

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

SARCLISA 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg izatuximabot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum oldatos infúzióhoz.

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

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

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Színtelen-halvány sárga oldat, ami látható részecskéket nem tartalmaz.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A SARCLISA javallatai:

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Premedikáció

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

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

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

- 650–1000 mg paracetamol szájon át (vagy ezzel ekvivalens gyógyszer).
- 25–50 mg difenhidramin intravénásan vagy szájon át (vagy ezzel ekvivalens gyógyszer [pl.: cetirizin, prometazin, dexklórfeniramin]). Lehetőség szerint az intravénás alkalmazás választandó legalább az első 4 infúzió során.

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

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

A neutropenia kezelése

A neutropenia kockázatának csökkentése érdekében, meg kell fontolni kolóniastimuláló-faktor (pl.: G-CSF) alkalmazását. 4. fokú neutropenia esetén, a SARCLISA alkalmazását el kell halasztani addig, amíg a neutrofilszám legalább $1,0 \times 10^9/l$ -re nem emelkedik (lásd 4.4 pont).

Fertőzések megelőzése

Antibakteriális és antivirális profilaxis (például herpes zoster profilaxis) megfontolható a kezelés alatt (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A SARCLISA ajánlott adagja 10 mg/ttkg intravénás infúzióban, pomalidomiddal és dexametazonnal (Isa-Pd) vagy karfilzomibbal és dexametazonnal (Isa-Kd) együtt alkalmazva, az 1. táblázatban részletezett adagolási rend szerint:

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

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

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

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

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

Adagmódosítás

Nincs szükség a SARCLISA adagjának csökkentésére.

Az adagoláson akkor kell módosítani, ha a betegnél infúziós reakciók jelentkeznek (lásd lent „Az alkalmazás módja” pontot).

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

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok és klinikai adatok alapján, nincs szükség az adag módosítására enyhétől a súlyosig terjedő vesekárosodásban, ideértve a végstádiumú vesebetegséget is, szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok alapján, nincs szükség az adag módosítására enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél. Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban korlátozott számú adat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont), de nincs arra utaló bizonyíték, hogy ezeknél a betegeknél adagmódosításra lenne szükség.

Gyermekek és serdülők

A SARCLISA biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

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

Az infúzió beadási sebessége

A hígítás után, a SARCLISA infúziót intravénásan kell alkalmazni az alábbi, 2. táblázatban feltüntetett beadási sebességgel (lásd 5.1 pont). Az infúzió beadási sebességének további emelését csak akkor szabad megfontolni, ha nem jelentkeztek infúziós reakciók (lásd 4.8 pont).

2. táblázat: A SARCLISA infúzió beadási sebessége

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

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

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

Infúziós reakciók

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

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

Neutropenia

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

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

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

Fertőzések

A SARCLISA alkalmazása során magasabb volt a fertőzések, köztük a 3. vagy súlyosabb fokúak, elsősorban a pneumonia, a felső légúti fertőzések és a bronchitis incidenciája (lásd 4.8 pont). A SARCLISA-val kezelt betegeket szorosan meg kell figyelni a fertőzés jeleinek észlelése érdekében és a megfelelő standard kezelést kell alkalmazni. Antibakteriális és antivirális profilaxis (például herpes zoster profilaxis) alkalmazása megfontolható a kezelés alatt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Második primér tumorok

Az ICARIA-MM vizsgálatban, 52,44 hónapos medián utánkövetési időnél, 10 (6,6%), Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegnél és 3 (2%), pomalidomiddal és dexametazonnal (Pd) kezelt betegnél jelentettek második primér tumort. A második primér tumor bőrrák volt 6, Isa-Pd protokoll szerint kezelt és 3, pomalidomiddal és dexametazonnal (Pd) kezelt betegnél, nem bőrrák típusú szolid tumor volt 3, Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegnél (1 betegnél bőrrák is kialakult), és rosszindulatú hematológiai elváltozás (myelodysplasiás szindróma) volt 1, Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegnél (lásd 4.8 pont). Két, Isa-Pd protokoll szerint kezelt beteg kivételével, az újonnan kialakult daganat reszekciója után a betegek folytatták a kezelést. Egy betegnél jelentkezett metasztatizáló melanoma, 1-nél pedig myelodysplasiás szindróma. Az Isa-Pd protokoll összesített előnyét tekintve továbbra is kedvező (lásd 5.1 pont). A folyamatban lévő IKEMA vizsgálatban, 20,73 hónapos medián utánkövetési időnél, 13 (7,3%), Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegnél és 6 (4,9%), Kd (karfilzumab és dexametazon) protokoll szerint kezelt betegnél jelentettek második primér tumort. A második primér tumor bőrrák volt 9 (5,1%), Isa-Kd protokoll szerint kezelt és 3 (2,5%), Kd protokoll szerint kezelt betegnél. Egyéb (nem bőrrák) szolid tumor 5 (2,8%), Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegnél és 4 (3,3%) karfilzomibbal és dexametazonnal kezelt betegnél jelentkezett. 1 (0,6%), Isa-Kd protokoll szerint kezelt és 1 (0,8%), karfilzomibbal és dexametazonnal kezelt betegnél bőrrák és egyéb (nem bőrrák) szolid tumor is jelentkezett (lásd 4.8 pont). A bőrrák reszekciója után a betegek folytatták a kezelést. Az egyéb (nem bőrrák) szolid tumort a kezelés megkezdése után 3 hónapon belül 3 (1,7%), Isa-Kd protokoll szerint kezelt és 2 (1,6%), karfilzomibbal és dexametazonnal kezelt betegnél diagnosztizáltak. A második primér tumorok incidenciája 4,1% volt a SARCLISA-expozíciónak kitett betegeknél. A Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (International Myeloma Working Group, IMWG) irányelvei alapján, a kezelés előtt és alatt a kezelőorvosoknak alaposan ellenőrizniük kell a betegeknél a második primér tumorok kialakulását és meg kell kezdeniük a megfelelő kezelést.

