

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SARCLISA 20mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg изатуксимаб (isatuximab).

Всеки флакон съдържа 100 mg изатуксимаб в 5 ml концентрат (100 mg/5 ml).

Всеки флакон съдържа 500 mg изатуксимаб в 25 ml концентрат (500 mg/25 ml).

Изатуксимаб е имуноглобулин G1 (IgG1) моноклонално антитяло (mAb), произведено в клетъчна линия от бозайник (яйчник на китайски хамстер, CHO).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Безцветен до бледожълт разтвор, практически без видими частици.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

SARCLISA е показан:

- в комбинация с помалидомид и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ и рефрактерен множествен миелом, които са преминали най-малко две предшестващи терапии, включително леналидомид и протеазомен инхибитор, и са показали прогресия на заболяването по време на последната терапия.
- в комбинация с карфилзомиб и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с множествен миелом, които са получили най-малко една предшестваща терапия (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

SARCLISA трябва да се прилага от медицински специалист в условия, при които са на разположение средства за реанимация.

#### Премедикация

Преди инфузията със SARCLISA трябва да се приложи премедикация със следните лекарствени продукти, за да се намали рискът и тежестта на реакциите, свързани с инфузията:

- Дексаметазон 40 mg перорално или интравенозно (при пациенти на възраст  $\geq 75$  години 20 mg перорално или интравенозно), когато се прилага в комбинация с изатуксимаб и помалидомид.

Дексаметазон 20 mg (интравенозно в дните на инфузия на изатуксимаб и/или карфилзомиб, и перорално през останалите дни), когато се прилага в комбинация с изатуксимаб и карфилзомиб.

- Парацетамол 650 mg до 1000 mg перорално (или негов еквивалент).
- Дифенхидрамин 25 mg до 50 mg интравенозно или перорално (или негов еквивалент [напр. цетиризин, прометазин, дексхлорфенирамин]). Интравенозният път е за предпочитане, поне при първите 4 инфузии.

Горепосочената препоръчителна доза дексаметазон (перорално или интравенозно) съответства на общата доза, която трябва да се приложи само веднъж преди инфузията, като част от премедикацията и основното лечение, преди приложението на изатуксимаб и помалидомид и преди приложението на изатуксимаб и карфилзомиб.

Препоръчителните лекарства за премедикация трябва да се прилагат 15-60 минути преди началото на инфузията със SARCLISA. При пациенти, които не са получили реакция, свързана с инфузията по време на първите 4 приложения на SARCLISA, може да има нужда от последващо преразглеждане на необходимостта от премедикация.

#### Овластяване на неутропенията

За да се намали рискът от неутропения, трябва да се обмисли употребата на колониостимулиращи фактори (напр. G-CSF). В случай на неутропения степен 4, приложението на SARCLISA трябва да се отложи докато броят на неутрофилите не се повиши поне до  $1,0 \times 10^9/l$  (вж. точка 4.4).

#### Предотвратяване на инфекция

По време на лечението може да се обмисли антибактериална и противовирусна профилактика (като профилактика за херпес зостер) (вж. точка 4.4).

#### Дозировка

Препоръчителната доза SARCLISA е 10 mg/kg телесно тегло, приложена като интравенозна инфузия в комбинация с помалидомид и дексаметазон (Isa-Pd), или в комбинация с карфилзомиб и дексаметазон (Isa-Kd), съгласно схемата в таблица 1:

**Таблица 1: Схема на прилагане на SARCLISA в комбинация с помалидомид и дексаметазон, или в комбинация с карфилзомиб и дексаметазон**

Цикли	Схема на прилагане
Цикъл 1	Ден 1, 8, 15 и 22 (веднъж седмично)
Цикъл 2 и нататък	Ден 1, 15 (на всеки 2 седмици)

Всеки цикъл на лечение се състои от 28-дневен период. Лечението се повтаря до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

За другите лекарствени продукти, които се прилагат със SARCLISA, вижте точка 5.1 и съответната актуална кратка характеристика на продукта.

Схемата на прилагане трябва да се спазва внимателно. Ако е пропусната планирана доза SARCLISA, приложете дозата възможно най-скоро и коригирайте съответно схемата на лечение, като спазвате интервала на лечение.

#### Коригиране на дозата

Не се препоръчва намаляване на дозата SARCLISA.

Приложението трябва да се коригира, ако пациентите получат реакции, свързани с инфузията (вж. „Начин на приложение“ по-долу).

За другите лекарствени продукти, които се прилагат със SARCLISA, вижте съответната актуална кратка характеристика на продукта.

### Специални популации

#### Старческа възраст

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

#### Пациенти с бъбречно увреждане

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ и на клинични данни, не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане, включително терминален стадий на бъбречна болест (вж. точка 5.2).

#### Пациенти с чернодробно увреждане

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Данните при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане са ограничени (вж. точка 5.2.), но няма данни, които да предполагат, че е необходимо коригиране на дозата при тези пациенти.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на SARCLISA при деца на възраст под 18 години не е установена. Липсват данни.

#### Начин на приложение

SARCLISA е за интравенозно приложение. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

#### Скорост на инфузията

След разреждане, инфузията на SARCLISA трябва да се прилага интравенозно, със скорост на инфузията, посочена в таблица 2 по-долу (вж. точка 5.1). Постепенно увеличаване на скоростта на инфузията трябва да се има предвид само при липса на реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.8).

**Таблица 2 – Скорост на инфузията при приложение на SARCLISA**

	Обем за разреждане	Начална скорост	Липса на реакции, свързани с инфузията	Стъпки при увеличаване на скоростта	Максимална скорост
Първа инфузия	250 ml	25 ml/час	За 60 минути	25 ml/час на всеки 30 минути	150 ml/час
Втора инфузия	250 ml	50 ml/час	За 30 минути	50 ml/ час за 30 минути, след това увеличаване със 100 ml/час	200 ml/час
Следващи инфузии	250 ml	200 ml/час	—	—	200 ml/час

Ако пациентите получат реакции, свързани с инфузията, трябва да се направят корекции при приложението (вж. точка 4.4)

- При пациенти, които се нуждаят от интервенция (степен 2, умерени реакции, свързани с инфузията), трябва да се обмисли временно прекъсване на инфузията и приложение на допълнителни симптоматични лекарствени продукти. След подобрене на симптомите до степен  $\leq 1$  (леки), инфузията на SARCLISA може да бъде възобновена при скорост на инфузията, равна на половината от началната, при внимателно наблюдение и

поддържащо лечение при необходимост. Ако симптомите не се появят отново след 30 минути, скоростта на инфузията може да се увеличи до началната скорост и след това да се увеличава постепенно, както е показано в таблица 2.

- Ако симптомите не отзвучат бързо или не се подобряват до степен  $\leq 1$  след прекъсване на инфузията на SARCLISA, ако персистират или се влошават въпреки подходящите лекарствени продукти, или налагат хоспитализация, или са животозастрашаващи, лечението със SARCLISA трябва да се преустанови окончателно и да се приложи допълнителна поддържаща терапия, ако е необходимо.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

#### Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, предимно леки или умерени, са наблюдавани при 38,2% от пациентите, лекувани със SARCLISA в ICARIA-MM, и при 45,8% от пациентите, лекувани с Isa-Kd в IKEMA (вж. точка 4.8). В ICARIA-MM, всички реакции, свързани с инфузията, започват по време на първата инфузия на SARCLISA и отзвучават в същия ден при 98% от инфузиите. Най-честите симптоми на реакции, свързани с инфузията включват диспнея, кашлица, втрисане и гадене. Най-честите тежки признаци и симптоми включват хипертония, диспнея и бронхоспазм. В IKEMA реакциите, свързани с инфузията, са настъпили в деня на инфузията при 99,2% от случаите. При пациенти, лекувани с Isa-Kd, 94,4% от тези, при които са наблюдавани реакции, свързани с инфузията, са ги получили по време на първия цикъл на лечение. Всички реакции, свързани с инфузията, са преминали. Най-честите симптоми на реакция, свързана с инфузията, включват кашлица, диспнея, назална конгестия, повръщане и гадене. Най-честите тежки признаци и симптоми включват хипертония и диспнея (вж. точка 4.8). След приложение на SARCLISA обаче са наблюдавани също и сериозни реакции, свързани с инфузията, включително тежки анафилактични реакции.

За да се намали рискът и тежестта на реакциите, свързани с инфузията, на пациентите трябва да се приложи премедикация преди инфузията на SARCLISA с парацетамол, дифенхидрамин или еквивалентен продукт. Дексаметазон се използва както за премедикация, така и за лечение на миелом (вж. точка 4.2). Жизнените показатели трябва да се наблюдават често по време на цялата инфузия на SARCLISA. При необходимост инфузията на SARCLISA трябва да се прекъсне и да се осигурят подходящи медицински и поддържащи мерки (вж. точка 4.2). В случай, че симптомите не се подобряват до степен  $\leq 1$  след прекъсване на инфузията на SARCLISA, персистират или се влошават въпреки подходящите лекарствени продукти, ако налагат хоспитализация или са животозастрашаващи, инфузията на SARCLISA трябва да се преустанови окончателно и да се приложи подходящо лечение.

#### Неутропения

При пациенти, лекувани с Isa-Pd, неутропения е наблюдавана като лабораторно отклонение при 96,1% от пациентите и като нежелана реакция<sup>(1)</sup> при 46,7% от пациентите, като неутропения степен 3-4 е съобщена като лабораторно отклонение при 84,9% от пациентите и като нежелана реакция при 45,4% от пациентите. Неутропенични усложнения са наблюдавани при 30,3% от пациентите, включително 11,8% фебрилна неутропения и 25,0% неутропенични инфекции. При пациенти, лекувани с Isa-Kd, неутропения е наблюдавана като лабораторно отклонение при 54,8% от пациентите и като нежелана реакция<sup>(1)</sup> при 4,5% от пациентите, като неутропения степен 3-4 е съобщена като лабораторно отклонение при 19,2% от пациентите (17,5% степен 3 и 1,7% степен 4) и като нежелана реакция при 4,0% от пациентите. Неутропенични усложнения

са наблюдавани при 2,8% от пациентите, включително 1,1% фебрилна неутропения и 1,7% неутропенични инфекции (вж. точка 4.8).

Пълната кръвна картина трябва да се проследява периодично по време на лечението.

Пациентите с неутропения трябва да се наблюдават за признаци на инфекция. Не се препоръчва намаляване на дозата на SARCLISA. Трябва да се обмисли отлагане на дозата SARCLISA и употреба на колониостимулиращи фактори (напр. G-CSF), за да се намали рискът от неутропения (вж. точка 4.2).

- (1) Хематологичните лабораторни стойности са регистрирани като нежелани реакции, само ако водят до прекратяване на лечението и/или промяна на дозата, и/или отговарят на сериозен критерий.

### Инфекция

Наблюдавана е по-висока честота на инфекции при лечение със SARCLISA, включително инфекции степен  $\geq 3$ , главно пневмония, инфекция на горните дихателни пътища и бронхит (вж. точка 4.8). Пациентите, получаващи SARCLISA, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на инфекция и да се назначи подходяща стандартна терапия.

По време на лечението може да се обмисли антибактериална и противовирусна профилактика (като профилактика за херпес зостер) (вж. точки 4.2 и 4.8).

