

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml koncentrat til infusionsvæske indeholder 20 mg isatuximab.

Et hætteglas indeholder 100 mg isatuximab i 5 ml koncentrat (100 mg/5 ml).

Et hætteglas indeholder 500 mg isatuximab i 25 ml koncentrat (500 mg/25 ml).

Isatuximab er et immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistof, der fremstilles i en cellelinje fra pattedyr (ovarieceller fra kinesisk hamster, CHO).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Farveløs til svagt gullig opløsning, som stort set er fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

SARCLISA er indiceret:

- i kombination med pomalidomid og dexamethason, til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som tidligere har fået mindst to behandlinger, inklusive lenalidomid og en proteasom-hæmmer, og som har udvist sygdomsprogression under den sidste behandling.

- i kombination med carfilzomib og dexamethason, til behandling af voksne patienter med myelomatose, som tidligere har fået mindst én behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

SARCLISA skal administreres af en sundhedsperson og i omgivelser, hvor genoplivningsudstyr er tilgængeligt.

Præmedicinering

Præmedicinering med følgende lægemidler bør administreres forud for infusion med SARCLISA for at reducere risikoen for og sværhedsgraden af infusionsreaktioner:

- Dexamethason 40 mg oralt eller intravenøst (eller 20 mg oralt eller intravenøst til patienter ≥ 75 år): ved administration i kombination med isatuximab og pomalidomid,

Dexamethason 20 mg (intravenøst på dagene med infusion med isatuximab og/eller carfilzomib og oralt på alle andre dage): ved administration i kombination med isatuximab og carfilzomib.

- Paracetamol 650 mg til 1.000 mg oralt (eller tilsvarende).
- Diphenhydramin 25 mg til 50 mg intravenøst eller oralt (eller tilsvarende [f.eks. cetirizin, promethazin, dexchlorpheniramin]). Intravenøs administration foretrækkes til minimum de første 4 infusioner.

Den ovenfor anbefalede dosis af dexamethason (oral eller intravenøs) svarer til den totale dosis, der skal administreres én gang forud for infusionen, som en del af præmedicineringen og grundbehandlingen, før administration af isatuximab og pomalidomid og før administration af isatuximab og carfilzomib.

Den anbefalede præmedicinering bør administreres 15 – 60 minutter før påbegyndelse af infusion med SARCLISA. Hos patienter, som ikke oplever en infusionsreaktion efter de første 4 administrationer af SARCLISA, kan behovet for efterfølgende præmedicinering overvejes på ny.

Behandling af neutropeni

Det bør overvejes at anvende en kolonistimulerende faktor (f.eks. G-CSF) for at mindske risikoen for neutropeni. I tilfælde af grad 4 neutropeni bør administration af SARCLISA udsættes, indtil neutrofil tallet er forbedret til $1,0 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.4).

Forebyggelse af infektion

Antibakteriel og antiviral profylakse (såsom herpes zoster profylakse) kan overvejes under behandlingen (se pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalede dosis SARCLISA er 10 mg/kg kropsvægt administreret som en intravenøs infusion i kombination med pomalidomid og dexamethason (Isa-Pd) eller i kombination med carfilzomib og dexamethason (Isa-Kd) i henhold til doseringsplanen i tabel 1:

Tabel 1: Doseringsplan for SARCLISA i kombination med pomalidomid og dexamethason eller i kombination med carfilzomib og dexamethason

Cyklus	Doseringsplan
Cyklus 1	Dag 1, 8, 15 og 22 (ugentligt)
Cyklus 2 og derefter	Dag 1, 15 (hver anden uge)

Hver behandlingscyklus består af en periode på 28 dage. Behandlingen gentages indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

For oplysninger om andre lægemidler, der administreres sammen med SARCLISA, henvises til pkt. 5.1 og de pågældende produktresuméer.

Behandlingsplanen skal følges nøje. Hvis en planlagt dosis SARCLISA glemmes, administreres den glemte dosis hurtigst muligt, og behandlingsplanen justeres i henhold hertil, mens behandlingsintervallet opretholdes.

Dosisjusteringer

Dosisreduktion af SARCLISA anbefales ikke.

Behandlingen justeres, hvis patienten oplever infusionsreaktioner (se ”Administration” nedenfor).

For oplysninger om andre lægemidler, der administreres sammen med SARCLISA, henvises til de pågældende produktresuméer.

Særlige populationer

Ældre

På baggrund af farmakokinetiske populationsanalyser er dosisjustering ikke nødvendig hos ældre patienter.

Patienter med nedsat nyrefunktion

På baggrund af farmakokinetiske populationsanalyser og kliniske data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion inklusive nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

På baggrund af farmakokinetiske populationsanalyser er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Der foreligger kun begrænsede data for patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2), men der er ingen evidens for, at dosisjustering skulle være nødvendig hos disse patienter.

Pædiatrisk population

SARCLISAs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

SARCLISA er beregnet til intravenøs anvendelse. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Infusionshastighed

Efter fortynding skal SARCLISA infusion administreres intravenøst ved den infusionshastighed, der er vist i nedenstående tabel 2 (se pkt. 5.1). En gradvis optrapning af infusionshastigheden bør kun overvejes, hvis patienten ikke har oplevet infusionsreaktioner (se pkt. 4.8).

Tabel 2: Infusionshastighed ved administration af SARCLISA

	Fortyndingsvolumen	Initial hastighed	Ingen infusionsreaktion	Hastighedsstigning	Maksimal hastighed
Første infusion	250 ml	25 ml/time	I 60 minutter	25 ml/time hver 30. minut	150 ml/time
Anden infusion	250 ml	50 ml/time	I 30 minutter	50 ml/time hver 30. minut, herefter øges med 100 ml/time	200 ml/time
Efterfølgende infusioner	250 ml	200 ml/time	—	—	200 ml/time

Behandlingen justeres, hvis patienten oplever infusionsreaktioner (se pkt. 4.4).

- Hos patienter, hvor intervention er nødvendig (grad 2, moderate infusionsreaktioner), bør det overvejes at afbryde infusionen midlertidigt og administrere yderligere symptomatisk behandling. Efter symptombedring til grad ≤ 1 (mild) kan infusion med SARCLISA genoptages ved halv initial infusionshastighed under tæt monitorering og understøttende behandling efter behov. Hvis symptomerne ikke er vendt tilbage efter 30 minutter, kan infusionshastigheden øges til den initiale hastighed og herefter optrappes gradvist som vist i tabel 2.
- Hvis symptomerne ikke forsvinder hurtigt eller ikke bedres til grad ≤ 1 efter afbrydelse af infusion med SARCLISA, varer ved eller forværres på trods af passende lægemidler eller

kræver hospitalsindlæggelse eller er livstruende, skal behandling med SARCLISA seponeres permanent og understøttende behandling bør administreres efter behov.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infusionsreaktioner

Der er observeret infusionsreaktioner, som oftest er milde eller moderate, hos 38,2 % af de patienter, der er blevet behandlet med SARCLISA i ICARIA-MM og hos 45,8 % af de patienter, der blev behandlet med Isa-Kd i IKEMA (se pkt. 4.8). I ICARIA-MM begyndte alle infusionsreaktioner under den første SARCLISA-infusion og forsvandt samme dag for 98 % af infusionerne. De mest almindelige symptomer på en infusionsreaktion omfattede dyspnø, hoste, kulderystelser og kvalme. De mest almindelige alvorlige tegn og symptomer omfattede hypertension, dyspnø og bronkospasme. I IKEMA begyndte infusionsreaktionerne på infusionsdagen i 99,2 % af episoderne. Hos patienter, der blev behandlet med Isa-Kd, begyndte infusionsreaktionen i den første behandlingscyklus hos 94,4 % af de patienter, der fik en infusionsreaktion. Alle infusionsreaktioner forsvandt. De hyppigste symptomer på en infusionsreaktion var hoste, dyspnø, tilstoppet næse, opkastning og kvalme. De hyppigste alvorlige tegn og symptomer var hypertension og dyspnø (se pkt. 4.8). Imidlertid er alvorlige infusionsreaktioner, inklusive svære anafylaktiske reaktioner, observeret efter administration af SARCLISA.

For at mindske risikoen og sværhedsgraden af infusionsreaktioner bør patienterne præmedicineres forud for SARCLISA-infusion med paracetamol, diphenhydramin eller tilsvarende; dexamethason anvendes som både præmedicinering og anti-myelom-behandling (se pkt. 4.2). Vitale værdier skal monitoreres hyppigt under hele infusionen med SARCLISA. Hvis det er nødvendigt, afbrydes SARCLISA-infusionen og der gives relevant understøttende behandling (se pkt. 4.2). Hvis symptomerne ikke bedres til grad ≤ 1 efter afbrydelse af infusion med SARCLISA, varer ved eller forværres på trods af passende lægemidler, kræver hospitalsindlæggelse eller er livstruende, skal behandling med SARCLISA seponeres permanent og understøttende behandling bør administreres efter behov.

Neutropeni

Hos patienter, der blev behandlet med Isa-Pd, forekom neutropeni som en laboratorieafvigelse hos 96,1 % af patienterne og som en bivirkning⁽¹⁾ hos 46,7 % af patienterne. Grad 3 – 4 neutropeni blev rapporteret som en laboratorieafvigelse hos 84,9 % af patienterne og som en bivirkning hos 45,4 % af patienterne. Der er observeret neutropeniske komplikationer hos 30,3 % af patienterne, inklusive febril neutropeni hos 11,8 % og neutropeniske infektioner hos 25,0 %. Hos patienter, der blev behandlet med Isa-Kd, forekom neutropeni som en laboratorieafvigelse hos 54,8 % af patienterne og som en bivirkning⁽¹⁾ hos 4,5 % af patienterne. Grad 3 – 4 neutropeni blev rapporteret som en laboratorieafvigelse hos 19,2 % af patienterne (17,5 % med grad 3 og 1,7 % med grad 4) og som en bivirkning hos 4,0 % af patienterne. Der er observeret neutropeniske komplikationer hos 2,8 % af patienterne, inklusive febril neutropeni hos 1,1 % og neutropeniske infektioner hos 1,7 % (se pkt. 4.8). Komplet blodcellletal bør monitoreres regelmæssigt under behandlingen. Patienter med neutropeni bør monitoreres for tegn på infektion. Dosisreduktion af SARCLISA anbefales ikke. Dosisudsættelse af SARCLISA og anvendelse af kolonistimulerende faktorer (f.eks. G-CSF) bør overvejes for at mindske risikoen for neutropeni (se pkt. 4.2).

(1) Hæmatologiske laborativærdier blev kun registreret som bivirkninger, hvis de medførte seponering af behandlingen og/eller dosisændring og/eller opfyldte et alvorligt kriterium.

Infektioner

Der sås en større forekomst af infektioner, herunder grad ≥ 3 infektioner, hovedsageligt pneumoni, øvre luftvejsinfektioner og bronkitis, i forbindelse med SARCLISA (se pkt. 4.8). Patienter, der får SARCLISA, bør monitoreres tæt for tegn på infektion, og passende behandling bør iværksættes. Antibakteriel og antiviral profylakse (såsom herpes zoster profylakse) kan overvejes under behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.8).