Tumorlízis-szindróma

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

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

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

A teljes terápiás válasz (komplett remisszió) megállapítását zavaró hatás

Az izatuximab egy IgG kappa monoklonális antitest, ami az endogén M-protein klinikai monitorozására használt szérum protein elektroforézissel (SPE) és immunfixációs vizsgálatokkal (IFE) is kimutatható (lásd 4.5 pont). Ez zavaróan befolyásolhatja a teljes terápiás válasz meghatározásának pontosságát egyes betegeknél, akiknek a szérumában IgG kappa myelomaprotein van. Ezt az interferenciát 22, Isa-Pd-karon lévő, a nagyon jó részleges válasz (Very Good Partial Response, VGPR) kritériumainak megfelelt, csak reziduális immunfixációs-pozitivitást mutató betegnél vizsgálták. A betegek szérummintáit tömegspektrométerrel vizsgálták, hogy elkülönítsék az izatuximab jelét a myeloma-M-protein jelétől. Az Isa-Kd-karon lévő azon 27 betegből, akiknél esetleges zavaró hatást azonosítottak, és az immunfixációs vizsgálat érzékenységi szintjén (25 mg/dl)

tömegspektrometriával vizsgáltak, 15, a független válaszártékelő bizottság (Independent Response Committee, IRC) beosztása alapján részleges (non-complete) választ mutató betegnél nem mutattak ki reziduális myeloma-M-proteint. A 15 beteg közül 11 beteg csontvelőjében <5% plazmasejt volt jelen. Ez azt jelenti, hogy az Isa-Kd protokoll szerint kezelt 179 betegből további 11 beteg (6,1%) mutathat teljes választ (CR) legjobb válaszként, ami 45,8%-os teljesválasz-arányt jelenthet (lásd. 4.5 pont).

Idősek

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

Interferencia a szerológiai vizsgálatokban

Mivel a CD38 protein a vörösvértestek felszínén expresszálódik, az anti-CD38 antitest, az izatuximab zavarhatja a vércsoportszerológiai vizsgálatok eredményeit, azaz az izatuximabbal kezelt betegeknél az indirekt antiglobulin teszt (indirekt Coombs teszt), az ellenanyag-kimutató próba (antitest-szűrővizsgálat), az antitest azonosító teszt, és az anti-humán globulin (AHG) keresztpóba álpozitív eredményt adhat (lásd 4.4 pont). Az interferenciát csökkentő módszerek többek között a reagáló vörösvértestek ditio-treitollal (DTT) történő kezelése, ami szétbontja az izatuximab kötődést, valamint egyéb, helyileg validált módszerek. Mivel a Kell-vércsoportrendszer is érzékeny a DTT-kezelésre, Kell-negatív vérkészítmények alkalmazására van szükség azt követően, hogy kizárták vagy beazonosították az alloantitestek jelenlétét, DTT-vel kezelt vörösvértestek felhasználásával.

A szérumfehérje-elektroforézisre és az immunfixációs tesztre kifejtett zavaró hatás

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

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

Terhesség

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

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

A SARCLISA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

A mellékhatások 152 betegről származnak, akiket Isa-Pd protokoll szerint kezeltek az ICARIA-MM vizsgálatban. A medián expozíciós idő 41 hét volt (lásd 5.1 pont).

3. táblázat: A pomalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott izatuximabbal kezelt, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások (ICARIA-MM vizsgálat) ^b

