), u pacjentów opornych na wcześniejsze linie leczenia lenalidomidem (HR=0,593; 95% CI: od 0,431 do 0,816) lub inhibitorem proteasomów (HR=0,578; 95% CI: od 0,405 do 0,824) i u pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem w ramach ostatniej zastosowanej linii leczenia przed przystąpieniem do badania (HR= 0,601; 95% CI: od 0,436 do 0,828).

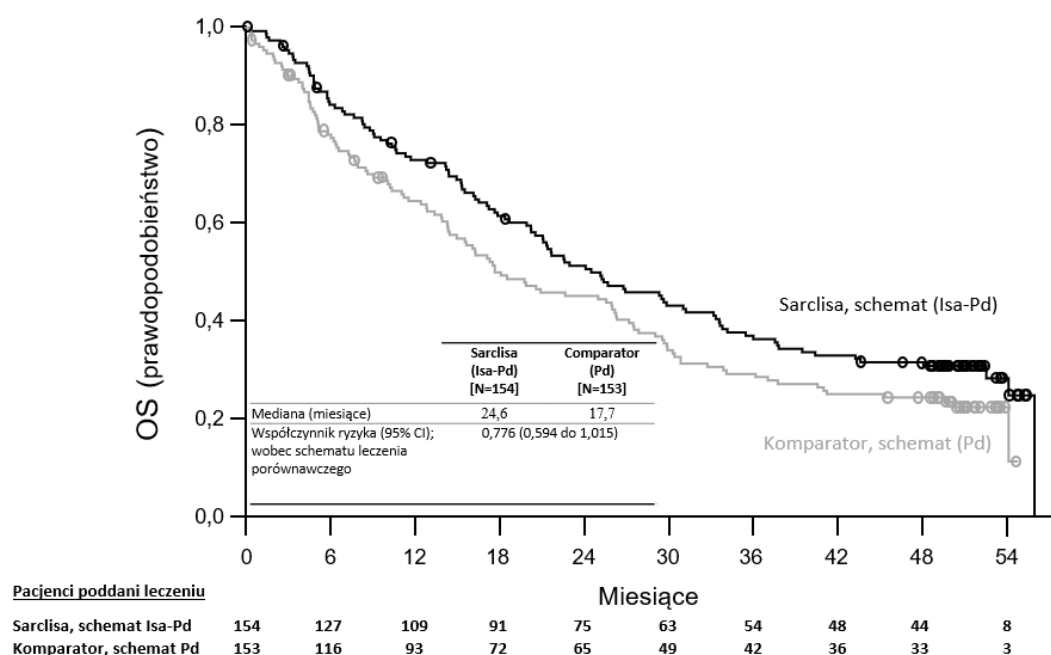
Dostępne są niewystarczające dane do stwierdzenia skuteczności stosowania Isa-Pd u pacjentów leczonych wcześniej daratumumabem (1 pacjent w grupie izatuksymabu i nieobecność tego typu pacjentów w grupie leczenia porównawczego).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi u pacjentów odpowiadających na leczenie wynosiła 35 dni w grupie Isa-Pd, w porównaniu z 58 dniami w grupie Pd. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 52,44 miesiąca, ostateczna mediana całkowitego przeżycia wynosiła 24,57 miesiąca w grupie Isa-Pd i 17,71 miesiąca w grupie Pd (HR=0,776; 95% CI: 0,594 do 1,015).

Rycina 1: Krzywe Kaplana-Meiera PFS – populacja ITT – badanie ICARIA-MM (ocena przez IRC)



Rycina 2: Krzywe Kaplana-Meiera OS – populacja ITT – badanie ICARIA-MM



Data graniczna zbierania danych = 7 lutego 2023 r.

W badaniu ICARIA-MM (EFC14335) stosowano wlew izatuksymabu w objętości zależnej od masy ciała. Metoda infuzji w stałej objętości opisana w punkcie 4.2 została oceniona w części B badania TCD14079, przy czym symulacje farmakokinetyczne potwierdziły istnienie minimalnych różnic pomiędzy farmakokinetyką po wstrzyknięciu objętości zależnej od masy ciała pacjenta i stałej objętości 250 ml (patrz punkt 5.2). W części B badania TCD14079 nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa lub różnic skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z badaniem ICARIA-MM.

Badanie IKEMA (EFC15246)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem oceniano w badaniu IKEMA (EFC15246), wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, dwuramiennym badaniu fazy III obejmującym pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Pacjenci otrzymali wcześniej od jednej do trzech linii leczenia. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą pierwotnie oporną na leczenie, którzy byli wcześniej leczeni karfilzomibem lub którzy byli oporni na wcześniejsze leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD38. Łącznie 302 pacjentów randomizowano w stosunku 3:2 do grupy otrzymującej produkt leczniczy SARCLISA w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (Isa-Kd, 179 pacjentów) lub do grupy otrzymującej karfilzomib i deksametazon (Kd, 123 pacjentów). Leczenie podawano w obu grupach w cyklach 28-dniowych, do chwili wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Produkt leczniczy SARCLISA w dawce 10 mg/kg mc. podawano we wlewie dożylnym co tydzień w pierwszym cyklu, a następnie co dwa tygodnie. Karfilzomib podawano we wlewie dożylnym w dawce 20 mg/m² pc. w dniach 1 i 2; w dawce 56 mg/m² pc. w dniach 8, 9, 15 i 16 w trakcie cyklu 1; i w dawce 56 mg/m² pc. w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 w trakcie kolejnych 28-dniowych cykli. Deksametazon w dawce 20 mg (dożylnie w dniach podawania izatuksymabu i (lub) wlewów karfilzomibu oraz doustnie w pozostałe dni) podawano w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 w trakcie każdego 28-dniowego cyklu.

Ogółem charakterystyka demograficzna i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach terapeutycznych, z pewnymi niewielkimi różnicami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata (zakres 33-90 lat), 8,9% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. Ocena PS wg skali sprawności ECOG wynosiła 0 u 53,1% pacjentów w grupie Isa-Kd i 59,3% pacjentów w grupie Kd, 1 u 40,8% pacjentów w grupie Isa-Kd i 36,6% pacjentów w grupie Kd, 2 u 5,6% pacjentów w grupie Isa-Kd i 4,1% pacjentów w grupie Kd oraz 3 u 0,6% pacjentów w grupie Isa-Kd i 0% pacjentów w grupie Kd. Odsetek pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) wyniósł 24,0% w grupie Isa-Kd, w porównaniu do 14,6% w grupie Kd. Stopień zaawansowania klinicznego według ISS w chwili włączenia do badania wynosił I u 53,0% pacjentów, II u 31,1% pacjentów oraz III u 15,2% pacjentów. Stopień zaawansowania klinicznego według Zmodyfikowanego Międzynarodowego Systemu Oceny Zaawansowania Klinicznego (ang. *Revised International Staging System*, R-ISS) w chwili włączenia do badania wynosił I u 25,8% pacjentów, II u 59,6% pacjentów oraz III u 7,9% pacjentów. Ogółem u 24,2% pacjentów występowało wysokie ryzyko nieprawidłowości chromosomalnych w chwili przystąpienia do badania; mutacje del(17p), t(4;14) i t(14;16) wykryto u odpowiednio 11,3%, 13,9% i 2,0% pacjentów. Ponadto, mutację gain(1q21) wykryto u 42,1% pacjentów.

Mediana liczby wcześniej stosowanych linii leczenia wynosiła 2 (zakres: 1-4), a 44% pacjentów otrzymało wcześniej 1 linię leczenia. W sumie 89,7% pacjentów otrzymało wcześniej inhibitory proteasomów, 78,1% otrzymywało wcześniej immunomodulatory (w tym 43,4% otrzymało wcześniej lenalidomid), a 61,3% otrzymało wcześniej przeszczep komórek macierzystych. W sumie 33,1% pacjentów było opornych na wcześniej podawane inhibitory proteasomów, 45,0% było opornych na wcześniej podawane immunomodulatory (w tym 32,8% opornych na lenalidomid), a 20,5% było opornych zarówno na inhibitor proteasomów, jak i na immunomodulator.

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 80 tygodni w grupie leczonej Isa-Kd, wobec 61,4 tygodni w grupie leczonej Kd.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania IKEMA był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS). Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 20,73 miesiąca, w analizie pierwotnej PFS wykazano statystycznie istotną poprawę PFS odpowiadającą zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 46,9% u pacjentów leczonych Isa-Kd w porównaniu do pacjentów leczonych Kd.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 11, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS przedstawiono na Rycinach 3 i 4.