Anden primær malignitet

I ICARIA-MM blev der rapporteret anden primær malignitet (*second primary malignancies* – SPM) ved en median opfølgningstid på 52,44 måneder hos 10 (6,6 %) af de patienter, der blev behandlet med Isa-Pd og hos 3 patienter (2 %), der blev behandlet med Pd. SPM var hudcancer hos 6 patienter, der blev behandlet med Isa-Pd og hos 3 patienter, der blev behandlet med Pd, solide tumorer eksklusive hudcancer hos 3 patienter behandlet med Isa-Pd (én patient havde også en hudcancer) og hæmatologisk malignitet (myelodysplastisk syndrom) hos 1 patient behandlet med Isa-Pd (se pkt. 4.8). Patienterne fortsatte behandlingen efter resektion af ny malignitet, undtagen to patienter behandlet med Isa-Pd. Én patient udviklede metastatisk melanom, og den anden udviklede myelodysplastisk syndrom. Den samlede nytteværdi af Isa-Pd forbliver positiv (se pkt. 5.1). I det igangværende IKEMA-studie, med en median opfølgningstid på 20,73 måneder, blev der rapporteret SPM hos 13 patienter (7,3 %), der blev behandlet med Isa-Kd og hos 6 patienter (4,9 %), der blev behandlet med Kd. SPM var hudcancer hos 9 patienter (5,1 %), der blev behandlet med Isa-Kd og hos 3 patienter (2,5 %), der blev behandlet med Kd og var solide tumorer eksklusive hudcancer hos 5 patienter (2,8 %), der blev behandlet med Isa-Kd, og hos 4 patienter (3,3 %), der blev behandlet med Kd. En patient (0,6 %) i Isa-Kd-gruppen og en patient (0,8 %) i Kd-gruppen fik både hudcancer og solide tumorer eksklusive hudcancer (se pkt. 4.8). Patienterne med hudcancer fortsatte behandlingen efter resektion af hudcancer. Solide tumorer eksklusive hudcancer, blev diagnosticeret inden for 3 måneder efter initiering af behandling hos 3 patienter (1,7 %), der blev behandlet med Isa-Kd og hos 2 patienter (1,6 %), der blev behandlet med Kd. Den samlede forekomst af SPM hos alle SARCLISA-eksponerede patienter er 4,1 %. Lægen skal omhyggeligt undersøge patienten før og under behandlingen for udvikling af anden primær malignitet i henhold til kriterierne fra IMWG (*International Myeloma Working Group*) og initiere behandling som anført.

Tumorlysesyndrom

Der er rapporteret tilfælde af tumorlysesyndrom (TLS) hos patienter, der fik isatuximab. Patienter skal monitoreres nøje og passende forholdsregler tages.

Interferens med serologisk test (indirekte antiglobulintest)

Isatuximab binder til CD38 på røde blodlegemer (RBC) og kan medføre en falsk positiv indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test). Denne interferens med indirekte Coombs test kan vedvare i mindst 6 måneder efter den sidste infusion med SARCLISA. For at undgå potentielle problemer med RBC-transfusion bør patienter, der behandles med SARCLISA, have foretaget blodtypebestemmelse og testscreeninger forud for den første infusion. Fænotypebestemmelse kan overvejes forud for initiering af SARCLISA-behandling i henhold til lokal praksis. Hvis behandling med SARCLISA allerede er påbegyndt, skal blodbanken informeres. Patienten bør monitoreres for den teoretiske risiko for hæmolyse. Hvis en akut transfusion er nødvendig, kan der gives ikke-krydsmatchet ABO/Rh-kompatibel RBC i henhold til praksis for lokale blodbanker (se pkt. 4.5).

Interferens med bestemmelse af komplet respons

Isatuximab er et IgG kappa monoklonalt antistof, som kan detekteres ved både serumprotein elektroforese (SPE) og immunfikseringsanalyser (IFE), der anvendes til klinisk monitorering af endogent M-protein (se pkt. 4.5). Hos nogle patienter med IgG-kappa myelomprotein kan denne interferens påvirke nøjagtigheden af bestemmelsen af komplet respons. Toogtyve patienter i Isa-Pd-behandlingsarmen, som opfyldte kriteriet Meget godt partielt respons (*Very Good Partial Response*, VGPR) med kun resterende positiv immunfiksering, blev testet for interferens. Serumprøver fra disse patienter blev testet med massespektrometri for at adskille isatuximab-signalet fra myelom M-proteinsignalet. Af de 27 patienter i Isa-Kd-behandlingsarmen, der blev identificeret med potentiel

interferens og testet med massespektrometri ved sensitivitet sniveauet for immunfikseringsanalysen (25 mg/dl), viste 15 patienter med non-komplet respons (non-CR) ifølge en uafhængig bedømmelseskomité (*Independent Response Committee-IRC*) intet påviseligt residual myelom M-protein. Blandt disse 15 patienter havde 11 patienter plasmaceller < 5 % i knoglemarv. Dette tyder på, at yderligere 11 patienter ud af de 179 Isa-Kd-patienter (6,1 %) muligvis har komplet respons som bedste respons, hvilket medfører en potentiel komplet respons-rate på 45,8 % (se pkt. 4.5).

Ældre

Der foreligger begrænsede data for den ældre population ≥ 85 år (se pkt. 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Isatuximab påvirker ikke pomalidomids eller carfilzomibs farmakokinetik eller *vice versa*.

Interferens med serologisk test

Eftersom CD38-protein udtrykkes på overfladen af røde blodlegemer, kan isatuximab (et anti-CD38 antistof) påvirke serologiske tests i blodbanker ved at give potentielt falsk positive resultater i indirekte antiglobulintests (indirekte Coombs tests), test for antistoffer (screening), panelundersøgelser for antistoffer og antihuman globulin (AHG) krydsmatch hos patienter, der behandles med isatuximab (se pkt. 4.4). Tiltag til forebyggelse af interferens inkluderer behandling af reagens RBC med dithiothreitol (DTT) for at forhindre isatuximab-binding eller andre lokalt godkendte tiltag. Eftersom Kell blodgruppesystemet ligeledes er følsomt over for DTT-behandling, bør der gives Kell-negativ blodtilførsel efter tilstedeværelsen af alloantistoffer er udelukket eller identificeret ved hjælp af DTT-behandlede RBC'er.

Interferens med serumprotein elektroforeseanalyser og immunfikseringsanalyser

Isatuximab kan detekteres i serumprotein elektroforeseanalyser (SPE) og immunfikseringsanalyser (IFE), som anvendes til monitorering af monoklonale immunglobuliner (M-protein) ved sygdom og kan påvirke nøjagtigheden af responsklassificering i henhold til kriterierne fra *International Myeloma Working Group* (IMWG) (se pkt. 4.4). For at facilitere bestemmelsen af et komplet respons hos patienter med vedvarende meget god partiel respons, hvor der er formodning om interferens fra isatuximab, bør det overvejes at anvende en valideret IFE-analyse specifik for isatuximab for at adskille isatuximab fra eventuel resterende endogent M-protein i patientens serum.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/antikonception

Kvinder i den fertile alder, der behandles med isatuximab, skal anvende effektiv antikonception under behandlingen og mindst 5 måneder efter behandlingen er ophørt.

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelsen af isatuximab til gravide. Der er ikke udført studier af reproduktionstoksicitet med isatuximab i dyr. Det er vist, at immunoglobulin G1 monoklonale antistoffer passerer placenta efter graviditetens første trimester. Isatuximab bør ikke anvendes til gravide.

Amning

Det vides ikke, om isatuximab udskilles i modermælken hos mennesker. Det er vist, at humant IgG udskilles i modermælk i de første par dage efter fødslen, hvorefter det kort tid efter falder til lave koncentrationer. Det kan dog ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammede barn i perioden kort efter fødslen. Det skal besluttes, om amningen eller behandlingen med isatuximab skal ophøre i denne periode, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen. Efterfølgende kan isatuximab anvendes i ammeperioden, hvis det vurderes klinisk nødvendigt.

Fertilitet

Der foreligger ingen tilgængelige data fra studier med mennesker eller dyr, der kan fastlægge isatuximabs potentielle påvirkning af hunlig og hanlig fertilitet (se pkt. 5.3).

For oplysninger om andre lægemidler, der administreres sammen med isatuximab, henvises til de pågældende produktresuméer.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

SARCLISA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I ICARIA-MM er de hyppigste bivirkninger (> 20 %) neutropeni (46,7 %), infusionsreaktioner (38,2 %), pneumoni (30,9 %), infektion i de øvre luftveje (28,3 %), diarré (25,7 %) og bronkitis (23,7 %). Der forekom alvorlige bivirkninger hos 61,8 % af de patienter, der fik Isa-Pd. De hyppigste alvorlige bivirkninger er pneumoni (25,7 %) og febril neutropeni (6,6 %). Permanent seponering af behandlingen blev rapporteret hos 7,2 % af de patienter, der blev behandlet med Isa-Pd. Der blev rapporteret bivirkninger med dødelig udgang under behandlingen hos 7,9 % af de patienter, der blev behandlet med Isa-Pd (dem, der forekom hos flere end 1 % af patienterne, var pneumoni, der forekom hos 1,3 % af patienterne, og andre infektioner, der forekom hos 2,0 % af patienterne).

I IKEMA er de hyppigste bivirkninger (\geq 20 %) infusionsreaktioner (45,8 %), hypertension (36,7 %), diarré (36,2 %), øvre luftvejsinfektioner (36,2 %), pneumoni (28,8 %), træthed (28,2 %), dyspnø (27,7 %), insomni (23,7 %), bronkitis (22,6 %) og rygsmerter (22,0 %). Der forekom alvorlige bivirkninger hos 59,3 % af de patienter, der fik Isa-Kd. De hyppigste alvorlige bivirkninger er pneumoni (21,5 %). Permanent seponering af behandlingen på grund af bivirkninger blev rapporteret hos 8,5 % af de patienter, der blev behandlet med Isa-Kd. Bivirkninger med dødelig udgang under behandlingen blev rapporteret hos 3,4 % af de patienter, der blev behandlet med Isa-Kd (dem, der forekom hos flere end 1 % af patienterne, var pneumoni og hjertesvigt, som begge forekom hos 1,1 % af patienterne).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er beskrevet ved brug af *NCI Common Toxicity Criteria*, COSTART og MedDRA-termer. Hyppigheden er defineret som: Meget almindelig (\geq 1/10); Almindelig (\geq 1/100 til < 1/10); Ikke almindelig (\geq 1/1 000 til < 1/100); Sjældent (\geq 1/10 000 til < 1/1 000); Meget sjældent (< 1/10 000); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkningerne blev rapporteret hos 152 patienter, der fik Isa-Pd med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på 41 uger i ICARIA-MM-studier (se pkt. 5.1).