Szervrendszeri kategória Preferált kifejezés	Mellékhatás	Gyakoriság	Incidencia (%) (n=152)	
			Bármilyen súlyossági fokozat	3. vagy súlyosabb súlyossági fokozat
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Pneumonia ^{c d}	Nagyon gyakori	47 (30,9)	40 (26,3)
	Felső légúti fertőzés*	Nagyon gyakori	43 (28,3)	5 (3,3)
	Bronchitis*	Nagyon gyakori	36 (23,7)	5 (3,3)
	Herpes zoster	Gyakori	7 (4,6)	1 (0,7)
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) ^e	Bőrkarcinóma	Gyakori	6 (3,9)	4 (2,6)
	Szolid tumor (nem bőrrák típusú)	Gyakori	3 (2,0)	2 (1,3)
	Roszdindulatú hematológiai elváltozás	Nem gyakori	1 (0,7)	1 (0,7)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia ^f	Nagyon gyakori	71 (46,7)	70 (46,1)
	Lázás neutropenia	Nagyon gyakori	18 (11,8)	18 (11,8)
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anafilaxiás reakció ^g	Nem gyakori	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Étvágycsökkenés*	Gyakori	15 (9,9)	2 (1,3)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Pitvarfibrilláció	Gyakori	7 (4,6)	3 (2,0)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe*	Nagyon gyakori	23 (15,1)	6 (3,9)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés*	Nagyon gyakori	39 (25,7)	3 (2,0)
	Hányinger*	Nagyon gyakori	23 (15,1)	0
	Hányás*	Nagyon gyakori	18 (11,8)	2 (1,3)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömegcsökkenés*	Gyakori	10 (6,6)	0
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúziós reakció ^d	Nagyon gyakori	58 (38,2)	4 (2,6)

^a A 3. táblázatban kizárólag a kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos események (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) szerepelnek. A hematológiai laboratóriumi értékeket az 5. táblázat tartalmazza.

^b Az adatbázis lezárásának dátuma: 2018. október 11. Medián utánkövetési idő: 11,60 hónap.

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

^d Lásd „Kiválasztott mellékhatások ismertetése” pont

^e Az adatbázis lezárásának dátuma: 2022. május 14. Medián utánkövetési idő: 52,44 hónap. A vizsgálati kezelés alatt és a kezelés után jelentett második primér tumor alapján.

^f A hematológiai laboratóriumi értékeket kizárólag akkor rögzítették TEAE-ként, ha a kezelés leállításához és/vagy az adagolás módosításához vezettek vagy a kritériumok alapján súlyosak voltak.

^g Myeloma multiplex klinikai vizsgálatok alapján.

* Nem 4. súlyossági fokozatú

A mellékhatások 177 betegől származnak, akiket Isa-Kd protokoll szerint kezeltek az IKEMA vizsgálatban. A medián expozíciós idő 80,0 hét volt (lásd 5.1 pont).

4. táblázat: A karfilzomibbal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott izatuximabbal kezelt, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások (IKEMA vizsgálat)

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

^a A 4. táblázatban kizárólag a kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos események (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) szerepelnek. A hematológiai laboratóriumi értékeket a 6. táblázat tartalmazza.

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

^c Lásd „Kiválasztott mellékhatások ismertetése” pont

^d A hematológiai laboratóriumi értékeket kizárólag akkor rögzítették TEAE-ként, ha a kezelés leállításához és/vagy az adag módosításához vezettek vagy a kritériumok alapján súlyosak voltak.

^e Myeloma multiplex klinikai vizsgálatok alapján

* Nem 4. vagy 5. súlyossági fokozatú

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Infúziós reakciók

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

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

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

Az IKEMA vizsgálatban 81 (45,8%), Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegnél jelentettek infúziós reakciót. 1. súlyossági fokozatú infúziós reakciót az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 13,6%-ánál, 2. súlyossági fokozatú a betegek 31,6%-ánál, 3. súlyossági fokozatú a betegek 0,6%-ánál jelentettek. Minden infúziós reakció reverzibilis volt és az esetek 73,8%-ában ugyanazon a napon, az esetek 2,5%-ában pedig több mint 2 napon belül megszűnt. A 3. fokozatú infúziós reakciók jelei és tünetei a következők: dyspnoe és magas vérnyomás. Az infúziós reakciók miatti izatuximab-infúzió adagolás megszakításának incidenciája 29,9% volt. Az infúzió megszakításáig eltelt idő mediánja 63 perc volt. Az izatuximab-kezelést infúziós reakciók miatt betegek 0,6%-ánál állították le (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Fertőzések

Az ICARIA-MM vizsgálatban a 3. vagy súlyosabb fokozatú fertőzések incidenciája 42,8% volt. A pneumonia volt a leggyakrabban jelentett súlyos fertőzés. 3. súlyossági fokozatú pneumóniát az Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegek 21,7%-ában jelentettek, míg a pomalidomiddal + dexametazonnal kezelt (Pd) csoportban ez 16,1% volt. 4. súlyossági fokozatú pneumóniát az Isa-Pd protokollt kapó betegek 3,3%-ában jelentettek, míg a Pd-csoportban ez 2,7% volt. A kezelés leállítását fertőzés miatt az Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegek 2,6%-ánál jelentették, míg a Pd-csoportban ez 5,4% volt. Halálos kimenetű fertőzést az Isa-Pd protokoll szerint kezelt betegek 3,3%-ánál jelentettek, míg a Pd-csoportban ez 4,4% volt. Az IKEMA vizsgálatban a 3. vagy súlyosabb fokozatú fertőzések incidenciája 38,4% volt. A pneumonia volt a leggyakrabban jelentett súlyos fertőzés. 3. súlyossági fokozatú pneumóniát az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 15,8%-ánál jelentettek, míg a karfilzomibbal + dexametazonnal kezelt (Kd) csoportban ez 10,7% volt. 4. súlyossági fokozatú pneumóniát az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 3,4%-ánál jelentettek, míg a Kd-csoportban ez 2,5% volt. A kezelést fertőzés miatt az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 2,8%-ánál állították le, míg a Kd-csoportban ez 4,9% volt. Halálos kimenetű fertőzést az Isa-Kd protokoll szerint kezelt betegek 2,3%-ánál jelentettek, míg a Kd-csoportban ez 0,8% volt (lásd 4.4 pont).