### Вторична поява на първични злокачествени заболявания

В проучването ICARIA-MM при медиана на продължителност на проследяването 52,44 месеца, при 10 пациенти (6,6%), лекувани с Isa-Pd, и при 3 пациенти (2%), лекувани с Pd, се съобщава за вторична поява на първични злокачествени заболявания (second primary malignancies, SPM). SPM са рак на кожата при 6 пациенти, лекувани с Isa-Pd и при 3 пациенти, лекувани с Pd; солидни тумори, различни от рак на кожата, при 3 пациенти, лекувани с Isa-Pd (един пациент е имал и рак на кожата), и хематологични злокачествени заболявания (миелодиспластичен синдром) при 1 пациент, лекуван с Isa-Pd (вж. точка 4.8). Пациентите са продължили лечението след резекция на ново злокачествено заболяване, с изключение на двама пациенти, лекувани с Isa-Pd. Единият пациент е развил метастатичен меланом, а другият - миелодиспластичен синдром. Общата полза от Isa-Pd остава благоприятна (вж. точка 5.1). В текущото проучване ИКЕМА при медиана на продължителност на проследяването от 20,73 месеца, SPM са съобщени при 13 пациенти (7,3%), лекувани с Isa-Kd, и при 6-ма пациенти (4,9%), лекувани с Kd. SPM са били рак на кожата при 9 пациенти (5,1%), лекувани с Isa-Kd, и при 3-ма пациенти (2,5%), лекувани с Kd; и солидни тумори, различни от рак на кожата, при 5-ма пациенти (2,8%), лекувани с Isa-Kd, и при 4-ма пациенти (3,3%), лекувани с Kd. Един пациент (0,6%) в групата на Isa-Kd и един пациент (0,8%) в групата на Kd са имали както рак на кожата, така и солидни тумори, различни от рак на кожата (вж. точка 4.8). Пациентите с рак на кожата са продължили лечението след резекция на кожата. Солидни тумори, различни от рак на кожата, са диагностицирани в рамките на 3 месеца след започване на лечението при 3-ма пациенти (1,7%), лекувани с Isa-Kd и при 2-ма пациенти (1,6%), лекувани с Kd. Общата честота на SPM при всички пациенти с експозиция на SARCLISA е 4,1%. Лекарите трябва внимателно да оценяват пациентите преди и по време на лечението съгласно указанията на IMWG за поява на SPM и да започнат лечение според показанията.

### Тумор-лизис синдром

Съобщени са случаи на тумор-лизис синдром (tumour lysis syndrome, TLS) при пациенти, получавали изатуксимаб. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно и да се вземат подходящи предпазни мерки.

### Взаимодействие със серологични тестове (индиректен антиглобулинов тест)

Изатуксимаб се свързва с CD38 върху червените кръвни клетки (RBC) и може да доведе до фалшиво положителен резултат при индиректен антиглобулинов тест (индиректен тест на Coombs). Това взаимодействие с индиректния тест на Coombs може да се наблюдава поне 6 месеца след последната инфузия на SARCLISA. За да се избегнат потенциални проблеми при трансфузия на еритроцитна маса, на пациентите, лекувани със SARCLISA, трябва да е

определена кръвната група и да са направени скринингови тестове преди първата инфузия. Може да се обмисли фенотипизиране преди започване на лечението със SARCLISA, според местната практика. Ако лечението със SARCLISA вече е започнало, кръвната банка трябва да бъде информирана. Пациентите трябва да се наблюдават поради съществуващия теоретичен риск от хемолиза. Ако е необходимо спешно кръвопреливане, може да се използват RBC, съвместими по системата ABO/Rh без използване на кръстосана проба за съвместимост, съгласно практиките на местната кръвна банка (вж. точка 4.5).

#### Взаимодействие с тестовете за определяне на пълен отговор

Изатуксимаб е IgG kappa моноклонално антитяло, което може да бъде открито чрез електрофореза на серумни протеини (SPE) и имунофиксация (IFE), използвани за клиничното мониториране на ендегенен M-протеин (вж. точка 4.5). Това взаимодействие може да повлияе на точността при определянето на пълен отговор при някои пациенти с IgG kappa миеломен протеин. Двадесет и двама пациенти в групата на Isa-Pd, които отговарят на критериите за много добър частичен отговор (Very Good Partial Response, VGPR) само с остатъчна положителна проба при имунофиксация, са изследвани за взаимодействие. Серумните проби от тези пациенти са тествани чрез маспектрометрия за разграничаване на сигнала на изатуксимаб от сигнала на миеломния M-протеин. В групата на Isa-Kd от 27-те пациенти, идентифицирани с потенциално взаимодействие и тествани чрез маспектрометрия при нивото на чувствителност на теста за имунофиксация (25 mg/dl), 15 пациенти, които са без пълен отговор (non-CR) според независим комитет за оценка на отговора (Independent Response Committee, IRC), не показват откриваем остатъчен миеломен M-протеин. Сред тези 15 пациенти, 11 пациенти са имали <5% плазмени клетки в костния мозък. Това показва, че 11 допълнителни пациенти от 179 пациенти на Isa-Kd (6,1%) могат да имат CR като най-добър отговор, водещ до потенциална степен на CR 45,8% (вж. точка 4.5).

#### Старческа възраст

Данните при популацията в старческа възраст  $\geq 85$  години са ограничени (вж. точка 4.2).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Изатуксимаб не оказва влияние върху фармакокинетиката на помалидомид или карфилзомиб, или обратното.

#### Взаимодействие със серологични тестове

Тъй като протеинът CD38 се експресира по повърхността на червените кръвни клетки, изатуксимаб, анти-CD38 антитяло, може да повлияе на серологичните тестове, които използват кръвните банки, с възможност да доведе до фалшиво положителни реакции при индиректните антиглобулинови тестове (индиректен тест на Coombs), тестовете за откриване на антитела (скрининг), панелите от тестове за определяне на антитела и кръстосаните тестове с античовешки глобулини (AHG) при пациенти, лекувани с изатуксимаб (вж. точка 4.4). Методите за намаляване на взаимодействието включват третиране на RBC с дитиотреитол (DTT), за да се прекъсне свързването с изатуксимаб или да се използват други локални валидирани методи. Тъй като системата по Kell за определяне на кръвна група също е чувствителна към третиране с DTT, трябва да бъдат доставени Kell-отрицателни единици след изключване или идентифициране на алоантитела с помощта на RBC, третирани с DTT.

#### Взаимодействие с тестове, при които се използва електрофореза на серумни протеини и имунофиксация

Изатуксимаб може да се открие чрез електрофореза на серумни протеини (SPE) и имунофиксация (IFE), използвани за мониториране на моноклоналния имуноглобулин, свързан със заболяването (M-протеин), и може да повлияе на точността при класифициране на отговор на базата на критериите на Международната работна група по миелом (International Myeloma Working Group, IMWG) (вж. точка 4.4). При пациенти с персистиращ много добър частичен отговор, когато се подозира взаимодействие при теста за изатуксимаб, обмислете използването на валидиран специфичен за изатуксимаб IFE тест, за да

различите изатуксимаб от всеки оставащ ендогенен М протеин в серума на пациента, за да улесните определянето на пълния отговор.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/Контрацепция

Жените с детероден потенциал, лекувани с изатуксимаб, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 5 месеца след прекратяване на лечението.

##### Бременност

Липсват данни от употребата на изатуксимаб при бременни жени. Не са провеждани проучвания при животни за репродуктивна токсичност на изатуксимаб. Известно е, че имуноглобулин G1 моноклоналните антитела преминават през плацентата след първия триместър на бременността. Употребата на изатуксимаб не се препоръчва при бременни жени.

##### Кърмене

Не е известно дали изатуксимаб се екскретира в кърмата. Известно е, че човешките IgG се екскретират в кърмата през първите няколко дни след раждането, тази екскреция намалява до достигане на ниски концентрации скоро след това. Не може да се изключи рискът за кърмачето през този кратък период непосредствено след раждането. За този конкретен период трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с изатуксимаб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената. След това изатуксимаб може да се използва по време на кърмене, ако е необходимо.

##### Фертилитет

Липсват данни при хора и животни за определяне на потенциалните ефекти на изатуксимаб върху фертилитета при мъжки и женски индивиди (вж. точка 5.3).

За другите лекарствени продукти, които се прилагат с изатуксимаб, вижте съответната актуална кратка характеристика на продукта.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

SARCLISA не повлиява, или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

В проучването ICARIA-MM, най-честите нежелани реакции (> 20%) са неутропения (46,7%), реакции, свързани с инфузията (38,2%), пневмония (30,9%), инфекция на горните дихателни пътища (28,3%), диария (25,7%) и бронхит (23,7%). Сериозни нежелани реакции са настъпили при 61,8% от пациентите, получаващи Isa-Pd. Най-честите сериозни нежелани реакции са пневмония (25,7%) и фебрилна неутропения (6,6%). Окончателно преустановяване на лечението поради нежелани реакции се съобщава при 7,2% от пациентите, лекувани с Isa-Pd. Нежелани реакции с летален изход по време на лечението са съобщени при 7,9% от пациентите, лекувани с Isa-Pd (тези, наблюдавани при повече от 1% от пациентите, са пневмония, наблюдавана при 1,3% от пациентите и други инфекции, наблюдавани при 2,0% от пациентите).

В проучването ИКЕМА, най-честите нежелани реакции ( $\geq$  20%) са реакции, свързани с инфузията (45,8%), хипертония (36,7%), диария (36,2%), инфекция на горните дихателни пътища (36,2%), пневмония (28,8%), умора (28,2%), диспнея (27,7%), безсъние (23,7%), бронхит (22,6%) и болка в гърба (22,0%). Сериозни нежелани реакции са настъпили при 59,3% от пациентите, получаващи Isa-Kd. Най-честата сериозна нежелана реакция е пневмония



(21,5%). Окончателно преустановяване на лечението поради нежелани реакции се съобщава при 8,5% от пациентите, лекувани с Isa-Kd. Нежелани реакции с летален изход по време на лечението са съобщени при 3,4% от пациентите, лекувани с Isa-Kd (тези, наблюдавани при повече от 1% от пациентите, са пневмония и сърдечна недостатъчност, и двете наблюдавани при 1,1% от пациентите).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са описани с използване на Общите критерии за токсичност на NCI, COSTART и термините по MedDRA. Категориите по честота са определени като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $<1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1\ 000$ ); много редки ( $<1/10\ 000$ ); „с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)“. При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежеланите реакции са съобщени от 152-те пациенти, които са получили Isa-Pd с медиана на продължителност на експозицията 41 седмици в проучването ICARIA-MM (вж. точка 5.1).

**Таблица 3<sup>а</sup>: Нежелани реакции, съобщени при пациенти с множествен миелом, лекувани с изатуксимаб в комбинация с помалидомид и дексаметазон (ICARIA-MM)<sup>б</sup>**

Системо-органен клас Предпочитан термин	Нежелана реакция	Честота	Честота (%) (N=152)	
			Всяка степен	Степен ≥3
<b>Инфекции и инфестации</b>	Пневмония <sup>в,г</sup>	Много чести	47 (30,9)	40 (26,3)
	Инфекция на горните дихателни пътища*	Много чести	43 (28,3)	5 (3,3)
	Бронхит*	Много чести	36 (23,7)	5 (3,3)
	Херпес зостер	Чести	7 (4,6)	1 (0,7)
<b>Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)<sup>д</sup></b>	Рак на кожата	Чести	6 (3,9)	4 (2,6)
	Солиден тумор (различен от рак на кожата)	Чести	3 (2,0)	2 (1,3)
	Хематологични злокачествени заболявания	Нечести	1 (0,7)	1 (0,7)
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Неутропения <sup>е</sup>	Много чести	71 (46,7)	70 (46,1)
	Фебрилна неутропения	Много чести	18 (11,8)	18 (11,8)
<b>Нарушения на имунната система</b>	Анафилактична реакция*	Нечести	5 (0,3%)	5 (0,3%)
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Намален апетит*	Чести	15 (9,9)	2 (1,3)
<b>Сърдечни нарушения</b>	Предсърдно мъждене	Чести	7 (4,6)	3 (2,0)
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Диспнея*	Много чести	23 (15,1)	6 (3,9)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Диария*	Много чести	39 (25,7)	3 (2,0)
	Гадене*	Много чести	23 (15,1)	0
	Повръщане*	Много чести	18 (11,8)	2 (1,3)
<b>Изследвания</b>	Намаляване на теллото*	Чести	10 (6,6)	0
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Реакция, свързана с инфузията <sup>г</sup>	Много чести	58 (38,2)	4 (2,6)

<sup>а</sup> В таблица 3 са посочени само свързаните с лечението нежелани събития (treatment emergent adverse events, TEAE). Хематологичните лабораторни стойности са представени в таблица 5.