Tabela 11: Skuteczność produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem, w porównaniu z karfilzomibem i deksametazonem, w leczeniu szpiczaka mnogiego (analiza grupy zakwalifikowanej do badania [intent-to-treat])

Punkt końcowy	SARCLISA + karfilzomib + deksametazon N=179	Karfilzomib + deksametazon N=123
Przeżycie bez progresji choroby^a Mediana (miesiące) [95% CI] Współczynnik ryzyka ^b [99% CI] Wartość p (stratyfikowany test log-rank) ^b	NR [NR -NR]	19,15 [15,77-NR] 0,531 [0,318-0,889] 0,0013
Ogólny wskaźnik odpowiedzi^c Pacjenci odpowiadający na leczenie (sCR+CR+VGPR+PR) [95% CI] ^d Wartość p (stratyfikowany test Cochrana-Mantela-Haenszela) ^b Odpowiedź całkowita (CR) Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) Odpowiedź częściowa (PR)	86,6% [0,8071-0,9122] 0,3859 39,7% 33,0% 14,0%	82,9% [0,7509-0,8911] 27,6% 28,5% 26,8%
VGPR lub lepiej (sCR+CR+VGPR) [95% CI] ^d Wartość p (stratyfikowany test Cochrana-Mantela-Haenszela) ^{b e} CR^f [95% CI] ^d	72,6% [0,6547-0,7901] 0,0021 39,7% [0,3244-0,4723]	56,1% [0,4687 -0,6503] 27,6% [0,1996 - 0,3643]
Brak obecności minimalnej choroby resztkowej (MRD)^g [95% CI] ^d Wartość p (stratyfikowany test Cochrana-Mantela-Haenszela) ^{b e}	29,6% [0,2303-0,3688] 0,0008	13,0% [0,0762-0,2026]
Czas trwania odpowiedzi^h *(PR lub lepiej) Mediana w miesiącach [95% CI] ⁱ Współczynnik ryzyka ^b [95% CI]	NR [NR-NR] 0,425 [0,269-0,672]	NR [14,752-NR]

^a Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (IRC) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG).

^b Stratyfikacja na podstawie liczby wcześniej stosowanych linii leczenia (1 w porównaniu z >1) i R-ISS (I lub II w porównaniu z III, w porównaniu z niesklasyfikowanymi) zgodnie z IRT.

^c sCR, CR, VGPR i PR były oceniane przez IRC z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG.

^d Oszacowano metodą Cloppera-Pearsona.

^e Nominalna wartość p.

^f CR będzie określona w ostatecznej analizie.

^g Na podstawie poziomu czułości 10^{-5} w badaniu NGS (ang. Next-Generation Sequencing) w populacji ITT.

^h Na podstawie pacjentów odpowiadających w populacji ITT. Estymacja Kaplana-Meiera dotycząca czasu trwania odpowiedzi.

ⁱ CI dotyczące wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera zostały obliczone z transformacją logarytmiczno-logarytmiczną funkcji przeżycia i metodami Brookmeyera i Crowleya.

*Data graniczna zbierania danych: 7 lutego 2020 r. Mediana czasu obserwacji = 20,73 miesięcy. HR<1 na korzyść grupy leczonej Isa-Kd.

NR: nie osiągnięto, ang. not reached.

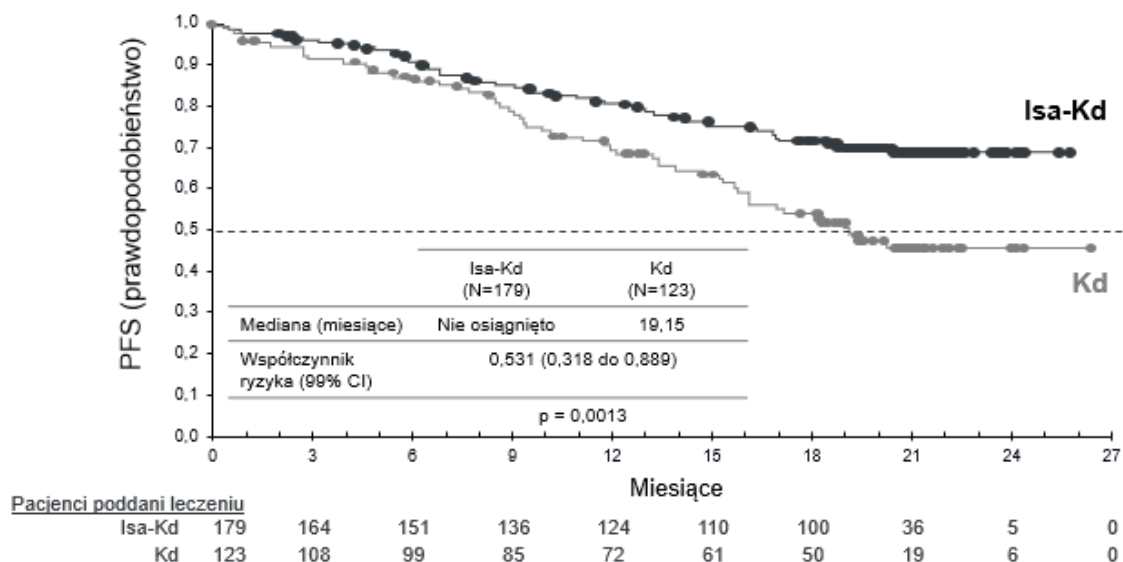
Poprawę PFS w grupie otrzymującej Isa-Kd obserwowano u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (ocena centralnego laboratorium, HR=0,724; 95% CI: 0,361 do 1,451), nieprawidłowościami chromosomalnymi, z mutacją gain (1q21), (HR=0,569; 95% CI: 0,330 do 0,981), w wieku ≥ 65 lat (HR=0,429; 95% CI: 0,248 do 0,742), z wyjściowym eGFR liczonym według wzoru modyfikacji diety w chorobach nerek (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (HR=0,273; 95% CI: 0,113 do 0,660), z >1 wcześniej stosowaną linią leczenia (HR=0,479; 95% CI: 0,294 do 0,778), z ISS stopnia III na początku badania (HR=0,650; 95% CI: 0,295 do 1,434) i u pacjentów opornych na wcześniejsze linie leczenia lenalidomidem (HR=0,598; 95% CI: 0,339 do 1,055).

W analizie wrażliwości bez wykluczania dalszego leczenia szpiczaka, mediana PFS nie została osiągnięta (NR) w grupie Isa-Kd, w porównaniu z 19,0 miesięcy (95% CI: 15,38 do NR) w grupie Kd (HR = 0,572; 99% CI: 0,354 do 0,925, p=0,0025).

Dostępne są niewystarczające dane do stwierdzenia skuteczności stosowania Isa-Kd u pacjentów leczonych wcześniej daratumumabem (1 pacjent w grupie izatuksymabu i nieobecność tego typu pacjentów w grupie leczenia porównawczego).

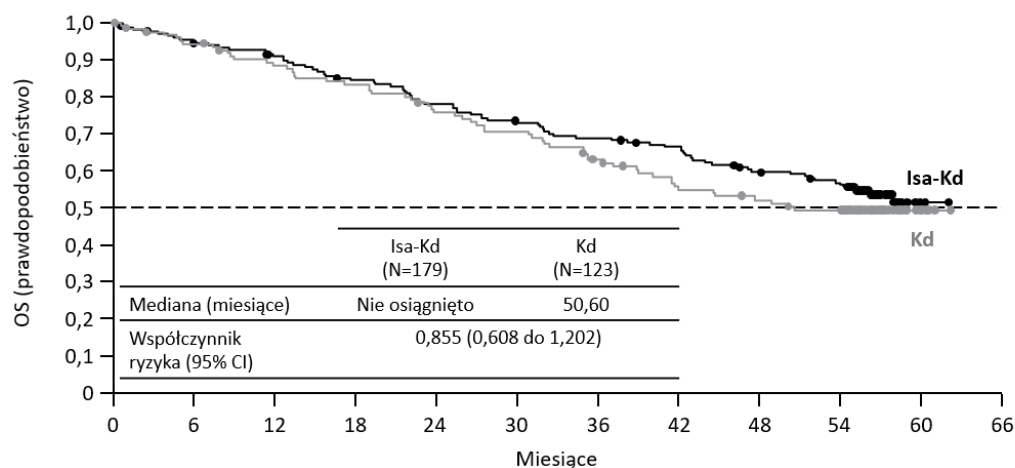
Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi wynosiła 1,08 miesiąca w grupie leczonej Isa-Kd i 1,12 miesiąca w grupie leczonej Kd. Mediana czasu do kolejnego leczenia szpiczaka wynosiła 43,99 miesiąca w grupie leczonej Isa-Kd i 25,00 miesięcy w grupie leczonej Kd (HR=0,583; 95% CI: 0,429 do 0,792).