Tabel 3^a: Bivirkninger rapporteret hos patienter med myelomatose, der behandles med isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason (ICARIA-MM)^b

Systemorganklasse Foretrukken term	Bivirkning	Hyppighed	Forekomst (%) (N = 152)	
			Alle grader	Grad \geq 3
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni ^{c d}	Meget almindelig	47 (30,9)	40 (26,3)
	Øvre luftvejsinfektion*	Meget almindelig	43 (28,3)	5 (3,3)

	Bronkitis*	Meget almindelig	36 (23,7)	5 (3,3)
	Herpes zoster	Almindelig	7 (4,6)	1 (0,7)
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)^e	Hudcancer	Almindelig	6 (3,9)	4 (2,6)
	Solid tumor (eksklusive hudcancer)	Almindelig	3 (2,0)	2 (1,3)
	Hæmatologisk malignitet	Ikke almindelig	1 (0,7)	1 (0,7)
Blod og lymfesystem	Neutropeni ^f	Meget almindelig	71 (46,7)	70 (46,1)
	Febril neutropeni	Meget almindelig	18 (11,8)	18 (11,8)
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion ^g	Ikke almindelig	5 (0,3 %)	5 (0,3 %)
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit*	Almindelig	15 (9,9)	2 (1,3)
Hjerte	Atrieflimren	Almindelig	7 (4,6)	3 (2,0)
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø*	Meget almindelig	23 (15,1)	6 (3,9)
Mave-tarm-kanalen	Diarré*	Meget almindelig	39 (25,7)	3 (2,0)
	Kvalme*	Meget almindelig	23 (15,1)	0
	Opkastning*	Meget almindelig	18 (11,8)	2 (1,3)
Undersøgelser	Vægttab*	Almindelig	10 (6,6)	0
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsreaktion ^d	Meget almindelig	58 (38,2)	4 (2,6)

^a Kun TEAE'er (*Treatment Emergent Adverse Events*) er angivet i tabel 3. De hæmatologiske laboratorieværdier er angivet i tabel 5.

^b Cut-off dato er 11. oktober 2018. Median opfølgningstid = 11,60 måneder

^c Termen pneumoni er en sammensat term, der består af følgende termer: atypisk pneumoni, bronkopulmonal aspergillose, pneumoni, haemophilus influenzae pneumoni, influenzapneumoni, pneumokok pneumoni, streptokokpneumoni, viruspneumoni, bakteriel pneumoni, haemophilus infektion, lungeinfektion, mykotisk pneumoni og pneumocystis jirovecii pneumoni.

^d Se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger".

^e Cut-off dato er 14. marts 2022. Median opfølgningstid = 52,44 måneder. Baseret på anden primær malignitet rapporteret under studiets behandlingsperiode og efter behandlingsperioden.

^f Hæmatologiske laboratorieværdier blev kun angivet som TEAE'er, hvis de medførte seponering af behandlingen og/eller dosisændring eller opfyldte et alvorligt kriterium.

^g Baseret på kliniske studier af myelomatose.

* Ingen grad 4

Bivirkningerne blev rapporteret hos 177 patienter, der fik Isa-Kd med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på 80,0 uger i IKEMA-studiet (se pkt. 5.1).

Tabel 4^a: Bivirkninger rapporteret hos patienter med myelomatose, der behandles med isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason (IKEMA)

Systemorganklasse Foretrukken term	Bivirkning	Hyppighed	Forekomst (%) (N = 177)	
			Alle grader	Grad ≥ 3
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni ^{b c}	Meget almindelig	28,8 %	20,9 %
	Øvre luftvejsinfektion*	Meget almindelig	36,2 %	3,4 %
	Bronkitis*	Meget almindelig	22,6 %	2,3 %
	Herpes zoster	Almindelig	2,3 %	0,6 %
Vaskulære sygdomme	Hypertension*	Meget almindelig	36,7 %	20,3 %
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Hudcancer*	Almindelig	5,1 %	0,6 %
	Solide tumorer eksklusive hudcancer	Almindelig	3,4 %	1,7 %
Blod og lymfesystem	Neutropeni ^d	Almindelig	4,5 %	4,0 %
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion ^e	Ikke almindelig	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø*	Meget almindelig	27,7 %	5,1 %
	Hoste*	Meget almindelig	19,8 %	0 %
Mave-tarm-kanalen	Diarré*	Meget almindelig	36,2 %	2,8 %
	Opkastning*	Meget almindelig	15,3 %	1,1 %
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed*	Meget almindelig	28,2 %	3,4 %
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsreaktion ^{c*}	Meget almindelig	45,8 %	0,6 %

^a Kun TEAE'er (*Treatment Emergent Adverse Events*) er angivet i tabel 4. De hæmatologiske laboratorieværdier er angivet i tabel 6.

^b Termen pneumoni er en sammensat term, der består af følgende termer: atypisk pneumoni, pneumocystis jirovecii pneumoni, pneumoni, influenzapneumoni, legionellapneumoni, streptokokpneumoni, viruspneumoni, og pulmonal sepsis.

^c Se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger"

^d Hæmatologiske laboratorieværdier blev kun angivet som TEAE'er, hvis de medførte seponering af behandlingen og/eller dosisændring eller opfyldte et alvorligt kriterium

^e Baseret på kliniske studier af myelomatose.

* Ingen grad 4 eller 5.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsreaktioner

I ICARIA-MM blev der rapporteret infusionsreaktioner hos 58 patienter (38,2 %), der blev behandlet med SARCLISA. Samtlige af de patienter, der oplevede infusionsreaktioner, oplevede dem under den første infusion med SARCLISA, 3 patienter (2,0 %) oplevede også infusionsreaktioner ved den anden

infusion og 2 patienter (1,3 %) oplevede infusionsreaktioner ved deres fjerde infusion. Der blev rapporteret grad 1 infusionsreaktioner hos 3,9 % af patienterne, grad 2 hos 31,6 % af patienterne, grad 3 hos 1,3 % af patienterne og grad 4 hos 1,3 % af patienterne. Alle infusionsreaktioner var reversible og forsvandt samme dag for 98 % af infusionerne. Tegn og symptomer på infusionsreaktioner grad 3 eller 4 omfattede dyspnø, hypertension og bronkospasme.

Forekomsten af infusionsafbrydelser på grund af infusionsreaktioner var 28,9 %. Mediantid til afbrydelse af infusion var 55 minutter.

Seponering af behandlingen på grund af infusionsreaktioner blev rapporteret hos 2,6 % af patienterne i Isa-Pd-gruppen.

I IKEMA blev der rapporteret infusionsreaktioner hos 81 patienter (45,8 %), der blev behandlet med Isa-Kd. Grad 1 infusionsreaktioner blev rapporteret hos 13,6 %, grad 2 hos 31,6 %, og grad 3 hos 0,6 % af de patienter, der blev behandlet med Isa-Kd. Alle infusionsreaktioner var reversible og forsvandt samme dag i 73,8 % af tilfældene hos Isa-Kd-patienter og efter mere end 2 dage i 2,5 % af tilfældene hos Isa-Kd-patienter. Tegn og symptomer på grad 3 infusionsreaktioner var dyspnø og hypertension. Forekomsten af patienter, der afbrød isatuximab-infusion på grund af infusionsreaktioner var 29,9 %. Mediantid til afbrydelse af isatuximab-infusion var 63 minutter. Isatuximab blev seponeret hos 0,6 % af patienterne på grund af infusionsreaktioner (se pkt. 4.2 og 4.4).

Infektioner

I ICARIA-MM var forekomsten af infektioner grad 3 eller derover 42,8 %. Pneumoni var den hyppigst rapporterede alvorlige infektion med grad 3 rapporteret hos 21,7 % af patienterne i Isa-Pd-gruppen sammenlignet med 16,1 % i Pd-gruppen, og grad 4 rapporteret hos 3,3 % af patienterne i Isa-Pd-gruppen sammenlignet med 2,7 % i Pd-gruppen. Seponering af behandlingen på grund af infektion blev rapporteret hos 2,6 % af patienterne i Isa-Pd-gruppen sammenlignet med 5,4 % i Pd-gruppen. Der blev rapporteret dødelige infektioner hos 3,3 % af patienterne i Isa-Pd-gruppen og 4,0 % i Pd-gruppen. I IKEMA var forekomsten af infektioner grad 3 eller højere 38,4 %. Pneumoni var den hyppigst rapporterede alvorlige infektion med grad 3, der blev rapporteret hos 15,8 % af patienterne i Isa-Kd-gruppen sammenlignet med 10,7 % i Kd-gruppen og grad 4 hos 3,4 % af patienterne i Isa-Kd-gruppen sammenlignet med 2,5 % i Kd-gruppen. Behandlingen blev seponeret på grund af infektion hos 2,8 % af patienterne i Isa-Kd-gruppen sammenlignet med 4,9 % i Kd-gruppen. Dødelige infektioner blev rapporteret hos 2,3 % af patienterne i Isa-Kd-gruppen og hos 0,8 % i Kd-gruppen (se pkt. 4.4).

I kliniske studier med recidiverende og refraktær myelomatose blev herpes zoster rapporteret hos 2,0 % af patienterne. I ICARIA-MM var forekomsten af herpes zoster 4,6 % i Isa-Pd-gruppen sammenlignet med 0,7 % i Pd-gruppen og i IKEMA var forekomsten 2,3 % i Isa-Kd-gruppen sammenlignet med 1,6 % i Kd-gruppen.

Hjertesvigt

I IKEMA blev der rapporteret hjertesvigt (inklusive hjertesvigt, kongestivt hjertesvigt, akut hjertesvigt, kronisk hjertesvigt, svigt af venstre ventrikel og lungeødem) hos 7,3 % af patienterne i Isa-Kd-gruppen (4,0 % med grad ≥ 3) og hos 6,6 % af patienterne i Kd-gruppen (4,1 % med grad ≥ 3). Der blev observeret alvorligt hjertesvigt hos 4,0 % af patienterne i Isa-Kd-gruppen og hos 3,3 % af patienterne i Kd-gruppen. Der blev rapporteret hjertesvigt med dødelig udgang under behandlingen hos 1,1 % af patienterne i Isa-Kd-gruppen, hvilket ikke blev rapporteret i Kd-gruppen (se gældende produktresumé for carfilzomib).

Tabel 5: Hæmatologiske laboratorieafvigelser hos patienter, der får isatuximab kombineret med pomalidomid og dexamethason *versus* pomalidomid og dexamethason (ICARIA-MM)

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

Fællesnævneren, der er anvendt til procentberegningen, er antallet af patienter med mindst 1 evaluering af laboratorieanalysen i løbet af den pågældende observationsperiode.

Tabel 6: Hæmatologiske laboratorieafvigelser hos patienter, der får isatuximab kombineret med carfilzomib og dexamethason *versus* carfilzomib og dexamethason (IKEMA)

Laboratorieparameter	SARCLISA + carfilzomib + dexamethason (N = 177)			Carfilzomib + dexamethason (N = 122)		
	Alle grader	Grad 3	Grad 4	Alle grader	Grad 3	Grad 4
Anæmi	99,4 %	22,0 %	0 %	99,2 %	19,7 %	0 %
Neutropeni	54,8 %	17,5 %	1,7 %	43,4 %	6,6 %	0,8 %
Lymfopeni	94,4 %	52,0 %	16,9 %	95,1 %	43,4 %	13,9 %
Trombocytopeni	94,4 %	18,6 %	11,3 %	87,7 %	15,6 %	8,2 %

Fællesnævneren, der er anvendt til procentberegningen, er antallet af patienter med mindst 1 evaluering af laboratorieanalysen i løbet af den pågældende observationsperiode.

Immunogenicitet

Forekomsten af behandlingsrelateret dannelse af antistoffer mod lægemidlet var 1,9 % på tværs af 9 kliniske studier i myelomatose med isatuximab givet alene og i kombinationsbehandling inklusive ICARIA-MM og IKEMA (N = 1018). Dannelsen af antistoffer mod lægemidlet blev ikke observeret at have nogen effekt på isatuximabs farmakokinetik, sikkerhed eller virkning.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Der er ingen erfaring med overdosering af isatuximab i kliniske studier. I kliniske studier er der administreret intravenøse doser af isatuximab på op til 20 mg/kg.

Behandling

Der findes ingen kendt specifik antidot mod overdosering af SARCLISA. I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres for tegn og symptomer på bivirkninger, og passende foranstaltninger skal implementeres øjeblikkeligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FC02.

