

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 20 mg isatuksimaba.

Jedna bočica sadrži 100 mg isatuksimaba u 5 ml koncentrata (100 mg/5 ml).

Jedna bočica sadrži 500 mg isatuksimaba u 25 ml koncentrata (500 mg/25 ml).

Isatuksimab je imunoglobulinsko G1 (IgG1) monoklonsko protutijelo proizvedeno na staničnoj liniji sisavaca (jajnik kineskog hrčka [engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO]).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bezbojna do blijedožuta otopina, koja u osnovi ne sadrži vidljive čestice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

SARCLISA je indicirana:

- u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje dvije terapije koje su uključivale lenalidomid i inhibitor proteasoma i kojima je bolest uznapredovala tijekom posljednje terapije.
- u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek SARCLISA treba primijeniti zdravstveni radnik u okruženju u kojem je odmah dostupna oprema za oživljavanje.

Premedikacija

Prije infuzije lijeka SARCLISA potrebno je primijeniti sljedeće lijekove kao premedikaciju radi smanjenja rizika od reakcija na infuziju i njihove težine:

- deksametazon u dozi od 40 mg peroralno ili intravenski (ili 20 mg peroralno ili intravenski u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina): kod primjene u kombinaciji s isatuksimabom i pomalidomidom,
- deksametazon u dozi od 20 mg (intravenski na dane primjene infuzije isatuksimaba i/ili karfilzomiba, a preostale dane peroralno): kod primjene u kombinaciji s isatuksimabom i karfilzomibom
- paracetamol u dozi od 650 mg do 1000 mg peroralno (ili ekvivalent)

- difenhidramin u dozi od 25 mg do 50 mg intravenski ili peroralno (ili ekvivalent [npr. cetirizin, prometazin, deksklorfeniramin]). Intravenski put primjene poželjan je barem za prve 4 infuzije.

Navedena preporučena doza deksametazona (oralna ili intravenska) odgovara ukupnoj dozi koju treba primijeniti samo jedanput prije infuzije, kao dio premedikacije i osnovnog liječenja, prije primjene isatuksimaba i pomalidomida odnosno isatuksimaba i karfilzomiba.

Preporučene lijekove za premedikaciju treba primijeniti 15 – 60 minuta prije početka infuzije lijeka SARCLISA. U bolesnika koji ne dožive reakciju na infuziju tijekom prve 4 primjene lijeka SARCLISA može se ponovno razmotriti potreba za daljnjom premedikacijom.

Zbrinjavanje neutropenije

Radi smanjenja rizika od neutropenije treba razmotriti primjenu faktora stimulacije kolonija (npr. faktor stimulacije kolonije granulocita [engl. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF]). U slučaju neutropenije 4. stupnja primjenu lijeka SARCLISA treba odgoditi dok se broj neutrofila ne poveća do najmanje $1,0 \times 10^9/l$ (vidjeti dio 4.4).

Prevenција infekcije

Antibakterijska i antivirusna profilaksa (kao što je profilaksa za herpes zoster) može se razmotriti tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučena doza lijeka SARCLISA iznosi 10 mg/kg tjelesne težine, a primjenjuje se intravenskom infuzijom u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom (Isa-Pd) ili u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom (Isa-Kd) prema rasporedu navedenom u Tablici 1:

Tablica 1: Raspored primjene lijeka SARCLISA u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom ili u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom

| Ciklusi | Raspored primjene |
|----------------------------|--------------------------------------|
| 1. ciklus | 1., 8., 15. i 22. dan (svaki tjedan) |
| 2. ciklus i svaki sljedeći | 1. i 15. dan (svaka 2 tjedna) |

Svaki ciklus liječenja traje 28 dana. Liječenje se ponavlja do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Za druge lijekove koji se primjenjuju istodobno s lijekom SARCLISA vidjeti dio 5.1 i njihove trenutno odobrene sažetke opisa svojstava lijeka.

Raspored primjene mora se pažljivo slijediti. Ako bolesnik propusti primiti planiranu dozu lijeka SARCLISA, treba je primijeniti što je prije moguće te sukladno tome prilagoditi raspored primjene kako bi se održao interval između doza.

Prilagodbe doze

Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka SARCLISA.

Ako bolesnici dožive reakcije na infuziju, potrebno je prilagoditi primjenu lijeka (vidjeti odlomak „Način primjene“ u nastavku).

Za druge lijekove koji se primjenjuju istodobno s lijekom SARCLISA vidjeti njihove trenutno odobrene sažetke opisa svojstava lijeka.

Posebne populacije

Starije osobe

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, ne preporučuje se prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi i kliničkim podacima, ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije uključujući završni stadij bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Podaci o primjeni u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije su ograničeni (vidjeti dio 5.2), no nema dokaza koji bi ukazivali na to da je u tih bolesnika potrebno prilagoditi dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka SARCLISA u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

SARCLISA je namijenjena za intravensku primjenu. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Brzina infuzije

Nakon razrjeđivanja infuziju lijeka SARCLISA treba primijeniti intravenskom infuzijom brzinom koja je navedena u Tablici 2 u nastavku (vidjeti dio 5.1). Postupno povećavanje brzine infuzije treba razmotriti samo ako nema reakcija na infuziju (vidjeti dio 4.8).

Tablica 2: Brzina infuzije lijeka SARCLISA

| | Volumen razrijeđene otopine | Početna brzina | Ako nema reakcije na infuziju | Povećanje brzine | Maksimalna brzina |
|------------------|-----------------------------|----------------|-------------------------------|--|-------------------|
| Prva infuzija | 250 ml | 25 ml/h | tijekom 60 minuta | za 25 ml/h svakih 30 minuta | 150 ml/h |
| Druga infuzija | 250 ml | 50 ml/h | tijekom 30 minuta | za 50 ml/h tijekom 30 minuta, a zatim povećati za 100 ml/h | 200 ml/h |
| Daljnje infuzije | 250 ml | 200 ml/h | – | – | 200 ml/h |

Primjenu treba prilagoditi ako bolesnici dožive reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.4)

- U bolesnika kojima je potrebna intervencija (umjerena reakcija na infuziju 2. stupnja) potrebno je razmotriti privremeni prekid infuzije i primjenu dodatnih lijekova za zbrinjavanje simptoma. Nakon poboljšanja simptoma do \leq 1. stupnja (blaga reakcija) infuzija lijeka SARCLISA može se nastaviti brzinom upola manjom od početne, pod strogim nadzorom i uz potpurnu skrb po potrebi. Ako se nakon 30 minuta simptomi ne vrate, brzina infuzije može se povećati na početnu i zatim nastaviti postupno povećavati kako je navedeno u Tablici 2.
- Ako se simptomi brzo ne povuku ili ne poboljšaju do \leq 1. stupnja nakon privremenog prekida infuzije lijeka SARCLISA, ako potraju ili se pogoršaju unatoč primjeni odgovarajućih lijekova ili ako zahtijevaju hospitalizaciju ili su opasni po život, potrebno je trajno obustaviti liječenje lijekom SARCLISA i po potrebi uvesti potpurno liječenje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije na infuziju

Reakcije na infuziju, uglavnom blage ili umjerene, opažene su u 38,2% bolesnika liječenih lijekom SARCLISA u ispitivanju ICARIA-MM te u 45,8% bolesnika koji su primali Isa-Kd u ispitivanju IKEMA (vidjeti dio 4.8). U ispitivanju ICARIA-MM sve reakcije na infuziju započele su tijekom prve infuzije lijeka SARCLISA, a u 98% slučajeva povukle su se istoga dana. Najčešći simptomi reakcije na infuziju uključivali su dispneju, kašalj, zimicu i mučninu. Najčešći teški znakovi i simptomi uključivali su hipertenziju, dispneju i bronhospazam. U ispitivanju IKEMA reakcije na infuziju su u 99,2% slučajeva nastupile na dan infuzije. Među bolesnicima koji su primali Isa-Kd, u 94,4% bolesnika s reakcijom na infuziju ona se pojavila tijekom prvog ciklusa liječenja. Sve su se reakcije na infuziju povukle. Najčešći simptomi reakcije na infuziju uključivali su kašalj, dispneju, kongestiju nosa, povraćanje i mučninu. Najčešći teški znakovi i simptomi uključivali su hipertenziju i dispneju (vidjeti dio 4.8). Međutim, nakon primjene lijeka SARCLISA također su opažene ozbiljne reakcije na infuziju uključujući teške anafilaktičke reakcije.

Da bi se smanjio rizik od reakcija na infuziju i njihova težina, bolesnicima treba prije infuzije lijeka SARCLISA dati premedikaciju paracetamolom, difenhidraminom ili ekvivalentom; deksametazon se mora koristiti i kao premedikacija i kao lijek za mijelom (vidjeti dio 4.2). Tijekom cijele infuzije lijeka SARCLISA potrebno je često kontrolirati vitalne znakove. Kad je to potrebno, treba privremeno prekinuti infuziju lijeka SARCLISA te poduzeti odgovarajuće medicinske i potporne mjere (vidjeti dio 4.2). Ako se simptomi ne poboljšaju do ≤ 1. stupnja nakon privremenog prekida infuzije lijeka SARCLISA, ako potraju ili se pogoršaju unatoč primjeni odgovarajućih lijekova, ako zahtijevaju hospitalizaciju ili su opasni po život, potrebno je trajno obustaviti liječenje lijekom SARCLISA i uvesti odgovarajuće liječenje.

Neutropenija

Među bolesnicima koji su primali Isa-Pd, neutropenija je u njih 96,1% zabilježena kao odstupanje u laboratorijskim nalazima, a u 46,7% bolesnika kao nuspojava⁽¹⁾; neutropenija 3. – 4. stupnja prijavljena je kao odstupanje u laboratorijskim nalazima u 84,9% bolesnika, a kao nuspojava u 45,4% bolesnika. Neutropenijske komplikacije opažene su u 30,3% bolesnika, uključujući febrilnu neutropeniju u 11,8% bolesnika i neutropenijske infekcije u 25,0% bolesnika. Među bolesnicima koji su primali Isa-Kd neutropenija je u njih 54,8% zabilježena kao odstupanje u laboratorijskim nalazima, a u 4,5% bolesnika kao nuspojava⁽¹⁾; neutropenija 3. – 4. stupnja prijavljena je kao odstupanje u laboratorijskim nalazima u 19,2% bolesnika (3. stupnja u 17,5% bolesnika i 4. stupnja u 1,7% bolesnika), a kao nuspojava u 4,0% bolesnika. Neutropenijske komplikacije opažene su u 2,8% bolesnika, uključujući febrilnu neutropeniju u 1,1% bolesnika i neutropenijske infekcije u 1,7% bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je periodički kontrolirati kompletnu krvnu sliku tijekom liječenja. Bolesnike s neutropenijom treba pratiti zbog moguće pojave znakova infekcije. Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka SARCLISA. Radi smanjenja rizika od neutropenije treba razmotriti odgodu primjene doze lijeka SARCLISA i primjenu faktora stimulacije kolonija (npr. G-CSF) (vidjeti dio 4.2).

⁽¹⁾ Hematološke laboratorijske vrijednosti bilježile su se kao nuspojave samo ako su dovele do prekida liječenja i/ili prilagodbe doze i/ili ako su ispunjavale kriterij za ozbiljnu nuspojavu.