Rycina 3 - Krzywe Kaplana-Meiera PFS – populacja ITT – badanie IKEMA (ocena przez IRC)



Data graniczna zbierania danych = 7 lutego 2020 r.

Rycina 4 - Krzywe Kaplana-Meiera OS – populacja ITT – badanie IKEMA



Pacjenci poddani leczeniu

Isa-Kd	179	166	157	145	134	124	117	111	97	90	6	0
Kd	123	114	106	100	89	83	72	61	56	52	6	0

Data graniczna zbierania danych = 7 lutego 2023 r.

Wśród pacjentów z wartością wyjściową eGFR (MDRD) <50 ml/min/1,73 m², całkowitą odpowiedź nerek (≥ 60 ml/min/1,73 m² w ≥ 1 analizie po rozpoczęciu badania) obserwowano u 52,0% (13/25) pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i 30,8% (4/13) w grupie leczonej Kd. Utrzymująca się całkowita odpowiedź nerek (≥ 60 dni) wystąpiła u 32,0% (8/25) pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i 7,7% (1/13) w grupie leczonej Kd. U 4 pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i 3 pacjentów w grupie leczonej Kd, z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek na początku badania (eGFR (MDRD) >15 do <30 ml/min/1,73 m²), minimalną odpowiedź nerek (≥ 30 do <60 ml/min/1,73 m² w ≥ 1 analizie po rozpoczęciu badania) obserwowano u 100% pacjentów w grupie leczonej Isa-Kd i u 33,3% pacjentów w grupie leczonej Kd.

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 43,96 miesiąca, końcowa analiza PFS wykazała medianę PFS wynoszącą 35,65 miesiąca w grupie Isa-Kd w porównaniu z 19,5 miesiąca w grupie Kd, ze współczynnikiem ryzyka 0,576 (95,4% CI: od 0,418 do 0,792). Ostateczna odpowiedź całkowita, oceniona za pomocą zwalidowanego testu IFE swoistego dla izatuksymabu (Sebia Hydrashift) (patrz punkt 4.5), wynosiła 44,1% w grupie Isa-Kd w porównaniu z 28,5% w grupie Kd, z ilorazem szans 2,094 (95% CI: od 1,259 do 3,482, opisowa p = 0,0021). U 26,3% pacjentów w grupie Isa-Kd uzyskano zarówno negatywny wynik MRD, jak i CR w porównaniu z 12,2% pacjentów w grupie Kd, z ilorazem szans 2,571 (95% CI: od 1,354 do 4,882, opisowa p = 0,0015).

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 56,61 miesiąca, nie osiągnięto mediany całkowitego przeżycia w grupie Isa-Kd (95% CI: 52,172 do NR), a w grupie Kd wynosiła 50,60 miesiąca (95% CI: 38,932 do NR) (HR=0,855; 95% CI: 0,608 do 1,202).

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi

Badanie IMROZ (EFC12522)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem oceniano w badaniu IMROZ (EFC12522), wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, dwuramiennym badaniu fazy III obejmującym pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim (NDMM), którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia komórek macierzystych.

Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów w wieku powyżej 80 lat, a także pacjentów z chorobami współistniejącymi, które na podstawie oceny medycznej badacza nie pozwalają na przeprowadzenie przeszczepienia u pacjentów z NDMM (np. choroba płuc lub choroba wieńcowa).

Łącznie 446 pacjentów randomizowano w stosunku 3:2 do grupy otrzymującej produkt leczniczy SARCLISA w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (Isa-VRd, 265 pacjentów) lub do grupy otrzymującej bortezomibem, lenalidomidem i deksametazon (VRd, 181 pacjentów), podawanych w obu grupach w trakcie 4 cykli trwających 42 dni w okresie indukcji. Po zakończeniu cyklu 4., pacjenci rozpoczęli okres leczenia ciągłego zaczynając od cyklu 5., 28-dniowych cykli podawanych do chwili wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Podczas okresu leczenia ciągłego, pacjenci w grupie Isa-VRd, otrzymywali produkt leczniczy SARCLISA w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Isa-Rd), a pacjenci w grupie VRd otrzymywali lenalidomid i deksametazon (Rd).

Podczas okresu indukcji (cykl od 1. do 4., w cyklach 42-dniowych), produkt leczniczy SARCLISA w dawce 10 mg/kg mc. podawano we wlewie dożylnym w dniach 1., 8., 15., 22. i 29. w trakcie cyklu 1 oraz w dniach 1., 15. i 29. od 2. do 4 cyklu. Bortezomib w dawce 1,3 mg/m² podawano podskórnie w dniach 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. w trakcie każdego cyklu. Lenalidomid w dawce 25 mg/dzień podawano doustnie od dnia 1. do 14. oraz od dnia 22. do 35. w trakcie każdego cyklu. Deksametazon w dawce 20 mg/dzień (dożylnie w dniach podawania izatuksymabu oraz doustnie w pozostałe dni) podawano w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12., 15., 22., 23., 25., 26., 29., 30., 32. i 33. w trakcie każdego cyklu oraz w dniach 1., 4., 8., 11., 15., 22., 25., 29. i 32. w trakcie każdego cyklu u pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Podczas okresu leczenia ciągłego (od cyklu 5., w cyklach 28-dniowych), produkt leczniczy SARCLISA w dawce 10 mg/kg podawano we wlewie dożylnym w dniach 1. i 15. od cyklu 5. do 17. oraz w dniu 1. od cyklu 18. Lenalidomid w dawce 25 mg/dzień podawano doustnie w dniach od 1. do 21. w trakcie każdego cyklu. Deksametazon w dawce 20 mg/dzień (dożylnie w dniach podawania izatuksymabu oraz doustnie w pozostałe dni) podawano w dniach 1., 8., 15. i 22. w trakcie każdego cyklu.

Ogółem charakterystyka demograficzna i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach terapeutycznych, z pewnymi niewielkimi różnicami. Mediana wieku pacjentów wynosiła 72 lata (zakres 60-80 lat), 26% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. Ocena PS wg skali sprawności ECOG wynosiła 0 u 46,4% pacjentów w grupie Isa-VRd i 43,6% pacjentów w grupie VRd, 1 u 42,3% pacjentów w grupie Isa-VRd i 45,9% pacjentów w grupie VRd i 2 u 10,9% pacjentów w grupie Isa-VRd i 10,5% pacjentów w grupie VRd oraz 3 u 0,4% pacjentów w grupie Isa-VRd i 0% pacjentów w grupie VRd. Odsetek pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) wyniósł 24,9% w grupie Isa-VRd, w porównaniu do 34,3% w grupie VRd. Stopień zaawansowania klinicznego według Zmodyfikowanego Międzynarodowego Systemu Oceny Zaawansowania Klinicznego (R-ISS) w chwili włączenia do badania wynosił I u 24,9% pacjentów, II u 61,5% pacjentów oraz III u 10,2% pacjentów. Ogółem u 15,1% pacjentów występowało wysokie ryzyko nieprawidłowości chromosomalnych w chwili przystąpienia do badania; mutacje del(17p), t(4;14) i t(14;16) wykryto u odpowiednio 5,7%, 7,9% i 1,9% pacjentów. Ponadto, mutację 1q21+ wykryto u 35,8% pacjentów.

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 53,2 miesiące w grupie leczonej Isa-VRd, wobec 31,3 miesiące w grupie leczonej VRd.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania IMROZ był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS). Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 59,73 miesiąca, w analizie pierwotnej PFS wykazano statystycznie istotną poprawę PFS odpowiadającą zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 40,4% u pacjentów leczonych Isa-VRd w porównaniu do pacjentów leczonych VRd.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 12, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na Rycinie 5.