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

Szívelégtelenség

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

Hematológiai laboratóriumi értékek

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

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

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

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

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

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

Immunogenitás

A monoterápiában alkalmazott izatuximabdal és az ICARIA-MM és IKEMA vizsgálatot is magában foglaló, kombinációs kezeléssel végzett, összesen 9 myeloma multiplex klinikai vizsgálatban (N=1018) a kezelés során kialakuló gyógyszerellenes antitestek incidenciája 1,9% volt. A kezelés során kialakuló gyógyszerellenes antitestek nem befolyásolták az izatuximab farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túladagolás

Jelek és tünetek

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

Kezelés

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

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

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

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

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

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

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

ICARIA-MM (EFC14335)

A SARCLISA pomalidomiddal és dexametazonnal való együttes alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát értékelték az ICARIA-MM (EFC14335), multicentrikus, multinacionális, randomizált, nyílt elrendezésű, kétkaros, 3. fázisú vizsgálatban, relabáló és/vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél. A betegek már legalább 2 korábbi, lenalidomiddal és egy proteaszóma-gátlóval végzett kezelésben részesültek, és a korábbi kezelés során vagy azt követően a betegségük 60 napon belül progrediált. Primer refrakter myelomában szenvedő betegek nem vettek részt a vizsgálatban.

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

Általában véve, a két kezelési csoport kiindulási demográfiai és betegségjellemzői, néhány kis eltéréstől eltekintve hasonlóak voltak. A betegek medián életkora 67 év volt (tartomány: 36–86), a betegek 19,9%-a 75 éves vagy idősebb volt. Az ECOG teljesítmény státusz 0 volt a betegek 35,7%-ánál az izatuximab-karon és 45,1%-ánál a komparátor karon; 1 volt a betegek 53,9%-ánál az izatuximab-karon és 44,4%-ánál a komparátor karon; 2 volt a betegek 10,4%-ánál az izatuximab-karon és 10,5%-ánál a komparátor karon. A vizsgálatban részt vevő betegek 10,4%-a szenvedett COPD-ben vagy asthmában az izatuximab-karon és 10,5%-a komparátor karon. Az izatuximab-karon lévő betegek 38,6% és a komparátor karon lévő betegek 33,3%-a szenvedett vesekárosodásban (kreatinin clearance <60 ml/perc/1,73 m²). Az ISS (International Staging System, prognosztikai pontrendszer myeloma multiplexben) kritériumrendszer szerint a vizsgálat kezdetekor a betegek 37,5%-a (az izatuximab-karon 41,6%; a komparátor karon 33,3%) 1. stádiumú, 35,5%-a (az izatuximab-karon 34,4%; a komparátor karon 36,6%) 2. stádiumú, és 25,1%-a (az izatuximab-karon 22,1%; a komparátor karon 28,1%) 3. stádiumú volt. Összességében, a betegek 19,5%-a (15,6% az izatuximab-karon és 23,5% a komparátor karon) mutatott magas kockázatú kromoszóma-rendellenességeket a vizsgálat kezdetekor; del(17p) a betegek 12,1%-ánál (az izatuximab-karon 9,1%; a komparátor karon 15,0%), t(4;14) a betegek 8,5%-ánál (az izatuximab-karon 7,8%; a komparátor karon 9,2%), és t(14;16) a betegek 1,6%-ánál (az izatuximab-karon 0,6%; a komparátor karon 2,6%) volt jelen.

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

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

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

A hatásossági eredményeket a 7. táblázat tartalmazza, a PFS-re és az OS-ra (overall survival, teljes túlélés) vonatkozó Kaplan–Meier-féle görbéket az 1. és a 2. ábra mutatja.

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

Végpont	SARCLISA + pomalidomid + dexametazon N=154	Pomalidomid + dexametazon N=153
Progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS)^{a,b}		
Medián idő (hónap) [95%-os CI]	11,53 [8,936–13,897]	6,47 [4,468–8,279]
Relatív hazard [95%-os CI]	0,596 [0,436–0,814]	
p-érték (rétegzett lograng-próba) ^c	0,0010	
Összesített válaszarány^d Választ mutatók (responderek) (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [95%-os CI] ^e	93 (60,4) [0,5220–0,6817]	54 (35,3) [0,2775–0,4342]
Esélyhányados vs. komparátor [95%-os pontos CI]	2,795 [1,715–4,562]	
p-érték (rétegzett Cochran–Mantel–Haenszel-próba) ^c	<0,0001	
Szigorúan vett teljes válasz (stringent complete response, sCR) + teljes válasz (complete response, CR) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Nagyon jó részleges válasz (Very Good Partial Response, VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Részleges válasz (Partial Response, PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
VGPR vagy jobb n (%) [95%-os CI] ^e	49 (31,8) [0,2455–0,3980]	13 (8,5) [0,0460–0,1409]
Esélyhányados vs. komparátor [95%-os pontos CI]	5,026 [2,514–10,586]	
p-érték (rétegzett Cochran–Mantel–Haenszel-próba) ^c	<0,0001	
A válasz időtartama^{f,*} Medián idő hónapokban [95%-os CI] ^g	13,27 [10,612–NR]	11,07 [8,542–NR]

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

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

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

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

^e A Clopper–Pearson módszer alkalmazásával becsülve.