<sup>б</sup> Дата на заключване на данните - 11 октомври 2018 г. Медиана на времето за проследяване = 11,60 месеца.

<sup>в</sup> Терминът „пневмония“ групира следните термини: атипична пневмония, бронхопулмонална аспергилоза, пневмония, пневмония, причинена от хемофилус, грип с пневмония, пневмококова пневмония, стрептококова пневмония, вирусна пневмония, кандидозна пневмония, бактериална пневмония, инфекция с хемофилус, белодробна инфекция, гъбична пневмония и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*.

<sup>г</sup> Вижте “Описание на избрани нежелани реакции”

<sup>д</sup> Дата на заключение на данните - 14 март 2022 г. Медиана на времето за проследяване = 52,44 месеца. Въз основа на вторична поява на първични злокачествени заболявания, съобщени по време на периода на лечение в рамките на проучването и по време на периода след лечението.

<sup>е</sup> Хематологичните лабораторни стойности са отчетени като TEAE само, ако са довели до преустановяване на лечението и/или промяна на дозата, или отговарят на сериозен критерий.

\* Въз основа на клинични изпитвания при множествен миелом.

\* Няма степен 4

Нежеланите реакции са съобщени от 177-те пациенти, които са получили Isa-Kd с медиана на продължителност на експозицията 80,0 седмици в проучването ИКЕМА (вж. точка 5.1).

**Таблица 4<sup>а</sup>: Нежелани реакции, съобщени при пациенти с множествен миелом, лекувани с изатуксимаб в комбинация с карфилзомиб и дексаметазон (ИКЕМА)**

Системо-органен клас Предпочитан термин	Нежелана реакция	Честота	Честота (%) (N=177)	
			Всяка степен	Степен ≥3
Инфекции и инфестации	Пневмония <sup>б, в</sup>	Много чести	28,8%	20,9%
	Инфекция на горните дихателни пътища*	Много чести	36,2%	3,4%
	Бронхит*	Много чести	22,6%	2,3%
	Херпес зостер	Чести	2,3%	0,6%
Съдови нарушения	Хипертония*	Много чести	36,7%	20,3%
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Рак на кожата*	Чести	5,1%	0,6%
	Солидни тумори, различни от рак на кожата	Чести	3,4 %	1,7%
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения <sup>г</sup>	Чести	4,5%	4,0%
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция <sup>д</sup>	Нечести	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея*	Много чести	27,7%	5,1%
	Кашлица*	Много чести	19,8%	0%
Стомашно-чревни нарушения	Диария*	Много чести	36,2%	2,8%
	Повръщане*	Много чести	15,3%	1,1%
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора*	Много чести	28,2%	3,4%

<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Реакция, свързана с инфузията <sup>б,*</sup>	Много чести	45,8%	0,6%
--	--	-------------	-------	------

<sup>а</sup> В таблица 4 са съобщени само ТЕАЕ. Хематологичните лабораторни стойности са посочени в таблица 6.

<sup>б</sup> Терминът „пневмония“ е групов за следните термини: атипична пневмония, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, пневмония, грипна пневмония, легионелна пневмония, стрептококова пневмония, вирусна пневмония и белодробен сепсис.

<sup>в</sup> Вижте “Описание на избрани нежелани реакции”

<sup>г</sup> Хематологичните лабораторни стойности са съобщени и като ТЕАЕ само ако са довели до преустановяване на лечението и/или промяна на дозата, или отговарят на сериозен критерий.

<sup>д</sup> Въз основа на клинични изпитвания при множествен миелом.

\* Няма степен 4 или 5.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### Реакции, свързани с инфузията

В ICARIA-MM, реакции, свързани с инфузията са съобщени при 58 пациенти (38,2%), лекувани със SARCLISA. Всички пациенти, които са имали реакции, свързани с инфузията, са ги получили по време на първата инфузия на SARCLISA, като 3 пациенти (2,0%) са имали реакции, свързани с инфузията също и при втората си инфузия, а 2 пациенти (1,3%) при четвъртата си инфузия. Реакции, свързани с инфузията степен 1 са съобщени при 3,9%, степен 2 при 31,6%, степен 3 при 1,3% и степен 4 при 1,3% от пациентите. Всички реакции, свързани с инфузията са били обратими и са отзвучали в същия ден при 98% от инфузиите. Признаците и симптомите на реакциите, свързани с инфузията степен 3 или 4 включват диспнея, хипертония и бронхоспазъм.

Честотата на прекъсване на инфузията поради реакции, свързани с инфузията е 28,9%.

Медианата на времето до прекъсване на инфузията е 55 минути.

Прекратяване на лечението поради реакции, свързани с инфузията е съобщено при 2,6% от пациентите в групата на Isa-Pd.

В ИКЕМА реакции, свързани с инфузията, са съобщени при 81 пациенти (45,8%), лекувани със Isa-Kd. Реакции, свързани с инфузията, степен 1 са съобщени при 13,6%, степен 2 при 31,6% и степен 3 при 0,6% от пациентите, лекувани с Isa-Kd. Всички реакции, свързани с инфузията, са били обратими и са отзвучали в същия ден при 73,8% от случаите при пациенти на Isa-Kd и за повече от 2 дни при 2,5% от случаите при пациенти на Isa-Kd. Признаците и симптомите на реакциите, свързани с инфузията, степен 3 включват диспнея и хипертония. Честотата на прекъсване на инфузията изатуксимаб поради реакции, свързани с инфузията, е 29,9%. Медианата на времето до прекъсване на инфузията изатуксимаб е 63 минути. Прекратяване на изатуксимаб поради реакции, свързани с инфузията, е имало при 0,6% от пациентите (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Инфекции

В ICARIA-MM, честотата на инфекции степен 3 или по-висока е 42,8%. Пневмония е най-често съобщаваната тежка инфекция степен 3, съобщена при 21,7% от пациентите в групата на Isa-Pd, в сравнение с 16,1% в групата на Pd, и степен 4 при 3,3% от пациентите в групата на Isa-Pd, в сравнение с 2,7% в групата на Pd. Прекратяване на лечението поради инфекция е съобщено при 2,6% от пациентите в групата на Isa-Pd, в сравнение с 5,4% в групата на Pd. Инфекции с летален изход са съобщени при 3,3% от пациентите в групата на Isa-Pd и 4,0% в групата на Pd. В ИКЕМА честотата на инфекции степен 3 или по-висока е 38,4%. Пневмония е най-често съобщаваната тежка инфекция степен 3, съобщена при 15,8% от пациентите в групата на Isa-Kd, в сравнение с 10,7% в групата на Kd, и степен 4 при 3,4% от пациентите в групата на Isa-Kd, в сравнение с 2,5% в групата на Kd. Прекратяване на лечението поради инфекция е съобщено при 2,8% от пациентите в групата на Isa-Kd, в сравнение с 4,9% в групата на Kd.

Инфекции с летален изход са съобщени при 2,3% от пациентите в групата на Isa-Kd и 0,8% в групата на Kd (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания с рецидивиращ и рефрактерен множествен миелом, херпес зостер се съобщава при 2,0% от пациентите. В ICARIA-MM честотата на херпес зостер е била 4,6% в групата на Isa-Pd в сравнение с 0,7% в групата на Pd, а в ИКЕМА честотата е била 2,3% в групата на Isa-Kd в сравнение с 1,6% в групата на Kd.

#### Сърдечна недостатъчност

В ИКЕМА сърдечна недостатъчност (включително сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, хронична сърдечна недостатъчност, левокамерна недостатъчност и белодробен оток) е съобщена при 7,3% от пациентите в групата на Isa-Kd (4,0% степен  $\geq 3$ ) и при 6,6% от пациентите в групата на Kd (4,1% степен  $\geq 3$ ). Сериозна сърдечна недостатъчност се наблюдава при 4,0% от пациентите в групата на Isa-Kd и при 3,3% от пациентите в групата на Kd. Сърдечна недостатъчност с летален изход по време на лечението е съобщена при 1,1% от пациентите в групата на Isa-Kd и не е съобщена в групата на Kd (вж. актуалната кратка характеристика на продукта за карфилзомиб).

#### Хематологични лабораторни стойности

**Таблица 5: Отклонения в хематологичните лабораторни показатели при пациенти, получаващи изатуксимаб в комбинация с помалидомид и дексаметазон спрямо помалидомид и дексаметазон (ICARIA-MM)**

Лабораторен показател	SARCLISA + помалидомид + дексаметазон n(%) (N=152)			Помалидомид + дексаметазон n(%) (N=147)		
	Всички степени	Степен 3	Степен 4	Всички степени	Степен 3	Степен 4
Анемия	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Неутропения	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Лимфопения	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Тромбоцитопения	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Знаменателят, използван за изчисляване на процента е броят на пациентите с най-малко 1 оценка от лабораторния тест през разглеждания период на наблюдение.

**Таблица 6: Отклонения в хематологичните лабораторни показатели при пациенти, получаващи изатуксимаб в комбинация с карфилзомиб и дексаметазон спрямо карфилзомиб и дексаметазон (ИКЕМА)**

Лабораторен показател	SARCLISA + карфилзомиб + дексаметазон (N=177)			Карфилзомиб + дексаметазон (N=122)		
	Всички степени	Степен 3	Степен 4	Всички степени	Степен 3	Степен 4
Анемия	99,4%	22,0%	0%	99,2%	19,7%	0%
Неутропения	54,8%	17,5%	1,7%	43,4%	6,6%	0,8%
Лимфопения	94,4%	52,0%	16,9%	95,1%	43,4%	13,9%
Тромбоцитопения	94,4%	18,6%	11,3%	87,7%	15,6%	8,2%

Знаменателят, използван за изчисляване на процента е броят на пациентите с най-малко 1 оценка от лабораторния тест през разглеждания период на наблюдение.

#### Имуногенност

В рамките на 9-те клинични проучвания при множествен миелом (MM) при терапия с изатуксимаб самостоятелно и в комбинация, включително ICARIA-MM и ИКЕМА (N=1 018),

честотата на възникващи при лечението анти-лекарствени антитела (ADA) е 1,9%. Не е наблюдаван ефект на ADA върху фармакокинетиката, безопасността или ефикасността на изатуксимаб.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

#### Признаци и симптоми

Липсва опит с предозиране на изатуксимаб в клиничните изпитвания. При клинични изпитвания са прилагани дози изатуксимаб до 20 mg/kg интравенозно.

#### Лечение

Няма известен специфичен антидот при предозиране на SARCLISA. В случай на предозиране, пациентите трябва да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се вземат всички подходящи мерки.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01FC02.

#### Механизъм на действие

Изатуксимаб е моноклонално антитяло, производно на IgG1, което се свързва със специфичен извънклетъчен епитоп на CD38 рецептора. CD38 е трансмембранен гликопротеин, експресиран в голяма степен върху засегнатите при множествен миеломи клетки.

*In vitro*, изатуксимаб действа посредством IgG Fc-зависими механизми, включително: антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност (antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC), антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза (antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) и комплемент-зависима цитотоксичност (complement dependent cytotoxicity, CDC). Освен това, изатуксимаб може също да предизвика загиване на туморните клетки чрез индуциране на апоптоза посредством Fc-независим механизъм.