Infekcija

Kod primjene lijeka SARCLISA zabilježena je veća incidencija infekcija (uključujući infekcije ≥ 3. stupnja), i to prvenstveno pneumonije, infekcije gornjih dišnih putova i bronhitisa (vidjeti

dio 4.8). Bolesnike koji primaju lijek SARCLISA treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova infekcije te uvesti odgovarajuće standardno liječenje. Može se razmotriti primjena antibakterijske i antivirusne profilakse (kao što je profilaksa za herpes zoster) tijekom liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Druge primarne zloćudne bolesti

U ispitivanju ICARIA-MM prijavljene su druge primarne zloćudne bolesti s medijanom vremena praćenja od 52,44 mjeseca u 10 bolesnika (6,6%) liječenih protokolom Isa-Pd i u 3 bolesnika (2%) liječena protokolom Pd. Druge primarne zloćudne bolesti bile su rak kože u 6 bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd i u 3 bolesnika liječena protokolom Pd, solidni tumori osim raka kože u 3 bolesnika liječena Isa-Pd protokolom (jedan je bolesnik također imao rak kože) i hematološka zloćudna bolest (mijelodisplastični sindrom) u 1 bolesnika liječenog protokolom Isa-Pd (vidjeti dio 4.8). Bolesnici su nastavili s liječenjem nakon resekcije nove zloćudne bolesti, osim dva bolesnika liječena protokolom Isa-Pd. Jedan bolesnik razvio je metastatski melanom, a drugi mijelodisplastični sindrom. Ukupna korist protokola Isa-Pd ostaje povoljna (vidjeti dio 5.1). U ispitivanju IKEMA koje je u tijeku, s medijanom vremena praćenja od 20,73 mjeseci, druge primarne zloćudne bolesti prijavljene su u 13 bolesnika (7,3%) liječenih protokolom Isa-Kd i u 6 bolesnika (4,9%) koji su primali Kd. Druge primarne zloćudne bolesti bile su rak kože u 9 bolesnika (5,1%) liječenih protokolom Isa-Kd i u 3 bolesnika (2,5%) koja su primala Kd i solidni tumori osim raka kože u 5 bolesnika (2,8%) liječenih protokolom Isa-Kd i u 4 bolesnika (3,3%) koja su primala Kd. Jedan bolesnik (0,6%) u skupini liječenoj protokolom Isa-Kd i jedan bolesnik (0,8%) u skupini koja je primala Kd imali su i rak kože i solidan tumor koji nije bio rak kože (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s rakom kože nastavili su s liječenjem nakon resekcije raka kože. Solidni tumori osim raka kože dijagnosticirani su unutar 3 mjeseca nakon uvođenja terapije u 3 bolesnika (1,7%) liječena protokolom Isa-Kd i u 2 bolesnika (1,6%) koja su primala Kd. Ukupna incidencija drugih primarnih zloćudnih bolesti među svim bolesnicima izloženima lijeku SARCLISA iznosi 4,1%. Liječnici trebaju prije i tijekom liječenja pažljivo ocijeniti je li u bolesnika došlo do razvoja druge primarne zloćudne bolesti, u skladu sa smjernicama Međunarodne radne skupine za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*, IMWG), te prema potrebi uvesti liječenje.

Sindrom lize tumora

Prijavljeni su slučajevi sindroma lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS) u bolesnika koji su primali isatuksimab. Bolesnike je potrebno pomno nadzirati te poduzimati odgovarajuće mjere opreza.

Utjecaj na nalaze seroloških testova (indirektni antiglobulinski test)

Budući da se vezuje za CD38 na eritrocitima, isatuksimab može dovesti do lažno pozitivnog nalaza indirektnog antiglobulinskog testa (indirektni Coombsov test). Ova interferencija s indirektnim Coombsovim testom može potrajati najmanje 6 mjeseci nakon posljednje infuzije lijeka SARCLISA. Kako bi se izbjegli mogući problemi s transfuzijom eritrocita, prije prve infuzije treba odrediti bolesnikovu krvnu grupu i provesti probirne testove. Prije početka liječenja lijekom SARCLISA može se razmotriti fenotipizacija u skladu s lokalnom praksom. Ako je liječenje lijekom SARCLISA već započelo, treba o tome obavijestiti banku krvi. Bolesnike treba nadzirati zbog teoretskog rizika od hemolize. Ako je potrebna hitna transfuzija, mogu se primijeniti ABO/Rh-kompatibilni eritrociti za koje nije provedena križna proba, u skladu s lokalnom praksom banke krvi (vidjeti dio 4.5).

Utjecaj na utvrđivanje potpunog odgovora

Isatuksimab je IgG-kapa monoklonsko protutijelo koje bi se moglo detektirati pri elektroforezi serumskih proteina (engl. *serum protein electrophoresis*, SPE) kao i u imunofiksacijskim testovima koji se koriste za kliničko praćenje endogenog M-proteina (vidjeti dio 4.5). Ta interferencija može utjecati na točnost utvrđivanja potpunog odgovora u nekih bolesnika s IgG-kapa mijelomskim proteinom. Testiranje na interferenciju provedeno je u 22 bolesnika iz skupine liječene protokolom Isa-Pd koji su ispunjavali kriterije za vrlo dobar djelomičan odgovor uz pozitivan nalaz na rezidualnu bolest samo u imunofiksacijskom testu. Uzorci seruma prikupljeni u tih bolesnika testirali su se masenom spektrometrijom kako bi se signal za isatuksimab razlučio od signala za mijelomski M-protein. U skupini koja je primala Isa-Kd, od 27 bolesnika kod kojih je utvrđena moguća interferencija i provedeno testiranje masenom spektrometrijom pri razini osjetljivosti imunofiksacijskog testa (25 mg/dl), u 15 bolesnika s nepotpunim odgovorom prema ocjeni neovisnog

ocjenjivačkog povjerenstva nisu pronađene mjerljive rezidualne razine mijelomskog M-proteina. Od tih je 15 bolesnika njih 11 imalo < 5% plazma stanica u koštanoj srži. To upućuje na to da bi 11 dodatnih bolesnika od njih 179 koji su primali Isa-Kd (6,1%) moglo imati potpuni odgovor kao najbolji odgovor, što bi značilo da bi stopa potpunog odgovora mogla biti 45,8% (vidjeti dio 4.5).

Starije osobe

Podaci o primjeni u populaciji starijih bolesnika (≥ 85 godina) su ograničeni (vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Isatuksimab ne utječe na farmakokinetiku pomalidomida ili karfilzomiba ni obrnuto.

Utjecaj na nalaze seroloških testova

Budući da se protein CD38 ekspirira na površini eritrocita, isatuksimab, koji je protutijelo na CD38, može utjecati na nalaze seroloških testova banaka krvi i dovesti do lažno pozitivnih reakcija u indirektnim antiglobulinskim testovima (indirektni Coombsov test), (probirnim) testovima na protutijela, panelima za određivanje protutijela i križnim probama s antihumanim globulinom (AHG) u bolesnika liječenih isatuksimabom (vidjeti dio 4.4). Metode za smanjivanje interferencije uključuju tretiranje reagentnih eritrocita ditiotritolom (DTT), kako bi se prekinulo vezivanje isatuksimaba, ili druge lokalno validirane metode. Budući da je Kell sustav krvnih grupa također osjetljiv na tretiranje DTT-om, nakon isključivanja ili identificiranja aloprotutijela uz pomoć eritrocita tretiranih DTT-om potrebno je osigurati Kell-negativne jedinice krvi.

Utjecaj na elektroforezu serumskih proteina i imunofiksacijske testove

Isatuksimab se može detektirati na elektroforezi serumskih proteina (SPE) i imunofiksacijskim testovima koji se koriste za praćenje monoklonskih imunoglobulina povezanih s bolešću (M-proteina) te može utjecati na točnu klasifikaciju odgovora prema kriterijima Međunarodne radne skupine za mijelom (engl. *Myeloma Working Group*, IMWG) (vidjeti dio 4.4). U bolesnika s postojanim vrlo dobrim djelomičnim odgovorom kad se sumnja na interferenciju isatuksimaba, potrebno je razmotriti korištenje validiranog IFE testa specifičnog za isatuksimab za razlikovanje isatuksimaba od bilo kojeg preostalog endogenog M-proteina u serumu bolesnika, kako bi se olakšalo određivanje potpunog odgovora.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Žene reproduktivne dobi liječene isatuksimabom trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 5 mjeseci po njegovu završetku.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni isatuksimaba u trudnica. Nisu provedena ispitivanja toksičnih učinaka isatuksimaba na reprodukciju u životinja. Poznato je da IgG1 monoklonska protutijela prolaze kroz posteljicu nakon prvog tromjesečja trudnoće. Ne preporučuje se primjena isatuksimaba u trudnica.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se isatuksimab u majčino mlijeko. Poznato je da se tijekom prvih nekoliko dana nakon poroda humana IgG protutijela izlučuju u majčino mlijeko, nakon čega njihove koncentracije ubrzo padnu na nisku razinu; međutim, ne može se isključiti rizik za dojenče tijekom tog kratkog razdoblja neposredno nakon poroda. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobiti liječenja za ženu, mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili trajno/privremeno prekinuti liječenje isatuksimabom tijekom tog specifičnog razdoblja. Nakon toga se isatuksimab može primjenjivati tijekom dojenja, ako je to klinički potrebno.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o primjeni u ljudi i životinja na temelju kojih bi se utvrdili mogući učinci isatuksimaba na plodnost muškaraca i žena (vidjeti dio 5.3).

Za druge lijekove koji se primjenjuju istodobno s isatuksimabom vidjeti njihove trenutno odobrene sažetke opisa svojstava lijeka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

SARCLISA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U ispitivanju ICARIA-MM najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) su neutropenija (46,7%), reakcije na infuziju (38,2%), pneumonija (30,9%), infekcija gornjih dišnih putova (28,3%), proljev (25,7%) i bronhitis (23,7%). Ozbiljne nuspojave javile su se u 61,8% bolesnika koji su primali Isa-Pd. Najčešće ozbiljne nuspojave su pneumonija (25,7%) i febrilna neutropenija (6,6%). Trajna obustava liječenja zbog nuspojave prijavljena je u 7,2% bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd. Nuspojave sa smrtnim ishodom tijekom liječenja prijavljene su u 7,9% bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd (nuspojave koje su se javile u više od 1% bolesnika bile su pneumonija [u 1,3% bolesnika] i druge infekcije [u 2,0% bolesnika]).

U ispitivanju IKEMA najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) su reakcije na infuziju (45,8%), hipertenzija (36,7%), proljev (36,2%), infekcija gornjih dišnih putova (36,2%), pneumonija (28,8%), umor (28,2%), dispneja (27,7%), nesanicnost (23,7%), bronhitis (22,6%) i bol u leđima (22,0%). Ozbiljne nuspojave javile su se u 59,3% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd. Najčešća ozbiljna nuspojava je pneumonija (21,5%). Trajna obustava liječenja zbog nuspojave prijavljena je u 8,5% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd. Nuspojave sa smrtnim ishodom tijekom liječenja prijavljene su u 3,4% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd (nuspojave koje su se javile u više od 1% bolesnika bile su pneumonija i zatajenje srca [obje su nastupile u 1,1% bolesnika]).

Tablični prikaz nuspojave

Nuspojave su opisane na temelju Zajedničkih kriterija za toksičnost Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI) te COSTART i MedDRA pojmova. Učestalost se definira kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Sljedeće su nuspojave prijavljene u 152 bolesnika koja su primala Isa-Pd uz medijan trajanja izloženosti od 41 tjedna u ispitivanju ICARIA-MM (vidjeti dio 5.1).

Tablica 3^a: Nuspojave prijavljene u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih isatuksimabom u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom (ICARIA-MM)^b

| Klasifikacija organskih sustava Preporučeni pojam | Nuspojava | Učestalost | Incidencija (%) (N = 152) | |
|--|-------------------------------------|-------------|------------------------------|--------------|
| | | | Bilo koji stupanj | ≥ 3. stupanj |
| Infekcije i infestacije | pneumonija ^{c, d} | vrlo često | 47 (30,9) | 40 (26,3) |
| | infekcija gornjih dišnih putova* | vrlo često | 43 (28,3) | 5 (3,3) |
| | bronhitis* | vrlo često | 36 (23,7) | 5 (3,3) |
| | herpes zoster | često | 7 (4,6) | 1 (0,7) |
| Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) ^e | rak kože | često | 6 (3,9) | 4 (2,6) |
| | solidni tumor (osim raka kože) | često | 3 (2,0) | 2 (1,3) |
| | hematološka zloćudna bolest | manje često | 1 (0,7) | 1 (0,7) |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | neutropenija ^f | vrlo često | 71 (46,7) | 70 (46,1) |
| | neutropenijska vrućica | vrlo često | 18 (11,8) | 18 (11,8) |
| Poremećaji imunološkog sustava | anafilaktička reakcija ^g | manje često | 5 (0,3%) | 5 (0,3%) |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | smanjen tek* | često | 15 (9,9) | 2 (1,3) |
| Srčani poremećaji | fibrilacija atriya | često | 7 (4,6) | 3 (2,0) |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja | dispneja* | vrlo često | 23 (15,1) | 6 (3,9) |
| Poremećaji probavnog sustava | proljevanje* | vrlo često | 39 (25,7) | 3 (2,0) |
| | mučnina* | vrlo često | 23 (15,1) | 0 |
| | povraćanje* | vrlo često | 18 (11,8) | 2 (1,3) |
| Pretrage | smanjenje tjelesne težine* | često | 10 (6,6) | 0 |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | reakcija na infuziju ^d | vrlo često | 58 (38,2) | 4 (2,6) |

^a U Tablici 3 prijavljene su samo nuspojave koje su nastupile tijekom liječenja. Hematološke laboratorijske vrijednosti prijavljene su u Tablici 5.