Tabela 12*: Skuteczność produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem, w porównaniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem, w leczeniu szpiczaka mnogiego (analiza grupy zakwalifikowanej do badania [intent-to-treat])

Punkt końcowy	SARCLISA + bortezomib + lenalidomid + deksametazon N=265	Bortezomib + lenalidomid + deksametazon N=181
Przeżycie bez progresji choroby^a Mediana (miesiące) [95% CI] Współczynnik ryzyka ^b [98,5% CI] Wartość p (stratyfikowany test log-rank) ^b	NR [NR -NR] 0,596 [0,406-0,876] 0,0009	54,34 [45,21-NR]
CR lub lepiej (sCR oraz CR) [95% CI] ^c Wartość p (stratyfikowany test log-rank) ^b	74,7% [0,6904-0,7984] 0,0160	64,1% [0,5664 -0,7107]
Brak obecności minimalnej choroby resztkowej^d i CR [95% CI] ^c Wartość p (stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszela) ^b	55,5% [0,4927-0,6155] 0,0026	40,9% [0,3365-0,4842]
Ogólny wskaźnik odpowiedzi^e Pacjenci odpowiadający na leczenie (sCR+CR+VGPR+PR) [95% CI] ^c	91,3% [0,8726-0,9442]	92,3% [0,8736-0,9571]
Ścisła odpowiedź całkowita (sCR)	10,9%	5,5%
Odpowiedź całkowita (CR)	63,8%	58,6%
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	14,3%	18,8%
Odpowiedź częściowa (PR)	2,3%	9,4%

^a Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (IRC) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG).

^b Stratyfikacja na podstawie wieku (<70 lat w porównaniu z ≥70 lat) i stopnia R-ISS (I lub II w porównaniu z III lub z niesklasyfikowanymi) zgodnie z IRT.

^c Oszacowano metodą Cloppera-Pearsona.

^d Na podstawie poziomu czułości 10⁻⁵ w badaniu NGS w populacji ITT.

^e sCR, CR, VGPR i PR były oceniane przez IRC z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG. Wyniki należy interpretować opisowo.

*Data graniczna zbierania danych: 26 września 2023 r. Mediana czasu obserwacji = 59,73 miesiąca.

NR: nie osiągnięto, ang. not reached.

Poprawę PFS w grupie otrzymującej Isa-VRd potwierdzano analizami wrażliwości i obserwowano ją u większości podgrup pacjentów, w tym u pacjentów z nieprawidłowością chromosomalną mutacją 1q21+ (HR=0,407; 95% CI: 0,253 do 0,653), w wieku ≥70 lat (HR=0,671; 95% CI: 0,463 do 0,972), z wyjściowym eGFR liczonym według wzoru modyfikacji diety w chorobach nerek (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (HR=0,63; 95% CI: 0,371 do 1,068), z >1 wcześniej stosowaną linią leczenia

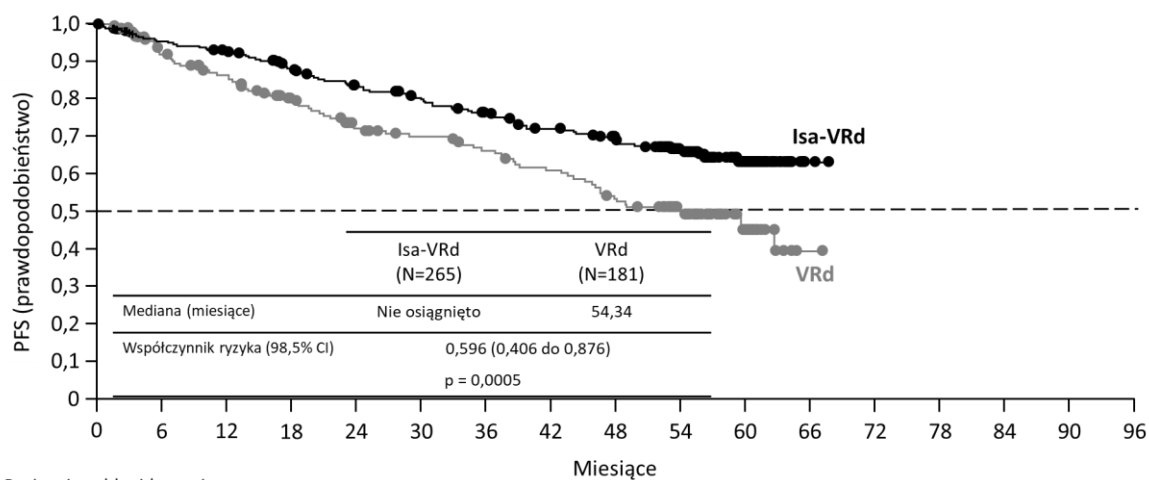
(HR=0,479; 95% CI: 0,294 do 0,778), z oceną PS >1 wg skali sprawności ECOG (HR=0,606; 95% CI: 0,246 do 1,493).

Negatywny wynik MRD w badaniu NGS (na podstawie poziomu czułości 10^{-5}) osiągnięto u 58,1% pacjentów w grupie Isa-VRd z medianą czasu do wystąpienia pierwszego negatywnego wyniku MRD w badaniu NGS wynoszącą 196,5 dnia (zakres: 87-1834). U pacjentów w grupie VRd negatywny wynik MRD w badaniu NGS (na podstawie poziomu czułości 10^{-5}) osiągnięto u 43,6% pacjentów z medianą czasu do wystąpienia pierwszego negatywnego wyniku MRD w badaniu NGS wynoszącą 197,0 dnia (zakres: 107-1512).

Odsetek negatywnych wyników MRD w badaniu NGS utrzymywał się przez co najmniej 12 miesięcy i wystąpił u 46,8% pacjentów w grupie Isa-VRd oraz u 24,3% pacjentów w grupie VRd.

Mediana czasu do progresji nie została osiągnięta u pacjentów w grupie Isa-VRd i wynosiła 59,70 miesiąca (95% CI: 48,164 do NR) w grupie VRd (HR=0,414; 95% CI: 0,286 do 0,598). Mediana czasu odpowiedzi nie została osiągnięta u pacjentów w grupie Isa-VRd i wynosiła 58,25 miesiąca (95% CI: 44,583 do NR) w grupie VRd. Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi wynosiła 1,51 miesiąca w grupie Isa-VRd oraz 1,48 miesiąca w grupie VRd. W grupie Isa-VRd, 52,1% pacjentów przerwało leczenie w trakcie badania, a 14,3% pacjentów przerwało leczenie z powodu progresji choroby. W grupie VRd, 75,7% pacjentów przerwało leczenie w trakcie badania, a 37% pacjentów przerwało leczenie z powodu progresji choroby. Mediana czasu do kolejnego leczenia szpiczaka nie została osiągnięta w grupie Isa-VRd, a w grupie VRd wynosiła 63,57 miesiąca (H=0,376; 95% CI: 0,265 do 0,534). W żadnej grupie terapeutycznej nie osiągnięto mediany przeżywalności ogólnej. Na podstawie analizy opisowej danych dotyczących przeżywalności ogólnej stwierdzono, że 26% pacjentów w grupie Isa-VRd i 32,6% pacjentów w grupie VRd zmarło (HR=0,776; 99,97% CI: 0,407 do 1,48).

Rycina 5 - Krzywe Kaplana-Meiera PFS – populacja ITT – badanie IMROZ (ocena przez IRC)



Pacjenci poddani leczeniu															
Isa-VRd	265	243	234	217	201	190	177	164	153	104	43	2	0	0	0
VRd	181	155	141	121	104	96	89	81	70	51	20	2	0	0	0

Data graniczna zbierania danych = 26 września 2023 r.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego SARCLISA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych tkanki krwiotwórczej i limfoidalnej. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Jednoramienne badanie fazy 2 z udziałem 67 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przeprowadzono w 3 oddzielnych kohortach chorobowych. Skuteczność oceniano u pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną typu T (T-ALL, 11 pacjentów), ostrą białaczką limfoblastyczną typu B (B-ALL, 25 pacjentów) i ostrą białaczką szpikową (AML, 23 pacjentów). W przypadku pacjentów z T-ALL i B-ALL leczenie składało się z jednego cyklu indukcyjnego i jednego cyklu konsolidacyjnego. W przypadku pacjentów z AML leczenie składało się z maksymalnie dwóch cykli indukcyjnych. Mediana wieku wynosiła 8 lat (zakres od 17 miesięcy do

17 lat). Pacjentów leczono produktem leczniczym SARCLISA w skojarzeniu ze standardowymi chemioterapiami (np. antymetabolitami, antracyklinami i środkami alkilującymi). W analizie pośredniej odsetek całkowitych odpowiedzi (pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności, zdefiniowany jako całkowita odpowiedź, CR, lub całkowita odpowiedź z niepełną regeneracją obwodową, CRi) nie osiągnął wstępnie określonego progu statystycznego w 3 kohortach u 52,0% pacjentów z B-ALL, 45,5% pacjentów z T-ALL i 60,9% pacjentów z AML osiągających całkowitą odpowiedź (CR+CRi). Badanie przerwano po wstępnie określonej analizie okresowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę izatuksymabu oceniano u 476 pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem podawanym we wlewie dożylnym w monoterapii lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, w dawkach od 1 do 20 mg/kg mc. podawanych raz na tydzień; co 2 tygodnie; co 2 tygodnie przez 8 tygodni, a następnie co 4 tygodnie; bądź też co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie.