*In vitro* изатуксимаб блокира ензимната активност на CD38, която катализира синтезата и хидролизата на цикличната АДФ-рибоза (сADPR), калций-мобилизиращо средство. Изатуксимаб инхибира синтеза на сADPR от извънклетъчен никотинамид аденин динуклеотид (NAD) в засегнатите при множествен миелом клетки.

*In vitro*, изатуксимаб може да активира NK клетките при липса на CD38-позитивни прицелни туморни клетки.

*In vivo* се наблюдава намаляване на абсолютния брой на общите CD16<sup>+</sup> и CD56<sup>+</sup> NK клетки, CD19<sup>+</sup> В-клетки, CD4<sup>+</sup> Т-клетки и T<sub>REG</sub> (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD127<sup>-</sup>) в периферната кръв на пациенти, лекувани с монотерапия с изатуксимаб.

При пациенти с множествен миелом, монотерапията със SARCLISA индуцира клонална експанзия на Т-клетъчния рецепторен репертоар, което е показателно за адаптивен имуен отговор.

В сравнение със самостоятелното приложение на изатуксимаб, комбинацията на изатуксимаб с помалидомид *in vitro* показва засилване на клетъчния лизис на засегнатите при множествен миелом клетки, експресиращи CD38, чрез ефекторните клетки (ADCC) и посредством директно убиване на туморните клетки. Експериментални проучвания *in vivo* при животни, използващи модел на мишки с ксеноприсадка от човешки клетки, засегнати при множествен миелом показват, че комбинацията на изатуксимаб и помалидомид води до засилена антитуморна активност, в сравнение с активността при самостоятелно приложение на изатуксимаб или помалидомид.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### ICARIA-MM (EFC14335)

Ефикасността и безопасността на SARCLISA в комбинация с помалидомид и дексаметазон са оценени в ICARIA-MM (EFC14335), многоцентрово, многонационално, рандомизирано, открито проучване фаза III с 2 рамена при пациенти с рецидивирал и/или рефрактерен множествен миелом. Пациентите са получили най-малко две предходни терапии, включително леналидомид и прометазомен инхибитор с прогресия на заболяването по време на или в рамките на 60 дни след края на предходната терапия. Пациентите с първично рефрактерно заболяване са изключени.

Общо 307 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават SARCLISA в комбинация с помалидомид и дексаметазон (Isa-Pd, 154 пациенти), или помалидомид и дексаметазон (Pd, 153 пациенти). Лечението е прилагано и в двете групи на 28-дневни цикли до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. SARCLISA 10 mg/kg е прилаган като интравенозна (i.v.) инфузия веднъж седмично през първия цикъл и на всеки две седмици след това. Помалидомид 4 mg е прилаган перорално веднъж дневно от ден 1 до ден 21 на всеки 28-дневен цикъл. Дексаметазон (перорално/интравенозно) 40 mg (20 mg при пациенти на възраст  $\geq 75$  години) е прилагана на дни 1, 8, 15 и 22 от всеки 28-дневен цикъл.

Като цяло демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходно ниво са сходни между двете групи на лечение, с някои незначителни различия. Медианата на възрастта на пациентите е 67 години (диапазон 36-86), 19,9% от пациентите са на възраст  $\geq 75$  години. ECOG PS е 0 при 35,7% от пациентите в рамото на изатуксимаб и 45,1% в рамото на компаратора, 1 при 53,9% в рамото на изатуксимаб и 44,4% в рамото на компаратора и 2 при 10,4% в рамото на изатуксимаб и 10,5% в рамото на компаратора. 10,4% от пациентите в рамото на изатуксимаб срещу 10,5% в групата на компаратора са влезли в проучването с анамнеза за ХОББ или астма, а 38,6% срещу 33,3% от пациентите с бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) съответно са включени в рамото на изатуксимаб спрямо рамото на компаратора. При влизане в проучването, заболяването е в I стадий по Международната стадираща система (International Staging System, ISS) при 37,5% (41,6% в рамото на изатуксимаб и 33,3% в рамото на компаратора), в II стадий при 35,5% (34,4% в рамото на изатуксимаб и 36,6% в рамото на компаратора) и в III стадий при 25,1% (22,1% в рамото на изатуксимаб и 28,1% в рамото на компаратора) от пациентите. Общо 19,5% от пациентите (15,6% в рамото на изатуксимаб и 23,5% в рамото на компаратора) са имали хромозомни аберации с висок риск при влизане в проучването; del (17p), t (4; 14) и t (14; 16) са присъствали съответно при 12,1% (9,1% в рамото на изатуксимаб и 15,0% в рамото на компаратора), 8,5% (7,8% в рамото на изатуксимаб и 9,2% в рамото на компаратора) и 1,6% (0,6% в рамото на изатуксимаб и 2,6% в рамото на компаратора) от пациентите.

Медианата на броя на предходните терапевтични линии е 3 (диапазон 2-11). Всички пациенти са получили предходна терапия с протеазомен инхибитор, всички пациенти са получили предходна терапия с леналидомид и 56,4% от пациентите са получили предходна трансплантация на стволови клетки. По-голямата част от пациентите (92,5%) са рефрактерни към леналидомид, 75,9% към протеазомен инхибитор и 72,6% към имуномодулиращо средство и протеазомен инхибитор, а 59% от пациентите са рефрактерни към леналидомид при

последната терапевтична линия.

Медианата на продължителността на лечението е 41,0 седмици за групата на Isa-Pd, в сравнение с 24,0 седмици за групата на Pd.

Преживяемостта без прогресия (Progression free survival, PFS) е първичната крайна точка за ефикасност в проучването ICARIA-MM. Подобрението в PFS представлява намаление с 40,4% на риска от прогресия на заболяването или смърт при пациенти, лекувани с Isa-Pd.

Резултатите за ефикасност са представени в таблица 7, а кривите на Kaplan-Meier на PFS и OS са дадени на фигура 1 и 2:

**Таблица 7: Ефикасност на SARCLISA в комбинация с помалидомид и дексаметазон спрямо помалидомид и дексаметазон при лечението на множествен миелом (*intent-to-treat* анализ)**

Крайна точка	SARCLISA + помалидомид + дексаметазон N =154	Помалидомид + дексаметазон N = 153
<b>Преживяемост без прогресия<sup>a</sup></b> <sup>б</sup>		
Медиана (месеци) [95% CI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Коефициент на риска <sup>в</sup> [95% CI]	0,596 [0,436-0,814]	
р-стойност ( <u>стратифициран log-rank тест</u> ) <sup>в</sup>	0,0010	
<b>Честота на общ отговор<sup>г</sup></b> Респондери (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95% CI] <sup>е</sup>	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Съотношение на шансовете спрямо компаратор [95% точен CI]	2,795 [1,715-4,562]	
р-стойност (стратифициран Cochran-Mantel-Haenszel) <sup>в</sup>	<0,0001	
Неоспорим пълен отговор (sCR) + Пълен отговор (CR) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Много добър частичен отговор (VGPR) n(%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Частичен отговор (PR) n(%)	44 (28,6)	41 (26,8)
<b>VGPR или по-добър n(%)</b> [95% CI] <sup>д</sup>	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Съотношение на шансовете спрямо компаратор [95% точен CI]	5,026 [2,514-10,586]	



Крайна точка	SARCLISA + помалидомид + дексаметазон N =154	Помалидомид + дексаметазон N = 153
p-стойност (стратифициран Cochran-Mantel Haenszel) <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Продължителност на отговор<sup>c</sup> *</b> Медиана в месеци [95% CI] <sup>ж</sup>	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]

<sup>a</sup> Резултатите за PFS са оценени от Независима комисия за оценка на отговора към лечението въз основа на данните, получени от централната лаборатория за анализ на М-протеини и централния преглед на рентгенологичните снимки, с използване на критериите на Международната работна група по миелом (IMWG).

<sup>b</sup> Пациентите без прогресиращо заболяване или смърт преди крайната дата за анализ, или датата на започване на по-нататъшна антимиеломна терапия, са цензурирани към датата на последната валидна оценка на заболяването, която не показва прогресия на заболяването, извършена преди започване на по-нататъшна антимиеломна терапия (ако има такава), или към крайната дата за анализ, в зависимост от това кое от двете е настъпило първо.

<sup>b</sup> Стратифицирана по възраст (<75 години спрямо ≥75 години) и брой на предишни терапевтични линии (2 или 3 спрямо >3) според IRT.

<sup>г</sup> sCR, CR, VGPR и PR са оценени от IRC с помощта на критериите за отговор по IMWG.

<sup>д</sup> Оценен по метода на Clorreg-Pearson.

<sup>e</sup> Продължителността на отговор е изчислена за пациенти, които са постигнали отговор ≥PR (93 пациенти в рамото на изатуксимаб и 54 пациенти в рамото на компаратора). Оценка по Kaplan-Meier на продължителността на отговора.

\* CI за оценката по Kaplan-Meier е изчислен чрез логаритмична (log-log) трансформация на функцията на преживяемост и методите на Brookmeyer и Crowley.

\*Дата на заключение на базата данни 11-окт. -2018. Медиана на времето на проследяване = 11,60 месеца. HR<1 в полза на групата на Isa-Pd.

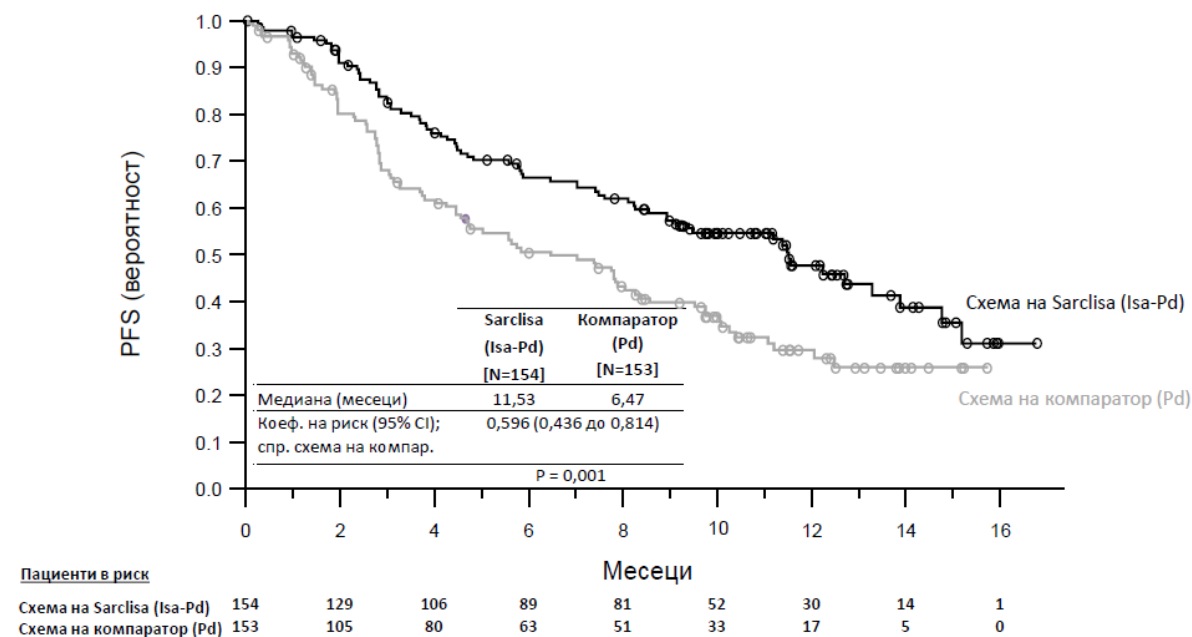
NR: не е достигнато

При пациенти с високорискова цитогенетика (оценка, направена в централна лаборатория), медианата на PFS е 7,49 (95% CI: 2,628 до NC) в групата на Isa-Pd и 3,745 (95% CI: 2,773 до 7,885) в групата на Pd (HR = 0,655; 95% CI: 0,334 до 1,283). Подобрения по отношение на PFS в групата на Isa-Pd са наблюдавани също при пациенти на възраст ≥75 години (HR=0,479; 95% CI: 0,242 до 0,946), със стадий III по ISS при влизане в проучването (HR=0,635; 95% CI: 0,363 до 1,110), с креатининов клирънс на изходното ниво < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (HR=0,502; 95% CI: 0,297 до 0,847), с > 3 предходни терапевтични линии (HR=0,590; 95% CI: 0,356 до 0,977), при пациенти, рефрактерни на предходна терапия с леналидомид (HR=0,593; 95% CI: 0,431 до 0,816) или протеазомен инхибитор (HR=0,578; 95% CI: 0,405 до 0,824) и при тези, рефрактерни на леналидомид при последната терапевтична линия преди влизане в проучването (HR = 0,601; 95%CI: 0,436 до 0,828).