^b Datum prestanka prikupljanja podataka: 11. listopada 2018. Medijan vremena praćenja = 11,60 mjeseci.

^c Skupni pojam „pneumonija“ obuhvaća sljedeće pojmove: atipična pneumonija, bronhopulmonalna aspergiloza, pneumonija, pneumonija uzrokovana bakterijom *Haemophilus influenzae*, pneumonija uzrokovana virusom influence, pneumokokna pneumonija, streptokokna pneumonija, virusna pneumonija, bakterijska pneumonija, hemofilusna infekcija, plućna infekcija, gljivična pneumonija i pneumonija čiji je uzročnik *Pneumocystis jirovecii*.

^d Vidjeti „Opis odabranih nuspojava“.

^e Datum prestanka prikupljanja podataka: 14. ožujka 2022. Medijan vremena praćenja = 52,44 mjeseca. Na temelju drugih primarnih zloćudnih bolesti prijavljenih tijekom razdoblja liječenja u ispitivanju i tijekom razdoblja nakon liječenja.

^f Hematološke laboratorijske vrijednosti bilježile su se kao nuspojave koje su nastupile tijekom liječenja samo ako su dovele do prekida liječenja i/ili prilagodbe doze ili ako su ispunjavale kriterij za ozbiljnu nuspojavu.

[§] Prema kliničkim ispitivanjima multiplog mijeloma.

*Nije bilo slučajeva 4. stupnja.

Sljedeće su nuspojave prijavljene u 177 bolesnika koji su primali Isa-Kd uz medijan trajanja izloženosti od 80,0 tjedana u ispitivanju IKEMA (vidjeti dio 5.1).

Tablica 4^a: Nuspojave prijavljene u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih isatuksimabom u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom (IKEMA)

| Klasifikacija organskih sustava Preporučeni pojam | Nuspojava | Učestalost | Incidencija (%) (N = 177) | |
|---|-------------------------------------|-------------|------------------------------|--------------|
| | | | Bilo koji stupanj | ≥ 3. stupanj |
| Infekcije i infestacije | pneumonija ^{b,c} | vrlo često | 28,8% | 20,9% |
| | infekcija gornjih dišnih putova* | vrlo često | 36,2% | 3,4% |
| | bronhitis* | vrlo često | 22,6% | 2,3% |
| | herpes zoster | često | 2,3% | 0,6% |
| Krvožilni poremećaji | hipertenzija* | vrlo često | 36,7% | 20,3% |
| Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) | rak kože* | često | 5,1% | 0,6% |
| | solidni tumori osim raka kože | često | 3,4 % | 1,7% |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | neutropenija ^d | često | 4,5% | 4,0% |
| Poremećaji imunološkog sustava | anafilaktička reakcija ^e | manje često | 5 (0,3%) | 5 (0,3%) |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja | dispneja* | vrlo često | 27,7% | 5,1% |
| | kašalj* | vrlo često | 19,8% | 0% |
| Poremećaji probavnog sustava | proljev* | vrlo često | 36,2% | 2,8% |
| | povraćanje* | vrlo često | 15,3% | 1,1% |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | umor* | vrlo često | 28,2% | 3,4% |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | reakcija na infuziju ^{c,*} | vrlo često | 45,8% | 0,6% |

^a U Tablici 4 prijavljene su samo nuspojave koje su nastupile tijekom liječenja. Hematološke laboratorijske vrijednosti prijavljene su u Tablici 6.

^b Skupni pojam 'pneumonija' obuhvaća sljedeće pojmove: atipična pneumonija, pneumonija čiji je uzročnik *Pneumocystis jirovecii*, pneumonija, pneumonija uzrokovana virusom influence, pneumonija uzrokovana bakterijama roda *Legionella*, streptokokna pneumonija, virusna pneumonija i plućna sepsa.

^c Vidjeti 'Opis odabranih nuspojava'.

^d Hematološke laboratorijske vrijednosti bilježile su se kao nuspojave koje su nastupile tijekom liječenja samo ako su dovele do prekida liječenja i/ili prilagodbe doze ili ako su ispunjavale kriterij za ozbiljnu nuspojavu.

^e Prema kliničkim ispitivanjima multiplog mijeloma.

*Nije bilo slučajeva 4. ni 5. stupnja.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na infuziju

U ispitivanju ICARIA-MM reakcije na infuziju prijavljene su u 58 bolesnika (38,2%) liječenih lijekom SARCLISA. U svih bolesnika koji su doživjeli reakcije na infuziju, one su se javile tijekom prve infuzije lijeka SARCLISA; u 3 bolesnika (2,0%) reakcije na infuziju javile su se i tijekom 2. infuzije, a u njih dvoje (1,3%) i tijekom 4. infuzije. Reakcije na infuziju 1. stupnja prijavljene su u 3,9% bolesnika, reakcije 2. stupnja u 31,6% bolesnika, reakcije 3. stupnja u 1,3% bolesnika, a reakcije 4. stupnja u 1,3% bolesnika. Sve reakcije na infuziju bile su reverzibilne te su se u 98% slučajeva povukle istoga dana. Znakovi i simptomi reakcija na infuziju 3. ili 4. stupnja uključivali su dispneju, hipertenziju i bronhospazam.

Incidencija privremenih prekida infuzije zbog reakcija na infuziju iznosila je 28,9%. Medijan vremena do privremenog prekida infuzije iznosio je 55 minuta.

Obustava liječenja zbog reakcije na infuziju prijavljena je u 2,6% bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd.

U ispitivanju IKEMA reakcije na infuziju prijavljene su u 81 bolesnika (45,8%) liječenog protokolom Isa-Kd. Reakcije na infuziju 1. stupnja prijavljene su u 13,6% bolesnika, reakcije 2. stupnja u 31,6% bolesnika, a reakcije 3. stupnja u 0,6% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd. Sve reakcije na infuziju bile su reverzibilne te su se u bolesnika koji su primali Isa-Kd u 73,8% slučajeva povukle istoga dana, a u 2,5% slučajeva nakon više od 2 dana. Znakovi i simptomi reakcija na infuziju 3. stupnja uključivali su dispneju i hipertenziju. Incidencija privremenih prekida infuzije isatuksimaba zbog reakcija na infuziju iznosila je 29,9%. Medijan vremena do privremenog prekida infuzije isatuksimaba iznosio je 63 minute. Liječenje isatuksimabom je zbog reakcije na infuziju obustavljeno u 0,6% bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Infekcije

U ispitivanju ICARIA-MM incidencija infekcija 3. ili višeg stupnja iznosila je 42,8%. Najčešće prijavljena teška infekcija bila je pneumonija; slučajevi 3. stupnja prijavljeni su u 21,7% bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd i 16,1% onih koji su primali Pd, dok su slučajevi 4. stupnja prijavljeni u 3,3% bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd i 2,7% onih koji su primali Pd. Obustava liječenja zbog infekcije prijavljena je u 2,6% bolesnika koji su primali Isa-Pd i 5,4% onih koji su primali Pd. Infekcije sa smrtnim ishodom prijavljene su u 3,3% bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd i 4,0% onih koji su primali Pd. U ispitivanju IKEMA incidencija infekcija 3. ili višeg stupnja iznosila je 38,4%. Najčešće prijavljena teška infekcija bila je pneumonija; slučajevi 3. stupnja prijavljeni su u 15,8% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 10,7% onih koji su primali Kd, dok su slučajevi 4. stupnja prijavljeni u 3,4% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 2,5% onih koji su primali Kd. Liječenje je zbog infekcije obustavljeno u 2,8% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 4,9% onih koji su primali Kd. Infekcije sa smrtnim ishodom prijavljene su u 2,3% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 0,8% onih koji su primali Kd (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima relapsnog i refraktornog multiplog mijeloma, herpes zoster je prijavljen u 2,0% bolesnika. U ispitivanju ICARIA-MM, incidencija herpesa zoster bila je 4,6% u skupini bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd u usporedbi s 0,7% u onih koji su primali Pd, a u ispitivanju IKEMA, incidencija je bila 2,3% u skupini bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd u usporedbi s 1,6% u onih koji su primali Kd.

Zatajenje srca

U ispitivanju IKEMA zatajenje srca (uključujući zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, akutno zatajenje srca, kronično zatajenje srca, zatajenje lijeve klijetke i plućni edem) prijavljeno je u 7,3% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd (≥ 3 . stupnja u 4,0% bolesnika) i 6,6% bolesnika koji su primali Kd (≥ 3 . stupnja u 4,1% bolesnika). Ozbiljno zatajenje srca opaženo je u 4,0% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 3,3% onih koji su primali Kd. Zatajenje srca sa smrtnim ishodom tijekom liječenja prijavljeno je u 1,1% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd, ali ni u jednog bolesnika koji je primao Kd (vidjeti trenutno odobrene informacije o lijeku za karfilzomib).

Tablica 5: Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima hematoloških parametara u bolesnika liječenih isatuksimabom u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom u odnosu na one liječene pomalidomidom i deksametazonom (ICARIA-MM)

| Laboratorijski parametar | SARCLISA + pomalidomid + deksametazon n (%) (N = 152) | | | Pomalidomid + deksametazon n (%) (N = 147) | | |
|--------------------------|---|------------|------------|--|------------|------------|
| | Svi stupnjevi | 3. stupanj | 4. stupanj | Svi stupnjevi | 3. stupanj | 4. stupanj |
| Anemija | 151 (99,3) | 48 (31,6) | 0 | 145 (98,6) | 41 (27,9) | 0 |
| Neutropenija | 146 (96,1) | 37 (24,3) | 92 (60,5) | 137 (93,2) | 57 (38,8) | 46 (31,3) |
| Limfopenija | 140 (92,1) | 64 (42,1) | 19 (12,5) | 137 (93,2) | 52 (35,4) | 12 (8,2) |
| Trombocitopenija | 127 (83,6) | 22 (14,5) | 25 (16,4) | 118 (80,3) | 14 (9,5) | 22 (15,0) |

Nazivnik koji se koristio za izračun postotaka bio je broj bolesnika s najmanje jednom ocjenom laboratorijskih nalaza tijekom razmatranog razdoblja promatranja.

Tablica 6: Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima hematoloških parametara u bolesnika liječenih isatuksimabom u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom u odnosu na one liječene karfilzomibom i deksametazonom (IKEMA)

| Laboratorijski parametar | SARCLISA + karfilzomib + deksametazon (N = 177) | | | Karfilzomib + deksametazon (N = 122) | | |
|--------------------------|--|------------|------------|---|------------|------------|
| | Svi stupnjevi | 3. stupanj | 4. stupanj | Svi stupnjevi | 3. stupanj | 4. stupanj |
| Anemija | 99,4% | 22,0% | 0% | 99,2% | 19,7% | 0% |
| Neutropenija | 54,8% | 17,5% | 1,7% | 43,4% | 6,6% | 0,8% |
| Limfopenija | 94,4% | 52,0% | 16,9% | 95,1% | 43,4% | 13,9% |
| Trombocitopenija | 94,4% | 18,6% | 11,3% | 87,7% | 15,6% | 8,2% |

Nazivnik koji se koristio za izračun postotaka bio je broj bolesnika s najmanje jednom ocjenom laboratorijskih nalaza tijekom razmatranog razdoblja promatranja.

Imunogenost

U 9 kliničkih ispitivanja liječenja multiplog mijeloma (MM) isatuksimabom u monoterapiji i u kombiniranoj terapiji, uključujući ispitivanja ICARIA-MM i IKEMA (N = 1018), incidencija protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja iznosila je 1,9%. Nije opažen učinak protutijela na lijek na farmakokinetiku, sigurnost ili djelotvornost isatuksimaba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Nema iskustva s predoziranje isatuksimabom u kliničkim ispitivanjima. U kliničkim su se ispitivanjima primjenjivale intravenske doze isatuksimaba do 20 mg/kg.

Liječenje

Nema poznatog specifičnog protutijeka za predoziranje lijekom SARCLISA. U slučaju predoziranja potrebno je pratiti bolesnike zbog moguće pojave znakova ili simptoma štetnih reakcija i odmah poduzeti sve prikladne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01FC02.

Mehanizam djelovanja

Isatuksimab je IgG1 monoklonsko protutijelo koje se vezuje za specifičan izvanstanični epitop receptora CD38. CD38 je transmembranski glikoprotein koji se u velikoj mjeri eksprimira na stanicama multiplog mijeloma.