Izatuksymab wykazuje nieliniową farmakokinetykę z dystrybucją zależną od cząsteczek docelowych, z powodu wiązania się leku z receptorem CD38.

Ekspozycja na izatuksymab (pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu, ang. *area under the curve*, AUC) ulega zwiększeniu w sposób więcej niż proporcjonalny do dawki w przypadku zwiększenia dawki z 1 do 20 mg/kg mc. w ramach schematu podawania co 2 tygodnie, zaś nie obserwuje się odchylenia od proporcjonalności do dawki w przypadku zwiększenia dawki z 5 do 20 mg/kg mc. w ramach schematu podawania leku co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie. Wynika to z wysokiego udziału nieliniowego klirensu zależnego od cząsteczek docelowych w klirensie całkowitym w przypadku dawek poniżej 5 mg/kg mc., który staje się pomijalny w przypadku większych dawek. Po podawaniu izatuksymabu w dawce 10 mg/kg mc. co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie mediana czasu do osiągnięcia stanu stacjonarnego wynosiła 18 tygodni, z 3,1-krotną akumulacją. W badaniu klinicznym ICARIA-MM, przeprowadzonym u pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, średnie (CV%) przewidywane maksymalne stężenie w osoczu C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 351 µg/ml (36,0%) i 72600 µg·h/ml (51,7%). Pomimo zmiany z metody podawania wlewu izatuksymabu w zależności od masy ciała na metodę podawania wlewu o stałej objętości, która spowodowała zmiany t_{max} , zmiana metody miała ograniczony wpływ na ekspozycję farmakokinetyczną, przy porównywalnej wartości symulowanego C_{max} w stanie stacjonarnym (283 µg/ml w porównaniu z 284 µg/ml) i C_{min} po 4 tygodniach (119 µg/ml w porównaniu z 119 µg/ml) dla pacjentów o średniej masie ciała (76 kg). C_{max} i C_{min} dla pacjentów z innych grup masy ciała były również porównywalne. W badaniu klinicznym IKEMA, przeprowadzonym u pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem, średnie (CV%) przewidywane maksymalne stężenie w osoczu C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 637 µg/ml (30,9%) i 152000 µg·h/ml (37,8%). W badaniu klinicznym IMROZ przeprowadzonym u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem, średnie (CV%) przewidywane maksymalne stężenie w osoczu C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 494 µg/ml (25,5%) i 119,000 µg·h/ml (31,8%). Parametry ekspozycji były zgodne w badaniach IMROZ i TCD13983.

W badaniu IMROZ u pacjentów z NDMM, u których stwierdzono dodatni wynik oznaczenia ADA, obserwowano tendencję do niższej ekspozycji, w której średnia geometryczna (osób z dodatnim wynikiem ADA w porównaniu do osób z ujemnym wynikiem ADA) wynosiła odpowiednio 0,82 i 0,70 dla skumulowanej wartości AUC w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia (AUC_{4tyg}) i C_{min} po 4 tygodniach (CT_{4tyg}). Jednakże, ponieważ kintetyka ADA była przemijająca i występowała głównie na początku leczenia izatuksymabem (tj. w trakcie pierwszego miesiąca leczenia izatuksymabem) to u pacjentów ADA-dodatnich i ADA-ujemnych średni liniowy CL w stanie stacjonarnym pozostał na porównywalnym poziomie.

Równoczesne podawanie izatuksymabu z pomalidomidem lub izatuksymab z karfilzomibem lub izatuksymabu z bortezomibem i lenalidomidem nie miało wpływu na farmakokinetykę tych leków.

Dystrybucja

Oszacowana całkowita objętość dystrybucji izatuksymabu wynosi 8,75 l.

Metabolizm

Ponieważ izatuksymab jest dużym białkiem, powinien być metabolizowany w wyniku nieulegających wysyceniu procesów katabolizmu proteolitycznego.

Eliminacja

Izatuksymab jest eliminowany w dwóch równoległych szlakach, tj. w nieliniowym szlaku zależnym od cząsteczek docelowych dominującym w przypadku jego małych stężeń oraz w nieswoistym szlaku liniowym dominującym w przypadku większych stężeń. W zakresie stężeń terapeutycznych w osoczu dominuje szlak liniowy i stężenie leku zmniejsza się z czasem o 50% do wartości w stanie stacjonarnym wynoszącej 9,55 ml/h (0,229 l/dobę). W rezultacie końcowy okres półtrwania leku wynosi 28 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek

Analiza farmakokinetyczna populacji obejmująca 476 pacjentów w wieku od 36 do 85 lat wykazała ekspozycję na izatuksymab u pacjentów w wieku <75 lat (n=406) porównywalną do obserwowanej u pacjentów w wieku ≥75 lat (n=70).

Płeć

Analiza farmakokinetyczna populacji obejmująca 207 pacjentek (43,5%) i 269 pacjentów (56,5%) nie wykazała istotnego klinicznie wpływu płci na farmakokinetykę izatuksymabu.

Rasa

Analiza farmakokinetyczna populacji obejmująca 377 pacjentów rasy białej (79%), 25 pacjentów rasy żółtej (5%), 18 pacjentów rasy czarnej (4%) i 33 pacjentów innych ras (7%) nie wykazała istotnego klinicznie wpływu rasy na farmakokinetykę izatuksymabu.

Masa ciała

Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji z wykorzystaniem danych od 476 pacjentów, klirens izatuksymabu zwiększył się wraz ze zwiększaniem się masy ciała, co potwierdza słuszność dawkowania opartego o masę ciała pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań nad stosowaniem izatuksymabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Spośród 476 pacjentów objętych analizami farmakokinetycznymi populacji, u 65 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby [stężenie bilirubiny całkowitej od >1 do 1,5 razy górna granica normy (GGN) lub aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) > GGN] i u 1 pacjenta występowały umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >1,5 do 3 razy GGN i dowolna wartość aktywności AST). Łagodne zaburzenia czynności wątroby nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę izatuksymabu. Wpływ umiarkowanych (stężenie bilirubiny całkowitej >1,5 do 3 razy GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) i ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >3 razy GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) na farmakokinetykę izatuksymabu nie jest znany. Jednak ponieważ izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym, nie powinien być usuwany z organizmu

drogą metabolizmu zależnego od enzymów wątrobowych, w związku z czym zmienność czynności wątroby nie powinna wpływać na jego eliminację (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań nad stosowaniem izatuksymabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizach farmakokinetycznych populacji obejmujących 476 pacjentów uwzględniono 192 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pow. ciała} \leq \text{e-GFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pow. ciała}$), 163 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pow. ciała} \leq \text{e-GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pow. ciała}$) i 12 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{e-GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pow. ciała}$). Analizy nie wskazywały na istotny klinicznie wpływ zaburzeń czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego na farmakokinetykę izatuksymabu w porównaniu z prawidłową czynnością nerek.