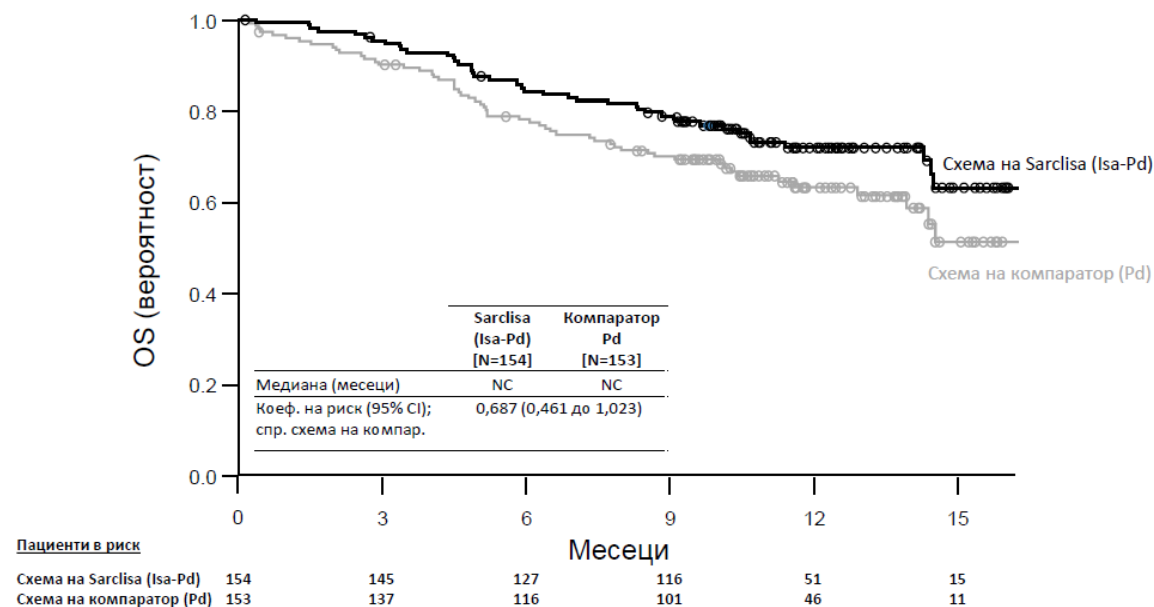
Няма достатъчно данни, за да се направи заключение за ефикасността на Isa-Pd при пациенти, лекувани преди това с даратумумаб (1 пациент в рамото на изатуксимаб и нито един пациент в рамото на компаратор).

Медианата на времето до първи отговор при респондерите е 35 дни в групата на Isa-Pd спрямо 58 дни в групата на Pd. При медана на проследяване 52,44 месеца, крайната медиана на общата преживяемост е 24,57 месеца в групата на Isa-Pd и 17,71 месеца в групата на Pd (HR = 0,776; 95% CI: 0,594 - 1,015).

**Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier на PFS - ITT популация – ICARIA-MM (оценка от IRC)**



**Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier на OS – ITT популация – ICARIA-MM**



Дата на заключване на базата данни = 11 октомври 2018

В проучването ICARIA-MM (EFC14335) за инфузията на изатуксимаб е използван обем, базиран на теглото. Методът на инфузия с фиксиран обем, както е описан в точка 4.2, е оценен в проучване TCD14079 част B, а фармакокинетични симулации потвърждават минимални разлики между фармакокинетиката след инжектиране на обем, изчислен на базата на теглото на пациента и фиксиран обем 250 ml (вж. точка 5.2). В проучване TCD14079 част B не са

идентифицирани нови сигнали за безопасност или разлики в ефикасността и безопасността, в сравнение с ICARIA-MM.

### IKEMA (EFC15246)

Ефикасността и безопасността на SARCLISA в комбинация с карфилзомиб и дексаметазон са оценени в IKEMA (EFC15246), многоцентрово, многонационално, рандомизирано, открито проучване фаза III с 2 рамена при пациенти с рецидивирал и/или рефрактерен множествен миелом. Пациентите са получили една до три предходни терапии. Пациентите с първично рефрактерно заболяване, които преди това са били лекувани с карфилзомиб, или които са рефрактерни на предишно лечение с анти-CD38 моноклонално антитяло, са изключени.

Общо 302 пациенти са рандомизирани в съотношение 3:2 да получават SARCLISA в комбинация с карфилзомиб и дексаметазон (Isa-Kd, 179 пациенти), или карфилзомиб и дексаметазон (Kd, 123 пациенти). Лечението е прилагано и в двете групи на 28-дневни цикли до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. SARCLISA 10 mg/kg е прилаган като интравенозна (i.v.) инфузия веднъж седмично през първия цикъл и на всеки две седмици след това. Карфилзомиб е прилаган като i.v. инфузия в доза 20 mg/m<sup>2</sup> на дни 1 и 2; 56 mg/m<sup>2</sup> на дни 8, 9, 15 и 16 от цикъл 1; и в доза 56 mg/m<sup>2</sup> на дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16 за следващите цикли от всеки 28-дневен цикъл. Дексаметазон (интравенозно в дните с инфузия на изатуксимаб и/или карфилзомиб, и перорално през останалите дни) 20 mg е прилаган на дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23 от всеки 28-дневен цикъл.

Като цяло демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходно ниво са сходни между двете групи на лечение. Медианата на възрастта на пациентите е 64 години (диапазон 33-90), 8,9% от пациентите са на възраст ≥75 години. ECOG PS е 0 при 53,1% от пациентите в групата на Isa-Kd и 59,3% в групата на Kd, 1 при 40,8% в групата на Isa-Kd и 36,6% в групата на Kd, 2 при 5,6% в групата на Isa-Kd и 4,1% в групата на Kd, и 3 при 0,6% в групата на Isa-Kd и 0% в групата на Kd. Процентът на пациентите с бъбречно увреждане (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) е 24,0% в групата на Isa-Kd спрямо 14,6% в групата на Kd. Стадият по Международната стадираща система (International Staging System, ISS) при влизане в проучването е I при 53,0%, II при 31,1% и III при 15,2% от пациентите. Ревизирият-ISS (R-ISS) стадий при влизане в проучването е I при 25,8%, II при 59,6% и III при 7,9% от пациентите. Общо 24,2% от пациентите са имали хромозомни аберации с висок риск при влизане в проучването; del (17p), t (4; 14), t (14; 16) са присъствали съответно при 11,3%, 13,9% и 2,0% от пациентите. В допълнение, gain(1q21) е налице при 42,1% от пациентите.

Медианата на броя на предходните терапевтични линии е 2 (диапазон 1-4), като 44% от пациентите са получили 1 предходна линия на терапия. Общо 89,7% от пациентите са получили предходна терапия с протеазомен инхибитор, 78,1% са получили предходна терапия с имуномодулатори (включително 43,4%, които са получили леналидомид) и 61,3% са получили предходна трансплантация на стволови клетки. Общо 33,1% от пациентите са рефрактерни на предшестващи протеазомни инхибитори, 45,0% са рефрактерни на предшестващо лечение с имуномодулатори (включително 32,8% рефрактерни на леналидомид) и 20,5% са рефрактерни както на протеазомен инхибитор, така и на имуномодулатор.

Медианата на продължителността на лечението е 80,0 седмици за групата на Isa-Kd, в сравнение с 61,4 седмици за групата на Kd.

Преживяемостта без прогресия (Progression free survival, PFS) е първичната крайна точка за ефикасност в IKEMA. При медиана на време за проследяване 20,73 месеца първичният анализ на PFS показва статистическо значимо подобрене в PFS представляващо намаление с 46,9% на риска от прогресия на заболяването или смърт при пациенти, лекувани с Isa-Kd, в сравнение с пациенти, лекувани с Kd.

Резултатите за ефикасност са представени в таблица 8, а кривите на Kaplan-Meier на PFS са дадени на фигура 3:

**Таблица 8: Ефикасност на SARCLISA в комбинация с карфилзомиб и дексаметазон спрямо карфилзомиб и дексаметазон при лечението на множествен миелом (intent-to-treat анализ)**

Крайна точка	SARCLISA + карфилзомиб + дексаметазон N =179	Карфилзомиб + дексаметазон N = 123
<b>Преживяемост без прогресия<sup>a</sup></b> Медиана (месеци) [95% CI] Коефициент на риска <sup>b</sup> [99% CI] p-стойност (стратифициран Log-Rank тест) <sup>b</sup>	NR [NR -NR]	19,15 [15,77-NR]
	0,531 [0,318-0,889] 0,0013	
<b>Честота на общ отговор<sup>b</sup></b> Респондери (sCR+CR+VGPR+PR) [95% CI] <sup>d</sup> p-стойност (стратифициран Cochran-Mantel-Haenszel) <sup>b</sup>	86,6% [0,8071-0,9122]	82,9% [0,7509-0,8911]
	0,3859	
Пълен отговор (CR)	39,7%	27,6%
Много добър частичен отговор (VGPR)	33,0%	28,5%
Частичен отговор (PR)	14,0%	26,8%
<b>VGPR или по-добър (sCR+CR+VGPR)</b> [95% CI] <sup>f</sup> p-стойност (стратифициран Cochran-Mantel-Haenszel) <sup>b, d</sup>	72,6% [0,6547-0,7901]	56,1% [0,4687 - 0,6503]
	0,0021	
<b>CR<sup>e</sup></b> [95% CI] <sup>f</sup>	39,7% [0,3244-0,4723]	27,6% [0,1996 до 0,3643]
<b>Степен на отрицателно минимално заболяване<sup>ж</sup></b> [95% CI] <sup>f</sup> p-стойност (стратифициран Cochran-Mantel-Haenszel) <sup>b, d</sup>	29,6% [0,2303-0,3688]	13,0% [0,0762-0,2026]
	0,0008	
<b>Продължителност на отговор<sup>з</sup></b> *(PR или по-добър) Медиана в месеци [95% CI] <sup>и</sup> Коефициент на риска <sup>b</sup> [95% CI]	NR [NR-NR]	NR [14,752-NR]
	0,425 [0,269-0,672]	

<sup>a</sup> Резултатите за PFS са оценени от Независима комисия за оценка на отговора към лечението въз основа на данните, получени от централната лаборатория за анализ на М-протеин и централния преглед на рентгенологичните снимки, с използване на критериите на Международната работна група по миелом (IMWG).

<sup>b</sup> Стратифициран по брой линии на лечение (1 спрямо >1) и R-ISS (I или II спрямо III спрямо неклассифицирана) според IRT.

<sup>з</sup> sCR, CR, VGPR, и PR са оценени от IRC с помощта на критериите за отговор на IMWG.