In vitro isatuksimab djeluje putem mehanizama ovisnih o Fc regiji IgG-a, uključujući stanično posredovanu citotoksičnost ovisnu o protutijelima (engl. *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*, ADCC), staničnu fagocitozu ovisnu o protutijelima (engl. *antibody dependent cellular phagocytosis*, ADCP) i citotoksičnost ovisnu o komplementu (engl. *complement dependent cytotoxicity*, CDC). Nadalje, isatuksimab također može potaknuti smrt tumorskih stanica induciranjem apoptoze putem mehanizama neovisnih o Fc regiji.

In vitro isatuksimab blokira enzimsku aktivnost CD38, koja katalizira sintezu i hidrolizu cikličke ADP-riboze (cADPR) – spoja koji mobilizira kalcij. Isatuksimab inhibira proizvodnju cADPR-a od izvanstaničnog nikotinamid-adenin-dinukleotida (NAD) u stanicama multiplog mijeloma.

In vitro isatuksimab može aktivirati prirodno ubilačke (engl. *native killer*, NK) stanice u odsutnosti CD38-pozitivnih ciljnih tumorskih stanica.

In vivo je u perifernoj krvi bolesnika liječenih monoterapijom isatuksimabom opaženo smanjenje apsolutnog broja svih CD16+ i CD56+ NK stanica, CD19+ B-stanica, CD4+ T-stanica i regulacijskih T-stanica (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-).

U bolesnika s multiplim mijelomom monoterapija lijekom SARCLISA inducirala je klonsku ekspanziju repertoara T-staničnih receptora, što ukazuje na adaptivan imunski odgovor.

U odnosu na monoterapiju isatuksimabom, kombinacija isatuksimaba i pomalidomida *in vitro* pospješuje lizu stanica multiplog mijeloma koje ekspimiraju CD38 putem aktivnosti izvršnih stanica (ADCC) i izravnim uništavanjem tumorskih stanica. Pokusi na životinjama *in vivo*, u kojima su se koristili mišji ksenotransplantacijski modeli humanog multiplog mijeloma, pokazali su da kombinacija isatuksimaba i pomalidomida pospješuje protutumorsku aktivnost u usporedbi s aktivnošću isatuksimaba ili pomalidomida primijenjenih samostalno.

Klinička djelotvornost i sigurnost

ICARIA-MM (EFC14335)

Djelotvornost i sigurnost lijeka SARCLISA u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom ocjenjivale su se u multicentričnom, multinacionalnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III s dvije skupine nazvanom ICARIA-MM (EFC14335), koje se provodilo u bolesnika s relapsnim i/ili refraktornim multiplim mijelomom. Bolesnici su prethodno primili najmanje dvije terapije koje su uključivale lenalidomid i inhibitor proteasoma, a bolest im je uznapredovala tijekom posljednjeg liječenja ili unutar 60 dana od njegova završetka. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s primarno refraktornom bolešću.

Ukupno je 307 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 za primanje lijeka SARCLISA u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom (Isa-Pd, 154 bolesnika) ili pomalidomida i deksametazona (Pd, 153 bolesnika). Liječenje se u obje skupine primjenjivalo u 28-dnevnim ciklusima do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. SARCLISA se primjenjivala u dozi od 10 mg/kg intravenskom infuzijom svakih tjedan dana u prvom ciklusu, a zatim svaka dva tjedna.

Pomalidomid se uzimao peroralno u dozi od 4 mg jedanput na dan od 1. do 21. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Deksametazon se primjenjivao (peroralno/intravenski) u dozi od 40 mg (20 mg u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina) 1., 8., 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Sveukupno su demografske značajke i značajke bolesti na početku ispitivanja bile dobro ujednačene u obje skupine, uz neka manja odstupanja. Medijan dobi bolesnika iznosio je 67 godina (raspon: 36 - 86), a 19,9% bolesnika bilo je u dobi od ≥ 75 godina. Funkcionalni ECOG status iznosio je 0 u 35,7% bolesnika u skupini liječenoj isatuksimabom i 45,1% onih iz usporedne skupine, 1 u 53,9% bolesnika u skupini liječenoj isatuksimabom i 44,4% onih iz usporedne skupine te 2 u 10,4% bolesnika u skupini liječenoj isatuksimabom i 10,5% onih iz usporedne skupine; 10,4% bolesnika u skupini liječenoj isatuksimabom i 10,5% onih iz usporedne skupine imalo je KOPB ili astmu u anamnezi pri uključivanju u ispitivanje, a 38,6% u skupini liječenoj isatuksimabom naspram 33,3% bolesnika u usporednoj skupini imalo je oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 60 ml/min/1,73 m²). Stadij bolesti pri uključivanju u ispitivanje prema Međunarodnoj klasifikaciji stadija bolesti (engl. *International Staging System*, ISS) bio je I u 37,5% bolesnika (41,6% u skupini liječenoj isatuksimabom i 33,3% u usporednoj skupini), II u 35,5% bolesnika (34,4% u skupini liječenoj isatuksimabom i 36,6% u usporednoj skupini) i III u 25,1% bolesnika (22,1% u skupini liječenoj isatuksimabom i 28,1% u usporednoj skupini). Sveukupno je 19,5% bolesnika (15,6% u skupini liječenoj isatuksimabom i 23,5% u usporednoj skupini) pri uključivanju u ispitivanje imalo visokorizične kromosomske abnormalnosti: del(17p) utvrđena je u 12,1% bolesnika (9,1% u skupini liječenoj isatuksimabom i 15,0% u usporednoj skupini), t(4;14) u 8,5% bolesnika (7,8% u skupini liječenoj isatuksimabom i 9,2% u usporednoj skupini), a t(14;16) u 1,6% bolesnika (0,6% u skupini liječenoj isatuksimabom i 2,6% u usporednoj skupini).

Medijan broja prethodnih linija terapije iznosio je 3 (raspon: 2 - 11). Svi bolesnici prethodno su primali inhibitor proteasoma i lenalidomid, a 56,4% bolesnika prethodno je primilo presadak matičnih stanica. Većina bolesnika (92,5%) bila je refraktorna na lenalidomid, 75,9% na inhibitor proteasoma, a 72,6% i na imunomodulator i na inhibitor proteasoma, dok je 59% bolesnika bilo refraktorno na lenalidomid u posljednjoj liniji liječenja.

Medijan trajanja liječenja iznosio je 41,0 tjedana za Isa-Pd u usporedbi s 24,0 tjedana za Pd.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju ICARIA-MM bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS). Poboljšanje PFS-a u bolesnika liječenih protokolom Isa-Pd predstavljalo je smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti za 40,4%.

Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 7, a Kaplan-Meierove krivulje za PFS i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) na Slikama 1 i 2:

Tablica 7: Djelotvornost lijeka SARCLISA u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom u odnosu na pomalidomid i deksametazon u liječenju multiplog mijeloma (analiza populacije predviđene za liječenje [engl. *intent-to-treat*, ITT])

| Mjera ishoda | SARCLISA + pomalidomid + deksametazon N = 154 | Pomalidomid + deksametazon N = 153 |
|--|--|---------------------------------------|
| Preživljenje bez progresije bolesti^{a,b} | | |
| Medijan (mjeseci) [95% CI] | 11,53 [8,936 - 13,897] | 6,47 [4,468 - 8,279] |
| Omjer hazarda ^c [95% CI] | 0,596 [0,436 - 0,814] | |
| p-vrijednost (stratificirani log-rang test) ^c | 0,0010 | |
| Stopa ukupnog odgovora^d Bolesnici s odgovorom (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) [95% CI] ^e | 93 (60,4) [0,5220 - 0,6817] | 54 (35,3) [0,2775 - 0,4342] |
| Omjer izgleda u odnosu na usporedni protokol [točan 95% CI] | 2,795 [1,715 - 4,562] | |
| p-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszelov test) ^c | < 0,0001 | |
| Strogi potpuni odgovor (sCR) + potpuni odgovor (CR), n (%) | 7 (4,5) | 3 (2,0) |
| Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR), n (%) | 42 (27,3) | 10 (6,5) |
| Djelomičan odgovor (PR), n (%) | 44 (28,6) | 41 (26,8) |
| VGPR ili bolje n(%) [95% CI] ^e | 49 (31,8) [0,2455 - 0,3980] | 13 (8,5) [0,0460 - 0,1409] |
| Omjer izgleda u odnosu na usporedni protokol [točan 95% CI] | 5,026 [2,514 - 10,586] | |
| p-vrijednost (stratificirani Cochran-Mantel-Haenszelov test) ^c | < 0,0001 | |
| Trajanje odgovora^{f,*} Medijan u mjesecima [95% CI] ^g | 13,27 [10,612 - ND] | 11,07 [8,542 - ND] |

^a Rezultate za PFS ocjenjivalo je neovisno povjerenstvo za ocjenu odgovora na temelju podataka za M-protein iz centralnog laboratorija i centralne ocjene nalaza radiološkog oslikavanja prema kriterijima Međunarodne radne skupine za mijelom (IMWG).

^b Podaci za bolesnike kojima bolest nije uznapredovala ili koji nisu preminuli prije datuma prestanka prikupljanja podataka za analizu ili datuma uvođenja daljnje terapije za mijelom cenzurirani su s datumom posljednje valjane ocjene bolesti pri kojoj nije zabilježena progresija bolesti provedenoj prije uvođenja daljnje terapije za mijelom (ako je takva terapija uvedena) ili datuma prestanka prikupljanja podataka za analizu, što god je bilo prije.

^c Stratificirano prema dobi (< 75 godina naspram ≥ 75 godina) i broju prethodnih terapijskih linija (2 ili 3 naspram > 3) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva.

^d Strogi potpuni odgovor (engl. *stringent complete response*, sCR), potpuni odgovor (engl. *complete response*, CR), vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR) i djelomičan odgovor (engl. *partial response*, PR) ocjenjivalo je neovisno ocjenjivačko povjerenstvo na temelju IMWG kriterija za ocjenu odgovora.

^e Procijenjeno na temelju Clopper-Pearsonove metode.

^f Trajanje odgovora određivalo se za bolesnike koji su postigli djelomičan ili bolji odgovor (93 bolesnika u skupini liječenoj isatuksimabom i 54 bolesnika u usporednoj skupini). Kaplan-Meierove procjene trajanja odgovora.

^g Intervali pouzdanosti (CI) za Kaplan-Meierove procjene izračunati su na temelju logaritamsko-logaritamske transformacije funkcije preživljenja te Brookmeyerove i Crowleyeve metode.

*Datum prestanka prikupljanja podataka: 11. listopada 2018. Medijan vremena praćenja = 11,60 mjeseci. HR < 1 ide u prilog skupini liječenoj protokolom Isa-Pd.

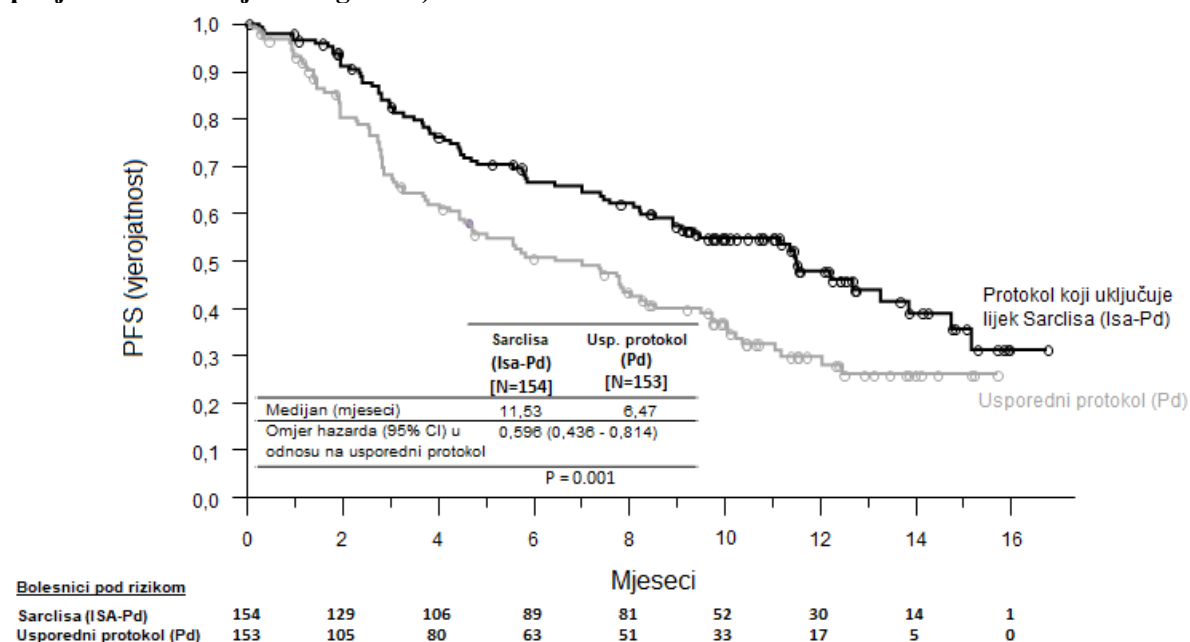
ND: nije dosegnuto

Među bolesnicima s visokim citogenetskim rizikom (prema ocjeni centralnog laboratorija) medijan PFS-a iznosio je 7,49 (95% CI: 2,628 - ne može se izračunati) u skupini liječenoj protokolom Isa-Pd te 3,745 (95% CI: 2,793 - 7,885) u skupini koja je primala Pd (HR=0,655; 95% CI: 0,334 - 1,283). Produljenje PFS-a među bolesnicima liječenima protokolom Isa-Pd također je zabilježeno u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina (HR=0,479; 95% CI: 0,242 - 0,946), bolesnika koji su pri uključivanju u ispitivanje imali bolest stadija III prema ISS klasifikaciji (HR=0,635; 95% CI: 0,363 - 1,110), bolesnika koji su na početku ispitivanja imali klirens kreatinina < 60 ml/min/1.73 m² (HR=0,502; 95% CI: 0,297 - 0,847), bolesnika koji su prethodno primili > 3 linije liječenja (HR=0,590; 95% CI: 0,356 - 0,977), bolesnika refraktornih na prethodno liječenje lenalidomidom (HR=0,593; 95% CI: 0,431 - 0,816) ili inhibitorom proteasoma (HR=0,578; 95% CI: 0,405 - 0,824) te bolesnika refraktornih na lenalidomid u posljednjoj liniji liječenja prije uključivanja u ispitivanje (HR=0,601; 95% CI: 0,436 - 0,828).