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

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

*Az adatbázis lezárásának dátuma: 2018. október 11. Medián utánkövetési idő: 11,60 hónap. Relatív hazard <1 , ami az Isa-Pd protokollt kapó karnak kedvez.

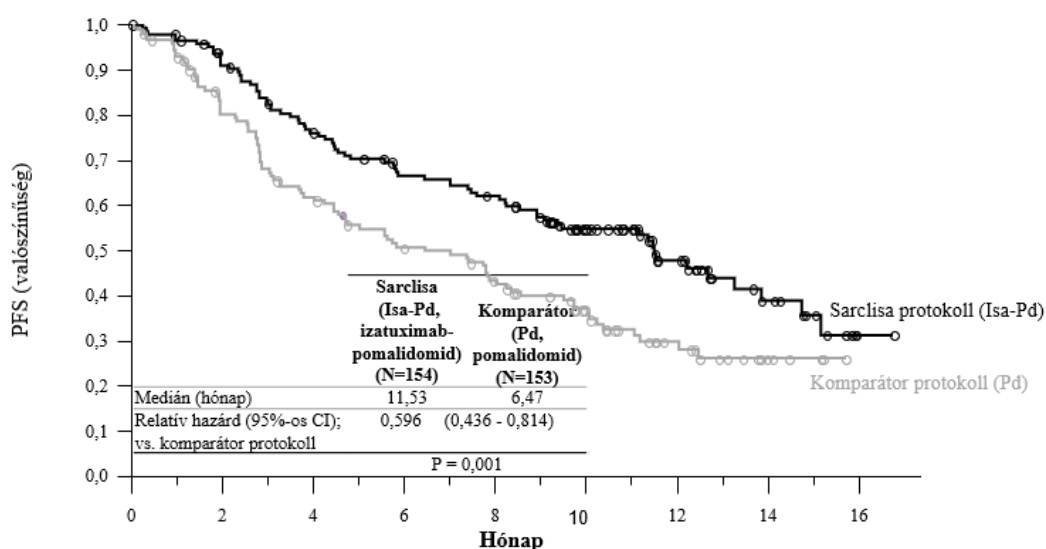
NR: nem érték el (not reached);

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

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

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

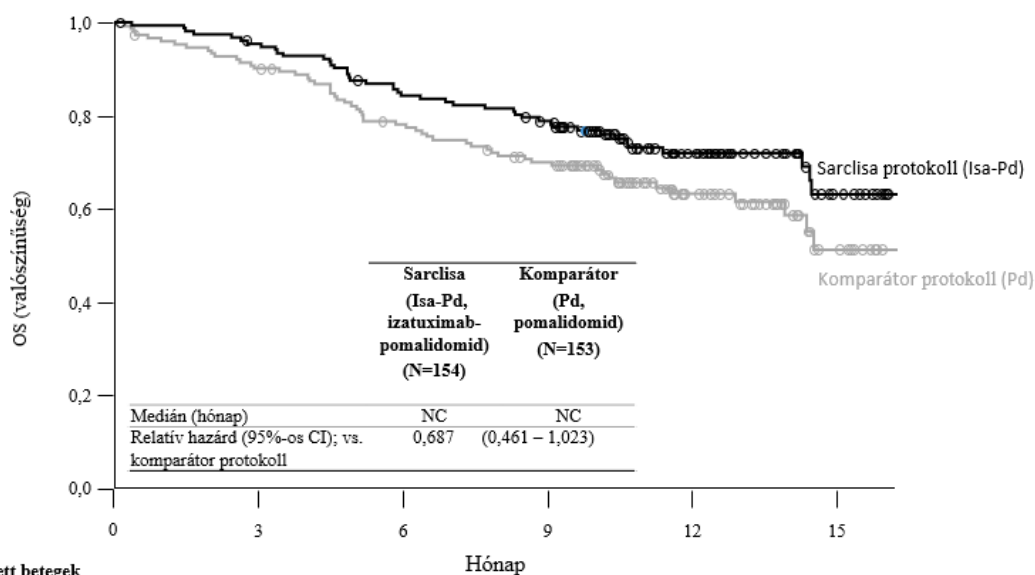
1. ábra: A PFS-re vonatkozó Kaplan-Meier túlélési görbe - ITT populáció - ICARIA MM vizsgálat (IRC által értékelve)



Kockázatnak kitett betegek

Sarclisa protokoll (Isa-Pd)	154	129	106	89	81	52	30	14	1
Komparátor protokoll (Pd)	153	105	80	63	51	33	17	5	0

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



Kockázatnak kitett betegek

Sarclisa protokoll (Isa-Pd)	154	145	127	116	51	15
Komparátor protokoll (Pd)	153	137	116	101	46	11

Lezárás dátuma: 2018. október 11.