Virkningsmekanisme

Isatuximab er et IgG1-afledt monoklonalt antistof, som binder til en specifik ekstracellulær epitop af CD38-receptoren. CD38 er et transmembrant glycoprotein, som i stort omfang udtrykkes på myelomceller.

Isatuximab *in vitro* virker ved IgG Fc-afhængige mekanismer inklusive: antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet (ADCC), antistofafhængig cellulær fagocytose (ADCP) og komplementafhængig cytotoxicitet (CDC). Derudover kan isatuximab ligeledes udløse tumorcelledød ved induktion af apoptose, der sker ved hjælp af en Fc-afhængig mekanisme.

Isatuximab *in vitro* blokerer den enzymatiske aktivitet af CD38, som katalyserer syntese og hydrolyse af cyklisk ADP-ribose (cADPR) - et calcium-mobiliserende stof. Isatuximab hæmmer cADPR-produktionen fra ekstracellulær nikotinamid-adeninukleotid (NAD) i myelomceller.

In vitro kan isatuximab aktivere NK-celler på grund af manglende CD38-positive target-tumorceller.

In vivo blev der observeret et fald i absolut celledetal af total CD16+ og CD56+ NK-celler, CD19+ B-celler, CD4+ T-celler og T_{REG} (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-) i perifert blod hos patienter, der blev behandlet med isatuximab-monoterapi.

SARCLISA monoterapi inducerede klonal ekspansion af T-celle receptorerne hos patienter med myelomatose, hvilket tyder på et adaptivt immunrespons.

Kombinationen af isatuximab og pomalidomid *in vitro* forstærker cellelyse af myelomceller, der udtrykker CD38, ved hjælp af effektorceller (ADCC) og direkte tumorcelledrab sammenlignet med isatuximab alene. *In vivo*-dyrestudier, der anvendte en human myelomatose-xenograftmodel i mus viste, at kombinationen af isatuximab og pomalidomid resulterer i forstærket antitumoraktivitet sammenlignet med aktiviteten af isatuximab eller pomalidomid alene.

Klinisk virkning og sikkerhed

ICARIA-MM (EFC14335)

Sikkerhed og virkning af SARCLISA i kombination med pomalidomid og dexamethason blev undersøgt i ICARIA-MM (EFC14335), som var et randomiseret åbent, 2-armet, multinationalt, fase III multicenterstudie hos patienter med recidiveret og/eller refraktær myelomatose. Patienterne havde gennemgået mindst to tidligere behandlinger, inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer med sygdomsprogression ved eller inden for 60 dage efter afslutningen af den tidligere behandling. Patienter med primær refraktær sygdom blev udelukket.

I alt 307 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten SARCLISA i kombination med pomalidomid og dexamethason (Isa-Pd, 154 patienter) eller pomalidomid og dexamethason (Pd, 153 patienter). Behandlingen blev administreret i en 28 dages cyklus i begge grupper, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. SARCLISA 10 mg/kg blev administreret som en i.v. infusion ugentligt i den første cyklus og herefter hver anden uge. Pomalidomid 4 mg blev taget oralt en gang dagligt fra dag 1 til dag 21 i hver 28 dages cyklus. Dexamethason (oralt/intravenøst) 40 mg (20 mg til patienter \geq 75 år) blev givet på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28 dages cyklus.

Samlet set var demografiske karakteristika og sygdomskarakteristika ved *baseline* sammenlignelige mellem de to grupper, bortset fra nogle mindre uligheder. Median patientalder var 67 år (interval

36 – 86), 19,9 % af patienterne var ≥ 75 år. ECOG PS var 0 hos 35,7 % af patienterne i isatuximab-armen og 45,1 % i komparator-armen, 1 hos 53,9 % i isatuximab-armen og 44,4 % i komparator-armen og 2 i 10,4 % i isatuximab-armen og 10,5 % i komparator-armen, 10,4 % af patienterne i isatuximab-armen *versus* 10,5 % i komparator-armen indgik i studiet med KOL eller astma i anamnesen, og 38,6 % *versus* 33,3 % af patienterne med nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 60 ml/min/1,73 m²) blev inkluderet i henholdsvis isatuximab-armen *versus* komparator-armen. ISS-stadiet (*The International Staging System Stage*) ved indtrædelse i studiet var I hos 37,5 % (41,6 % i isatuximab-armen og 33,3 % i komparator-armen), II hos 35,5 % (34,4 % i isatuximab-armen og 36,6 % i komparator-armen) og III hos 25,1 % (22,1 % i isatuximab-armen og 28,1 % i komparator-armen) af patienterne. Samlet set havde 19,5 % af patienterne (15,6 % i isatuximab-armen og 23,5 % i komparator-armen) høj-risiko kromosomforandringer ved indtrædelse i studiet; del(17p), t(4;14) og t(14;16) var til stede hos henholdsvis 12,1 % (9,1 % i isatuximab-armen og 15,0 % i komparator-armen), 8,5 % (7,8 % i isatuximab-armen og 9,2 % i komparator-armen) og 1,6 % (0,6 % i isatuximab-armen og 2,6 % i komparator-armen) af patienterne.

Medianantallet af tidligere behandlingsforløb var 3 (interval 2 – 11). Alle patienter havde tidligere fået en proteasomhæmmer, alle patienter havde tidligere fået lenalidomid, og 56,4 % af patienterne havde tidligere fået foretaget stamcelletransplantation. Størstedelen af patienterne (92,5 %) var refraktære over for lenalidomid, 75,9 % over for en proteasomhæmmer og 72,6 % over for både en immunmodulerende hæmmer og en proteasomhæmmer, og 59 % af patienterne var refraktære over for lenalidomid ved det sidste behandlingsforløb.

Median behandlingsvarighed var 41,0 uger for gruppen med Isa-Pd sammenlignet med 24,0 uger for gruppen med Pd.

Progressionsfri overlevelse (PFS) var det primære endepunkt i ICARIA-MM. Forbedring i PFS udgjorde en 40,4 % reduktion af risikoen for sygdomsprogression eller død hos patienter, der blev behandlet med Isa-Pd.

Effektresultater er vist i tabel 7, og Kaplan-Meier kurver for PFS og OS er vist i figur 1 og 2:

Tabel 7: Effekt af SARCLISA i kombination med pomalidomid og dexamethason *versus* pomalidomid og dexamethason til behandling af myelomatose (intent-to-treat-analyse)

Endepunkt	SARCLISA + pomalidomid + dexamethason N = 154	Pomalidomid + dexamethason N = 153
Progressionsfri overlevelse^{a, b}		
Median (måneder) [95 % KI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
<i>Hazard ratio</i> ^c [95 % KI]	0,596 [0,436-0,814]	
p-værdi (<u>stratificeret log-rank test</u>) ^c	0,0010	
Samlet responsrate^d Responderende patienter (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95 % KI] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
<i>Odds ratio vs komparator</i> [95 % præcis KI]	2,795 [1,715-4,562]	
p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel) ^e	< 0,0001	

Endepunkt	SARCLISA + pomalidomid + dexamethason N = 154	Pomalidomid + dexamethason N = 153
Stringent komplet respons (sCR) + Komplet respons (CR) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Meget godt partielt respons (VGPR) n(%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Partielt respons (PR) n(%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR eller bedre n(%) [95 % KI] ^c	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
<i>Odds ratio</i> vs komparator [95 % præcis KI]	5,026 [2,514-10,586]	
p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel Haenszel) ^c	< 0,0001	
Varighed af respons ^{f *} Median i måneder [95 % KI] ^g	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]

^a PFS-resultater blev evalueret af en uafhængig responskomite (*Independent Response Committee - IRC*) og baseret på data for M-protein fra et centrallaboratorium samt central radiologisk vurdering af billeddata ved anvendelse af kriterierne fra *International Myeloma Working Group (IMWG)*.

^b Patienter uden progressiv sygdom eller død før analyse cut-off eller dato for påbegyndelse af anden anti-myelom-behandling blev censureret på tidspunktet for den sidste gyldige sygdomsvurdering, der ikke viste sygdomsprogression, og som blev udført forud for påbegyndelse af (eventuel) anden anti-myelom-behandling eller analyse cut-off, afhængigt af hvad der kom først.

^c Stratificeret efter alder (< 75 år *versus* ≥ 75 år) og antal tidligere behandlingsforløb (2 eller 3 *versus* > 3) i henhold til IRT.

^d sCR, CR, VGPR og PR blev evalueret af IRC ved anvendelse af responskriterierne fra IMWG.

^e Estimeret ved anvendelse af Clopper-Pearsons metode.

^f Varighed af respons blev bestemt for patienter, som opnåede respons ≥ PR (93 patienter i isatuximab-armen og 54 patienter i komparator-armen). Kaplan-Meier-estimer for varighed af respons.

^g KI for Kaplan-Meier-estimer beregnes med log-log-transformation af overlevelsesfunktion og Brookmeyer og Crowley-metoden.

*Cut-off dato er 11. oktober 2018. Median opfølgingsperiode=11,60 måneder. HR< 1 til fordel for Isa-Pd-armen.

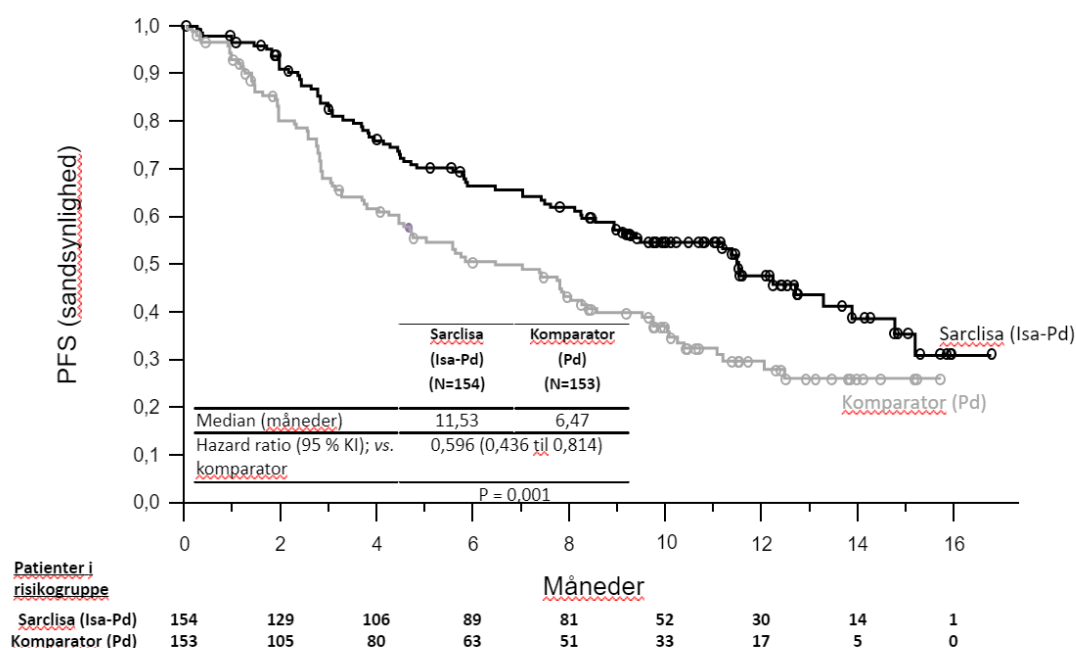
NR: ikke nået

Hos patienter med høj-risiko cytogenetik (central laboratorieevaluering), var median PFS 7,49 (95 % KI: 2,628 til NC) i gruppen med Isa-Pd og 3,745 (95 % KI: 2,793 til 7,885) i gruppen med Pd (HR = 0,655; 95 % KI: 0,334 til 1,283). PFS-forbedring i gruppen med Isa-Pd blev også observeret hos patienter ≥ 75 år (HR=0,479; 95 % KI: 0,242 til 0,946), med ISS-stadie III ved indtrædelse i studiet (HR = 0,635; 95 % KI: 0,363 til 1,110), med kreatinin-clearance ved *baseline* < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,502; 95 % KI: 0,297 til 0,847), med > 3 tidligere behandlingsforløb (HR=0,590; 95 % KI: 0,356 til 0,977), hos patienter, der var refraktære over for tidligere behandling med lenalidomid (HR = 0,593; 95 % CI: 0,431 til 0,816) eller proteasomhæmmer (HR = 0,578; 95 % KI: 0,405 til 0,824) og hos patienter, der var refraktære over for lenalidomid ved sidste behandlingsforløb før indtræden i studiet (HR = 0,601; 95 % KI: 0,436 til 0,828).