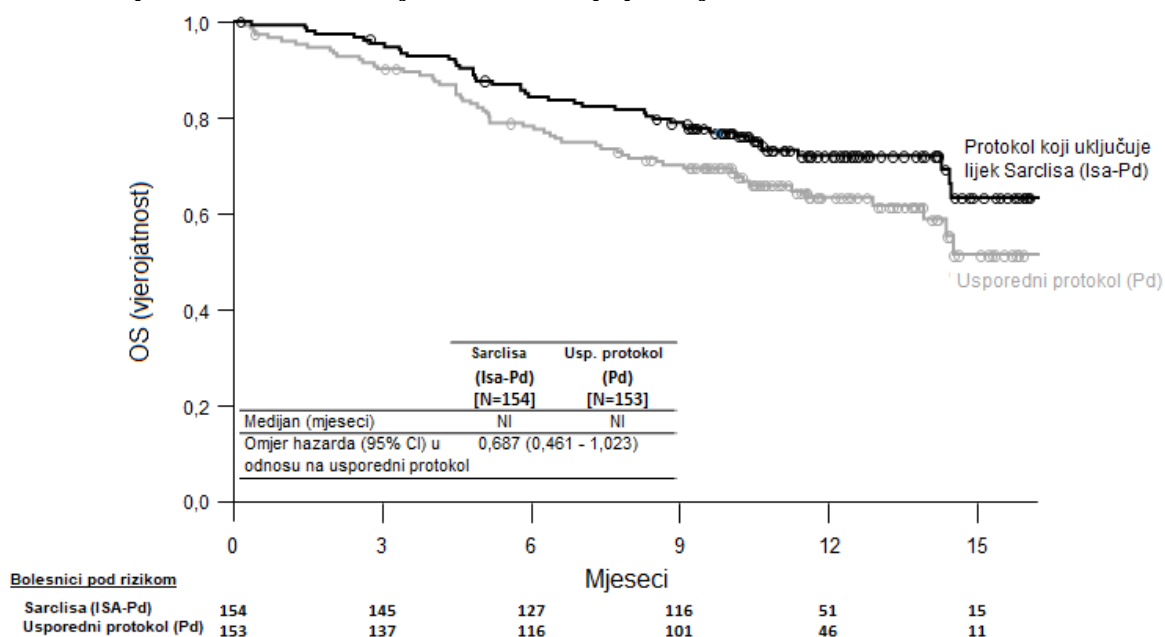
Nije dostupno dovoljno podataka za donošenje zaključaka o djelotvornosti protokola Isa-Pd u bolesnika prethodno liječenih daratumumabom (1 bolesnik u skupini liječenoj isatuksimabom i nijedan bolesnik u usporednoj skupini).

Medijan vremena do prvog odgovora među bolesnicima s odgovorom iznosio je 35 dana u skupini koja je primala Isa-Pd naspram 58 dana u skupini koja je primala Pd. Pri medijanu vremena praćenja od 52,44 mjeseci, konačni medijan ukupnog preživljenja bio je 24,57 mjeseci u skupini liječenoj protokolom Isa-Pd i 17,71 mjeseci u skupini koja je primala Pd (HR = 0,776; 95% CI: 0,594 - 1,015).

Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje za PFS – ITT populacija – ICARIA-MM (ocjena neovisnog povjerenstva za ocjenu odgovora)



Slika 2: Kaplan-Meierove krivulje za OS – ITT populacija – ICARIA-MM



NI, ne može se izračunati

Datum prestanka prikupljanja podataka = 11. listopada 2018.

U ispitivanju ICARIA-MM (EFC14335) infuzijski volumen isatuksimaba određivao se na temelju tjelesne težine. Primjena fiksnog infuzijskog volumena opisana u dijelu 4.2 ocjenjivala se u dijelu B ispitivanja TCD14079, a farmakokinetičke simulacije potvrdile su minimalne razlike u farmakokinetici nakon infuzije volumena određenog na temelju bolesnikove tjelesne težine i primjene fiksnog volumena od 250 ml (vidjeti dio 5.2). U dijelu B ispitivanja TCD14079 nisu zabilježeni nikakvi novi sigurnosni signali ni razlike u djelotvornosti i sigurnosti u odnosu na ispitivanje ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

Djelotvornost i sigurnost lijeka SARCLISA u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom ocjenjivale su se u multicentričnom, multinacionalnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III s dvije skupine nazvanom IKEMA (EFC15246), koje se provodilo u bolesnika s relapsnim i/ili refraktornim multiplim mijelomom. Bolesnici su prethodno primili 1 do 3 terapije. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s primarno refraktornom bolešću, bolesnici prethodno liječeni karfilzomibom ni bolesnici refraktorni na prethodno liječenje monoklonskim protutijelom na CD38.

Ukupno su 302 bolesnika bila randomizirana u omjeru 3:2 za primanje lijeka SARCLISA u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom (Isa-Kd, 179 bolesnika) ili karfilzomiba i deksametazona (Kd, 123 bolesnika). Liječenje se u obje skupine primjenjivalo u 28-dnevnim ciklusima do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. SARCLISA se primjenjivala u dozi od 10 mg/kg i.v. infuzijom svakih tjedan dana u prvom ciklusu, a zatim svaka dva tjedna. Karfilzomib se primjenjivao i.v. infuzijom u dozi od 20 mg/m² 1. i 2. dana te u dozi od 56 mg/m² 8., 9., 15. i 16. dana 1. ciklusa, a zatim u dozi od 56 mg/m² 1., 2., 8., 9., 15. i 16. dana svakog sljedećeg 28-dnevnog ciklusa. Deksametazon se primjenjivao u dozi od 20 mg (intravenski na dane primjene infuzije isatuksimaba i/ili karfilzomiba, a preostale dane peroralno) 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Sveukupno su demografske značajke i značajke bolesti na početku ispitivanja bile dobro ujednačene u obje skupine. Medijan dobi bolesnika iznosio je 64 godine (raspon: 33 - 90), a 8,9% bolesnika bilo je u dobi od ≥ 75 godina. Funkcionalni ECOG status iznosio je 0 u 53,1% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 59,3% onih koji su primali Kd, 1 u 40,8% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 36,6% onih koji su primali Kd, 2 u 5,6% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 4,1% onih koji su primali Kd te 3 u 0,6% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 0% onih koji su primali Kd. Udio bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) iznosio je 24,0% u skupini

liječenju protokolom Isa-Kd naspram 14,6% u onoj koja je primala Kd. Stadij bolesti pri uključivanju u ispitivanje prema Međunarodnoj klasifikaciji stadija bolesti (ISS) bio je I u 53,0% bolesnika, II u 31,1% bolesnika i III u 15,2% bolesnika. Stadij bolesti prema revidiranoj ISS klasifikaciji (R-ISS) bio je I u 25,8% bolesnika, II u 59,6% bolesnika i III u 7,9% bolesnika. Sveukupno je 24,2% bolesnika pri uključivanju u ispitivanje imalo visokorizične kromosomske abnormalnosti: del(17p) utvrđen je u 11,3% bolesnika, t(4;14) u 13,9% bolesnika, a t(14;16) u 2,0% bolesnika. Osim toga, u 42,1% bolesnika utvrđen je i višak kopija kromosoma 1q21.

Medijan broja prethodnih linija terapije iznosio je 2 (raspon: 1 - 4), a 44,4% bolesnika prethodno je primilo 1 liniju terapije. Sveukupno je 89,7% bolesnika prethodno primalo inhibitore proteasoma, 78,1% prethodno je primalo imunomodulatore (uključujući njih 43,4% koji su prethodno primali lenalidomid), a 61,3% bolesnika prethodno je primilo presadak matičnih stanica. Sveukupno je 33,1% bolesnika bilo refraktorno na prethodne inhibitore proteasoma, 45,0% bilo je refraktorno na prethodne imunomodulatore (uključujući 32,8% bolesnika refraktornih na lenalidomid), a 20,5% bilo je refraktorno i na inhibitor proteasoma i na imunomodulator.

Medijan trajanja liječenja iznosio je 80,0 tjedana u skupini liječenju protokolom Isa-Kd u usporedbi sa 61,4 tjedna u skupini koja je primala Kd.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju IKEMA bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS). S medijanom vremena praćenja od 20,73 mjeseca, primarna analiza PFS-a pokazala je statistički značajno poboljšanje PFS-a predstavljeno smanjenjem rizika od progresije bolesti ili smrti od 46,9% u bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd u odnosu na one koji su primali Kd.

Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 8, a Kaplan-Meierove krivulje za PFS na Slici 3:

Tablica 8: Djelotvornost lijeka SARCLISA u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom u odnosu na karfilzomib i deksametazon u liječenju multiplog mijeloma (analiza populacije predviđene za liječenje [ITT])

| Mjera ishoda | SARCLISA + karfilzomib + deksametazon N = 179 | Karfilzomib + deksametazon N = 123 |
|---|--|---------------------------------------|
| Preživljenje bez progresije bolesti^a Medijan (mjeseci) [95% CI] Omjer hazarda ^b [99% CI] p-vrijednost (stratificiran log-rang test) ^b | ND [ND – ND] 0,531 [0,318 – 0,889] | 19,15 [15,77 – ND] 0,0013 |
| Stopa ukupnog odgovora^c Bolesnici s odgovorom (sCR+CR+VGPR+PR) [95% CI] ^d p-vrijednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszelov test) ^b | 86,6% [0,8071 – 0,9122] | 82,9% [0,7509 – 0,8911] |
| Potpuni odgovor (CR) | 39,7% | 27,6% |
| Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR) | 33,0% | 28,5% |
| Djelomičan odgovor (PR) | 14,0% | 26,8% |
| VGPR ili bolje (sCR+CR+VGPR) [95% CI] ^d p-vrijednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszelov test) ^{b,e} | 72,6% [0,6547 – 0,7901] | 56,1% [0,4687 – 0,6503] |
| CR^f [95% CI] ^d | 39,7% [0,3244 – 0,4723] | 27,6% [0,1996 – 0,3643] |
| Stopa negativnog nalaza na minimalnu rezidualnu bolest^g [95% CI] ^d p-vrijednost (stratificiran Cochran-Mantel-Haenszelov test) ^{b,e} | 29,6% [0,2303 – 0,3688] | 13,0% [0,0762 – 0,2026] |
| Trajanje odgovora^h *(PR ili bolje) Medijan u mjesecima [95% CI] ⁱ Omjer hazarda ^b [95% CI] | ND [ND – ND] 0,425 [0,269 – 0,672] | ND [14,752 – ND] |

^a Rezultate za PFS ocjenjivalo je neovisno povjerenstvo za ocjenu odgovora na temelju podataka za M-protein iz centralnog laboratorija i centralne ocjene nalaza radiološkog oslikavanja prema kriterijima Međunarodne radne skupine za mijelom (IMWG).