<sup>г</sup> Оценен по метода на Clopper-Pearson.

<sup>д</sup> Номинална р-стойност.

<sup>е</sup> CR да бъде тестван при крайния анализ.

\* Въз основа на ниво на чувствителност  $10^{-5}$  при NGS в ИТТ популацията.

<sup>з</sup> Въз основа на респондерите в ИТТ популацията. Оценка по Kaplan-Meier на продължителността на отговора.

<sup>и</sup> CI за оценките по Kaplan-Meier са изчислени чрез логаритмична (log-log) трансформация на функцията на преживяемост и методите на Brookmeyer и Crowley.

\* Дата на заключване на базата данни 7 февруари 2020 г. Медиана на времето на проследяване=20,73 месеца. HR<1 в полза на рамото на Isa-Kd.

NR: не е постигнато.

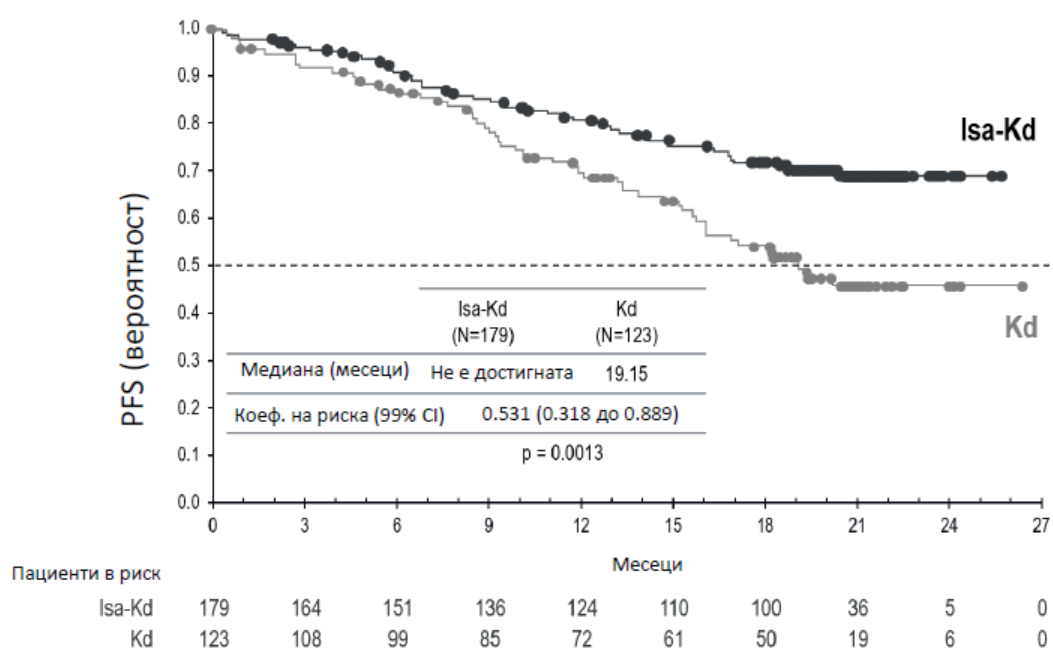
Подобрения по отношение на PFS в групата на Isa-Kd са наблюдавани при пациенти с високорискова цитогенетика (оценка от централна лаборатория, HR = 0,724; 95% CI: 0,361 до 1,451), с gain (1q21) хромозомна аберация (HR=0,569; 95% CI: 0,330 до 0,981), възраст  $\geq 65$  години (HR = 0,429; 95% CI: 0,248 до 0,742), с изходна eGFR (MDRD)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (HR =0,273; 95% CI: 0,113 до 0,660), с повече от >1 предходна линия на лечение (HR =0,479; 95% CI: 0,294 до 0,778), със стадий III по ISS при влизане в проучването (HR=0,650; 95% CI: 0,295 до 1,434), и при пациенти, рефрактерни на предходна терапия с леналидомид (HR=0,598; 95% CI: 0,339 до 1,055).

При анализа на чувствителността без цензуриране за по-нататъшна антимиеломна терапия, медианата на PFS не е достигната (NR) в групата на Isa-Kd спрямо 19,0 месеца (95% CI: 15,38 до NR) в групата на Kd (HR = 0,572; 99% CI: 0,354 до 0,925, p = 0,0025).

Данните са недостатъчни да се направи заключение за ефикасността на Isa-Kd при пациенти, лекувани преди това с даратумумаб (1 пациент в рамото на изатуксимаб и нито един пациент в рамото на компаратора).

Медианата на времето до първи отговор е 1,08 месеца в групата на Isa-Kd и 1,12 месеца в групата на Kd. С медиана на времето на проследяване 20,73 месеца, 17,3% от пациентите в групата на Isa-Kd и 20,3% от пациентите в групата на Kd, са починали.

**Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier на PFS – ИТТ популация – ИКЕМА (оценка от IRC)**



Дата на заключване на базата данни = 07 февруари 2020 г.

Сред пациентите с eGFR (MDRD) < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> на изходно ниво, пълен бъбречен отговор ( $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> при  $\geq 1$  оценка след изходното ниво) се наблюдава при 52,0% (13/25) от пациентите в групата на Isa-Kd и 30,8% (4/13) в групата на Kd. Продължителен пълен бъбречен отговор ( $\geq 60$  дни) се наблюдава при 32,0% (8/25) от пациентите в групата на Isa-Kd и при 7,7% (1/13) в групата на Kd. При 4-мата пациенти в групата на Isa-Kd и при 3-мата пациенти в групата на Kd с тежко бъбречно увреждане на изходно ниво (eGFR (MDRD) >15 до <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), минимален бъбречен отговор ( $\geq 30$  до <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> при  $\geq 1$  оценка след изходното ниво) се наблюдава при 100% от пациентите в групата на Isa-Kd и при 33,3% от пациентите в групата на Kd.

При медиана на време за проследяване 43,96 месеца, окончателният анализ на PFS показва медиана на PFS 35,65 месеца за групата на Isa-Kd в сравнение с 19,15 месеца за групата на Kd, с коефициент на риск 0,576 (95,4% CI: 0,418 до 0,792). Окончателният пълен отговор, определен с помощта на валидиран специфичен за изатуксимаб IFE тест (Sebia Hydrashift) (вж. точка 4.5), е 44,1% в групата на Isa-Kd в сравнение с 28,5% в групата на Kd, със съотношение на шансовете 2,094 (95% CI: 1,259 до 3,482, описателно  $p=0,0021$ ). При 26,3% от пациентите в групата на Isa-Kd са постигнати както отрицателен резултат за MRD, така и CR в сравнение с 12,2% в групата на Kd, със съотношение на шансовете 2,571 (95% CI: 1,354 до 4,882, описателно  $p=0,0015$ ).

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със SARCLISA в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на злокачествени новообразувания на хемопоеичната и лимфоидната тъкан (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на изатуксимаб е оценена при 476 пациенти с множествен миелом, лекувани с изатуксимаб интравенозна инфузия самостоятелно или в комбинация с помалидомид и дексаметазон, в дози, вариращи от 1 до 20 mg/kg, прилагани веднъж седмично; на всеки 2 седмици; или на всеки 2 седмици в продължение на 8 седмици, последвано от на всеки 4 седмици; или всяка седмица в продължение на 4 седмици, последвано от на всеки 2 седмици.

Изатуксимаб показва нелинейна фармакокинетика с таргет-медирана диспозиция на лекарството поради свързването му с CD38 рецептора. Експозицията на изатуксимаб (площ под кривата плазмена концентрация-време за дозовия интервал, AUC) се увеличава повече от пропорционално на дозата при доза от 1 до 20 mg/kg със схема на всеки 2 седмици, като не се наблюдава отклонение от пропорционалността при доза между 5 и 20 mg/kg със схема на всяка седмица за 4 седмици, последвана от схема на всеки 2 седмици. Това се дължи до голяма степен на нелинейния таргет-медиран клирънс спрямо общия клирънс при дози под 5 mg/kg, който става незначителен при по-високи дози. След приложение на изатуксимаб в доза 10 mg/kg на всяка седмица в продължение на 4 седмици, последвано от на всеки 2 седмици, медианата на времето за достигане на стационарно състояние е 18 седмици с 3,1-кратно кумулиране. В ICARIA-MM, клинично изпитване, проведено при пациенти с рецидивиращ и/или рефрактерен множествен миелом, лекувани с изатуксимаб в комбинация с помалидомид и дексаметазон, средната (CV%) прогнозирана максимална плазмена концентрация  $C_{max}$  и AUC в стационарно състояние са съответно 351  $\mu\text{g/ml}$  (36,0%) и 72,600  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (51,7%). Въпреки, че промяната от използването на метод на изчисляване на обема за прилагане на инфузията на изатуксимаб на базата на теглото към метод с използване на фиксиран обем на инфузия води до промени в  $t_{max}$ , промяната има ограничено влияние върху фармакокинетичната експозиция, със сравнима симулирана  $C_{max}$  в стационарно състояние (283  $\mu\text{g/ml}$  спр. 284  $\mu\text{g/ml}$ ) и  $C_{trough}$  на 4-та седмица (119  $\mu\text{g/ml}$  спр. 119  $\mu\text{g/ml}$ ) при пациент с медиана на тегло (76 kg).  $C_{max}$  и  $C_{trough}$  са сравними и за другите групи

пациенти по отношение на телесно тегло. В ИКЕМА, клинично изпитване, проведено при пациенти с рецидивиращ и/или рефрактерен множествен миелом, лекувани с изатуксимаб в комбинация с карфилзомиб и дексаметазон, средната (CV%) прогнозирана максимална плазмена концентрация  $C_{max}$  и AUC в стационарно състояние са съответно 637  $\mu\text{g/ml}$  (30,9%) и 152,000  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (37,8%).

Фармакокинетиката на изатуксимаб и помалидомид, или на изатуксимаб и карфилзомиб не се повлиява от едновременното им приложение.

#### Разпределение

Изчисленият общ обем на разпределение на изатуксимаб е 8,75 l.

#### Метаболизъм

Като голям протеин, изатуксимаб се очаква да се метаболизира чрез процеси на протеолитичен катаболизъм, при които не настъпва насищане.

#### Елиминиране

Изатуксимаб се елиминира чрез два паралелни пътя, нелинеен таргет-медиран път, преобладаващ при ниски концентрации, и неспецифичен линеен път, преобладаващ при високи концентрации. В диапазона на терапевтичните плазмени концентрации, линейният път е преобладаващ и намалява във времето с 50% до достигане на стойност в стационарно състояние 9,55 ml/h (0,229 l/ден). Това е свързано с терминален полуживот 28 дни.

#### Специални популации

##### Възраст

Популационните фармакокинетични анализи при 476 пациенти на възраст от 36 до 85 години показват сравнима експозиция на изатуксимаб при пациенти на възраст <75 години (n=406) спрямо  $\geq 75$  години (n=70).

##### Пол

Популационният фармакокинетичен анализ при 207 пациенти от женски пол (43,5%) и 269 пациенти от мъжки пол (56,5%) не показва клинично значим ефект на пола върху фармакокинетиката на изатуксимаб.

##### Раса

Популационният фармакокинетичен анализ при 377 пациенти от бялата раса (79%), 25 пациенти от азиатски произход (5%), 18 чернокожи пациенти (4%) и 33 пациенти от друга раса (7%) не показва клинично значим ефект на расата върху фармакокинетиката на изатуксимаб.

##### Тегло

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, използващ данни от 476 пациенти, клирънсът на изатуксимаб се повишава с увеличаване на телесното тегло, което подкрепя дозирането на база на телесното тегло.

##### Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания на изатуксимаб при пациенти с чернодробно увреждане. От 476 пациенти в популационните фармакокинетични анализи, 65 пациенти са с леко чернодробно увреждане [общ билирубин >1 до 1,5 пъти над горната граница на нормата (ГГН) или аспартат аминотрансфераза (AST) > ГГН], а 1 пациент е имал умерено чернодробно увреждане (общ билирубин > 1,5 до 3 пъти ГГН и всякаква стойност на AST). Лекото чернодробно увреждане няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на изатуксимаб. Ефектът на умереното (общ билирубин >1,5 пъти до 3 пъти ГГН и всякаква стойност на AST) и тежкото чернодробно увреждане (общ билирубин >3 пъти ГГН и всякаква стойност на AST) върху фармакокинетиката на изатуксимаб не е известен. Тъй като изатуксимаб е моноклонално антитяло, не се очаква да се очисти чрез ензимно-медиран

чернодробен метаболизъм, следователно промяната в чернодробната функция не се очаква да повлияе върху елиминирането на изатуксимаб (вж. точка 4.2).

#### Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални проучвания на изатуксимаб при пациенти с бъбречно увреждане. Популационните фармакокинетични анализи при 476 пациенти са включвали 192 пациенти с леко бъбречно увреждане ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$  изчислена скорост на гломерулна филтрация (e-GFR)  $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), 163 пациенти с умерено бъбречно увреждане ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$  e-GFR  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) и 12 пациенти с тежко бъбречно увреждане (e-GFR)  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Анализите не показват клинично значим ефект на лекото до тежко бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на изатуксимаб, в сравнение с нормалната бъбречна функция. Фармакокинетичен анализ при 22 пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (End-Stage Renal Disease, ESRD), включително при пациенти на диализа (eGFR  $<15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), не показва клинично значими ефекти на ESRD върху фармакокинетиката на изатуксимаб в сравнение с тези с нормална функция или с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

#### Педиатрична популация

Изатуксимаб не е оценяван при пациенти на възраст под 18 години.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, въпреки че при избраните видове не е налице фармакологичен отговор и следователно значението за хората не е известно. Не са провеждани проучвания за генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Захароза  
Хистидинов хидрохлорид монохидрат  
Хистидин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворен флакон

3 години

#### След разреждане

Химичната и физичната стабилност при употреба на инфузионния разтвор на SARCLISA е доказана за 48 часа при  $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ , последвано от 8 часа (включително времето за инфузия) при стайна температура ( $15^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$ ).

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение при употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надхвърлят 24 часа при  $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ , освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Не се изисква предпазване от светлина при съхранение в инфузионния сак.



## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml концентрат, съдържащ 100 mg изатуксимаб във флакон с обем 6 ml от безцветно прозрачно стъкло тип I, затворен с обвита с ETFE (съполимер на етилен и тетрафлуоретилен) бромобутилова запушалка. Флаконите са запечатани с алуминиева обкатка със сиво отчупващо се капаче. Установено е, че обемът на напълване (т.е. 5,4 ml) осигурява изтегляне на 5 ml. Опаковка с един или три флакона.

25 ml концентрат, съдържащ 500 mg изатуксимаб във флакон с обем 30 ml от безцветно прозрачно стъкло тип I, затворен с обвита с ETFE (съполимер на етилен и тетрафлуоретилен) бромобутилова запушалка. Флаконите са запечатани с алуминиева обкатка със сив отчупващ се бутон. Установено е, че обемът на напълване (т.е. 26 ml) осигурява изтегляне на 25 ml. Опаковка с един флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

### Приготвяне за интравенозно приложение

Приготвянето на инфузионния разтвор трябва да се извършва при асептични условия.

- Дозата (mg) SARCLISA концентрат трябва да се изчисли на базата на теглото на пациента (измерено преди всеки цикъл, за да може да се коригира по съответния начин дозата, която се прилага, вж. точка 4.2). Може да е необходим повече от един флакон за получаване на необходимата за пациента доза.
- Флаконите SARCLISA концентрат трябва да се проверяват визуално преди разреждане, за да се гарантира, че не съдържат видими частици и няма промяна в цвета.
- Не разклащайте флаконите.
- Обем от разреждателя, равен на необходимия обем SARCLISA концентрат трябва да се отстрани от сак, съдържащ 250 ml разреждател, който може да е инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% разтвор на глюкоза.
- Подходящият обем SARCLISA концентрат трябва да се изтегли от флакона SARCLISA и добави в инфузионния сак, който първоначално е съдържал 250 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% разтвор на глюкоза.
- Инфузионният сак трябва да е направен от полиолефин (PO), полиетилен (PE), полипропилен (PP), поливинилхлорид (PVC) с ди (2-етилхексил) фталат (DEHP) или етил винилацетат (EVA).
- Внимателно хомогенизирайте разреждания разтвор чрез обръщане на сака. Не разклащайте.

### Приложение

- Инфузионният разтвор трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия с помощта на интравенозна система за инфузия (от PE, PVC със или без DEHP, полибутидиен (PBD)

или полиуретан (PU)) с вграден филтър 0,22 микрона (полиетерсулфон (PES), полисулфон или найлон).

- Периодът от време, през който се прилага инфузионният разтвор зависи от скоростта на инфузията (вж. точка 4.2).
- Не се изисква предпазване от светлина на приготвения в инфузионен сак разтвор в условията на стандартна среда с изкуствена светлина.
- Не вливайте SARCLISA разтвор едновременно с други лекарствени продукти през една и съща интравенозна система.

#### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Франция

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 30 май 2020 г.

### **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Lonza Biologics, Inc.  
101 International Drive Portsmouth, NH 03801  
Съединени Щати

### Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди употребата на SARCLISA® във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма, включително средства за комуникация, начини на разпространение, както и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма е насочена към:

- повишаване на осведомеността относно риска от взаимодействие при определяне на кръвните групи (минимум антиген) (положителен индиректен тест на Coombs) и възможните му неблагоприятни клинични последици за пациента;
- предоставяне на насоки за контролирането му;
- засилване на комуникацията между медицинските специалисти (МС) и пациентите и споделяне на надеждна и навременна информация.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която SARCLISA® се предлага на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват/отпускат SARCLISA®, и кръвни банки/центрове по кръвопреливане са снабдени със следния обучителен пакет, който да се разпространява чрез професионални организации:

- Обучителен материал за медицинските специалисти и кръвните банки
- Карта на пациента (за МС, предписващи/отпускащи SARCLISA)

## **1. ОБУЧИТЕЛЕН МАТЕРИАЛ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ И КРЪВНИТЕ БАНКИ**

Обучителният материал за МС и кръвните банки включва следните елементи:

- Кратката характеристика на продукта (КХП)
- Брошурата за НРС и кръвните банки
- Карта на пациента

### **1.1. Брошура за медицинските специалисти и кръвните банки**

Брошурата за НРС и кръвните банки ще съдържа следната основна информация:

Подходяща информация по отношение на безопасността „Взаимодействие при определяне на кръвните групи (минимум антиген) (положителен индиректен тест на Coombs)“:

- Изатуксимаб, свързан с червените кръвни клетки (RBC), може да маскира откриването на антитела спрямо антигени, които присъстват в минимално количество в серума на пациентите.
- Определянето на кръвната група и резус-фактора (ABO и Rh) на пациента не се повлиява.

Информация относно това как да се сведат до минимум опасенията във връзка с безопасността, посочени в допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум, чрез използване на подходящи мерки:

- На всички пациенти трябва да е определена кръвната група и да бъдат скринирани преди започване на лечението с изатуксимаб. Може да се обмисли фенотипизиране преди започване на лечението с изатуксимаб, според местната практика.
- Понастоящем липсва информация по отношение на това колко дълго може да продължи ефектът на взаимодействие на изатуксимаб с индиректния тест на Coombs след последната инфузия на изатуксимаб. Въз основа на полуживота на изатуксимаб, медиацията от него ефект, при който резултатите при индиректния тест на Coombs ще са положителни може да се задържи поне 6 месеца след последната инфузия на изатуксимаб, затова НСР трябва да посъветва пациента да носи картата на пациента до поне 6 месеца след приключване на лечението.
- Методите за намаляване на взаимодействието включват третиране на RBC с дитиотреитол (DTT), за да се прекъсне свързването с изатуксимаб или да се използват други локални валидирани методи. Тъй като системата по Kell за определяне на кръвна група също е чувствителна към третиране с DTT, трябва да бъдат доставени Kell-отрицателни единици след изключване или идентифициране на алоантитела с помощта на RBC, третирани с DTT.
- В случай на спешна нужда от кръвопреливане, може да се използват RBC, съвместими по системата ABO/Rh, без използване на кръстосана проба за съвместимост, съгласно практиките на местната кръвна банка.
- В случай на планирано кръвопреливане, МС трябва да уведомят централните за кръвопреливане относно риска от взаимодействие с индиректните антиглобулинови тестове.
- Подчертаване на необходимостта от справка с КХП.
- Инструктиране на МС по отношение на необходимостта да предостави на пациентите картата на пациента и да ги съветва да направят справка с листовката.

## 1.2. Карта на пациента

Картата на пациента ще съдържа следната кратка информация относно риска от „Взаимодействие при определяне на кръвните групи (минимум антиген) (положителен индиректен тест на Coombs)“ както за пациентите, така и за МС, консултирани от пациента:

- Съобщение, предупреждаващо МС, които лекуват пациента независимо при какви случаи, включително при условия на спешност, че пациентът използва SARCLISA (изатуксимаб) и че това лечение е свързано с важен идентифициран риск от взаимодействие при определяне на кръвните групи (минимум антиген) (положителен индиректен тест на Coombs), който може да продължи поне 6 месеца след последната инфузия на изатуксимаб.
- Ясна препоръка, че пациентът трябва да продължи да носи тази карта до поне 6 месеца след приключване на лечението.
- Данни за контакт с предписващия лекар и пациента.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

SARCLISA 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
изатуксимаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 100 mg изатуксимаб в 5 ml концентрат.  
Всеки флакон съдържа 500 mg изатуксимаб в 25 ml концентрат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: захароза, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 80,  
вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон, 100 mg/ 5ml  
3 флакона, 100 mg/5 ml  
1 флакон, 500 mg/25 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интравенозно приложение  
Само за еднократна употреба  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Не разклащайте.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

SARCLISA 20 mg/ ml концентрат за инфузионен разтвор  
изатуксимаб  
Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

100 mg/5 ml  
500 mg/25 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Sarclisa 20mg/ ml концентрат за инфузионен разтвор изатуксимаб (isatuximab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Sarclisa и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Sarclisa
3. Как се прилага Sarclisa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Sarclisa
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Sarclisa и за какво се използва

##### Какво представлява Sarclisa

Sarclisa е лекарство за лечение на рак, което съдържа активното вещество изатуксимаб. То принадлежи към група лекарства, наречени „моноклонални антители“. Моноклоналните антители, като Sarclisa, са белтъци, които са предназначени да разпознават и да се прикрепят към „прицелно вещество“ в организма. При Sarclisa, прицелно е веществото, наречено CD38, което се намира по повърхността на клетките, засегнати от множествен миелом, рак на костния мозък. Прикрепяйки се към клетките, засегнати от множествен миелом, лекарството помага на Вашето тяло (имунна система) да ги разпознае и унищожи.

##### За какво се използва Sarclisa

Sarclisa се използва за лечение на множествен миелом при пациенти, които са получавали предишни лечения за множествен миелом.

Използва се заедно с две други комбинации от лекарства:

- помалидомид и дексаметазон
- карфилзомиб и дексаметазон.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа Sarclisa или относно лечението Ви със Sarclisa, попитайте Вашия лекар.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Sarclisa

##### Не приемайте Sarclisa, ако:

- сте алергични към изатуксимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди да използвате Sarclisa и следвайте внимателно всички инструкции.