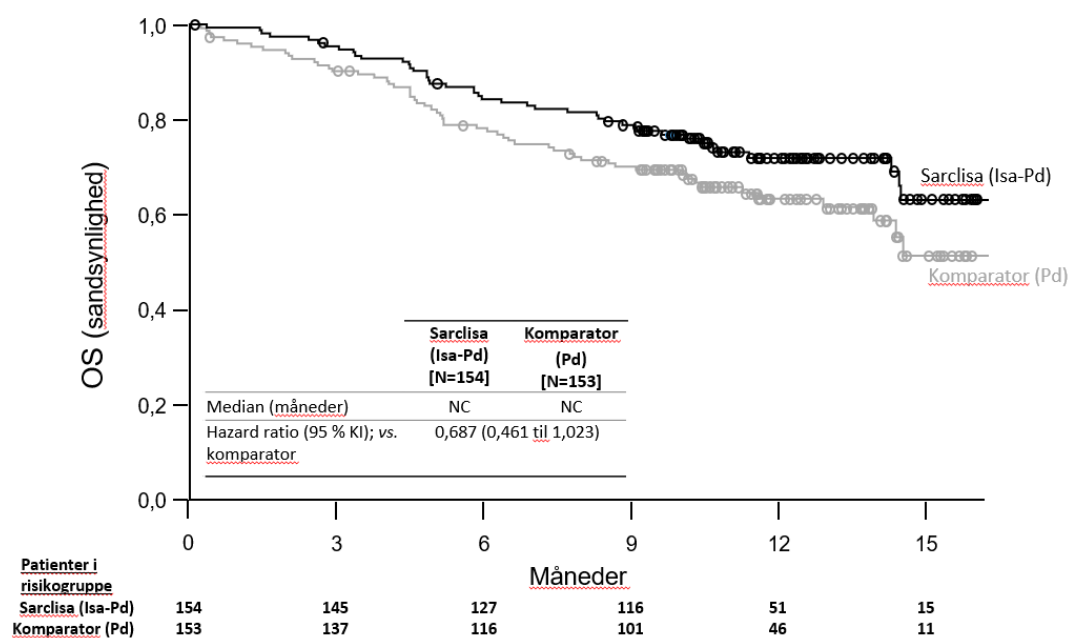
Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at kunne vurdere virkningen af Isa-Pd hos patienter, der tidligere er behandlet med daratumumab (1 patient i isatuximab-armen og ingen patienter i komparator-armen).

Mediantid til første respons hos responderende patienter var 35 dage i Isa-Pd-gruppen *versus* 58 dage i Pd-gruppen. Ved en median opfølgningstid på 52,44 måneder, var median samlet overlevelse 24,57 måneder i Isa-Pd-gruppen og 17,71 måneder i Pd-gruppen. (HR = 0,776; 95 % KI: 0,594-,015).

Figur 1: Kaplan-Meier kurver over PFS – ITT-population – ICARIA-MM (evalueret af IRC)



Figur 2: Kaplan-Meier kurver over OS – ITT-population – ICARIA-MM



Cut-off dato = 11. oktober 2018

I ICARIA-MM (EFC14335)-studiet blev der anvendt en vægtbaseret volumen til isatuximab infusion. Metoden med fast infusionsvolumen beskrevet i pkt. 4.2 blev undersøgt i TCD14079-studiet del B, og farmakokinetiske simuleringer bekræftede en minimal forskel i farmakokinetik efter injektion af en volumen baseret på patientens vægt og en fast volumen på 250 ml (se pkt. 5.2). I TCD14079-studiet

del B blev der ikke observeret sikkerhedssignaler eller forskel i sikkerhed og virkning sammenlignet med ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

Sikkerhed og virkning af SARCLISA i kombination med carfilzomib og dexamethason blev undersøgt i IKEMA (EFC15246), som var et randomiseret åbent, 2-armet, multinationalt, fase III multicenterstudie hos patienter med recidiveret og/eller refraktær myelomatose. Patienterne havde gennemgået en til tre tidligere behandlinger. Patienter med primær refraktær sygdom, som tidligere var blevet behandlet med carfilzomib, eller som var refraktær på tidligere behandling med anti-CD38 monoklonalt antistof, blev udelukket.

I alt 302 patienter blev randomiseret i forholdet 3:2 til at få enten SARCLISA i kombination med carfilzomib og dexamethason (Isa-Kd, 179 patienter) eller carfilzomib og dexamethason (Kd, 123 patienter). Behandlingen blev administreret i en 28 dages cyklus i begge grupper, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. SARCLISA 10 mg/kg blev administreret som en i.v. infusion ugentligt i den første cyklus og herefter hver anden uge. Carfilzomib blev administreret som en i.v. infusion ved en dosis på 20 mg/m² på dag 1 og 2; 56 mg/m² på dag 8, 9, 15 og 16 i cyclus 1; og ved en dosis på 56 mg/m² på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i de efterfølgende cyklusser i hver 28 dages cyklus. Dexamethason (i.v. på dage med isatuximab- og/eller carfilzomib-infusioner og oralt på de andre dage) 20 mg blev givet på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i hver 28 dages cyklus.

Samlet set var demografiske karakteristika og sygdomskaraktistika ved *baseline* sammenlignelige mellem de to behandlingsgrupper. Median patientalder var 64 år (interval 33 – 90), 8,9 % af patienterne var ≥ 75 år. ECOG PS var 0 hos 53,1 % af patienterne i Isa-Kd-gruppen og 59,3 % i Kd-gruppen, 1 hos 40,8 % i Isa-Kd-gruppen og 36,6 % i Kd-gruppen og 2 hos 5,6 % i Isa-Kd-gruppen og 4,1 % i Kd-gruppen og 3 hos 0,6 % i Isa-Kd-gruppen og 0 % i Kd-gruppen. Andelen af patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) var 24,0 % i Isa-Kd-gruppen *versus* 14,6 % i Kd-gruppen. ISS-stadiet (*The International Staging System - ISS*) ved indtrædelse i studiet var I hos 53,0 %, II hos 31,1 % og III hos 15,2 % af patienterne. R-ISS-stadiet (*The Revised-ISS*) ved indtrædelse i studiet var I hos 25,8 %, II hos 59,6 %, og III hos 7,9 % af patienterne. Samlet set havde 24,2 % af patienterne høj-risiko kromosomforandringer ved indtrædelse i studiet; del(17p), t(4;14), t(14;16) var til stede hos henholdsvis 11,3 %, 13,9 % og 2,0 % af patienterne. Derudover var gain(1q21) til stede hos 42,1 % af patienterne.

Gennemsnittallet af tidligere behandlingsforløb var 2 (interval 1 – 4) med 44,4 % af patienterne, som tidligere havde gennemgået 1 behandlingsforløb. Samlet set havde 89,7 % af patienterne tidligere fået proteasomhæmmer, 78,1 % havde tidligere fået immunmodulerende lægemidler (inklusive 43,4 % som tidligere havde fået lenalidomid) og 61,3 % havde tidligere fået foretaget stamcelletransplantation. Samlet set var 33,1 % af patienterne refraktære over for tidligere behandling med proteasomhæmmer, 45,0 % var refraktære over for tidligere behandling med immunmodulerende lægemidler (inklusive 32,8 %, der var refraktære over for lenalidomid) og 20,5 % var refraktære over for både en proteasomhæmmer og et immunmodulerende lægemiddel.

Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 80,0 uger for Isa-Kd-gruppen sammenlignet med 61,4 uger for Kd-gruppen.

Progressionsfri overlevelse (PFS) var det primære endepunkt i IKEMA. Den primære analyse af PFS viste med en gennemsnitlig opfølgningstid på 20,73 måneder en statistisk signifikant forbedring i PFS ved en 46,9 % reduktion af risikoen for sygdomsprogression eller død hos patienter, der blev behandlet med Isa-Kd sammenlignet med patienter, der blev behandlet med Kd.

Effektresultater er vist i tabel 8, og Kaplan-Meier kurver for PFS er vist i figur 3:

Tabel 8: Effekt af SARCLISA i kombination med carfilzomib og dexamethason versus carfilzomib og dexamethason til behandling af myelomatose (intent-to-treat-analyse)

Endepunkt	SARCLISA + carfilzomib + dexamethason N = 179	Carfilzomib + dexamethason N = 123
Progressionsfri overlevelse^a Median (måneder) [95 % KI] <i>Hazard ratio</i> ^b [99 % KI] p-værdi (stratificeret log-rank test) ^b	NR [NR-NR]	19,15 [15,77-NR]
	0,531 [0,318 – 0,889] 0,0013	
Samlet responsrate^c Responderende patienter (sCR+CR+VGPR+PR) [95 % KI] ^d p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel) ^b	86,6 % [0,8071 – 0,9122]	82,9 % [0,7509 – 0,8911]
	0,3859	
Komplet respons (CR)	39,7 %	27,6 %
Meget godt partielt respons (VGPR)	33,0 %	28,5 %
Partielt respons (PR)	14,0 %	26,8 %
VGPR eller bedre (sCR+CR+VGPR) [95 % KI] ^d p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel) ^{b e}	72,6 % [0,6547 – 0,7901]	56,1 % [0,4687 – 0,6503]
	0,0021	
CR^f [95 % KI] ^d	39,7 % [0,3244 – 0,4723]	27,6 % [0,1996 – 0,3643]
Minimal negativ residual sygdomsrate^g [95 % KI] ^d p-værdi (stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel) ^{b e}	29,6 % [0,2303 – 0,3688]	13,0 % [0,0762 – 0,2026]
	0,0008	
Varighed af respons^h *(PR eller bedre) Median i måneder [95 % KI] ⁱ <i>Hazard ratio</i> ^b [95 % KI]	NR [NR-NR]	NR [14,752-NR]
	0,425 [0,269 – 0,672]	

^a PFS-resultater blev evalueret af en uafhængig responskomite (*Independent Response Committee - IRC*) og baseret på data for M-protein fra et centrallaboratorium samt central radiologisk vurdering af billeddata ved anvendelse af kriterierne fra *International Myeloma Working Group (IMWG)*.

^b Stratificeret efter antal tidligere behandlingsforløb (1 *versus* > 1) og R-ISS (I eller II *versus* III *versus* ikke klassificeret) ifølge IRT.

^c sCR, CR, VGPR og PR blev evalueret af IRC ved anvendelse af responskriterierne fra IMWG.