^b Stratificirano prema broju prethodnih terapijskih linija (1 naspram > 1) stadiju prema R-ISS klasifikaciji (I ili II naspram III naspram 'nije klasificirano') prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva.

^c Strogi potpuni odgovor (sCR), potpuni odgovor (CR), vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR) i djelomičan odgovor (PR) ocjenjivalo je neovisno ocjenjivačko povjerenstvo na temelju IMWG kriterija za ocjenu odgovora.

^d Procijenjeno na temelju Clopper-Pearsonove metode.

^e Nominalna p-vrijednost.

^f Potpuni odgovor (CR) testirat će se u završnoj analizi.

^g Na temelju razine osjetljivosti od 10^{-5} prema rezultatima sekvenciranja nove generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS) u ITT populaciji.

^h Na temelju bolesnika s odgovorom u ITT populaciji. Kaplan-Meierove procjene trajanja odgovora.

ⁱ Intervali pouzdanosti (CI) za Kaplan-Meierove procjene izračunati su na temelju logaritamsko-logaritamske transformacije funkcije preživljenja te Brookmeyerove i Crowleyeve metode.

* Datum prestanka prikupljanja podataka: 7. veljače 2020. Medijan vremena praćenja = 20,73 mjeseca. HR < 1 ide u prilog skupini koja je primala Isa-Kd.

ND: nije dosegnuto.

Poboljšanje PFS-a u skupini liječenoj protokolom Isa-Kd opaženo je u bolesnika s visokim citogenetskim rizikom (prema ocjeni centralnog laboratorija; HR=0,724; 95% CI: 0,361 - 1,451),

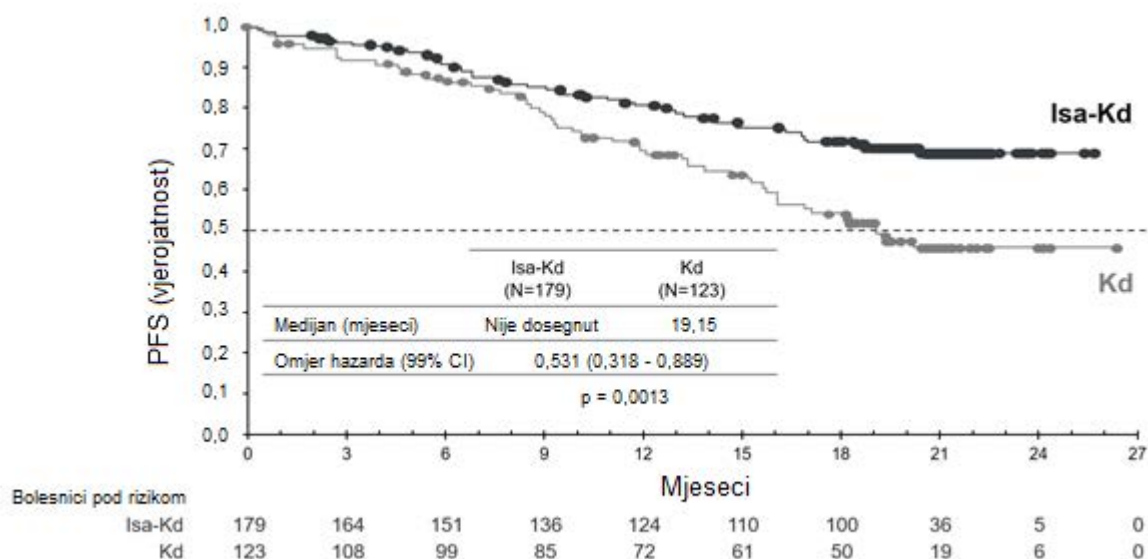
bolesnika s kromosomskom abnormalnošću viška kopija kromosoma 1q21 (HR=0,569; 95% CI: 0,330 - 0,981), bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (HR=0,429; 95% CI: 0,248 - 0,742), bolesnika kojima je početni eGFR (MDRD) bio < 60 ml/min/1,73 m² (HR=0,273; 95% CI: 0,113 - 0,660), bolesnika koji su prethodno primili > 1 liniju terapije (HR=0,479; 95% CI: 0,294 - 0,778), bolesnika koji su pri uključivanju u ispitivanje imali bolest stadija III prema ISS klasifikaciji (HR=0,650; 95% CI: 0,295 - 1,434) i bolesnika refraktornih na prethodno liječenje lenalidomidom (HR=0,598; 95% CI: 0,339 - 1,055).

U analizi osjetljivosti bez cenzuriranja za daljnje terapije za mijelom, medijan PFS-a nije dosegnut u skupini koja je primala Isa-Kd, dok je u onoj koja je primala Kd iznosio 19,0 mjeseci (95% CI: 15,38 - ND) (HR=0,572; 99% CI: 0,354 - 0,925, p=0,0025).

Nije dostupno dovoljno podataka za donošenje zaključaka o djelotvornosti protokola Isa-Kd u bolesnika prethodno liječenih daratumumabom (1 bolesnik u skupini liječenoj isatuksimabom i nijedan bolesnik u usporednoj skupini).

Medijan vremena do prvog odgovora iznosio je 1,08 mjeseci u skupini liječenoj protokolom Isa-Kd i 1,12 mjeseci u skupini koja je primala Kd. Nakon medijana praćenja od 20,73 mjeseca preminulo je 17,3% bolesnika u skupini liječenoj protokolom Isa-Kd i 20,3% bolesnika u skupini koja je primala Kd.

Slika 3 – Kaplan-Meierove krivulje za PFS – ITT populacija – IKEMA (ocjena neovisnog povjerenstva za ocjenu odgovora)



Datum prestanka prikupljanja podataka = 7. veljače 2020.

Među bolesnicima kojima je početni eGFR (MDRD) iznosio < 50 ml/min/1,73 m² potpun bubrežni odgovor (≥ 60 ml/min/1,73 m² pri ≥ 1 ocjeni nakon početka ispitivanja) opažen je u 52,0% (13/25) bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 30,8% (4/13) onih koji su primali Kd. Održan potpuni bubrežni odgovor (≥ 60 dana) zabilježen je u 32,0% (8/25) bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 7,7% (1/13) onih koji su primali Kd. Među 4 bolesnika u skupini liječenoj protokolom Isa-Kd i 3 bolesnika u skupini liječenoj protokolom Kd koji su na početku ispitivanja imali teško oštećenje bubrežne funkcije (eGFR [MDRD] > 15 i < 30 ml/min/1,73 m²), minimalan bubrežni odgovor (≥ 30 i < 60 ml/min/1,73 m² pri ≥ 1 ocjeni nakon početka ispitivanja) opažen je u 100% bolesnika liječenih protokolom Isa-Kd i 33,3% onih koji su primali Kd.

Za medijan vremena praćenja od 43,96 mjeseci, konačna analiza PFS-a pokazala je medijan PFS-a od 35,65 mjeseci za skupinu liječenu Isa-Kd protokolom u usporedbi s 19,15 mjeseci za skupinu liječenu Kd protokolom, s omjerom hazarda od 0,576 (95,4% CI: 0,418 do 0,792). Konačni potpuni odgovor, određen korištenjem validiranog IFE testa specifičnog za isatuksimab (Sebia Hydrashift) (vidjeti dio 4.5), bio je 44,1% u skupini Isa-Kd u usporedbi s 28,5% u skupini Kd, s omjerom izgleda 2,094 (95% CI: 1,259 do 3,482, deskriptivni p=0,0021). U 26,3% bolesnika liječenih Isa-Kd protokolom, ispunjeni

su parametri negativnosti na minimalnu rezidualnu bolest i CR u usporedbi s 12,2% u skupini liječenoj Kd protokolom, s omjerom izgleda 2,571 (95% CI: 1,354 do 4,882, deskriptivni $p=0,0015$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka SARCLISA u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje zloćudnih novotvorina hematopoetskog i limfoidnog tkiva. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika isatuksimaba ocjenjivala se u 476 bolesnika s multiplim mijelomom liječenih intravenskom infuzijom isatuksimaba u monoterapiji ili u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom, u dozama koje su se kretale od 1 do 20 mg/kg, a primjenjivale su se jednom tjedno, svaka 2 tjedna, svaka 2 tjedna tijekom 8 tjedana, a zatim svaka 4 tjedna ili jednom tjedno tijekom 4 tjedna, a zatim svaka 2 tjedna.

Zbog vezivanja za receptor CD38 isatuksimab pokazuje nelinearnu farmakokinetiku uz raspoloživost lijeka ovisnu o vezanju za ciljno mjesto.

Izloženost isatuksimabu (područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme tijekom intervala doziranja [engl. *area under the curve*, AUC]) povećava se više nego proporcionalno dozi kod primjene doza u rasponu od 1 do 20 mg/kg svaka 2 tjedna, dok kod primjene doza u rasponu od 5 do 20 mg/kg jednom tjedno tijekom 4 tjedna, a zatim svaka 2 tjedna nije opaženo odstupanje od proporcionalnosti dozi. Razlog tome je što pri dozama manjima od 5 mg/kg veliki udio ukupnog klirensa čini nelinearni klirens ovisan o vezivanju za ciljno mjesto, koji pri većim dozama postaje zanemariv. Nakon primjene isatuksimaba u dozi od 10 mg/kg jednom tjedno tijekom 4 tjedna, a zatim svaka 2 tjedna, medijan vremena do postizanja stanja dinamičke ravnoteže iznosio je 18 tjedana, uz akumulaciju od 3,1 puta. U kliničkom ispitivanju ICARIA-MM, koje je provedeno u bolesnika s relapsnim i/ili refraktornim multiplim mijelomom liječenih isatuksimabom u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom, srednja vrijednost (CV%) predviđene maksimalne plazmatske koncentracije (C_{max}) i AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 351 $\mu\text{g/ml}$ (36,0%) odnosno 72 600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (51,7%). Premda je prelazak s primjene infuzijskog volumena isatuksimaba utvrđenog na temelju tjelesne težine na primjenu fiksnog infuzijskog volumena doveo do promjena vrijednosti t_{max} , ta je promjena imala ograničen utjecaj na farmakokinetičku izloženost, uz usporediv simulirani C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže (283 $\mu\text{g/ml}$ naspram 284 $\mu\text{g/ml}$) i C_{trough} u 4. tjednu (119 $\mu\text{g/ml}$ naspram 119 $\mu\text{g/ml}$) u bolesnika čija je tjelesna težina odgovarala medijanu (76 kg). U bolesnika su i u drugim skupinama prema tjelesnoj težini C_{max} i C_{trough} bili su usporedivi. U kliničkom ispitivanju IKEMA, koje je provedeno u bolesnika s relapsnim i/ili refraktornim multiplim mijelomom liječenih isatuksimabom u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom, srednja vrijednost (CV%) predviđene maksimalne plazmatske koncentracije (C_{max}) i AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 637 $\mu\text{g/ml}$ (30,9%) odnosno 152 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (37,8%).

Istodobna primjena isatuksimaba i pomalidomida odnosno isatuksimaba i karfilzomiba nije utjecala na farmakokinetiku tih lijekova.

Distribucija

Procijenjen ukupan volumen distribucije isatuksimaba iznosi 8,75 l.

Metabolizam

Budući da je isatuksimab velik protein, očekuje se da će se metabolizirati nesaturabilnim proteolitičkim kataboličkim procesima.

Eliminacija

Isatuksimab se eliminira dvama paralelnim putovima – nelinearnim putem ovisnim o vezanju za ciljno mjesto, koji prevladava pri nižim koncentracijama, i nespecifičnim linearnim putem, koji prevladava pri višim koncentracijama. Unutar raspona terapijskih plazmatskih koncentracija prevladava linearni put, koji se s vremenom smanjuje za 50%, do vrijednosti koja u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 9,55 ml/h (0,229 l/dan). To je povezano s terminalnim poluvijekom od 28 dana.

Posebne populacije

Dob

Populacijske farmakokinetičke analize provedene u 476 bolesnika u dobi od 36 do 85 godina pokazale su usporedivu izloženost isatuksimabu u bolesnika mlađih od 75 godina (n=406) i onih u dobi od ≥ 75 godina (n=70).

Spol

Populacijska farmakokinetička analiza koja je obuhvatila 207 žena (43,5%) i 269 muškaraca (56,5%) nije pokazala klinički važan učinak spola na farmakokinetiku isatuksimaba.

Rasa

Populacijska farmakokinetička analiza koja je obuhvatila 377 bijelaca (79%), 25 Azijaca (5%), 18 crnaca (4%) i 33 pripadnika drugih rasa (7%) nije pokazala klinički važan učinak rase na farmakokinetiku isatuksimaba.