Analiza farmakokinetyczna populacji obejmującej 22 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (*ang. ESRD – End-Stage Renal Disease*) uwzględniając pacjentów dializowanych ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nie wykazała klinicznie istotnego wpływu ESRD na farmakokinetykę izatuksymabu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

W populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 17 miesięcy do 17 lat), po pierwszym podaniu izatuksymabu, w 3 kohortach, średnie $C_{\max}$ wynosiło od 322 do 433 $\mu\text{g/ml}$, średnie $\text{AUC}_{1\text{tydzień}}$ wynosiło od 28592 do 31703 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, a po wielokrotnym podawaniu izatuksymabu przez 3 tygodnie skumulowana średnia AUC wynosiła od 130862 do 148397 $\mu\text{g}\cdot\text{h} / \text{ml}$. Dane farmakokinetyczne zgłaszane u dzieci i młodzieży z AML i ALL odpowiadały danym uzyskanym u dorosłych z ALL i MM otrzymujących tę samą dawkę izatuksymabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, chociaż wybrany gatunek nie jest reaktywny farmakologicznie, w związku z czym nie jest znana istotność tych wyników dla człowieka. Nie przeprowadzono badań genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Histrydyny chlorowodorek jednowodny
Histrydyna
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu do infuzji produktu leczniczego SARCLISA w trakcie stosowania, w czasie 48 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, a następnie 8 godzin (co obejmuje czas podawania wlewu) w temperaturze pokojowej (15°C - 25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Nie jest konieczna ochrona przed światłem w trakcie przechowywania w worku infuzyjnym.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Koncentrat 5 ml zawierający 100 mg izatuksymabu w 6 ml fiolce z bezbarwnego szkła typu I zamkniętej korkiem bromobutylovym powlekanym ETFE (kopolimerem etylenu i tetrafluoroetyleny). Fiolki są zabezpieczone aluminiowym kapslem z szarą nakładką typu flip-off. Objętość napełniania ustalono w taki sposób, aby zapewnić możliwość pobrania 5 ml (tj. wynosi ona 5,4 ml). Opakowanie zawiera jedną lub trzy fiolki.

Koncentrat 25 ml zawierający 500 mg izatuksymabu w 30 ml fiolce z bezbarwnego szkła typu I zamkniętej korkiem bromobutylovym powlekanym ETFE (kopolimerem etylenu i tetrafluoroetyleny). Fiolki są zabezpieczone aluminiowym kapslem z niebieską nakładką typu flip-off. Objętość napełniania ustalono w taki sposób, aby zapewnić możliwość pobrania 25 ml (tj. wynosi ona 26 ml). Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie do podania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji musi się odbywać w warunkach aseptycznych.

- Dawkę (w mg) koncentratu produktu leczniczego SARCLISA należy obliczyć w zależności od masy ciała pacjenta (zmierzonej przed każdym cyklem, aby odpowiednio skorygować podawaną dawkę, patrz punkt 4.2). W celu uzyskania dawki wymaganej u pacjenta może być konieczne użycie więcej niż jednej fiolki.
- Fiolki koncentratu produktu leczniczego SARCLISA należy sprawdzić wzrokowo przed rozcieńczeniem w celu wykrycia obecności cząstek stałych lub zmian barwy roztworu.
- Nie wstrząsać fiolkami.
- Należy usunąć objętość równą wymaganej objętości koncentratu produktu leczniczego SARCLISA z worka zawierającego 250 ml środka rozcieńczającego - roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworu glukozy 5%.
- Należy pobrać odpowiednią objętość koncentratu produktu leczniczego SARCLISA z fiolki i rozcieńczyć ją w 250 ml worku infuzyjnym z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy 5%.

- Worek infuzyjny musi być wykonany z poliolefin (PO), polietylenu (PE), polipropylenu (PP), polichlorku winylu (PVC) z di-(2-etyloheksylo)-ftalanem (DEHP) lub octanu etylowo-winylowego (EVA).
- Delikatnie zmieszać rozcieńczony roztwór poprzez odwrócenie worka. Nie wstrząsać.

Podawanie

- Roztwór do infuzji musi zostać podany we wlewie dożylnym z użyciem zestawu do infuzji dożylnych [z PE, PVC z lub bez DEHP, polibutadienu (PBD) lub poliuretanu (PU)] z wbudowanym filtrem o średnicy porów wynoszącej 0,22 mikrona [z polieterosulfonu (PES), polisulfonu lub nylonu].
- Roztwór do infuzji należy podawać przez okres, którego długość zależy od szybkości wlewu (patrz punkt 4.2).
- Nie jest konieczna ochrona przed światłem przygotowanego worka infuzyjnego w standardowym otoczeniu oświetlonym sztucznym światłem.
- Roztworu produktu leczniczego SARCLISA nie należy podawać przez ten sam zestaw do infuzji dożylnych równocześnie z innymi lekami.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 maja 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801, Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed zastosowaniem produktu leczniczego SARCLISA w każdym z państw członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym zawartość i format programu edukacyjnego, w tym sposób komunikacji, zasady dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu:

- Zwiększenie świadomości na temat ryzyka występowania zaburzeń w oznaczaniu grupy krwi (mniej istotne antygeny) (pozytywny wynik pośredniego odczynu Coombsa) oraz jego możliwych negatywnych skutków klinicznych;
- Dostarczenie informacji na temat sposobu postępowania z tym ryzykiem;
- Wzmacnianie komunikacji między pracownikami fachowego personelu medycznego (HCP) a pacjentami oraz szybkie udostępnianie wiarygodnych informacji.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy SARCLISA znajduje się w obrocie, wszyscy pracownicy fachowego personelu medycznego, którzy będą przepisywać/wydawać produkt leczniczy SARCLISA oraz banki krwi/centra transfuzji otrzymają następujący program edukacyjny, który ma być rozpowszechniany przez odpowiednie jednostki:

- Materiał edukacyjny dla pracowników fachowego personelu medycznego i banków krwi
- Karta Ostrzegawcza Pacjenta (dla pracowników fachowego personelu medycznego, którzy będą przepisywać/wydawać produkt leczniczy SARCLISA)

1. MATERIAŁ EDUKACYJNY DLA PRACOWNIKÓW FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO I BANKÓW KRWI

Materiał edukacyjny dla pracowników fachowego personelu medycznego i banków krwi zawiera następujące elementy:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL)
- Broszurę dla pracowników fachowego personelu medycznego i banków krwi
- Kartę Ostrzegawczą Pacjenta

1.1 Broszura dla pracowników fachowego personelu medycznego i banków krwi

Broszura dla pracowników fachowego personelu medycznego i banków krwi będzie zawierać następujące kluczowe informacje:

Istotne informacje na temat potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa „Zaburzenia w oznaczaniu grupy krwi (mniej istotne antygeny) (pozytywny wynik pośredniego odczynu Coombsa)”:

- Izatuksymab związany z erytrocytami może maskować wykrywanie przeciwciał wobec mniej istotnych antygenów w surowicy pacjenta.
- Nie wpływa on na oznaczenie grupy krwi pacjenta w układzie AB0 i Rh.

Szczegółowe informacje na temat sposobu minimalizacji zagrożenia bezpieczeństwa poprzez stosowanie odpowiednich dodatkowych działań w celu minimalizacji ryzyka:

- U wszystkich pacjentów należy oznaczyć grupę krwi i wykonać badania przesiewowe przed rozpoczęciem leczenia izatuksymabem. Można rozważyć wykonanie badań fenotypu przed rozpoczęciem leczenia izatuksymabem, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zasadami.

- Brak jest obecnie dostępnych informacji na temat tego, jak długo po podaniu ostatniego wlewu może się utrzymywać wpływ izatuksymabu zaburzający wyniki pośredniego odczynu Coombsa. Na podstawie okresu półtrwania izatuksymabu ocenia się, że dodatni wynik tego badania spowodowany przez izatuksymab może się utrzymywać przez co najmniej 6 miesięcy po jego ostatnim wlewie, w związku z czym pracownicy fachowego personelu medycznego powinni zalecić pacjentowi noszenie ze sobą Karty Ostrzegawczej Pacjenta do upływu co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.
- W celu ograniczenia interakcji można potraktować erytrocyty ditiotreitolem (DTT), aby nie dopuścić do ich wiązania się z izatuksymabem lub zastosować inne lokalnie zwalidowane metody. Ponieważ układ grup krwi Kell jest również wrażliwy na DTT, jednostki krwi Kell-ujemne należy przetaczać tylko po wykluczeniu obecności lub zidentyfikowaniu alloprzeciwciał z zastosowaniem erytrocytów potraktowanych DTT.
- W przypadku konieczności wykonania pilnego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty zgodne w układzie AB0 i Rh, zgodnie z zasadami obowiązującymi w miejscowym banku krwi.
- W przypadku planowego przetoczenia krwi pracownicy fachowego personelu medycznego powinni poinformować ośrodki przetaczania krwi o ryzyku wpływu na wyniki pośrednich testów antyglobulinowych.
- Należy podkreślić konieczność zapoznania się z treścią ChPL.
- Należy poinstruować pracowników fachowego personelu medycznego o konieczności przekazywania pacjentom Karty Ostrzegawczej Pacjenta oraz zalecenia pacjentom, aby zapoznali się z ulotką dołączoną do opakowania.