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

IKEMA (EFC15246)

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

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

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

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

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

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

A hatásossági eredményeket a 8. táblázat tartalmazza, a PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier-féle görbék a 3. ábra mutatja.

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

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

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

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

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

^d A Clopper–Pearson módszer alkalmazásával becsülve.

^e Nominális p-érték.

^f A CR a végső elemzésben vizsgálandó.

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

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

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

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

NR: nem érték el (not reached);

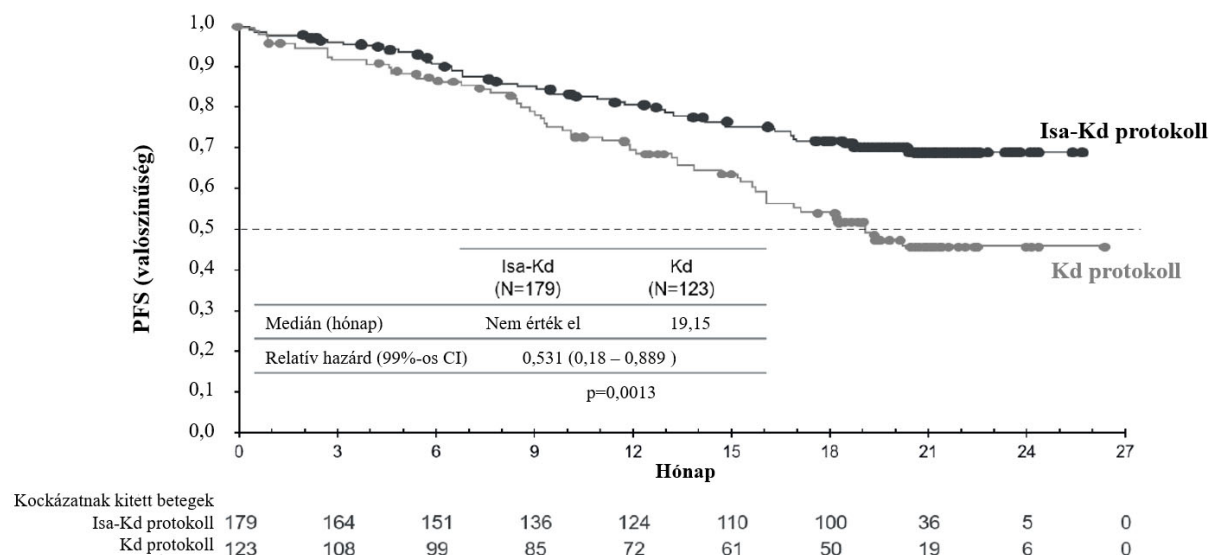
Az Isa-Kd-csoportban a PFS javulását figyelték meg a citogenetikailag magas kockázatú betegeknél (központi laboratóriumi értékelés; RH=0,724; 95%-os CI: 0,361-1,451), a 1q21 többlet kromoszómaeltérést mutató betegeknél (RH=0,569; 95%-os CI: 0,330-0,981); a 65 éves vagy idősebb betegeknél (HR =0,429;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

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

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

Az első válaszadásig eltelt medián idő 1,08 hónap volt az Isa-Kd-csoportban és 1,12 hónap volt a Kd-csoportban. A medián utánkötési idő 20,73 hónap volt, ez alatt az Isa-Kd-csoport betegeinek 17,3%-a és a Kd-csoport betegeinek 20,3% halt meg.

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



Lezárás dátuma: 2020. február 7.

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

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

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

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

Az izatuximab expozíció (a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület az adagolások között, AUC) a 2 hetente adott 1–20 mg/kg dózis esetén a dózisarányosnál nagyobb mértékben nő, míg a 4 hetente majd az azt követő 2 hetente 5-20 mg/kg adagolási rend esetében dózisarány eltérést nem figyeltek meg. Ennek oka az, hogy 5 mg/kg alatti adagoknál a nem-lineáris, célmediált clearance nagymértékben hozzájárul a teljes clearance-hez, míg ez a magasabb adagoknál elhanyagolható. A 4 hetente, majd ezt követően 2 hetente 10 mg/kg izatuximab alkalmazásakor a dinamikus egyensúlyi állapot (steady state) eléréséig eltelt idő mediánja 18 hét volt, 3,1-szeres akkumuláció mellett. A pomalidomiddal+dexametazonnal kombinációban alkalmazott izatuximabbal kezelt, relabáló és/vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegekkel végzett ICARIA-MM vizsgálatban a dinamikus egyensúlyi állapotban a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) várható átlagértéke (CV%) 351 mikrogramm/ml (36,0%) és az AUC várható átlagértéke (CV%) 72.600 mikrogramm×óra/ml (51,7%) volt. Bár az izatuximab infúzió testtömeg alapú térfogatban történő alkalmazásának módosítása rögzített térfogatban történő alkalmazásra a t_{max} értékek változását eredményezte, a változtatás csak korlátozottan befolyásolta a farmakokinetikai expozíciót, a dinamikus egyensúlyi állapotban rögzített szimulált C_{max} (283 mikrogramm/ml vs. 284 mikrogramm/ml) és a 4. héten rögzített C_{min} értékek (119 mikrogramm/ml vs. 119 mikrogramm/ml) összehasonlíthatóak voltak a medián testtömegű (76 kg) betegeknél. Továbbá, a C_{max} és C_{min} értékek más testtömegcsoportba tartozó betegeknél is összehasonlíthatóak voltak. A karfilzomibbal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott izatuximabbal kezelt, relabáló és/vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegekkel végzett IKEMA vizsgálatban a dinamikus egyensúlyi állapotban a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) várható átlagértéke (CV%) 637 mikrogramm/ml (30,9%) és az AUC várható átlagértéke (CV%) 152 000 mikrogramm×óra/ml (37,8%) volt.