Tjelesna težina

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka prikupljenih u 476 bolesnika, klirens isatuksimaba povećavao se s porastom tjelesne težine, što govori u prilog doziranju na temelju tjelesne težine.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena formalna ispitivanja isatuksimaba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Od 476 bolesnika obuhvaćenih populacijskom farmakokinetičkom analizom njih 65 imalo je blago oštećenje jetrene funkcije (ukupni bilirubin od > 1 do 1,5 puta veći od gornje granice normale [GGN] ili aspartat aminotransferaza [AST] $> \text{GGN}$), a 1 je bolesnik imao umjereno oštećenje jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 1,5 - 3 \times \text{GGN}$ i bilo koja vrijednost AST-a). Blago oštećenje jetrene funkcije nije klinički značajno utjecalo na farmakokinetiku isatuksimaba. Utjecaj umjerenog (ukupni bilirubin $> 1,5 - 3 \times \text{GGN}$ i bilo koja vrijednost AST-a) i teškog oštećenja jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 3 \times \text{GGN}$ i bilo koja vrijednost AST-a) na farmakokinetiku isatuksimaba nije poznat. Međutim, isatuksimab je monoklonsko protutijelo pa se ne očekuje da će se eliminirati metabolizmom posredovanim jetrenim enzimima, a u skladu s time ne očekuje se ni da će razlike u jetrenoj funkciji utjecati na njegovu eliminaciju (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena formalna ispitivanja isatuksimaba u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Populacijske farmakokinetičke analize provedene u 476 bolesnika obuhvatile su 192 bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 163 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i 12 bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Analize nisu ukazale na klinički značajan utjecaj blagog do teškog oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku isatuksimaba u odnosu na normalnu bubrežnu funkciju.

Farmakokinetička analiza provedena na 22 bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease*, ESRD), uključujući bolesnike na dijalizi (eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), nije ukazala na klinički značajne utjecaje ESRD-a na farmakokinetiku isatuksimaba u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom te s onima s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

Pedijatrijska populacija

Isatuksimab se nije ocjenjivao u bolesnika mlađih od 18 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, premda se u odabrane životinjske vrste ne može postići farmakološki

odgovor pa značaj za ljude nije poznat. Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenog potencijala ni reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
histidinklorid hidrat
histidin
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine

Nakon razrjeđivanja

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene SARCLISA otopine za infuziju tijekom 48 sati na temperaturi 2 °C – 8 °C i zatim još 8 sati (uključujući vrijeme primjene infuzije) na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C).

S mikrobiološkog stanovišta lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Nije potrebna zaštita od svjetlosti pri čuvanju u infuzijskoj vrećici.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml koncentrata sa 100 mg isatuksimaba u bezbojnoj prozirnoj staklenoj bočici (staklo tipa I) volumena 6 ml zatvorenoj brombutilnim čepom obloženim kopolimerom etilena i tetrafluoretilena (ETFE). Bočice su zapečaćene aluminijskim prstenom sa sivom *flip-off* kapičicom. Odabran je volumen punjenja koji osigurava izvlačenje 5 ml koncentrata (tj. 5,4 ml). Pakiranje sadrži jednu ili tri bočice.

25 ml koncentrata s 500 mg isatuksimaba u bezbojnoj prozirnoj staklenoj bočici (staklo tipa I) volumena 30 ml zatvorenoj brombutilnim čepom obloženim kopolimerom etilena i tetrafluoretilena (ETFE). Bočice su zapečaćene aluminijskim prstenom s plavom *flip-off* kapičicom. Odabran je volumen punjenja koji osigurava izvlačenje 25 ml koncentrata (tj. 26 ml). Pakiranje sadrži jednu bočicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema za intravensku primjenu

Otopina za infuziju mora se pripremiti u aseptičkim uvjetima.

- Dozu SARCLISA koncentrata (mg) treba izračunati na temelju bolesnikove tjelesne težine (koju treba izmjeriti prije svakog ciklusa kako bi se doza za primjenu prilagodila u skladu s time, vidjeti dio 4.2). Da bi se dobila doza potrebna za određenog bolesnika možda će biti potrebno više od jedne bočice.
- Bočice SARCLISA koncentrata potrebno je vizualno pregledati prije razrjeđivanja kako bi se osiguralo da ne sadrže nikakve čestice i da nisu promijenile boju.
- Bočice se ne smiju tresti.
- Iz vrećice koja sadrži 250 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tne otopine glukoze kao sredstva za razrjeđivanje potrebno je izvući volumen koji je jednak potrebnom volumenu SARCLISA koncentrata.
- Potrebno je izvući odgovarajući volumen SARCLISA koncentrata iz bočice lijeka SARCLISA i razrijediti ga u infuzijskoj vrećici volumena 250 ml koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tnu otopinu glukoze.
- Infuzijska vrećica mora biti načinjena od poliolefina (PO), polietilena (PE), polipropilena (PP), polivinilklorida (PVC) s dodatkom di(2-etilheksil)ftalata (DEHP) ili etilen-vinil acetata (EVA).
- Razrijeđenu otopinu treba nježno promiješati preokretanjem vrećice da bi se dobila homogena otopina. Ne smije se tresti.

Primjena

- Otopina za infuziju mora se primijeniti intravenskom infuzijom uz pomoć seta za intravensku infuziju (načinjenog od PE-a, PVC-a s dodatkom DEHP-a ili bez njega, polibutadiena [PBD] ili poliuretana [PU]) s ugrađenim filtrom od 0,22 mikrometra (polietersulfon [PES], polisulfon ili najlon).
- Otopinu za infuziju treba primijeniti tijekom razdoblja koje će ovisiti o brzini infuzije (vidjeti dio 4.2).
- Pripremljenu infuzijsku vrećicu nije potrebno zaštititi od svjetlosti ako se nalazi u okruženju sa standardnim umjetnim osvjetljenjem.
- Otopina lijeka SARCLISA ne smije se infundirati istodobno s drugim lijekovima u istoj intravenskoj liniji.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. svibnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive, Portsmouth, NH 03801
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst Brueningstrasse 50
65926 Frankfurt na Majni
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije primjene lijeka SARCLISA u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i bilo koji drugi aspekt programa.

Cilj edukacijskog programa je:

- povećati svijest o riziku od utjecaja na nalaze tipizacije krvi (sporedni antigen) (pozitivan nalaz indirektnog Coombsovog testa) i mogućim štetnim kliničkim posljedicama za bolesnika
- dati smjernice o tome kako upravljati tim rizikom
- dodatno naglasiti važnost komunikacije između zdravstvenih radnika i bolesnika te promptne razmjene pouzdanih informacija

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se SARCLISA nalazi na tržištu svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati/izdavati lijek SARCLISA te banke krvi/transfuzijski centri dobiju sljedeći edukacijski paket, koji će se distribuirati putem stručnih tijela:

- edukacijski materijal za zdravstvene radnike i banke krvi
- karticu za bolesnika (za zdravstvene radnike koji propisuju/izdaju lijek SARCLISA)

1. EDUKACIJSKI MATERIJAL ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE I BANKE KRVI

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike i banke krvi uključuje sljedeće elemente:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- brošuru za zdravstvene radnike i banke krvi
- karticu za bolesnika

1.1 Brošura za zdravstvene radnike i banke krvi

Brošura za zdravstvene radnike i banke krvi sadržavat će sljedeće ključne informacije:

Relevantne informacije koje se odnose na sigurnosni problem „utjecaj na nalaze tipizacije krvi (sporedni antigen) (pozitivan nalaz indirektnog Coombsova testa)“:

- Isatuksimab vezan za eritrocite može maskirati detekciju protutijela na sporedne antigene u bolesnikovu serumu
- Ne utječe na određivanje bolesnikove krvne grupe prema ABO i Rh sustavu

Pojedinosti o tome kako minimizirati sigurnosni problem obuhvaćen dodatnim mjerama minimizacije rizika poduzimanjem odgovarajućih koraka:

- U svih bolesnika treba prije početka liječenja isatuksimabom odrediti krvnu grupu i provesti probir. Prije početka liječenja isatuksimabom može se razmotriti fenotipizacija u skladu s lokalnom praksom.
- Trenutno nema dostupnih informacija o tome koliko dugo nakon posljednje infuzije isatuksimaba može potrajati njegov utjecaj na indirektni Coombsov test. S obzirom na poluvijek isatuksimaba, njegov utjecaj na pozitivan nalaz indirektnog Coombsova testa mogao bi potrajati još najmanje 6 mjeseci nakon posljednje infuzije, pa zdravstveni radnici trebaju savjetovati bolesniku da nosi karticu za bolesnika sa sobom još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja.
- Metode za smanjivanje interferencije uključuju tretiranje reagentnih eritrocita ditiotreitolum (DTT) kako bi se prekinulo vezivanje isatuksimaba ili druge lokalno validirane metode. Budući da je Kell sustav krvnih grupa također osjetljiv na tretiranje DTT-om, nakon isključivanja ili identificiranja aloprotutijela uz pomoć eritrocita tretiranih DTT-om potrebno je osigurati Kell-negativne jedinice krvi.

- Ako je potrebna hitna transfuzija, mogu se primijeniti ABO/Rh-kompatibilni eritrociti za koje nije provedena križna proba, u skladu s lokalnom praksom banke krvi.
- U slučaju planirane transfuzije zdravstveni radnici trebaju obavijestiti centre za transfuziju krvi o riziku od utjecaja na nalaze indirektnih antiglobulinskih testova.
- Potrebno je naglasiti da treba pročitati sažetak opisa svojstava lijeka.
- Zdravstvenog radnika treba uputiti da bolesnicima mora dati karticu za bolesnika i preporučiti im da pročitaju uputu o lijeku.

1.2 Kartica za bolesnika

Kartica za bolesnika sadržavat će sljedeće kratke i jasne informacije o riziku od utjecaja na nalaze tipizacije krvi (sporedni antigen) (pozitivan nalaz indirektnog Coombsova testa) namijenjene i bolesnicima i zdravstvenim radnicima kojima se bolesnici obrate:

- upozorenje za zdravstvene radnike koji u bilo kojem trenutku budu liječili bolesnika, uključujući u hitnim slučajevima, da bolesnik prima lijek SARCLISA (isatuksimab) i da je taj lijek povezan s važnim prepoznatim rizikom – utjecajem na nalaze tipizacije krvi (sporedni antigen) (pozitivan nalaz indirektnog Coombsova testa), koji može potrajati još najmanje 6 mjeseci nakon posljednje infuzije isatuksimaba
- jasnu uputu da bolesnik treba nastaviti nositi tu Karticu sa sobom još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja
- kontakt podatke liječnika koji je propisao lijek te bolesnika

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
isatuksimab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg isatuksimaba u 5 ml koncentrata.
Jedna bočica sadrži 500 mg isatuksimaba u 25 ml koncentrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbitat 80, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica, 100 mg/5 ml
3 bočice, 100 mg/5 ml
1 bočica, 500 mg/25 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Intravenski
Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne tresti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

SARCLISA 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
isatuksimab
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Sarclisa 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju isatuksimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Sarclisa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Sarclisa
3. Kako se Sarclisa primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Sarclisa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Sarclisa i za što se koristi

Što je Sarclisa

Sarclisa je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar isatuksimab. Pripada skupini lijekova koji se zovu „monoklonska protutijela“.

Monoklonska protutijela, kao što je Sarclisa, proteini su oblikovani tako da prepoznaju određenu ciljnu tvar i pričvrste se za nju. Kod lijeka Sarclisa ta se ciljna tvar zove CD38, a nalazi se na stanicama multiplog mijeloma, koji je rak koštane srži. Pričvršćivanjem za stanice multiplog mijeloma ovaj lijek pomaže prirodnom obrambenom sustavu tijela (imunom sustavu) da ih prepozna i uništi.

Za što se Sarclisa koristi

Sarclisa se koristi za liječenje multiplog mijeloma u bolesnika koji su prethodno primili terapije za multipli mijelom.

Koristi se zajedno s dvije kombinacije lijekova:

- pomalidomidom i deksametazonom ili
- karfilzomibom i deksametazonom.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako Sarclisa djeluje ili o svom liječenju, upitajte svog liječnika.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Sarclisa

Ne smijete primiti lijek Sarclisa

- ako ste alergični na isatuksimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Sarclisa i pažljivo slijedite sve upute.