^d Estimeret ved anvendelse af Clopper-Pearsons metode.

^e Nominel p-værdi.

^f CR testes ved endelig analyse.

^g Baseret på et sensitivitetniveau på 10⁻⁵ ved hjælp af NGS (*next-generation sequencing - NGS*) i ITT-populationen.

^h Baseret på responderende patienter i ITT-populationen. Kaplan-Meier-estimer for varighed af respons.

ⁱ KI for Kaplan-Meier-estimer beregnes med log-log-transformation af overlevelsesfunktion og Brookmeyer og Crowley-metoden.

* Cut-off dato er 7. februar 2020. Median opfølgingsperiode = 20,73 måneder. HR < 1 til fordel for Isa-Kd-armen.

NR: ikke nået.

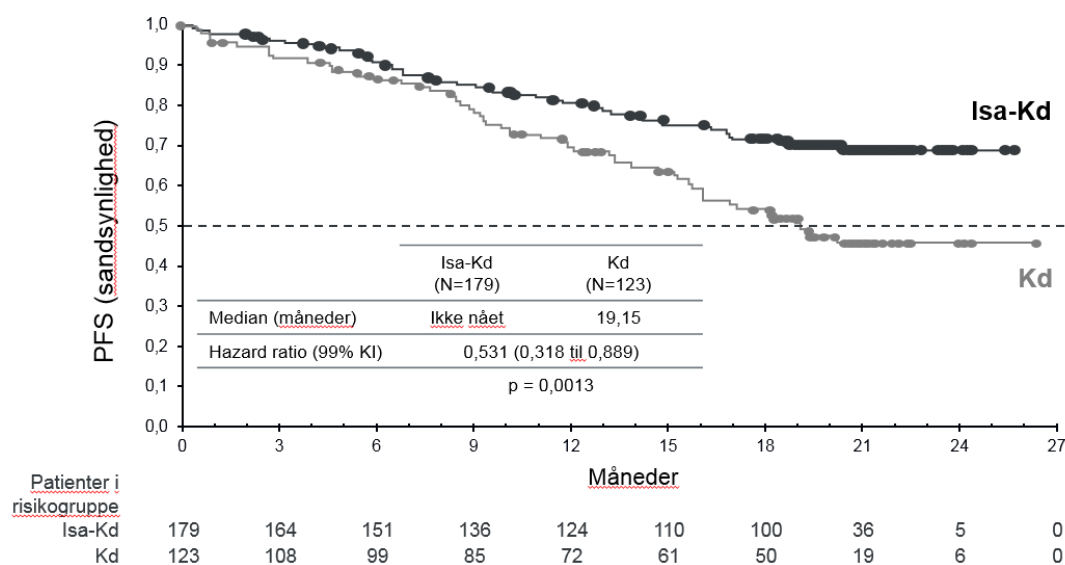
Der blev observeret PFS-forbedring i Isa-Kd-gruppen hos patienter med høj-risiko cytogenetik (central laboratorieevaluering, HR = 0,724; 95 % KI: 0,361 til 1,451), med gain (1q21) kromosomforandringer (HR = 0,569; 95 % KI: 0,330 til 0,981), ≥ 65 år (HR = 0,429; 95 % KI: 0,248 til 0,742), med *baseline* eGFR (MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,273; 95 % KI: 0,113 til 0,660), med > 1 tidligere behandlingsforløb (HR = 0,479; 95 % KI: 0,294 til 0,778), med ISS på stadie III ved indtrædelse i studiet (HR = 0,650; 95 % KI: 0,295 til 1,434) og hos patienter, der var refraktære over for tidligere behandling med lenalidomid (HR = 0,598; 95 % KI: 0,339 til 1,055).

I sensitivitetsanalysen, uden censurering for yderligere myelomatose-behandling, blev median PFS ikke nået (NR) i Isa-Kd-gruppen *versus* 19,0 måneder (95 % KI: 15,38 til NR) i Kd-gruppen (HR = 0,572; 99 % KI: 0,354 til 0,925, p = 0,0025).

Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at kunne vurdere virkningen af Isa-Kd hos patienter, der tidligere er behandlet med daratumumab (1 patient i isatuximab-armen og ingen patienter i komparator-armen).

Mediantid til første respons var 1,08 måneder i Isa-Kd-gruppen og 1,12 måneder i Kd-gruppen. Med en median opfølgingsperiode på 20,73 måneder var 17,3 % af patienterne i Isa-Kd-armen og 20,3 % af patienterne i Kd-armen døde.

Figur 3 – Kaplan-Meier kurver over PFS – ITT-population – IKEMA (vurderet ifølge IRC)



Cut-off dato = 07. februar 2020.

Hos patienter med eGFR (MDRD) < 50 ml/min/1,73 m² ved *baseline* blev der observeret komplet renal respons (≥ 60 ml/min/1,73 m² ved ≥ 1 efter-*baseline* vurdering) hos 52,0 % (13/25) af patienterne i Isa-Kd-gruppen og 30,8 % (4/13) i Kd-gruppen. Vedholdende komplet renal respons (≥ 60 dage) forekom hos 32,0 % (8/25) af patienterne i Isa-Kd-gruppen og hos 7,7 % (1/13) i Kd-gruppen. Hos de 4 patienter i Isa-Kd-gruppen og de 3 patienter i Kd-gruppen med svært nedsat nyrefunktion ved *baseline* (eGFR (MDRD) > 15 til < 30 ml/min/1,73 m²) blev der observeret minimal renal respons (≥ 30 til < 60 ml/min/1,73 m² ved ≥ 1 efter-*baseline* vurdering) hos 100 % af patienterne i Isa-Kd-gruppen og hos 33,3 % af patienterne i Kd-gruppen.

Den endelige analyse af PFS viste, ved en gennemsnitlig opfølgningstid på 43,96 måneder, en gennemsnitlig PFS på 35,65 måneder for Isa-Kd-gruppen sammenlignet med 19,15 måneder for Kd-

gruppen, med en *hazard ratio* på 0,576 (95,4 % KI: 0,418 til 0,792). Det endelige komplette respons bestemt ved en valideret IFE-analyse specifik for isatuximab (Sebia Hydrashift) (se pkt. 4.5), var 44,1 % i Isa-Kd-gruppen sammenlignet med 28,5 % i Kd-gruppen med *odds ratio* 2,094 (95 % KI: 1,259 til 3,482, deskriptiv $p = 0,0021$). Både MRD-negativitet og CR blev opfyldt hos 26,3 % af patienterne i Isa-Kd-gruppen sammenlignet med 12,2 % af patienterne i Kd-gruppen med *odds ratio* 2,517 (95 % KI: 1,354 til 4,882, deskriptiv $p = 0,0015$).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med SARCLISA i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af maligne neoplasmer i hæmatopoietisk og lymfoidt væv. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Isatuximabs farmakokinetik er undersøgt hos 476 patienter med myelomatose, som blev behandlet med intravenøs infusion med isatuximab alene eller i kombination med pomalidomid og dexamethason ved doser fra 1 til 20 mg/kg administreret enten en gang om ugen, hver anden uge, hver anden uge i 8 uger og efterfølgende hver fjerde uge eller hver uge i 4 uger og efterfølgende hver anden uge.

Isatuximab udviser nonlinear farmakokinetik med *target*-medieret lægemiddelfordeling på grund af dets binding til CD38-receptoren.

Eksposering for isatuximab (arealet under tidskurven for plasmakoncentration over doseringsintervallet AUC) stiger mere end dosisproportionelt fra 1 til 20 mg/kg, når man følger en doseringsplan, der hedder hver anden uge, mens der ikke kan observeres nogen afvigelse i dosisproportionalitet mellem 5 og 20 mg/kg, når man følger en doseringsplan, der hedder hver uge i 4 uger og derefter hver anden uge. Dette skyldes det væsentlige bidrag af nonlinear *target*-medieret *clearance* til den totale *clearance* ved doser under 5 mg/kg, hvilket bliver ubetydeligt ved højere doser. Efter administration af 10 mg/kg isatuximab hver uge i 4 uger og derefter hver anden uge var mediantid til at nå *steady state* 18 uger med en 3,1 fold stigning i akkumulering. I ICARIA-MM var gennemsnitlig (CV%) estimeret maksimal plasmakoncentration C_{max} og AUC ved *steady state* henholdsvis 351 µg/ml (36,0 %) og 72.600 µg.t/ml (51,7 %) i kliniske studier udført med patienter med recidiverende og/eller refraktær myelomatose, der blev behandlet med isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason. Selvom metodeændringen fra et vægtbaseret infusionsvolumen til et fast infusionsvolumen resulterede i ændring i t_{max} , havde ændringen kun en begrænset indvirkning på farmakokinetikken og eksposering med sammenlignelig simuleret C_{max} ved *steady-state* (283 µg/ml vs. 284 µg/ml) og C_{trough} ved uge 4 (119 µg/ml vs. 119 µg/ml) hos en patient med gennemsnitsvægt (76 kg). C_{max} og C_{trough} var ligeledes sammenlignelig i de andre vægtgrupper. I IKEMA var gennemsnitlig (CV %) estimeret maksimal plasmakoncentration C_{max} og AUC ved *steady state* henholdsvis 637 µg/ml (30,9 %) og 152.000 µg.t/ml (37,8 %) i kliniske studier udført med patienter med recidiverende og/eller refraktær myelomatose, der blev behandlet med isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason.

Isatuximabs og pomalidomids eller isatuximabs og carfilzomibs farmakokinetik blev ikke påvirket af den samtidige administration.

Fordeling

Isatuximabs estimerede totale fordelingsvolumen er 8,75 l.

Biotransformation

Da isatuximab er et stort protein, forventes det hovedsageligt at blive metaboliseret via umættede proteolytiske katabolismeprocesser.

Elimination

Isatuximab elimineres via 2 parallelle metaboliseringsveje - en nonlinear *target*-medieret metaboliseringsvej, som er mest fremherskende ved lave koncentrationer og en non-specifik lineær

metaboliseringsvej, som er mest fremherskende ved høje koncentrationer. I det terapeutiske plasmakoncentrationsinterval er den lineære metaboliseringsvej fremherskende, og den aftager over tid med 50 % til en steady state-værdi på 9,55 ml/t (0,229 l/dag). Dette er forbundet med en terminal halveringstid på 28 dage.

Særlige populationer

Alder

Farmakokinetiske populationsanalyser af 476 patienter i alderen 36 – 85 år viste en sammenlignelig eksponering for isatuximab hos patienter < 75 år (n = 406) *versus* ≥ 75 år (n = 70).

Køn

Den farmakokinetiske populationsanalyse med 207 kvindelige (43,5 %) og 269 mandlige (56,5 %) patienter viste, at køn ikke har nogen klinisk signifikant effekt på isatuximabs farmakokinetik.

Race

Den farmakokinetiske populationsanalyse med 377 kaukasiske (79 %), 25 asiatiske (5 %), 18 sorte (4 %) patienter og 33 andre racer (7 %) viste, at race ikke har nogen klinisk signifikant effekt på isatuximabs farmakokinetik.