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Elimináció

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

Különleges betegcsoportok

Kor

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

Nem

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

Rassz

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

Testtömeg

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

Májkárosodás

Nem végeztek hivatalos klinikai vizsgálatot májkárosodásban szenvedő betegeknél. A populációs farmakokinetikai elemzésben részt vevő 476 betegből 65-nél állt fent enyhe [az összbilirubinszint a normál érték felső határának (ULN) 1–1,5-szerese vagy az amino-aszpartát-transzferáz (ASAT/GOT) > ULN], és 1 betegnél középsúlyos májkárosodás (az összbilirubinszint > 1,5–3×ULN, bármilyen ASAT [GOT] érték mellett). Az enyhe fokú májkárosodásnak nincs klinikailag jelentős hatása az izatuximab farmakokinetikájára. Az középsúlyos (összbilirubinszint > 1,5–3×ULN, bármely ASAT [GOT] érték mellett) vagy súlyos (összbilirubinszint > 3×ULN, bármilyen ASAT [GOT] érték mellett) májkárosodás izatuximab farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem ismert. Mivel azonban az izatuximab egy monoklonális antitest, így nem várható, hogy májenzimek által mediált folyamatok révén eliminálódik, ezért a májfunkció várhatóan nem befolyásolja az izatuximab eliminációját (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

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

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

Gyermekek és serdülők

Az izatuximabot 18 év alatti betegeknél nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szacharóz
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
hisztidin
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Hígítás után

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

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

Az infúziós zsák tárolásakor fénytől való védelemre nincs szükség.

6.4 Különleges tárolási előírások

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

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml koncentrátum 100 mg izatuximabot tartalmaz egy 6 ml-es I-es típusú, színtelen, átlátszó, ETFE (etilén és tetrafluor-etilén kopolimer) bevonatú brómbutil dugóval lezárt injekciós üvegben. Az injekciós üveg rollnizott alumínium kupakkal, és szürke, lepattintható védőlappal van lezárva_A

töltőtérfigat (5,4 ml) úgy határozták meg, hogy biztosan fel lehessen szívni 5 ml-nyi mennyiséget. 1 db vagy 3 db injekciós üveget tartalmazó kiserelés.

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

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Előkészítés az intravénás alkalmazáshoz

Az infúziós oldatot aszeptikus körülmények között kell előkészíteni.

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

Alkalmazás

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

Megsemmisítés

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

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

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának neve és címe

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

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

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

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

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

Az oktatóprogram célja, hogy:

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

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

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

1. AZ EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK ÉS A VÉRELLÁTÓ SZOLGÁLATOKNAK SZÓLÓ OKTATÓANYAG

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

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

1.1 Az egészségügyi szakembereknek és vérellátó szolgálatoknak szóló brosúra

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

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

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

A biztonságossági aggály kiegészítő kockázatsökkentő intézkedésekkel történő minimalizálására vonatkozó részletek:

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

1.2 Betegkártya

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

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

SARCLISA 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
izatuximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nem szabad felrázni!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 GentillyFranciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

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

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

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Sarclisa 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz izatuximab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

Milyen típusú gyógyszer a Sarclisa?

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

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

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Sarclisa?

A Sarclisa-t olyan betegek kezelésére adják, akik korábban már kaptak kezelést a mielóma multiplexre.

Ezt a gyógyszert hármas kombinációban alkalmazzák, az alábbi két másik gyógyszerrel együtt:

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

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

2. Tudnivalók a Sarclisa alkalmazása előtt

Ön nem kaphat Sarclisa-kezelést, ha

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

Infúziós reakciók

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a Sarclisa-infúzió alkalmazása alatt vagy után infúziós reakciókat tapasztal – lásd 4. pont „Infúziós reakciók jelei”.

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

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

Láz és a fehérvérsejtek számának csökkenése

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

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

Szívproblémák

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

Újonnan jelentkező daganatos betegségek

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

Tumorlízis-szindróma

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

Vérátömlesztés

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

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

Gyermekek és serdülők

A Sarclisa alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők számára nem javasolt. Ez azért van, mert ezt a gyógyszert nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Sarclisa

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

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

A Sarclisa-t az alábbi 2 másik, a mielóma multiplex kezelésére való gyógyszerrel együtt alkalmazzák hármas kombinációban:

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

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

Terhesség

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

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

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

Szoptatás

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

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

Fogamzásgátlás

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

3. Hogyan kell alkalmazni a Sarclisa-t?

Mennyi Sarclisa-t adnak be?