Reakcije na infuziju

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako tijekom ili nakon infuzije lijeka Sarclisa primijetite znakove reakcija na infuziju – pogledajte dio 4. za popis znakova reakcija na infuziju.

- Prije početka infuzije lijeka Sarclisa možda ćete primiti lijekove za ublažavanje reakcija na infuziju (pogledajte dio 3.).
- Reakcije na infuziju mogu se javiti tijekom infuzije lijeka Sarclisa ili nakon nje te mogu biti ozbiljne. Te se reakcije povlače. Osoblje u bolnici pažljivo će Vas nadzirati tijekom liječenja.

Ako se pojavi reakcija na infuziju, liječnik ili medicinska sestra možda će Vam dati dodatne lijekove za liječenje simptoma i sprječavanje komplikacija. Također će možda privremeno prekinuti, usporiti ili potpuno obustaviti infuziju lijeka Sarclisa.

Vrućica i nizak broj bijelih krvnih stanica

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete vrućicu jer ona može biti znak infekcije. Sarclisa može smanjiti broj bijelih krvnih stanica, koje su važne za borbu protiv infekcija.

Vaš liječnik ili medicinska sestra će provjeriti broj vaših krvnih stanica tijekom liječenja lijekom Sarclisa. Vaš liječnik može propisati antibiotik ili antivirusni lijek (na primjer za herpes zoster) kako bi spriječio infekciju ili lijek za povećanje broja bijelih krvnih stanica tijekom liječenja lijekom Sarclisa.

Srčane tegobe

Razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego što primite lijek Sarclisa u kombinaciji s karfilzomibom i deksametazonom ako imate srčanih tegoba ili ako ste ikada uzimali neki lijek za srce. Odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite otežano disanje, kašalj ili oticanje nogu.

Rizik od novih vrsta raka

Tijekom liječenja lijekom Sarclisa u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom ili karfilzomibom i deksametazonom kod bolesnika je zabilježena pojava novih vrsta raka. Liječnik ili medicinska sestra pratit će Vaše stanje tijekom liječenja zbog moguće pojave novih vrsta raka.

Sindrom lize tumora

Može doći do brzog raspadanja stanica raka (sindrom lize tumora). Simptomi mogu uključivati nepravilne otkucaje srca, napadaje, smetenost, grčeve mišića ili smanjeno izlučivanje mokraće. Odmah se obratite svom liječniku ako osjetite bilo koji od ovih simptoma.

Transfuzija krvi

Ako Vam je potrebna transfuzija krvi, prvo će se provesti krvna pretraga da bi se odredila Vaša krvna grupa.

Obavijestite osobu koja provodi krvnu pretragu da se liječite lijekom Sarclisa. Naime, on može utjecati na rezultate te krvne pretrage još najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Sarclisa.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Sarclisa ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Naime, ovaj se lijek nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Sarclisa

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koji se mogu kupiti bez recepta te biljne lijekove.

Prije nego što primite lijek Sarclisa obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako ste ikada uzimali neki lijek za srce.

Za liječenje multiplog mijeloma Sarclisa se primjenjuje zajedno s dvije kombinacije drugih lijekova:

- pomalidomidom i deksametazonom ili

- karfilzomibom i deksametazonom.

Za informacije o tim drugim lijekovima koji se primjenjuju zajedno s lijekom Sarclisa pročitajte njihove upute o lijeku.

Trudnoća

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite lijek Sarclisa. Ne preporučuje se primjena lijeka Sarclisa u trudnoći. Ako ste trudni ili planirate zatrudnjati, razgovarajte sa svojim liječnikom o liječenju lijekom Sarclisa.

Informacije o primjeni tijekom trudnoće za druge lijekove koji se uzimaju s lijekom Sarclisa pročitajte u uputi o lijeku za te lijekove.

Dojenje

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite lijek Sarclisa.

- Naime, Sarclisa može prijeći u majčino mlijeko. Nije poznato kako bi mogla utjecati na dijete.
- Vi i Vaš liječnik odlučit ćete je li korist dojenja veća od rizika za Vaše dijete.

Kontracepcija

Žene koje se liječe lijekom Sarclisa, a mogu zatrudnjati, moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o metodi kontracepcije koju morate koristiti tijekom tog razdoblja. Kontracepcija se mora koristiti tijekom liječenja i još 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Sarclisa.

Upravljanje vozilima i strojevima

Sarclisa vjerojatno neće utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, Sarclisa se koristi s drugim lijekovima koji mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pročitajte uputu o lijeku za lijekove koje primjenjujete uz lijek Sarclisa.

3. Kako se Sarclisa primjenjuje

Koliko se lijeka Sarclisa daje

Količina lijeka Sarclisa koju ćete primiti odredit će se na temelju Vaše tjelesne težine. Preporučena doza je 10 mg lijeka Sarclisa po kilogramu tjelesne težine.

Kako se Sarclisa primjenjuje

Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam lijek Sarclisa ukapavanjem u venu (intravenska infuzija).

Koliko se često Sarclisa primjenjuje

Sarclisa se primjenjuje u ciklusima liječenja od 28 dana (4 tjedna). Daje se u kombinaciji s još dva lijeka: pomalidomidom i deksametazonom ili karfilzomibom i deksametazonom.

- U 1. ciklusu: Sarclisa se daje jednom tjedno – 1., 8., 15. i 22. dana
- U 2. ciklusu i svakom sljedećem: Sarclisa se daje svaka 2 tjedna – 1. i 15. dana

Liječnik će Vas nastaviti liječiti lijekom Sarclisa sve dok od njega budete imali koristi i dok njegove nuspojave budu prihvatljive.

Lijekovi koji se daju prije lijeka Sarclisa

Prije infuzije lijeka Sarclisa primit ćete sljedeće lijekove, koji će smanjiti vjerojatnost pojave reakcija na infuziju:

- lijekove za ublažavanje alergijskih reakcija (antihistaminike)
- lijekove za ublažavanje upale (kortikosteroide)
- lijek za ublažavanje boli i snižavanje vrućice

Ako ste propustili primiti dozu lijeka Sarclisa

Vrlo je važno da odlazite na sve dogovorene termine kako biste terapiju primili u odgovarajuće vrijeme i tako osigurali njezino pravilno djelovanje. Ako propustite bilo koji dogovoreni termin, nazovite svog liječnika ili medicinsku sestru što prije i dogovorite novi termin.

Vaš liječnik ili medicinska sestra odlučit će kako nastaviti s liječenjem.

Ako primite više lijeka Sarclisa nego što ste trebali

Lijek Sarclisa dat će Vam liječnik ili medicinska sestra. Ako slučajno primite previše lijeka (predoziranje), liječnik će Vas liječiti i nadzirati zbog moguće pojave nuspojava.

Ako prestanete primati lijek Sarclisa

Nemojte prekinuti liječenje lijekom Sarclisa ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Liječnik će razgovarati s Vama o nuspojavama lijeka Sarclisa i objasniti Vam moguće rizike i koristi liječenja lijekom Sarclisa.

Osoblje u bolnici pažljivo će nadzirati Vaše stanje tijekom liječenja. Odmah im recite ako primijetite bilo koji od simptoma navedenih u nastavku.

Reakcije na infuziju – vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako se osjećate loše tijekom ili nakon infuzije lijeka Sarclisa.

Teški znakovi reakcije na infuziju uključuju:

- visok krvni tlak (hipertenziju)
- nedostatak zraka
- ozbiljnu alergijsku reakciju (anafilaktičku reakciju koja se javlja u do 1 na 100 osoba) s otežanim disanjem i oticanjem lica, usta, grla, usana ili jezika.

Najčešći znakovi reakcije na infuziju uključuju:

- nedostatak zraka
- kašalj
- zimicu
- mučninu

Tijekom infuzije mogu se javiti i druge nuspojave. Vaš liječnik ili medicinska sestra možda će odlučiti privremeno prekinuti, usporiti ili potpuno obustaviti infuziju lijeka Sarclisa. Osim toga, možda će Vam dati i dodatne lijekove za liječenje simptoma i sprječavanje komplikacija.

Odmah recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako se tijekom ili nakon infuzije lijeka Sarclisa ne osjećate dobro.

Druge nuspojave

Odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- smanjen broj nekih bijelih krvnih stanica (neutrofila ili limfocita) koje su važne za borbu protiv infekcije
- smanjen broj krvnih pločica (trombocitopenija) – recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako imate bilo kakve neuobičajene modrice ili krvarenje
- infekcija pluća (pneumonija)
- infekcija dišnih putova (poput nosa, sinusa ili grla)
- proljev
- bronhitis
- nedostatak zraka
- mučnina
- vrućica praćena izraženim padom broja nekih bijelih krvnih stanica (neutropenijska vrućica) (pogledajte dio 2. za više informacija)
- povraćanje
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašalj
- umor

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- srčane tegobe, koje se mogu javiti kao otežano disanje, kašalj ili oticanje nogu kad se Sarclisa primjenjuje zajedno s karfilzomibom i deksametazonom
- smanjen tek
- gubitak tjelesne težine
- nepravilni otkucaji srca (fibrilacija atrijska)
- herpes zoster

Ako se nešto od gore navedenoga odnosi na Vas ili niste sigurni, odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Sarclisa

Sarclisa će se čuvati u bolnici ili klinici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra bacit će sve lijekove koji se više ne koriste. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Sarclisa sadrži

- Djelatna tvar lijeka Sarclisa je isatuksimab.
- Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg isatuksimaba.
- Jedna bočica koncentrata sadrži ili 100 mg isatuksimaba u 5 ml koncentrata ili 500 mg isatuksimaba u 25 ml koncentrata.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su saharoza, histidinklorid hidrat, histidin, polisorbitat 80 i voda za injekcije.

Kako Sarclisa izgleda i sadržaj pakiranja

Sarclisa je koncentrat za otopinu za infuziju. To je bezbojna do blijedožuta otopina, koja u osnovi ne sadrži vidljive čestice. Sarclisa dolazi u kartonskoj kutiji koja sadrži 1 ili 3 staklene bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst Brueningstrasse 50
65926 Frankfurt na Majni
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Österreich

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

SARCLISA bočice namijenjene su samo za jednokratnu uporabu. Otopina za infuziju mora se pripremiti pod aseptičnim uvjetima, a primijeniti je mora zdravstveni radnik u okruženju u kojem je odmah dostupna oprema za oživljavanje.

Priprema i primjena lijeka SARCLISA

- Izračunajte potrebnu dozu (mg) koncentrata lijeka SARCLISA i odredite broj bočica potrebnih za dozu od 10 mg/kg na temelju bolesnikove tjelesne težine. Možda će biti potrebno više od jedne bočice.

- Prije razrjeđivanja vizualno pregledajte SARCLISA koncentrat kako biste se uvjerali da ne sadrži čestice i da nije promijenio boju.
- Iz vrećice koja sadrži 250 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tne otopine glukoze kao sredstva za razrjeđivanje izvučite volumen koji je jednak potrebnom volumenu SARCLISA koncentrata.
- Izvučite odgovarajući volumen SARCLISA koncentrata iz bočice lijeka SARCLISA i razrijedite ga u infuzijskoj vrećici volumena 250 ml koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tnu otopinu glukoze.
- Infuzijska vrećica mora biti načinjena od poliolefina (PO), polietilena (PE), polipropilena (PP), polivinilklorida (PVC) s dodatkom di(2-etilheksil)ftalata (DEHP) ili etilen-vinil acetata (EVA).
- Nježno promiješajte razrijeđenu otopinu preokretanjem vrećice da biste dobili homogenu otopinu. Nemojte je tresti.
- Primijenite otopinu za infuziju intravenski služeći se setom za intravensku infuziju (načinjenim od PE-a, PVC-a s dodatkom DEHP-a ili bez njega, polibutadiena [PBD] ili poliuretana [PU]) s ugrađenim filtrom od 0,22 mikrona (polietersulfon [PES], polisulfon ili najlon).
- Primijenite otopinu za infuziju tijekom razdoblja koje će ovisiti o brzini infuzije (vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka odobrenog u EU-u).
- Pripremljenu SARCLISA otopinu za infuziju primijenite odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 - 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.
- Pripremljenu infuzijsku vrećicu nije potrebno zaštititi od svjetlosti ako se nalazi u okruženju sa standardnim umjetnim osvjetljenjem.
- Otopina lijeka SARCLISA ne smije se infundirati istodobno s drugim lijekovima u istoj intravenskoj liniji.
- Bacite svu neupotrijebljenu otopinu. Sve materijale upotrijebljene za razrjeđivanje i primjenu lijeka potrebno je zbrinuti u skladu sa standardnim postupcima.