### **Реакции, свързани с инфузията**

Уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате признаци на реакции, свързани с инфузията по време или след инфузията на Sarclisa – вижте точка 4 за списъка с признаци на „Реакции, свързани с инфузията“.

- Преди да започнете инфузия на Sarclisa, може да Ви бъдат дадени лекарства за намаляване на реакциите, свързани с инфузията (вж. точка 3).
- Реакции, свързани с инфузията могат да настъпят по време или след инфузията на Sarclisa и могат да бъдат сериозни. Тези реакции са обратими. Екипът на болницата ще Ви наблюдава внимателно по време на лечението.

Ако получите реакция, свързана с инфузията, Вашият лекар или медицинска сестра могат да Ви дадат допълнителни лекарства за лечение на симптомите Ви и за предотвратяване на усложнения. Те могат също временно да прекратят, забавят или напълно да прекратят инфузията на Sarclisa.

### **Повишена температура и нисък брой на белите кръвни клетки**

Незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате повишена температура, тъй като това може да е признак на инфекция. Sarclisa може да намали броя на белите кръвни клетки, които са важни за борбата с инфекциите.

Вашият лекар или медицинска сестра ще проверят броя на кръвните Ви клетки по време на лечението със Sarclisa. Вашият лекар може да предпише антибиотик или антивирусно лекарство (например за херпес зостер), за да помогне за предотвратяване на инфекция, или лекарство, което да помогне за увеличаване на броя на белите кръвни клетки по време на лечението със Sarclisa.

### **Сърдечни проблеми**

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди да използвате Sarclisa в комбинация с карфилзомиб и дексаметазон, ако имате сърдечни проблеми или ако някога сте приемали лекарства за лечение на сърцето. Свържете се незабавно с Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате задух, кашлица или подуване на краката.

### **Риск от поява на нови ракови заболявания**

По време на лечението със Sarclisa са се появили нови ракови заболявания, когато е прилаган с помалидомид и дексаметазон, или с карфилзомиб и дексаметазон. Вашият лекар или медицинска сестра ще следят за нови ракови заболявания по време на лечението.

### **Тумор-лизис синдром**

Може да настъпи бързо разпадане на раковите клетки (тумор-лизис синдром). Симптомите могат да включват неравномерен сърдечен ритъм, гърчове (припадъци), объркване, мускулни крампи или намалено отделяне на урина. Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми.

### **Кръвопреливане**

Ако се нуждаете от кръвопреливане, първо ще Ви бъде направен кръвен тест, за да има съответствие с кръвната Ви група.

Кажете на лицето, извършващо кръвния тест, че се лекувате със Sarclisa. Това може да повлияе на резултатите от този кръвен тест в продължение на поне 6 месеца след последната доза Sarclisa.

### **Деца и юноши**

Sarclisa не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като това лекарство не е проучвано в тази възрастова група.

### **Други лекарства и Sarclisa**

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства без лекарско предписание и лекарства на растителна основа.

Преди да приемете Sarclisa, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако някога сте приемали лекарство за лечение на сърцето.

Sarclisa се използва заедно с две други комбинации от лекарства при лечение на множествен миелом:

- помалидомид и дексаметазон или
- карфилзомиб и дексаметазон

За информация относно другите лекарства, използвани със Sarclisa, вижте листовките им.

### **Бременност**

Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Sarclisa.

Употребата на Sarclisa не се препоръчва по време на бременност. Ако сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на Sarclisa.

За информация относно бременността и другите лекарства, които се приемат със Sarclisa, моля, погледнете листовката на тези други лекарства.

### **Кърмене**

Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Sarclisa.

- Sarclisa може да премине в кърмата. Не е известно как може да повлияе на бебето.
- Вие и Вашият лекар ще решите дали ползата от кърменето е по-голяма от риска за Вашето бебе.

### **Контрацепция**

Жени, които използват Sarclisa и могат да забременеят, трябва да използват ефективен метод за контрацепция. Говорете с Вашия лекар за метода на контрацепция, който трябва да използвате през това време. Използвайте контрацепция по време на лечението и в продължение на 5 месеца след последната доза Sarclisa.

### **Шофиране и работа с машини**

Sarclisa е малко вероятно да повлияе на способността Ви за шофиране или работа с машини. Sarclisa обаче се използва с други лекарства, които могат да повлияят на способността Ви за шофиране или работа с машини. Моля, погледнете листовките на другите лекарства, които приемате със Sarclisa.

## **3. Как се прилага Sarclisa**

### **Какво количество Sarclisa се прилага**

Количеството Sarclisa, което ще Ви бъде приложено, се базира на телесното Ви тегло. Препоръчителната доза е 10 mg Sarclisa на килограм телесно тегло.

### **Как се прилага Sarclisa**

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложат Sarclisa чрез капкова инфузия във вената (интравенозна инфузия).

### **Колко често се прилага Sarclisa**

Sarclisa се прилага на цикли на лечение от 28 дни (4 седмици). Използва се с две други лекарства, помалидомид и дексаметазон, или карфилзомиб и дексаметазон.

- През цикъл 1: Sarclisa се прилага веднъж седмично на дни 1, 8, 15 и 22
- През цикъл 2 и по-нататък: Sarclisa се прилага на всеки 2 седмици – на дни 1 и 15

Вашият лекар ще продължи да Ви лекува със Sarclisa докато имате полза от него и нежеланите реакции са приемливи.

#### **Лекарства, прилагани преди Sarclisa**

Следните лекарства ще Ви бъдат прилагани преди инфузията на Sarclisa, за да се намалят шансовете за получаване на реакция, свързана с инфузията:

- лекарства за намаляване на алергичните реакции (антихистамини)
- лекарства за намаляване на възпалението (кортикостероиди)
- лекарство за намаляване на болката и понижаване на температурата

#### **Ако сте пропуснали доза Sarclisa**

Много е важно да спазвате всички посещения при лекаря, за да сте сигурни, че получавате лечението си в точното време, за да действа правилно. Ако пропуснете посещение, обадете се на Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро, за да насрочите ново посещение.

Вашият лекар или медицинска сестра ще решат как трябва да продължи лечението Ви.

#### **Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Sarclisa**

Sarclisa ще Ви се прилага от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако случайно Ви бъде приложена прекалено голяма доза (предозиране), Вашият лекар ще лекува и наблюдава нежеланите реакции.

#### **Ако сте спрели употребата на Sarclisa**

Не спирайте лечението си със Sarclisa, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще обсъди с Вас нежеланите реакции, възникващи при употребата на Sarclisa и ще Ви обясни възможните рискове и ползи от лечението Ви със Sarclisa.

Екипът на болницата ще следи внимателно Вашето състояние по време на лечението.

Уведомете го незабавно, ако забележите някоя от реакциите по-долу.

**Реакции, свързани с инфузията – много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):**  
**Незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако не се почувствате добре по време на или след инфузията на Sarclisa.**

Тежките признаци на реакция, свързана с инфузията, включват:

- високо кръвно налягане (хипертония)
- чувство за задух
- сериозна алергична реакция (анафилактична реакция, засягаща до 1 на 100 души) със затруднено дишане и оток на лицето, устата, гърлото, устните или езика.

Най-честите признаци на реакция, свързана с инфузията, включват:

- чувство на задух



- кашлица
- втрисане
- гадене

Може да имате и други нежелани реакции по време на инфузията. Вашият лекар или медицинска сестра могат да решат временно да спрат, забавят или напълно да спрат инфузията на Sarclisa. Може да Ви дадат и допълнителни лекарства за лечение на Вашите симптоми и за предотвратяване на усложнения.

Незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако се почувствате зле по време на или след инфузията на Sarclisa.

#### **Други нежелани реакции**

Незабавно се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако имате някоя от изброените по-долу нежелани реакции:

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- нисък брой на червените кръвни клетки (анемия)
- нисък брой на някои бели кръвни клетки (неутрофили или лимфоцити), които са важни за борбата с инфекции
- нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения) – уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате необичайни синини или кръвене
- инфекция на белите дробове (пневмония)
- инфекция на дихателните пътища (като нос, синуси или гърло)
- диария
- бронхит
- чувство на задух
- гадене
- температура със силно намаляване на броя на някои бели кръвни клетки (фебрилна неутропения) (вижте точка 2 за повече подробности)
- повръщане
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- умора

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- сърдечни проблеми, които могат да се проявят като задух, кашлица или подуване на краката, когато Sarclisa се прилага с карфилзомиб и дексаметазон
- намален апетит
- загуба на тегло
- неправилен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене)
- херпес зостер

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас или не сте сигурни, незабавно уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Sarclisa**

Sarclisa ще се съхранява в болницата или клиниката.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и флакона след "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C-8 °C). Не замразявайте.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра ще изхвърли всички лекарства, които вече не се използват. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Sarclisa**

- Активното вещество на Sarclisa е изатуксимаб.
- Един ml концентрат съдържа 20 mg изатуксимаб.
- Всеки флакон съдържа или 100 mg изатуксимаб в 5 ml концентрат, или 500 mg изатуксимаб в 25 ml концентрат.
- Другите съставки (помощни вещества) са захароза, хистидинов хидрохлорид монохидрат, хистидин, полисорбат 80 и вода за инжекции.

### **Как изглежда Sarclisa и какво съдържа опаковката**

Sarclisa е концентрат за инфузионен разтвор. Той е безцветна до бледожълта течност практически без видими частици. Sarclisa се доставя в картонена опаковка, съдържаща 1 или 3 стъклени флакона.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Франция

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800.536 389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

---

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Флаконите SARCLISA са само за интравенозно приложение. Инфузионният разтвор трябва да се приготвя при асептични условия и да се прилага от лекар в обстановка, при която са на разположение средства за реанимация.

### Приготвяне и приложение на SARCLISA

- Изчислете дозата (mg) на необходимия SARCLISA концентрат и определете броя на флаконите, необходими за дозата 10 mg/kg въз основа на теглото на пациента. Може да е необходим повече от един флакон.
- Проверете визуално SARCLISA концентрат преди разреждане, за да сте сигурни че не съдържа видими частици и няма промяна в цвета.
- Отстранете обем от разредителя, равен на необходимия обем SARCLISA концентрат от сак, съдържащ 250 ml разредител, който може да е инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% разтвор на глюкоза.
- Изтеглете подходящия обем SARCLISA концентрат от флакона SARCLISA и го добавете в инфузионния сак, който първоначално е съдържал 250 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% разтвор на глюкоза. Инфузионният сак трябва да е направен от полиолефин (PO), полиетилен (PE), полипропилен (PP), поливинилхлорид (PVC) с ди (2-етилхексил) фталат (DEHP) или етил винулацетат (EVA).
- Внимателно обърнете сака, за да хомогенизирате разределения разтвор. Не разклащайте.
- Приложете инфузионния разтвор интравенозно с помощта на интравенозна система за инфузия (от PE, PVC със или без DEHP, полибутадиен (PBD) или полиуретан (PU)) с вграден филтър 0,22 микрона (полиетерсулфон (PES), полисулфон или найлон).
- Приложете инфузионния разтвор за период от време, определен от скоростта на инфузията (вижте точка 4.2. на КХП).
- Използвайте приготвения инфузионен разтвор SARCLISA незабавно. Ако не се използва незабавно, времето за съхранение при употреба и условията преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.
- Не се изисква предпазване от светлина на приготвения в инфузионен сак разтвор в условията на стандартна среда с изкуствена светлина.
- Не вливайте SARCLISA разтвор едновременно с други лекарствени продукти през една и съща интравенозна система.

Изхвърлете цялото неизползвано количество от разтвора. Всички материали, които са използвани за разреждане и приложение трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.