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

Hogyan kell alkalmazni a Sarclisa-t?

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

Milyen gyakran kell alkalmazni a Sarclisa-t?

A Sarclisa-t 28 napos (4 hetes) kezelési ciklusokban alkalmazzák, hármas kombinációban két másik gyógyszerrel, a pomalidomiddal és a dexametazonnal vagy a karfilzomibbal és a dexametazonnal együtt.

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

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

A Sarclisa alkalmazása előtt beadott gyógyszerek

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

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

Ha a Sarclisa egy adagja kimaradt

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

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

Ha az előírtnál több Sarclisa-t kapott

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

Ha idő előtt abbahagyja a Sarclisa alkalmazását

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

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

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

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

Az infúziós reakció súlyos jelei:

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

Az infúziós reakció leggyakoribb jelei:

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

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

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

Egyéb mellékhatások

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

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

- alacsonyabb vörösvértestszám (anémia/vérszegénység);
- a fertőzések elleni védekezésben fontos szerepet játszó, egyes fehérvérsejtek (neutrofil granulociták vagy limfociták) számának csökkenése;
- a vérlemezkék (trombociták) számának csökkenése (trombocitopénia) – szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha bármilyen szokatlan véraláfutást vagy vérzést tapasztal;
- tüdőfertőzés (tüdőgyulladás);
- légúti (pl. orr, orrmelléküreg vagy arcüreg, vagy torok) fertőzés;
- hasmenés;
- hörgőgyulladás (bronhitisz);
- nehézlégzés;
- hányinger;
- egyes fehérvérsejtek számának lázzal járó, súlyos csökkenése (lázás neutropénia) (további részleteket lásd 2. pont);
- hányás;
- magas vérnyomás (hipertenzió);
- köhögés;
- fáradtság.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- szívproblémák (ami nehézlégzéssel, köhögéssel vagy lábdagadással jelentkezhet), ha a Sarclisa-t karfilzomibbal és dexametazonnal együtt alkalmazzák;
- étvágycsökkenés;
- fogyás;
- szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció);
- herpesz zoster (övsömör).

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

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Sarclisa-t tárolni?

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Sarclisa?

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

Milyen a Sarclisa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Sarclisa oldatos infúzióhoz való koncentrátum. Színtelen vagy enyhén sárgás folyadék, amelyben gyakorlatilag nincsenek látható részecskék. A Sarclisa 1 vagy 3 db injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420233086 111

Danmark
Sanofi
Tlf: +45 45 16 70 00

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Magyarország
SANOFI-AVENTIS zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

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

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20245 4 000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

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

A SARCLISA előkészítése és beadása

- A beteg testtömege alapján számolja ki a SARCLISA koncentrátum szükséges adagját (mg) és határozza meg, hogy 10 mg/kg adagolás esetén mennyi injekciós üveg szükséges. Egynél több injekciós üvegre is szükség lehet.
- Hígítás előtt nézze meg, hogy a SARCLISA koncentrátum nem tartalmaz-e részecskéket vagy nem színeződött-e el.
- A hígításhoz használandó 250 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot vagy 5%-os glükóz oldatot tartalmazó infúziós zsákból szívja ki a szükséges SARCLISA koncentrátummal megegyező mennyiségű oldatot.
- Ezután, szívja fel a SARCLISA koncentrátum szükséges mennyiségét a SARCLISA injekciós üvegből és adja hozzá a 250 ml-es infúziós zsákban maradt 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz oldathoz.
- Az infúziós zsáknak di (2-etil-hexil) ftaláttal (DEHP) vagy etil-vinil-acetáttal (EVA) készült poliolefinből (PO), polietilénből (PE), polipropilénből (PP), polivinil-kloridból (PVC) kell lennie.
- Az infúziós zsák óvatos forgatásával homogenizálja az oldatot. Nem szabad felrázni!
- Az infúziós oldatot, intravénásan, 0,22 mikronos beépített [polieterszulfon (PES), polisulfon vagy nylon] szűrővel ellátott [PE-ből, DEHP-tartalmazó vagy DEHP mentes PVC-ből, polibutadiénből (PBD) vagy poliuretánból (PU)] infúziós szerelékben.
- Adja be az infúziós oldatot az infúzió sebességétől függő időtartam alatt (lásd EU alkalmazási előírás 4.2 pont).
- Az elkészített SARCLISA infúziós oldatot azonnal használja fel. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználás előtti tárolási időre és tárolási feltételekre vonatkozó szabályok betartása a felhasználó felelőssége. A tárolási idő rendszerint nem lehet hosszabb 24 óránál 2 °C–8 °C-on, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aseptikus körülmények között történt.
- Az elkészített infúziós zsák tárolásakor, standard mesterséges fényvel ellátott környezetben, fénytől való védelemre nincs szükség.
- Ne adja be a SARCLISA-infúziót ugyanabban az infúziós szerelékben más gyógyszerekkel együtt.

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