Vægt

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse med data fra 476 patienter steg *clearance* af isatuximab i takt med stigende kropsvægt, hvilket understøtter vægtbaseret dosering.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier med isatuximab hos patienter med nedsat leverfunktion. Ud af de 476 patienter i de farmakokinetiske populationsanalyser havde 65 patienter let nedsat leverfunktion [total-bilirubin > 1 til 1,5 gange den normale øvre grænseværdi (ULN) eller aspartatamino-transferase (ASAT) > ULN], og 1 patient havde moderat nedsat leverfunktion (total-bilirubin > 1,5 til 3 gange ULN og enhver ASAT). Let nedsat leverfunktion havde ingen klinisk signifikant effekt på isatuximabs farmakokinetik. Effekten af moderat total-bilirubin > 1,5 til 3 gange ULN og enhver ASAT) og svært nedsat leverfunktion (total-bilirubin > 3 gange ULN og enhver ASAT) på isatuximabs farmakokinetik kendes ikke. Eftersom isatuximab er et monoklonalt antistof, forventes det ikke at blive elimineret via leverenzym medieret metabolisme, og forandringer i leverfunktionen forventes som sådan ikke at påvirke eliminationen af isatuximab (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle studier med isatuximab hos patienter med nedsat nyrefunktion. De farmakokinetiske populationsanalyser med 476 patienter inkluderede 192 patienter med let nedsat nyrefunktion ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{estimeret glomerulær filtrationshastighed (e-GFR)} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 163 patienter med moderat nedsat nyrefunktion ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{e-GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og 12 patienter med svært nedsat nyrefunktion ($\text{e-GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Analyserne viste, at let til svært nedsat nyrefunktion ikke har nogen kliniske betydningsfulde effekter på isatuximabs farmakokinetik sammenlignet med normal nyrefunktion. En farmakokinetisk analyse af 22 patienter med nyresygdom i slutstadiet (End-Stage Renal Disease - ESRD) inklusive patienter i dialyse ($\text{e-GFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) viste ikke nogen klinisk betydningsfuld effekt af ESRD på isatuximabs farmakokinetik sammenlignet med normal, let nedsat eller moderat nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Isatuximab er ikke blevet undersøgt hos patienter under 18 år.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, omend de udvalgte arter ikke er farmakologisk responsive, og derfor er

relevansen for mennesker ukendt. Der er ikke udført studier af genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose
Histidinhydrochloridmonohydrat
Histidin
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Efter fortynding

Der er påvist 48 timers kemisk og fysisk stabilitet under brug ved 2 °C – 8 °C for SARCLISA infusionsvæske, opløsning efterfulgt af 8 timers (inklusive infusionstiden) opbevaring ved stuetemperatur (15 °C – 25 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser brugerens eget ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre fortyndingen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Det er ikke nødvendigt at opbevare infusionsposen beskyttet mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 ml koncentrat, der indeholder 100 mg isatuximab, i et 6 ml hætteglas af farveløst klart glas (type I) og som er lukket med en bromobutylgummiprop overfladebehandlet med ETFE (copolymer af ethylen og tetrafluoroethylen). Hætteglassene er lukket med en aluminiumsforsøgling og et gråt flip-off låg. Påfyldningsvolumet er fastlagt således, at der kan fjernes 5 ml (dvs. 5,4 ml). Pakningsstørrelse med et eller tre hætteglas.

25 ml koncentrat, der indeholder 500 mg isatuximab, i et 30 ml hætteglas af farveløst klart glas (type I) og som er lukket med en bromobutylgummiprop overfladebehandlet med ETFE (copolymer af ethylen og tetrafluoroethylen). Hætteglassene er lukket med en aluminiumsforsøgling og et blå flip-off låg. Påfyldningsvolumet er fastlagt således, at der kan fjernes 25 ml (dvs. 26 ml). Pakningsstørrelse med et hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Forberedelse af intravenøs administration

Klargøring af infusionsvæsken skal ske under aseptiske forhold.

- Dosis (mg) af SARCLISA koncentrat beregnes baseret på patientens vægt (vejes før hver cyklus, så den administrerede dosis kan justeres i overensstemmelse med vægten, se pkt. 4.2). Det kan være nødvendigt med mere end et hætteglas for at få den nødvendige dosis.
- Hætteglassene med SARCLISA koncentrat skal undersøges visuelt før fortynding for at sikre, at de ikke indeholder partikler eller er misfarvede.
- Hætteglassene må ikke omrystes.
- Det volumen af diluent, der svarer til det nødvendige volumen af SARCLISA koncentrat udtrækkes fra en pose med 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller glucoseopløsning 5 %.
- Den nødvendige mængde af SARCLISA koncentrat trækkes ud af SARCLISA hætteglasset og fortyndes i 250 ml infusionsposen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller glucoseopløsning 5 %.
- Infusionsposen skal være fremstillet af polyolefiner (PO), polyethylen (PE), polypropylen (PP), polyvinylchlorid (PVC) med di (2-ethylhexyl) phthalat (DEHP) eller ethylvinylacetat (EVA).
- Den fortyndede opløsning blandes ved forsigtigt at vende posen på hovedet. Må ikke omrystes.

Administration

- Infusionsvæsken skal administreres via intravenøs infusion ved hjælp af et intravenøst infusionsslangesæt (af PE, PVC med eller uden DEHP, polybutadien (PBD) eller polyurethan (PU)) med et 0,22 micron in-line filter (polyethersulfon (PES), polysulfon eller nylon).
- Infusionsvæsken administreres over en periode, som afhænger af infusionshastigheden (se pkt. 4.2).
- Det er ikke nødvendigt at beskytte den klargjorte infusionspose mod lys i omgivelser med almindeligt kunstigt lys.
- SARCLISA må ikke infunderes samtidigt med andre lægemidler i den samme infusionslange.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. maj 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før markedsføring af SARCLISA® i hvert medlemsland, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) nå til enighed med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammet har til formål at:

- gøre opmærksom på risikoen for interferens med blodtypebestemmelse (mindre antigener) (positiv indirekte Coombs test) og de mulige kliniske bivirkninger heraf;
- give vejledning om hvordan den håndteres;
- styrke kommunikationen mellem sundhedspersoner og patienter og dele relevant og ny information.

I hvert medlemsland, hvor SARCLISA® markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner, som forventes at ordinere/udlevere SARCLISA®, samt blodbanker/transfusionscentre, får følgende uddannelsespakke, der skal distribueres via professionelle kanaler:

- Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner og blodbanker
- Patientkort (til sundhedspersoner der ordinerer/udleverer SARCLISA)

1. UDDANNELSESMATERIALE TIL SUNDHEDSPERSONER OG BLODBANKER

Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner og blodbanker indeholder følgende vigtige elementer:

- Produktresumé (SmPC)
- Brochure til sundhedspersoner og blodbanker
- Patientkort

1.1 Brochure til sundhedspersoner og blodbanker

Brochuren til sundhedspersoner og blodbanker indeholder følgende vigtige oplysninger:

Relevant information om sikkerhedsmæssige betænkeligheder ved ”Interferens med blodtypebestemmelse (mindre antigener) (positiv indirekte Coombs test)”:

- Isatuximab bundet til erythrocytter kan maskere detektion af antistoffer mod mindre antigener i patientens serum
- Bestemmelse af patientens ABO og rhesus blodtype påvirkes ikke

Oplysninger om, hvordan sikkerhedsmæssige betænkeligheder kan minimeres ved yderligere risikominimerende foranstaltninger:

- Alle patienter bør få bestemt blodtype og screenes, inden behandling med isatuximab igangsættes. Fænotypebestemmelse kan overvejes inden behandling med isatuximab igangsættes i henhold til lokal praksis.

- Der er på nuværende tidspunkt ingen information om, hvor længe interferens med indirekte Coombs test kan vare efter den sidste infusion med isatuximab. På baggrund af isatuximabs halveringstid forventes isatuximab-medieret positiv indirekte Coombs test at vedvare i mindst 6 måneder efter den sidste infusion med isatuximab. Derfor bør sundhedspersonale tilråde patienten til at have patientkortet på sig i mindst 6 måneder efter behandlingen er afsluttet.
- Metoderne til at begrænse interferens inkluderer behandling af reagens-erythrocytter med dithiothreitol (DTT) for at forhindre isatuximab-binding eller andre lokalt validerede metoder. Eftersom Kell blodgruppesystemet ligeledes er følsomt over for DTT-behandling, bør der gives Kell-negativ blodtilførsel efter tilstedeværelsen af alloantistoffer er udelukket eller identificeret ved hjælp af DTT-behandlede erythrocytter.
- Hvis akut transfusion er nødvendig, kan der gives ikke-krydsmatchede ABO/rhesus-kompatible erythrocytter i henhold til lokal praksis.
- I tilfælde af en planlagt transfusion bør sundhedspersonale informere blodtransfusionsklinikken om risikoen for interferens med indirekte antiglobulintests.
- Det understreges, at det er vigtigt at læse SmPC'et.
- Sundhedspersoner instrueres i at de skal udlevere et patientkort til patienten og råde patienten til at læse indlægssedlen (PIL).

1.2 Patientkort

Patientkortet indeholder følgende kortfattet og koncise information vedr. risikoen for ”Interferens med blodtypebestemmelse (mindre antigener) (positiv indirekte Coombs test)” både til patienten og til sundhedspersonale, som patienten konsulterer:

- En advarsel til sundhedspersonale, der på et givent tidspunkt behandler patienten, herunder i nødsituationer, om at patienten behandles med SARCLISA (isatuximab), og at behandlingen er forbundet med en vigtig identificeret risiko for interferens med blodtypebestemmelse (mindre antigener) (positiv indirekte Coombs test), som kan vedvare i mindst 6 måneder efter den sidste infusion med isatuximab.
- En tydelig anbefaling om at patienten har patientkortet på sig i mindst 6 måneder efter afslutning af behandlingen.
- Kontaktoplysninger for den ordinerende læge og for patienten.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
isatuximab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 100 mg isatuximab i 5 ml koncentrat.
Et hætteglas indeholder 500 mg isatuximab i 25 ml koncentrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, histidinhydrochloridmonohydrat, histidin, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas, 100 mg/5 ml
3 hætteglas, 100 mg/5 ml
1 hætteglas, 500 mg/25 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse
Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
isatuximab
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Sarclisa 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning isatuximab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Sarclisa
3. Sådan får du Sarclisa
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Sarclisa?

Sarclisa er et lægemiddel mod kræft, som indeholder det aktive stof isatuximab. Det tilhører en gruppe lægemidler kaldet "monoklonale antistoffer".

Monoklonale antistoffer, som Sarclisa, er proteiner, som er udviklet til at genkende og binde sig til et specifikt stof. I Sarclisas tilfælde er det specifikke stof det såkaldte CD38, som findes på myelomatoseceller. Myelomatose er en kræftsygdom i knoglemarven. Ved at binde sig til myelomatosecellerne kan medicinen hjælpe kroppens naturlige forsvarssystem (immunsystemet) med at identificere og tilintetgøre dem.

Hvad anvendes Sarclisa til?

Sarclisa anvendes til behandling af myelomatose hos patienter, som tidligere har fået behandlinger for myelomatose.

Det anvendes sammen med to forskellige lægemiddelkombinationer:

- pomalidomid og dexamethason eller
- carfilzomib og dexamethason.

Spørg lægen, hvis du vil vide mere om, hvordan Sarclisa virker eller om din behandling med Sarclisa.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Sarclisa

Du må ikke få Sarclisa:

- hvis du er allergisk over for isatuximab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Sarclisa og følg alle anvisningerne omhyggeligt.

Infusionsreaktioner

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får tegn på en infusionsreaktion under eller efter infusionen med Sarclisa – se listen over tegn på ”Infusionsreaktioner” i punkt 4.