1.2 Karta Ostrzegawcza Pacjenta

Karta Ostrzegawcza Pacjenta będzie zawierać następujące związane informacje na temat ryzyka „Zaburzenia w oznaczaniu grupy krwi (mniej istotne antygeny) (pozytywny wynik pośredniego odczynu Coombsa)” dla pacjentów i pracowników fachowego personelu medycznego, z którymi pacjent się konsultuje:

- komunikat ostrzegawczy dla pracowników fachowego personelu medycznego leczących pacjenta w dowolnym momencie, w tym w nagłych wypadkach, że pacjent stosuje produkt leczniczy SARCLISA (izatuksymab) i że to leczenie wiąże się z istotnym zidentyfikowanym ryzykiem występowania zaburzeń w oznaczaniu grupy krwi (mniej istotne antygeny) (pozytywny wynik pośredniego odczynu Coombsa), który może się utrzymywać przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim wlewie izatuksymabu;
- jasną informację, że pacjent powinien przez cały czas mieć przy sobie tę kartę do upływu co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia;
- dane kontaktowe lekarza i pacjenta.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
izatuksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu.
Każda fiolka zawiera 500 mg izatuksymabu w 25 ml koncentratu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, histydyny chlorowodorek jednowodny, histydyna, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka, 100 mg/5 ml

3 fiolki, 100 mg/5 ml

1 fiolka, 500 mg/25 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
izatuksymab
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Sarclisa 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji izatuksymab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sarclisa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sarclisa
3. Jak stosować lek Sarclisa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sarclisa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sarclisa i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Sarclisa

Sarclisa jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną izatuksymab. Należy do grupy leków zwanych „przeciwciałami monoklonalnymi”.

Przeciwciała monoklonalne, takie jak lek Sarclisa, są białkami, które zostały opracowane do rozpoznawania substancji docelowych i wiązania się z nimi. W przypadku leku Sarclisa jego cząsteczką docelową jest substancja zwana CD38, która znajduje się na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego, nowotworu szpiku kostnego. Poprzez związanie się z komórkami szpiczaka mnogiego lek wspomaga działanie naturalnego mechanizmu obronnego organizmu (układu immunologicznego) w ich identyfikacji i zniszczeniu.

W jakim celu stosuje się lek Sarclisa

Lek Sarclisa jest stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Stosuje się go razem z innymi lekami u pacjentów, u których zastosowano wcześniej leczenie szpiczaka mnogiego:

- pomalidomidem i deksametazonem lub
- karfilzomibem i deksametazonem.

Stosuje się go razem z trzema innymi lekami u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim:

- bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania lub leczenia lekiem Sarclisa należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sarclisa

Kiedy nie stosować leku Sarclisa

- jeśli pacjent ma uczulenie na izatuksymab lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Sarclisa należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką oraz dokładnie przestrzegać ich zaleceń.

Reakcje związane z wlewem

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią objawy reakcji związanych z wlewem w trakcie podawania lub po podaniu wlewu leku Sarclisa – listę objawów „reakcji związanych z wlewem” podano w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”.

- Przed rozpoczęciem wlewu leku Sarclisa pacjent może otrzymać leki ograniczające wystąpienie reakcji związanych z wlewem (patrz punkt 3 „Jak stosować lek Sarclisa”).
- Reakcje związane z wlewem mogą wystąpić w trakcie wlewu leku Sarclisa lub po jego zakończeniu i mogą być ciężkie. Te reakcje są odwracalne. Personel szpitalny będzie dokładnie obserwować pacjenta w trakcie leczenia.

Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja związana z wlewem, lekarz lub pielęgniarka mogą podać pacjentowi dodatkowe leki w celu leczenia objawów i zapobiegania powikłaniom. Mogą także tymczasowo przerwać, spowolnić lub całkowicie zakończyć wlew leku Sarclisa.

Gorączka i zmniejszona liczba krwinek białych

Należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta rozwinie się gorączka, ponieważ może to być objaw zakażenia. Lek Sarclisa może powodować zmniejszenie liczby krwinek białych, które odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażeń.

Podczas leczenia lekiem Sarclisa lekarz lub pielęgniarka będą kontrolować morfologię krwi. Podczas leczenia lekiem Sarclisa lekarz może przepisać antybiotyk lub lek przeciwwirusowy (np. na półpasiec), aby zapobiec zakażeniu lub lek, który pomoże zwiększyć liczbę białych krwinek.

Zaburzenia serca

Przed rozpoczęciem stosowania leku Sarclisa w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta występują zaburzenia serca lub jeśli pacjent kiedykolwiek stosował leki na serce. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta wystąpią trudności w oddychaniu, kaszel lub obrzęk nóg.

Ryzyko wystąpienia nowych nowotworów

U pacjentów podczas leczenia lekiem Sarclisa, podawanym z pomalidomidem i deksametazonem lub z karfilzomibem i deksametazonem lub z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem, wystąpiły nowe nowotwory. Podczas leczenia lekarz lub pielęgniarka będą monitorować stan pacjenta w celu wykrycia nowych nowotworów.

Zespół rozpadu guza

Może wystąpić szybki rozpad komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza). Objawy mogą obejmować nieregularne bicie serca, drgawki (napady drgawkowe), dezorientację, skurcze mięśni lub zmniejszenie ilości oddawanego moczu. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z tych objawów.

Przetoczenie krwi

Jeżeli u pacjenta będzie konieczne przetoczenie krwi, najpierw zostanie u niego wykonane oznaczenie grupy krwi.

Osobie wykonującej to oznaczenie należy powiedzieć, że pacjent jest leczony lekiem Sarclisa, ponieważ może to mieć wpływ na wyniki tego badania krwi przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Sarclisa.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Sarclisa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ skuteczność tego leku nie została określona w tej grupie wiekowej.

Lek Sarclisa a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty i preparatów ziołowych.

Przed zastosowaniem leku Sarclisa należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent kiedykolwiek stosował leki na serce.

W leczeniu szpiczaka mnogiego lek Sarclisa stosuje się z dwoma lub trzema innymi lekami:

- pomalidomidem i deksametazonem lub
- karfilzomibem i deksametazonem lub
- bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem.

Informacje na temat innych leków stosowanych razem z lekiem Sarclisa można znaleźć w ulotkach dołączonych do ich opakowań.

Ciąża

Pacjentka powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarce przed zastosowaniem leku Sarclisa.

Nie zaleca się stosowania leku Sarclisa u kobiet w ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna porozmawiać z lekarzem na temat stosowania leku Sarclisa.

Informacje na temat stosowania w trakcie ciąży innych leków przyjmowanych z lekiem Sarclisa można znaleźć w ulotkach dołączonych do opakowań tych leków.

Karmienie piersią

Pacjentka powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarce przed zastosowaniem leku Sarclisa.

- Lek Sarclisa może przenikać do mleka kobiecego. Nie wiadomo, w jaki sposób mogłoby to wpłynąć na dziecko.
- Kobieta zdecyduje wraz z lekarzem, czy korzyść z karmienia piersią jest większa niż ryzyko dla dziecka.

Antykoncepcja

Kobiety stosujące lek Sarclisa i zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Należy porozmawiać z lekarzem na temat metody antykoncepcji, którą pacjentka powinna stosować w tym okresie. Antykoncepcję należy stosować w trakcie leczenia i przez okres 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Sarclisa.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Sarclisa wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak lek Sarclisa jest stosowany z innymi lekami, które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy zapoznać się z treścią ulotek dołączonych do opakowania innych leków przyjmowanych z lekiem Sarclisa.

Lek Sarclisa zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 0,2 mg polisorbátu 80 w każdym ml koncentratu izatuksymabu do sporządzania roztworu do infuzji, co odpowiada 0,1 mg/kg masy ciała.

Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek alergię.

3. Jak stosować lek Sarclisa

Jaką dawkę leku Sarclisa się stosuje

Dawka leku Sarclisa zależy od masy ciała pacjenta. Zalecana dawka wynosi 10 mg leku Sarclisa na kilogram masy ciała.

W jaki sposób podaje się lek Sarclisa

Lek Sarclisa będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w kroplówce do żyły (we wlewie dożylnym).

Jak często podaje się lek Sarclisa

Gdy lek Sarclisa stosuje się z dwoma innymi lekami, pomalidomidem i deksametazonem lub karfilzomibem i deksametazonem cykle leczenia trwają 28 dni (4 tygodnie).

- w cyklu 1: lek Sarclisa jest podawany raz na tydzień w dniach 1, 8, 15 i 22,
- w cyklu 2 i następnych: lek Sarclisa jest podawany raz na 2 tygodnie w dniach 1 i 15.