- Inden du begynder på en infusion med Sarclisa, har du muligvis fået medicin, som skal mindske infusionsreaktioner (se punkt 3).
- Infusionsreaktioner kan opstå under eller efter infusionen med Sarclisa og kan være alvorlige. Reaktionen forsvinder igen. Hospitalspersonalet vil overvåge dig tæt under behandlingen.

Hvis du får en infusionsreaktion, vil lægen eller sygeplejersken muligvis give dig yderligere medicin til behandling af dine symptomer og for at forebygge, at der opstår komplikationer. Det kan også være, at de beslutter midlertidigt at afbryde, nedsætte hastigheden af eller helt stoppe infusionen med Sarclisa.

Feber og lavt antal hvide blodlegemer

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får feber, da det kan være tegn på en infektion. Sarclisa kan mindske antallet af hvide blodlegemer, som er vigtige for at kunne bekæmpe infektioner.

Lægen eller sygeplejersken vil kontrollere dit blodcelletal under behandlingen med Sarclisa. Din læge vil muligvis ordinere et antibiotikum eller antiviralmedicin (f.eks. mod herpes zoster [helvedsild]), for at forhindre infektion, eller medicin der hjælper med at øge antallet af hvide blodlegemer under behandlingen med Sarclisa.

Hjerteproblemer

Tal med lægen eller sygeplejersken, før du får Sarclisa i kombination med carfilzomib og dexamethason, hvis du har hjerteproblemer, eller hvis du nogensinde har taget hjertemedicin. Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du får vejrtrækningsbesvær, hoste eller hævede ben.

Risiko for nyopstået kræft

Der er forekommet nyopstået kræft hos patienter, der behandles med Sarclisa sammen med pomalidomid og dexamethason eller sammen med carfilzomib og dexamethason. Lægen eller sygeplejersken vil overvåge dig med henblik på nyopstået kræft under behandlingen.

Tumorlysesyndrom

Der kan forekomme en hurtig nedbrydning af kræftceller (tumorlysesyndrom). Symptomer kan omfatte uregelmæssig hjerterytme, krampeanfald (slagtilfælde), forvirring, muskelkramper eller fald i urinproduktion. Kontakt straks lægen, hvis du oplever nogen af disse symptomer.

Blodtransfusion

Hvis du skal have foretaget en blodtransfusion, skal du først have taget en blodprøve for at bestemme din blodtype.

Du skal fortælle den person, der tager blodprøven, at du er i behandling med Sarclisa. Dette skyldes, at det kan påvirke resultatet af blodprøven i mindst 6 måneder efter din sidste dosis Sarclisa.

Børn og unge

Sarclisa bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Det skyldes, at lægemidlet ikke er blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Sarclisa

Fortæl det altid til lægen, apotekpersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det gælder også lægemidler, der kan købes uden recept, og naturlægemidler.

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, før du får Sarclisa, hvis du nogensinde har taget hjertemedicin.

Sarclisa anvendes sammen med to forskellige lægemiddelkombinationer, når du behandles for myelomatose:

- pomalidomid og dexamethason eller
- carfilzomib og dexamethason.

Se indlægssedlen for de andre lægemidler, der anvendes sammen med Sarclisa, for at få oplysninger om dem.

Graviditet

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du bruger Sarclisa.

Sarclisa bør ikke anvendes i graviditeten. Hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du tale med din læge om brugen af Sarclisa.

Se indlægssedlen for graviditet og for de andre lægemidler, som du tager sammen med Sarclisa, for at få oplysninger om graviditet og de pågældende lægemidler.

Amning

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du bruger Sarclisa.

- Det skyldes, at Sarclisa kan udskilles i modermælken. Man ved ikke, hvordan det påvirker barnet.
- Du og din læge skal beslutte, om fordelene for dit barn ved amningen er større end risikoen for dit barn.

Prævention

Kvinder, som bruger Sarclisa og kan blive gravide, skal anvende en sikker præventionsmetode. Tal med din læge om den type prævention, du skal bruge i den periode. Du skal anvende prævention under behandlingen og i 5 måneder efter den sidste dosis Sarclisa.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Sarclisa påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Sarclisa anvendes imidlertid sammen med anden medicin, der kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Se venligst indlægssedlen for den anden medicin, som du tager sammen med Sarclisa.

3. Sådan får du Sarclisa

Hvor meget Sarclisa får du?

Den mængde Sarclisa du får afhænger af, hvor meget du vejer. Den anbefalede dosis er 10 mg Sarclisa pr. kilogram kropsvægt.

Hvordan gives Sarclisa?

Lægen eller sygeplejersken vil give dig Sarclisa som drop i en vene (intravenøs infusion).

Hvor ofte gives Sarclisa?

Sarclisa anvendes i behandlingscyklusser på hver 28 dage (4 uger). Det anvendes sammen med to andre lægemidler, enten pomalidomid og dexamethason eller carfilzomib og dexamethason.

- I cyklus 1: Sarclisa gives en gang om ugen på dag 1, 8, 15 og 22
- I cyklus 2 og fremefter: Sarclisa gives hver anden uge – på dag 1 og 15

Lægen vil blive ved med at behandle dig med Sarclisa, så længe du har gavn af det, og bivirkningerne er acceptable.

Medicin der gives før Sarclisa

Du vil få følgende lægemidler inden infusion med Sarclisa. Det vil medvirke til at mindske risikoen for, at du får eventuelle infusionsreaktioner:

- medicin til at mindske allergiske reaktioner (antihistamin)
- medicin til at mindske betændelseslignende tilstande (kortikosteroid)

- medicin til at mindske smerter og feber

Hvis du har glemt at bruge Sarclisa

Det er meget vigtigt, at du møder op til alle behandlingerne for at sikre, at du får din behandling på det rigtige tidspunkt, så behandlingen virker som den skal. Hvis du er forhindret i at møde op til en behandling, skal du hurtigst muligt kontakte lægen eller sundhedspersonalet og få en ny tid.

Lægen eller sygeplejersken vil beslutte, hvordan din behandling skal fortsætte.

Hvis du har fået for meget Sarclisa

En læge eller sygeplejerske vil give dig Sarclisa. Hvis du ved en fejl får for meget (en overdosis), vil lægen behandle og overvåge bivirkningerne.

Hvis du holder op med at få Sarclisa

Du må ikke stoppe behandlingen med Sarclisa, medmindre du har aftalt det med lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Din læge vil tale med dig om bivirkningerne ved Sarclisa og vil fortælle dig om de mulige risici og fordele ved behandlingen med Sarclisa.

Hospitalspersonalet vil omhyggeligt holde øje med din tilstand under behandlingen. Du skal straks fortælle dem, hvis du får en eller flere af nedenstående bivirkninger.

Infusionsreaktioner – Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):
Fortæl det straks til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bliver utilpas under eller efter infusionen med Sarclisa.

Alvorlige tegn på infusionsreaktion kan være:

- forhøjet blodtryk (hypertension)
- åndenød
- alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion; kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) med åndedrætsbesvær og hævelse af ansigt, mund, hals, læber eller tunge.

De mest almindelige tegn på en infusionsreaktion kan være:

- åndenød
- hoste
- kulderystelser
- kvalme

Du kan også få andre bivirkninger under infusionen. Lægen eller sygeplejersken vil muligvis beslutte midlertidigt at afbryde, nedsætte hastigheden af eller helt stoppe infusionen med Sarclisa. Det kan også være, at de giver dig yderligere medicin til behandling af dine symptomer og for at forebygge komplikationer.

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du bliver utilpas under eller efter infusionen med Sarclisa.

Andre bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- lavt antal røde blodlegemer (blodmangel)
- lavt antal af en bestemt type hvide blodlegemer (neutrofile granulocytter eller lymfocytter), som er vigtige for at kunne bekæmpe infektioner
- lavt antal blodplader (trombocytopeni) – fortæl det til lægen, hvis du får usædvanlige blødninger eller blå mærker.
- lungebetændelse (pneumoni)
- luftvejsinfektion (f.eks. i næsen, bihulerne eller halsen)
- diarré
- bronkitis
- åndenød
- kvalme
- feber med alvorligt nedsat antal af en bestemt type hvide blodlegemer (febril neutropeni) (se punkt 2 for flere oplysninger)
- opkastning
- forhøjet blodtryk (hypertension)
- hoste
- træthed (udmattelse)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- hjerteproblemer der kan vise sig som vejrtrækningsbesvær, hoste eller hævede ben, når Sarclisa gives sammen med carfilzomib og dexamethason
- nedsat appetit
- vægttab
- uregelmæssig puls (atrieflimren)
- herpes zoster (helvedsild)

Kontakt straks lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Sarclisa bliver opbevaret på hospitalet eller i klinikken.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sarclisa indeholder:

- Aktivt stof: isatuximab.
- En ml koncentrat indeholder 20 mg isatuximab.
- Et hætteglas koncentrat indeholder enten 100 mg isatuximab i 5 ml koncentrat eller 500 mg isatuximab i 25 ml koncentrat.
- Øvrige indholdsstoffer (hjælpesoffer): saccharose, histidinhydrochloridmonohydrat, histidin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Sarclisa er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Det er en farveløs til svagt gullig væske, som stort set er fri for synlige partikler. Sarclisa fås i en kartonæske med 1 eller 3 hætteglas af glas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Sarclisa hætteglas er kun til engangsbrug. Infusionsvæsken skal klargøres under aseptiske forhold og administreres af sundhedspersonale i omgivelser, hvor genoplivningsudstyr er umiddelbart tilgængeligt.

Klargøring og administration af SARCLISA

- Beregn dosis (mg) af SARCLISA koncentrat og fastslå antallet af hætteglas, der er nødvendig til dosis på 10 mg/kg, baseret på patientens vægt. Det kan være nødvendigt med mere end et hætteglas.
- Undersøg SARCLISA koncentratet visuelt før fortynding for at sikre, at det ikke indeholder partikler eller er misfarvet.
- Det volumen af diluent, der svarer til det nødvendige volumen af SARCLISA koncentrat udtrækkes fra en pose med 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller glucoseopløsning 5 %.
- Træk den nødvendige mængde af SARCLISA koncentrat ud af SARCLISA hætteglasset og fortynd det i en 250 ml infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller glucoseopløsning 5 %.
- Infusionsposen skal være fremstillet af polyolefiner (PO), polyethylen (PE), polypropylen (PP), polyvinylchlorid (PVC) med di (2-ethylhexyl) phthalat (DEHP) eller ethylvinylacetat (EVA).
- Bland forsigtigt den fortyndede opløsning ved at vende posen på hovedet. Må ikke omrystes.
- Infusionsvæsken skal administreres via intravenøs infusion ved hjælp af et intravenøst infusionsslangesæt (af PE, PVC med eller uden DEHP, polybutadien (PBD) eller polyurethan (PU)) med et 0,22 micron in-line filter (polyethersulfon (PES), polysulfon eller nylon).
- Infusionsvæsken administreres over en periode, som afhænger af infusionshastigheden (se pkt. 4.2 i SmPC'et).
- Anvend den klargjorte SARCLISA infusionsvæske straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser brugerens eget ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortyndingen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.
- Det er ikke nødvendigt at beskytte den klargjorte infusionspose mod lys i omgivelser med almindeligt kunstigt lys.
- SARCLISA må ikke infunderes samtidigt med andre lægemidler i den samme infusionslange.
- Al eventuelt ubrugt opløsning skal bortskaffes. Alt materiale, som har været brugt i forbindelse med fortynding og infusion, skal bortskaffes i henhold til lokale standardprocedurer.