Gdy lek Sarclisa stosuje się z trzema innymi lekami, bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem cykle leczenia trwają 42 dni (6 tygodnie) od cyklu 1 do 4 oraz 28 dni (4 tygodnie) od cyklu 5 i następnych.

- w cyklu 1: lek Sarclisa jest podawany w dniach 1, 8, 15, 22 i 29,
- od cyklu 2 do 4: lek Sarclisa jest podawany raz na 2 tygodnie w dniach 1, 15 i 29,
- od cyklu 5 do 17: lek Sarclisa jest podawany raz na 2 tygodnie w dniach 1 i 15,
- od cyklu 18 i następnych: lek Sarclisa jest podawany raz na 4 tygodnie w dniu 1.

Lekarz będzie kontynuować leczenie pacjenta lekiem Sarclisa tak długo, jak długo będzie ono przynosić pacjentowi korzyści i działania niepożądane będą możliwe do zaakceptowania.

Leki podawane przed lekiem Sarclisa

Przed wlewem leku Sarclisa pacjent otrzyma leki wymienione poniżej. Ma to na celu zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia reakcji związanych z wlewem:

- leki zmniejszające reakcje alergiczne (antyhistaminowe);
- leki zmniejszające stan zapalny (kortykosteroidy);
- leki zmniejszające ból i gorączkę.

Pominięcie zastosowania leku Sarclisa

Jest bardzo ważne, aby pacjent zgłaszał się na wszystkie wizyty – wówczas otrzyma leczenie we właściwym czasie, dzięki czemu będzie ono właściwie działać. Jeżeli pacjent nie zgłosi się na którąkolwiek z umówionych wizyt, powinien jak najszybciej zadzwonić do lekarza lub pielęgniarki, aby umówić się na wizytę w innym terminie.

Lekarz lub pielęgniarka podejmą decyzję o sposobie kontynuacji leczenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Sarclisa

Lek Sarclisa będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę. W razie przypadkowego podania pacjentowi za dużej ilości leku (przedawkowania) lekarz będzie leczyć i monitorować działania niepożądane.

Przerwanie stosowania leku Sarclisa

Nie należy przerywać leczenia lekiem Sarclisa bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lekarz omówi działania niepożądane leku Sarclisa z pacjentem i wyjaśni, jakie zagrożenia i korzyści są związane ze stosowaniem tego leku.

Personel szpitalny będzie dokładnie monitorować stan pacjenta w trakcie leczenia. Należy natychmiast powiedzieć personelowi, jeśli pacjent zauważy u siebie dowolne z wymienionych poniżej działań niepożądanych.

Reakcje związane z wlewem - występują bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent źle się poczuje w trakcie wlewu leku Sarclisa lub po jego zakończeniu.

Do ciężkich objawów reakcji związanej z wlewem należą:

- wysokie ciśnienie tętnicze (nadciśnienie)
- uczucie braku tchu
- ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna występująca u nie więcej niż 1 na 100 osób) z trudnościami w oddychaniu i obrzękiem twarzy, ust, gardła, warg lub języka

Do najczęstszych objawów reakcji związanej z wlewem należą:

- uczucie braku tchu
- kaszel
- dreszcze
- nudności

W trakcie wlewu mogą też wystąpić inne działania niepożądane. Lekarz lub pielęgniarka mogą zdecydować o tymczasowym przerwaniu, spowolnieniu, bądź też całkowitym zakończeniu wlewu leku Sarclisa. Mogą też podać pacjentowi dodatkowe leki w celu leczenia objawów i zapobiegania powikłaniom.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent źle się poczuje w trakcie lub po zakończeniu wlewu leku Sarclisa.

Inne działania niepożądane

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z działań niepożądanych wymienionych poniżej:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- zmniejszona liczba niektórych krwinek białych (granulocytów obojętnochłonnych), które odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażeń
- zmniejszona liczba płytek krwi (małopłytkowość) – należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią nietypowe siniaki lub krwawienia
- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- zakażenie dróg oddechowych (np. nosa, zatok lub gardła)
- biegunka
- zapalenie oskrzeli
- uczucie braku tchu
- nudności
- wymioty
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- kaszel
- zmęczenie (znużenie)
- zmniejszenie łaknienia
- COVID-19
- zmętnienie oka (zaćma)

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zaburzenia serca, które mogą objawiać się jako trudności w oddychaniu, kaszel lub obrzęk nóg, jeśli lek Sarclisa jest podawany z karfilzomibem i deksametazonem
- gorączka ze znacznym zmniejszeniem liczby niektórych typów krwinek białych (neutropenia z gorączką) (więcej informacji, patrz punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sarclisa”)
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- zmniejszenie masy ciała
- nieregularne bicie serca (migotanie przedsionków)
- półpasiec

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zmniejszona liczba niektórych krwinek białych (limfocytów), które odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażeń

Należy natychmiast porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sarclisa

Lek Sarclisa będzie przechowywany w szpitalu lub poradni.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarca usuną wszelkie leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sarclisa

- Substancją czynną leku Sarclisa jest izatuksymab.
- 1 ml koncentratu zawiera 20 mg izatuksymabu.
- Każda fiolka koncentratu zawiera 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu albo 500 mg izatuksymabu w 25 ml koncentratu.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: sacharoza, histydyny chlorowodorek jednowodny, histydyna, polisorbata 80 i woda do wstrzykiwań (patrz punkty 2 i 4.4).

Jak wygląda lek Sarclisa i co zawiera opakowanie

Lek Sarclisa jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Jest to bezbarwny do lekko żółtego płyn, zasadniczo niezawierający widocznych cząstek stałych.

Wielkości opakowań:

100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu (100 mg/5 ml): Każde pudełko tekturowe zawiera 1 lub 3 fiołki.

500 mg izatuksymabu w 25 ml koncentratu (500 mg/25 ml): Każde pudełko tekturowe zawiera 1 fiołkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

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

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Fiolki produktu leczniczego SARCLISA są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Roztwór do infuzji musi zostać przygotowany w warunkach aseptycznych i być podawany przez fachowy personel medyczny, z zapewnieniem dostępności sprzętu do resuscytacji.

Przygotowanie i podawanie produktu leczniczego SARCLISA

- Obliczyć wymaganą dawkę (w mg) koncentratu produktu leczniczego SARCLISA i ustalić liczbę fiolek potrzebnych do podania dawki 10 mg/kg mc., na podstawie masy ciała pacjenta. Może być konieczne użycie więcej niż jednej fiolek.
- Sprawdzić wzrokowo koncentrat produktu leczniczego SARCLISA przed rozcieńczeniem w celu wykrycia obecności cząstek stałych lub zmian barwy roztworu.
- Usunąć objętość równą wymaganej objętości koncentratu produktu leczniczego SARCLISA z worka zawierającego 250 ml środka rozcieńczającego - roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworu glukozy 5%.

- Pobrać odpowiednią objętość koncentratu produktu leczniczego SARCLISA z fiolki i rozcieńczyć ją w 250 ml worku infuzyjnym z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy 5%.
Worek infuzyjny musi być wykonany z poliolefin (PO), polietylenu (PE), polipropylenu (PP), polichlorku winylu (PVC) z di-(2-etyloheksylo)-ftalanem (DEHP) lub octanu etylowo-winylowego (EVA).
- Delikatnie odwrócić worek w celu zmieszania rozcieńczonego roztworu. Nie wstrząsać.
- Podawać roztwór do infuzji dożylnie z użyciem zestawu do infuzji dożylnych [z PE, PVC z lub bez DEHP, polibutadienu (PBD) lub poliuretanu (PU)] z wbudowanym filtrem o średnicy porów wynoszącej 0,22 mikrona [z polieterosulfonu (PES), polisulfonu lub nylonu].
- Podawać roztwór do infuzji przez okres, którego długość zależy od szybkości wlewu (patrz punkt 4.2 ChPL „Dawkowanie i sposób podawania”).
- Przygotowany roztwór do infuzji produktu leczniczego SARCLISA należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.
- Nie jest konieczna ochrona przed światłem przygotowanego worka infuzyjnego w standardowym otoczeniu oświetlonym sztucznym światłem.
- Roztworu produktu leczniczego SARCLISA nie należy podawać przez ten sam zestaw do infuzji dożylnych równocześnie z innymi lekami.
- Usunąć wszystkie nieużyte porcje roztworu. Wszystkie materiały używane do rozcieńczania i podawania produktu leczniczego należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami.