

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

SARCLISA 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 20 mg isatuximab.

Hvert 5 ml hettuglas af þykkni inniheldur 100 mg isatuximab (100 mg/5 ml).

Hvert 25 ml hettuglas af þykkni inniheldur 500 mg isatuximab (500 mg/25 ml).

Isatuximab er ónæmisglóbúlín G1 (IgG1) einstofna mótefni framleitt í spendýrafrumum (úr eggjastokkum kínerskra hamstra).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Lítlaus eða aðeins gulleit lausn, án sjáanlegra agna.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

SARCLISA er ætlað:

- ásamt pomalidomídi og dexametasoni til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið mergæxli sem svarar ekki fyrri meðferð, sem hafa fengið minnst tvær fyrri meðferðir þ.m.t. lenalidomíð og próteasómhemil og það hefur sýnt sig að sjúkdómurinn hefur ágerst við síðustu meðferð.

- ásamt carfilzomíbi og dexametasoni til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem hafa fengið minnst eina fyrri meðferð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gjöf SARCLISA á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns þar sem búnaður til endurlífgunar er tiltækur.

Lyfjaforgjöf

Eftirfarandi lyf á að gefa á undan SARCLISA innrennsli til þess að draga úr hættu og umfangi innrennslisviðbragða:

- Dexametason 40 mg til inntöku eða í bláæð (eða 20 mg til inntöku eða í bláæð hjá sjúklingum ≥ 75 ára): þegar það er gefið ásamt isatuximabi og pomalidomídi

Dexametason 20 mg (í bláæð þá daga sem isatuximab og/eða carfilzomib innrennsli er gefið og til inntöku hina dagana): þegar það er gefið ásamt isatuximabi og carfilzomíbi

- Parasetamól 650 mg til 1.000 mg til inntöku (eða jafngildi).
- Diphenhýdramin 25 mg til 50 mg í bláæð eða til inntöku (eða jafngildi [t.d. cetirizin, prometazin, dexchlorpheniramin]). Gjöf í bláæð er æskilegri, a.m.k. fyrir fyrstu 4 innrennslin.

Ofangreindur ráðlagður skammtur dexametasons (til inntöku eða í bláæð) samsvarar heildarskammtinum sem á að gefa aðeins einu sinni fyrir innrennslið, sem hluti lyfjaforgjafar og bakgrunnsmeðferðar áður en isatuximab og pomalidomid er gefið og áður en isatuximab og carfilzomib er gefið.

Ráðlögðu forgjafarlyfin á að gefa 15-60 mínútum áður en byrjað er á SARCLISA innrennsli. Hjá sjúklingum sem fá ekki innrennslisviðbrögð við fyrstu 4 lyfjagjafir SARCLISA má endurskoða þörf á síðari lyfjaforgjöf.

Daufkyrningafæð

Íhuga á notkun stofnfrumuvaxtarþátta (t.d. G-CSF) til þess að draga úr hættu á daufkyrningafæð. Við 4. stigs daufkyrningafæð á að seinka gjöf SARCLISA þar til fjöldi daufkyrninga nær a.m.k. $1,0 \times 10^9/l$. (sjá kafla 4.4).

Forvarnir gegn sýkingu

Íhuga má notkun bakteríu- og veirulyfja í forvarnarskyni (t.d. fyrirbyggjandi meðferð gegn ristli (herpes zoster)) meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af SARCLISA er 10 mg/kg líkamsþyngdar gefið með innrennsli í bláæð ásamt pomalidomidi og dexametasoni (Isa-Pd) eða ásamt carfilzomibi og dexametasoni (Isa-Kd) samkvæmt töflu 1:

Tafla 1: - SARCLISA skammtaáætlun ásamt pomalidomidi og dexametasoni eða ásamt carfilzomibi og dexametasoni

Lotur	Skammtaáætlun
Lota 1	Dagar 1, 8, 15 og 22 (vikulega)
Lota 2 og áfram	Dagar 1, 15 (á 2 vikna fresti)

Hver meðferðarlota er 28 dagar. Meðferð er endurtekin þar til sjúkdómur ágerist eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Fyrir önnur lyf sem eru gefin samhliða SARCLISA, sjá kafla 5.1 og nógildandi samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfja.

Skammtaáætluninni á að fylgja vandlega. Ef áformaður skammtur SARCLISA fellur niður á að gefa skammtinn eins fljótt og mögulegt er og aðlaga meðferðina í samræmi við það, viðhalda skammtabilinu.

Skammtaðlögun

Ekki er ráðlagt að minnka skammta SARCLISA.

Lyfjagjöf á að aðlaga ef sjúklingar fá innrennslisviðbrögð (sjá „Lyfjagjöf“ hér á eftir).

Fyrir önnur lyf sem eru gefin samhliða SARCLISA, sjá nógildandi samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfja.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum er skammtaaðlögun ekki ráðlögð hjá öldruðum sjúklingum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum og klínískum upplýsingum er skammtaaðlögun ekki ráðlögð hjá sjúklingum með vægt eða verulega skerta nýrnastarfsemi þ.m.t. nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum er skammtaaðlögun ekki ráðlögð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2) en ekkert bendir til þess að skammtaaðlögun sé nauðsynleg hjá þessum sjúklingum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun SARCLISA hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

SARCLISA er til notkunar í bláæð. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Innrennslis hraði

Eftir þynningu á að gefa SARCLISA innrennsli í bláæð með innrennslis hraða sem kemur fram í töflu 2 hér á eftir (sjá kafla 5.1). Íhuga á aukningu á innrennslis hraða smátt og smátt eingöngu ef engin innrennslisviðbrögð eru til staðar (sjá kafla 4.8).

Tafla 2: – Innrennslis hraði við gjöf SARCLISA

	Magn eftir þynningu	Upphafshraði	Engin innrennslisviðbrögð	Aukning hraða	Hámarkshraði
Fyrsta innrennsli	250 ml	25 ml/klst.	Í 60 mínútur	25 ml/klst. á 30 mínútna fresti	150 ml/klst.
Annað innrennsli	250 ml	50 ml/klst.	Í 30 mínútur	50 ml/klst. í 30 mínútur auka síðan um 100 ml/klst.	200 ml/klst.
Síðari innrennsli	250 ml	200 ml/klst.	—	—	200 ml/klst.

Aðlaga á lyfjagjöfina hjá sjúklingum sem fá innrennslisviðbrögð (sjá kafla 4.4).

- Hjá sjúklingum þar sem inngríp er nauðsynlegt (2. stigs, miðlungs innrennslisviðbrögð) á að íhuga tímabundið hlé á innrennsli og gefa má viðbótarlyf við einkennum. Þegar einkennin hafa gengið til baka að stigi ≤ 1 (væg) má hefja SARCLISA innrennsli á ný með helmingi minni innrennslis hraða en í upphafi undir nánu eftirliti og stuðningsmeðferð eftir þörfum. Ef einkennin hafa ekki komið aftur eftir 30 mínútur má auka innrennslis hraðann í upphafshraða og auka hann síðan í skrefum eins og sýnt er í töflu 2.
- Ef einkennin ganga ekki hratt til baka eða að stigi ≤ 1 eftir að hlé hefur verið gert á SARCLISA innrennsli, eru viðvarandi eða ágerast þrátt fyrir meðferð með víðeigandi lyfjum eða krefjast sjúkrahúsinnlagnar eða eru lífshættuleg, á að hætta meðferð með SARCLISA fyrir fullt og allt og veita viðbótarstuðningsmeðferð eftir þörfum

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Innrennslisviðbrögð

Innrennslisviðbrögð, yfirleitt væg eða í meðallagi mikil, hafa komið fram hjá 38,2% sjúklinga sem fengu SARCLISA í ICARIA-MM og hjá 45,8% sjúklinga sem fengu Isa-Kd í IKEMA (sjá kafla 4.8). Í öllum tilvikum byrjuðu innrennslisviðbrögðin í ICARIA-MM meðan á fyrsta SARCLISA innrennslisviðbrögð og gengu til baka samdægurs í 98% tilvika. Algengustu einkenni innrennslisviðbrögða voru m.a. mæði, hósti, kuldahrollur og ógleði. Algengustu verulegu teikn og einkenni voru m.a. háþrýstingur, mæði og berkjukrampi. Í IKEMA komu innrennslisviðbrögð fram daginn sem innrennslisviðbrögð var gefið í 99,2% tilvika. Hjá sjúklingum sem fengu Isa-Kd og fengu innrennslisviðbrögð komu þau fram í fyrstu meðferðarlotunni hjá 94,4%. Í öllum tilvikum gengu innrennslisviðbrögðin til baka. Algengustu einkenni innrennslisviðbrögða voru m.a. hósti, mæði, nefstífla, uppköst og ógleði. Algengustu verulegu teikn og einkenni voru m.a. háþrýstingur og mæði (sjá kafla 4.8).

Þó hafa alvarleg innrennslisviðbrögð m.a. veruleg bráðaofnæmisviðbrögð einnig komið fram eftir gjöf SARCLISA.

Til þess að draga úr hættu og alvarleika innrennslisviðbrögða á að gefa sjúklingum forgjafarlyf fyrir SARCLISA innrennslisviðbrögð, parasetamól, diphenhýdrámin eða jafngildi; dexametason á að nota bæði sem forgjafarlyf og til meðferðar á mergæxli (sjá kafla 4.2). Fylgjast á reglulega með lífsmörkum allan tímann meðan á SARCLISA innrennslisviðbrögð stendur. Þegar nauðsyn krefur á að gera hlé á SARCLISA innrennslisviðbrögð og veita viðeigandi læknis- og stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.2). Ef einkennin ganga ekki til baka að ≤ 1 . stigi eftir að hlé hefur verið gert á SARCLISA innrennslisviðbrögð, eru viðvarandi eða ágerast þrátt fyrir meðferð með viðeigandi lyfjum, krefjast sjúkrahúsinnlagnar eða eru lífshættuleg, á að hætta meðferð með SARCLISA fyrir fullt og allt og veita viðeigandi meðferð.

Daufkyrningafæð

Hjá sjúklingum sem fengu Isa-Pd kom daufkyrningafæð fram sem frávik á rannsóknargildum hjá 96,1% sjúklinga og sem aukaverkun⁽¹⁾ hjá 46,7% sjúklinga, með 3.-4. stigs daufkyrningafæð sem greint var frá sem frávik á rannsóknargildum hjá 84,9% sjúklinga og sem aukaverkun hjá 45,4% sjúklinga. Greint var frá fylgikvillum daufkyrningafæðar hjá 30,3% sjúklinga þ.m.t. daufkyrningafæð með hita hjá 11,8% og daufkyrningafæð með sýkingu hjá 25,0%. Hjá sjúklingum sem fengu Isa-Kd kom daufkyrningafæð fram sem frávik á rannsóknargildum hjá 54,8% sjúklinga og sem aukaverkun⁽¹⁾ hjá 4,5% sjúklinga, greint var frá 3.-4. stigs daufkyrningafæð sem frávik á rannsóknargildum hjá 19,2% sjúklinga (3. stigs hjá 17,5% og 4. stigs hjá 1,7%) og sem aukaverkun hjá 4,0% sjúklinga. Fylgikvillar daufkyrningafæðar komu fram hjá 2,8% sjúklinga þ.m.t. daufkyrningafæð með hita hjá 1,1% og daufkyrningafæð með sýkingu hjá 1,7% (sjá kafla 4.8).

Gera á heildarblóðkornatalningu reglulega meðan á meðferð stendur. Fylgjast á með sjúklingum með daufkyrningafæð með tilliti til sýkingar. Ekki er ráðlagt að minnka skammt SARCLISA. Íhuga ætti að fresta skammti SARCLISA og íhuga notkun stofnfrumuvaxtarþáttar (t.d. G-CSF) til þess að draga úr hættu á daufkyrningafæð (sjá kafla 4.2).

(1) Niðurstöður blóðrannsóknna voru skráðar sem aukaverkanir eingöngu ef þær urðu til þess að hætta þurfti meðferðinni og/eða breyta skömmtum og/eða uppfylltu alvarleg viðmið.

Sýking

Aukin tíðni sýkinga, þ.m.t. ≥ 3 stigs sýkinga, aðallega lungnabólgu, sýkingar í efri öndunarvegi og berkjubólgu, kom fyrir með SARCLISA (sjá kafla 4.8). Fylgjast á náið með sjúklingum sem fá SARCLISA með tilliti til vísbendinga um sýkingu og hefja viðeigandi hefðbundna meðferð.

Íhuga má notkun bakteríu- og veirulyfja í forvarnarskyini (t.d. fyrirbyggjandi meðferð gegn ristli (herpes zoster)) meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar

Í ICARIA-MM var greint frá öðrum frumkomnum illkynja sjúkdómum við miðgildi eftirfylgni sem nam 52,44 mánuðum hjá 10 sjúklingum (6,6%) sem fengu meðferð með Isa-Pd og 3 sjúklingum (2%) sem fengu meðferð með Pd. Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómar voru húðkrabbamein hjá 6 sjúklingum sem fengu Isa-Pd og hjá 3 sjúklingum sem fengu Pd, æxli önnur en húðkrabbamein hjá 3 sjúklingum sem fengu meðferð með Isa-Pd (einn sjúklingur fékk einnig húðkrabbamein) og illkynja blóðsjúkdómur (mergrangvaxtarheilkenni) hjá 1 sjúklingi sem fékk meðferð með Isa-Pd (sjá kafla 4.8). Meðferð var haldið áfram eftir brottnám nýja illkynja æxlisins með skurðaðgerð nema hjá tveimur sjúklingum sem fengu meðferð með Isa-Pd. Einn sjúklingur fékk sortuæxli með meinvörpum og annar mergrangvaxtarheilkenni. Heildarávinningur meðferðar með Isa-Pd er áfram hagstæður (sjá kafla 5.1). Í IKEMA rannsókninni sem enn stendur yfir, við miðgildi eftirfylgni sem nam 20,73 mánuðum, var greint frá öðrum frumkomnum illkynja sjúkdómum hjá 13 sjúklingum (7,3%) sem fengu Isa-Kd og hjá 6 sjúklingum (4,9%) sem fengu Kd. Aðrir frumkomnir illkynja sjúkdómum voru húðkrabbamein hjá 9 sjúklingum (5,1%) sem fengu Isa-Kd og 3 sjúklingum (2,5%) sem fengu Kd, og æxli önnur en húðkrabbamein hjá 5 sjúklingum (2,8%) sem fengu Isa-Kd og 4 sjúklingum (3,3%) sem fengu Kd. Einn sjúklingur (0,6%) í Isa-Kd hópnum og einn sjúklingur (0,8%) í Kd hópnum voru bæði með húðkrabbamein og önnur æxli en húðkrabbamein (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með húðkrabbamein héldu meðferð áfram eftir brottnám húðkrabbameinsins með skurðaðgerð. Æxli önnur en húðkrabbamein voru greind innan þriggja mánaða frá því meðferð var hafin hjá 3 sjúklingum (1,7%) sem fengu Isa-Kd og 2 sjúklingum (1,6%) sem fengu Kd. Heildartíðni annarra frumkominna illkynja sjúkdóma hjá öllum sjúklingum sem fengu SARCLISA er 4,1%. Læknar eiga að meta sjúklinga vandlega áður og meðan á meðferð stendur samkvæmt viðmiðum IMWG (International Myeloma Working Group) vegna annarra frumkominna illkynja sjúkdóma og hefja meðferð eftir því sem við á.

Æxlislýsuheilkenni

Greint hefur verið frá tilfellum æxlisrofsheilkennis (tumour lysis syndrome (TLS)) hjá sjúklingum sem fengu isatuximab. Fylgjast skal náið með sjúklingum og gera viðeigandi varúðarráðstafanir.

Víxlverkun í sermiprófi (óbeint andglóbúlínpróf)

Isatuximab binst CD38 á rauðum blóðkornum og getur valdið falskt jákvæðri svörun á óbeinu andglóbúlín prófi (óbeint Coombs-próf). Þessi víxlverkun í óbeinu Coombs-prófi getur staðið yfir í a.m.k. 6 mánuði eftir síðasta SARCLISA innrennsli. Til að koma í veg fyrir hugsanleg vandmál við gjöf rauðra blóðkorna á að blóðflokkgreiningu og skima sjúklinga sem fá meðferð með SARCLISA fyrir fyrsta innrennsli. Íhuga má svipgerðargreiningu áður en SARCLISA meðferð er hafin samkvæmt staðbundnum verklagsreglum. Ef meðferð með SARCLISA er þegar hafin á að upplýsa blóðbankann um það. Fylgjast á með sjúklingum vegna fræðilegrar hættu á blóðlýsu. Ef grípa þarf til blóðgjafar í neyð má gefa ABO/Rh-samrýmanleg rauð blóðkorn sem ekki eru krossprófuð samkvæmt verklagsreglum blóðbankans (sjá kafla 4.5).

Víxlverkun sem hefur áhrif á ákvörðun algerrar svörunar

Isatuximab er einstofna IgG kappa mótefni sem gæti greinst í bæði rafdrætti sermispróteina og mótefnalitun sem notað er við klínískt eftirlit á innrænu M-próteini (sjá kafla 4.5). Þessi víxlverkun getur haft áhrif á nákvæmni í ákvörðun á algerrri svörun hjá einhverjum sjúklingum með IgG kappa mergæxlispróteini. Víxlverkun var prófuð hjá 22 sjúklingum í Isa-Pd hópnum sem uppfylltu skilyrði um mjög góða hlutasvörun (VGPR, very good partial response) og mótefnalitun var aðeins jákvæð fyrir leifum. Sermissýni frá þessum sjúklingum voru prófuð með massageiningu til að aðgreina isatuximab boð frá M-prótein boði í mergæxli. Af sjúklingunum 27 í Isa-Kd hópnum þar sem hugsanleg víxlverkun kom fram og prófun með massageiningu við næmismörk mótefnalitunar (25 mg/dl) sýndu 15 sjúklingar sem ekki voru með algera svörun samkvæmt IRC (Independent Response Committee) engar greinanlegar leifar M-próteina mergæxlis. Á meðal þessara 15 sjúklinga voru 11 sjúklingar með <5% plasmafrumur í beinmerg. Þetta bendir til þess að 11 sjúklingar til viðbótar í hóp 179 Isa-Kd sjúklinga (6,1%) gætu verið með algera svörun (CR) sem bestu svörun sem leiðir til hugsanlegrar CR tíðni 45,8% (sjá kafla 4.5).

Aldraðir

Upplýsingar hjá öldruðum ≥ 85 ára eru takmarkaðar (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Isatuximab hefur engin áhrif á lyfjahvörf pomalidomids eða carfilzomibs, og öfugt.

Víxlverkun í sermiprófi

Þar sem CD38 prótein eru tjáð á yfirborði rauðra blóðfruma getur isatuximab sem er and-CD38 mótefni truflað sermipróf blóðbanka með mögulega falskt jákvæðri svörun í óbeinu andglóbúlínprófi (óbeint Coombs-próf), mótefnagreiningu (skimun), mótefnasannkennisprófum og AHG (antihuman globulin) krosspröfun hjá sjúklingum sem hafa fengið isatuximab (sjá kafla 4.4). Aðferðir til þess að draga úr víxlverkun eru m.a. að meðhöndla rauðkornaprófefni (reagent RBCs) með dithiothreitoli (DTT) til þess að rjúfa bindingu isatuximabs eða aðrar staðbundnar fullgiltar aðferðir. Þar sem Kell blóðflokkun er einnig næm fyrir meðferð með DTT á að gefa Kell-neikvæðar einingar þegar búið að útiloka eða bera kennsl á ósamgena mótefni með því að nota rauð blóðkorn sem hafa verið meðhöndluð með DTT.

Víxlverkun í rafrætti sermipróteina og mótefnalitun

Isatuximab getur greinst í rafrætti sermipróteina og mótefnalitun sem notað er til að fylgjast með sjúkdómstengdum einstofna mótefnum (M-próteini) og getur truflað nákvæma flokkun í svörunarflokk sem byggð er á viðmiðum IMWG (sjá kafla 4.4). Þegar grunur er um víxlverkun við isatuximab hjá sjúklingum með viðvarandi mjög góða hlutasvörun skal íhuga að nota sértæka gildaða mótefnalitun fyrir isatuximab til að aðgreina isatuximab frá innrænu M-próteini sem hugsanlega er enn til staðar í sermi sjúklingsins, svo auðveldara sé að greina algjöra svörun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar og fá isatuximab verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í 5 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun isatuximabs á meðgöngu. Dýrarannsóknir á eiturverkunum isatuximabs á æxlun hafa ekki verið gerðar. Þekkt er að ónæmisglóbúlín G1 sem er einstofna mótefni fari yfir fylgju eftir fyrsta þriðjung meðgöngu. Isatuximab er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekkí er þekkt hvort isatuximab skiljist út í brjóstamjólk. Þekkt er að manna IgG skiljist út í brjóstamjólk fyrstu dagana eftir fæðingu og þéttin minnkar fljótlega. Þó er ekki hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti þennan stutta tíma eftir fæðingu. Á þessu tímabili þarf að veða og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með isatuximabi. Eftir þetta má nota isatuximab meðan á brjóstgjöf stendur ef það er nauðsynlegt klínískt.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá mönnum og dýrum til að ákvarða hugsanleg áhrif isatuximabs á frjósemi hjá karl- og kvendýrum (sjá kafla 5.3).

Fyrir önnur lyf sem eru gefin samhliða isatuximabi, sjá nógildandi samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfja.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

SARCLISA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Í ICARIA-MM voru algengustu aukaverkanirnar ($\geq 20\%$) daufkyrningafæð (46,7%), innrennslisviðbrögð (38,2%), lungnabólga (30,9%), sýking í efri öndunarvegi (28,3%), niðurgangur (25,7%) og berkjubólga (23,7%). Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 61,8% sjúklinga sem fengu Isa-Pd. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar eru lungnabólga (25,7%) og daufkyrningafæð með hita (6,6%). Meðferð þurfti að hætta fyrir fullt og allt vegna aukaverkana hjá 7,2% sjúklinga sem fengu Isa-Pd. Greint var frá banvænum aukaverkunum meðan á meðferðinni stóð hjá 7,9% sjúklinga sem fengu Isa-Pd (þær sem komu fram hjá meira en 1% sjúklinga voru lungnabólga sem kom fram hjá 1,3% sjúklinga og aðrar sýkingar komu fram hjá 2,0% sjúklinga).

Í IKEMA voru algengustu aukaverkanirnar ($\geq 20\%$) innrennslisviðbrögð (45,8%), háþrýstingur (36,7%), niðurgangur (36,2%), sýking í efri öndunarvegi (36,2%), lungnabólga (28,8%), þreyta (28,2%), mæði (27,7%), svefnleysi (23,7%), berkjubólga (22,6%) og bakverkur (22,0%). Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 59,3% sjúklinga sem fengu Isa-Kd. Algengasta alvarlega aukaverkunin er lungnabólga (21,5%). Meðferð þurfti að hætta fyrir fullt og allt vegna aukaverkana hjá 8,5% sjúklinga sem fengu Isa-Kd. Greint var frá banvænum aukaverkunum meðan á meðferðinni stóð hjá 3,4% sjúklinga sem fengu Isa-Kd (þær sem komu fram hjá meira en 1% sjúklinga voru lungnabólga og hjartabilun sem hvor um sig kom fram hjá 1,1% sjúklinga).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkunum er lýst samkvæmt NCI Common Toxicity Criteria, COSTART og MedDRA. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Greint var frá aukaverkunum hjá 152 sjúklingum sem fengu Isa-Pd þar sem miðgildi útsetningar var 41 vika í ICARIA-MM rannsókninni (sjá kafla 5.1).

Tafla 3^a: Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu isatuximab ásamt pomalidomidi og dexametasoni (ICARIA-MM)^b

Líffærakerfi Kjörheiti	Aukaverkun	Tíðni	Tilvik (%) (N=152)	
			Öll stig	Stig ≥ 3
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga ^{c d}	Mjög algengar	47 (30,9)	40 (26,3)
	Sýking í efri öndunarvegi*	Mjög algengar	43 (28,3)	5 (3,3)
	Berkjubólga*	Mjög algengar	36 (23,7)	5 (3,3)
	Ristill	Algengar	7 (4,6)	1 (0,7)
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ) ^e	Húðkrabbamein	Algengar	6 (3,9)	4 (2,6)
	Æxli (ekki í húð)	Algengar	3 (2,0)	2 (1,3)
	Illkynja blóðsjúkdómur	Sjaldgæfar	1 (0,7)	1 (0,7)
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð ^f	Mjög algengar	71 (46,7)	70 (46,1)

	Daufkyrningafæð með hita	Mjög algengar	18 (11,8)	18 (11,8))
Ónæmiskerfi	Bráðaðofnæmisviðbrögð ^g	Sjaldgæfar	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst*	Algengar	15 (9,9)	2 (1,3)
Hjarta	Gáttatif	Algengar	7 (4,6)	3 (2,0)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði*	Mjög algengar	23 (15,1)	6 (3,9)
Meltingarfæri	Niðurgangur*	Mjög algengar	39 (25,7)	3 (2,0)
	Ógleði*	Mjög algengar	23 (15,1)	0
	Uppköst*	Mjög algengar	18 (11,8)	2 (1,3)
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap*	Algengar	10 (6,6)	0
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslisviðbrögð ^d	Mjög algengar	58 (38,2)	4 (2,6)

^a Eingöngu er greint frá aukaverkunum sem komu í ljós eftir að meðferð hófst í töflu 3. Greint er frá niðurstöðum blóðrannsóknna í töflu 5.

^b Lokadagsetning 11. okt. 2018. Miðgildi eftirfylgni=11,60 mánuðir.

^c Lungnabólga nær yfir eftirfarandi hugtök: ódæmigerð lungnabólga, berkju- og lungnaýrumygla (bronchopulmonary aspergillosis), lungnabólga, haemophilus lungnabólga, influensu lungnabólga, pneumococca lungnabólga, streptococca lungnabólga, lungnabólga af völdum veiru, lungnabólga af völdum baktería, haemophilus sýking, lungnasýking, lungnabólga af völdum sveppa og lungnabólga af völdum *pneumocystis jirovecii*.

^d Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“.

^e Lokadagsetning 14. mars 2022. Miðgildi eftirfylgni=5,44 mánuðir. Samkvæmt tilkynningum um aðra frumkomna illkynja sjúkdóma meðan á rannsóknarmeðferðinni stóð og á tímabilinu eftir meðferð.

^f Niðurstöður blóðrannsóknna voru skráðar sem aukaverkanir sem komu í ljós eftir að meðferð hófst eingöngu ef þær urðu til þess að hætta þurfti meðferðinni og/eða breyta skömmtum eða uppfylltu alvarleg viðmið.

^g Samkvæmt klínískum rannsóknum á mergæxli.

* Engin 4. stigs.

Greint var frá aukaverkunum hjá 177 sjúklingum sem fengu Isa-Kd þar sem miðgildi útsetningar var 80,0 vikur í IKEMA rannsókninni (sjá kafla 5.1).

Tafla 4^a: Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu isatuximab ásamt carfilzomibi og dexametasoni (IKEMA)

Líffærakerfi Kjörheiti	Aukaverkun	Tíðni	Tilvik (%) (N=177)	
			Öll stig	Stig ≥3
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga ^{b,c}	Mjög algengar	28,8%	20,9%
	Sýking í efri öndunarvegi*	Mjög algengar	36,2%	3,4%
	Berkjubólga*	Mjög algengar	22,6%	2,3%
	Ristill	Algengar	2,3%	0,6%
Æðar	Háþrýstingur*	Mjög algengar	36,7%	20,3%
Æxli, góðkynja,	Húðkrabbamein*	Algengar	5,1%	0,6%

illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)	Æxli önnur en húðkrabbamein	Algengar	3,4 %	1,7%
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð ^d	Algengar	4,5%	4,0%
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmisviðbrögð ^e	Sjaldgæfar	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði*	Mjög algengar	27,7%	5,1%
	Hósti*	Mjög algengar	19,8%	0%
Meltingarfæri	Niðurgangur*	Mjög algengar	36,2%	2,8%
	Uppköst*	Mjög algengar	15,3%	1,1%
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta*	Mjög algengar	28,2%	3,4%
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslisviðbrögð ^{c*}	Mjög algengar	45,8%	0,6%

^a Eingöngu er greint frá aukaverkunum sem komu í ljós eftir að meðferð hófst í töflu 4. Greint er frá niðurstöðum blóðrannsóknna í töflu 6.

^b Lungnabólga nær yfir eftirfarandi hugtök: ódæmigerð lungnabólga, lungnabólga af völdum *pneumocystis jirovecii*, lungnabólga, influensu lungnabólga, legiónellu-lungnabólga, streptococca lungnabólga, lungnabólga af völdum veiru og sýklasóttarlungnabólga.

^c Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“.

^d Niðurstöður blóðrannsóknna voru skráðar sem aukaverkanir sem komu í ljós eftir að meðferð hófst (TEAE) eingöngu ef þær urðu til þess að hætta þurfti meðferðinni og/eða breyta skömmtum og/eða uppfylltu alvarleg viðmið.

^e Samkvæmt klínískum rannsóknum á mergæxli.

* Engin 4. eða 5. stigs.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Innrennslisviðbrögð

Í ICARIA-MM var greint frá innrennslisviðbrögðum hjá 58 sjúklingum (38,2%) sem fengu SARCLISA. Allir sjúklingar sem fengu innrennslisviðbrögð fengu þau við fyrsta innrennslis SARCLISA og 3 sjúklingar (2,0%) fengu einnig innrennslisviðbrögð við annað innrennslis og 2 sjúklingar (1,3%) við fjórða innrennslis. Greint var frá 1. stigs innrennslisviðbrögðum hjá 3,9%, 2. stigs hjá 31,6%, 3. stigs hjá 1,3% og 4. stigs hjá 1,3% sjúklinga. Í 98% tilvika gengu innrennslisviðbrögðin til baka samdægurs. Teikn og einkenni 3. - 4. stigs innrennslisviðbragða voru m.a. mæði, háþrýstingur og berkjukrampi.

Í 28,9% tilvika þurfti að gera hlé á innrennslis vegna innrennslisviðbragða. Tími (miðgildi) þar til hlé var gert á innrennslis var 55 mínútur.

Hætta þurfti meðferð vegna innrennslisviðbragða hjá 2,6% sjúklinga í hópnum sem fékk Isa-Pd.

Í IKEMA var greint frá innrennslisviðbrögðum hjá 81 sjúklingi (45,8%) sem fékk meðferð með Isa-Kd. Greint var frá 1. stigs innrennslisviðbrögðum hjá 13,6%, 2. stigs hjá 31,6%, og 3. stigs hjá 0,6% sjúklinga sem fengu Isa-Kd. Í öllum tilvikum voru innrennslisviðbrögð tímabundin og gengu til baka samdægurs í 73,8% tilvika hjá Isa-Kd sjúklingum og á meira en 2 dögum í 2,5% tilvika hjá Isa-Kd sjúklingum. Teikn og einkenni 3. stigs innrennslisviðbragða voru m.a. mæði og háþrýstingur. Hjá 29,9% sjúklinga sem fengu innrennslis með isatuximabi þurfti að gera hlé á meðferð vegna innrennslisviðbragða. Miðgildi tíma sem hlé var gert á isatuximab innrennslis var 63 mínútur. Notkun isatuximabs var hætt hjá 0,6% sjúklinga vegna innrennslisviðbragða. (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Sýkingar

Í ICARIA-MM var tíðni 3. stigs eða alvarlegri sýkinga 42,8%. Lungnabólga var algengasta alvarlega sýkingin og var greint frá 3. stigs lungnabólgu hjá 21,7% sjúklinga í Isa-Pd hópnum og 16,1% í Pd hópnum og 4. stigs hjá 3,3% sjúklinga í Isa-Pd hópnum og 2,7% í Pd hópnum. Meðferðinni var hætt vegna sýkingar hjá 2,6% sjúklinga í Isa-Pd hópnum og 5,4% í Pd hópnum. Greint var frá lífshættulegum sýkingum hjá 3,3% sjúklinga í Isa-Pd hópnum og 4,0% í Pd hópnum. Í IKEMA var tíðni 3. stigs eða alvarlegri sýkinga 38,4%. Lungnabólga var algengasta verulega sýkingin sem greint var frá og greint var frá 3. stigs sýkingu hjá 15,8% sjúklinga í Isa-Kd hópnum og 10,7% í Kd hópnum og 4. stigs hjá 3,4% sjúklinga í Isa-Kd hópnum og 2,5% í Kd hópnum. Meðferð var hætt vegna sýkinga hjá 2,8% sjúklinga í Isa-Kd hópnum og 4,9% í Kd hópnum. Greint var frá banvænum sýkingum hjá 2,3% sjúklinga í Isa-Kd hópnum og 0,8% í Kd hópnum. (sjá kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum á endurkomnu mergæxli sem svarar ekki meðferð var greint frá ristli hjá 2,0% sjúklinga. Í ICARIA-MM var tíðni ristils 4,6% í Isa-Pd hópnum og 0,7% í Pd hópnum og í IKEMA var tíðnin 2,3% í Isa-Kd hópnum og 1,6% í Kd hópnum.

Hjartabilun

Í IKEMA var greint frá hjartabilun (þ.m.t. hjartabilun, blóðríkishjartabilun, bráð hjartabilun, langvinn hjartabilun, vinstri slegilsbilun og lungnabjúgur) hjá 7,3% sjúklinga í Isa-Kd hópnum (4,0% var ≥ 3 . stigs) og hjá 6,6% sjúklinga í Kd hópnum (4,1% var ≥ 3 . stigs). Alvarleg hjartabilun kom fram hjá 4,0% sjúklinga í Isa-Kd hópnum og 3,3% sjúklinga í Kd hópnum. Greint var frá hjartabilun sem leiddi til dauða meðan á meðferðinni stóð hjá 1,1% sjúklinga í Isa-Kd hópnum og engum í Kd hópnum (sjá nógildandi lyfjaupplýsingar fyrir carfilzomib).

Niðurstöður blóðrannsóknna

Tafla 5: Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna hjá sjúklingum sem fá isatuximab ásamt pomalidomidi og dexametasoni miðað við pomalidomid og dexametason (ICARIA-MM)

Rannsóknabreytur	SARCLISA + pomalidomid + dexametason n(%) (N=152)			Pomalidomid + dexametason n(%) (N=147)		
	Öll stig	3. stig	4. stig	Öll stig	3. stig	4. stig
Blóðleysi	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Daufkyrningafæð	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Eitilfrumnafæð	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Blóðflagnafæð	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Nefnarinn sem notaður er fyrir hlutfallsreikning er fjöldi sjúklinga þar sem rannsóknaniðurstöður hafa verið metnar a.m.k. einu sinni á áætluðu athugunartímabili.

Tafla 6: Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna hjá sjúklingum sem fá isatuximab ásamt carfilzomibi og dexametasoni miðað við carfilzomib og dexametason (IKEMA)

Rannsóknabreytur	SARCLISA + carfilzomib + dexametason (N=177)			Carfilzomib + dexametason (N=122)		
	Öll stig	3. stigs	4. stigs	Öll stig	3. stigs	4. stigs
Blóðleysi	99,4%	22,0%	0%	99,2%	19,7%	0%
Daufkyrningafæð	54,8%	17,5%	1,7%	43,4%	6,6%	0,8%
Eitilfrumnafæð	94,4%	52,0%	16,9%	95,1%	43,4%	13,9%
Blóðflagnafæð	94,4%	18,6%	11,3%	87,7%	15,6%	8,2%

Nefnarinn sem notaður er fyrir hlutfallsreikning er fjöldi sjúklinga þar sem rannsóknaniðurstöður hafa verið metnar a.m.k. einu sinni á áætluðu athugunartímabili.

Mótefnamyndun

Í 9 klínískum rannsóknum á mergæxli með isatuximabi einu sér og samsettum meðferðum m.a. ICARIA-MM og IKEMA (N=1.018) var tíðni mótefna gegn lyfinu sem komu fram í meðferðinni 1,9%. Mótefni gegn lyfinu höfðu engin áhrif á lyfjahvörf, öryggi og verkun isatuximabs.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Teikn og einkenni

Engin reynsla er af ofskömmun isatuximabs í klínískum rannsóknum. Í klínískum rannsóknum hafa skammtar verið gefnir í bláæð sem eru allt að 20 mg/kg isatuximab.

Meðferð

Ekkert sérstakt mótefni vegna ofskömmunar SARCLISA er þekkt. Við ofskömmun á að fylgjast með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og gera viðeigandi ráðstafanir tafarlaust.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf (antineoplastic agents), einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01FC02.

Verkunarháttur

Isatuximab er IgG1-afleitt mótefni sem binst sértækri utanfrumu vakaeiningu CD38 viðtaka. CD38 er himnuglýkóprótein með mjög mikla tjáningu á mergæxlisfrumum.

In vitro er verkun isatuximabs fyrir tilstuðlan IgG Fc háðs verkunarháttar m.a.: mótefnaháð frumumiðluð frumuskemmandi áhrif, mótefnaháð frumuát og komplement-háð frumuskemmandi áhrif. Ennfremur getur isatuximab komið frumudauða af stað með því að örva stýrðan frumudauða með Fc-óháðum verkunarhætti.

In vitro blokkar isatuximab ensímvirgni CD38 sem hvatar samtengingu og vatnsrof hringlaga ADP-ribose (cADPR) sem virkir kalsíum. Isatuximab hamlar cADPR framleiðslu úr utanfrumu NAD í mergæxlisfrumum.

In vitro getur isatuximab virkjað náttúrulegar drápsfrumur þegar CD38 jákvæðar markæxlisfrumur eru ekki til staðar.

In vivo kom fram lækkun á heildartalningu CD16+ og CD56+ náttúrulegra drápsfruma, CD19+ B-fruma, CD4+ T-fruma og T_{REG} (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-) í útæðablóði hjá sjúklingum sem fengu isatuximab einlyfjameðferð.

Hjá sjúklingum með mergæxli örvaði einlyfjameðferð með SARCLISA klónvöxt á safni T-frumuviðtaka sem bendir til aðlagðrar ónæmissvörunar.

In vitro eykur samsetningin isatuximab og pomalidomid frumusundrun mergæxla sem tjá CD38 fyrir tilstuðlan verkfruma (mótefnaháð frumumiðluð frumuskemmandi áhrif) og með því að drepa æxlisfrumur beint samanborið við isatuximab eitt og sér. *In vivo* dýratilraunir með líkani ósamgena ágræðslu manna mergæxlis hjá músum sýndi að samsetningin isatuximab og pomalidomid jók andæxlisvirgni samanborið við virgni isatuximabs eða pomalidomids hvors fyrir sig.

Verkun og öryggi

ICARIA-MM (EFC14335)

Verkun og öryggi SARCLISA ásamt pomalidomidi og dexametasoni var metið í ICARIA-MM (EFC14335) fjölsetra, fjölpjóða, slembaðri, opinni, 2-arma 3. stigs klínískri rannsókn hjá sjúklingum með endurkomið mergæxli sem svarar ekki meðferð. Sjúklingar höfðu fengið minnst tvær meðferðir áður þ.m.t. sem fólu í sér lenalidomid og próteasómhemil og voru með sjúkdóm sem ágerðist innan 60 daga frá lokum fyrri meðferðar. Sjúklingar með frumkominn illviðráðanlegan sjúkdóm voru útilokaðir.

Alls var 307 sjúklingum slembiraðað 1:1 og fengu annaðhvort SARCLISA ásamt pomalidomidi og dexametasoni (Isa-Pd, 154 sjúklingar) eða pomalidomid og dexametason (Pd, 153 sjúklingar). Hjá báðum hópnum var meðferð í 28 daga lotum þar til sjúkdómur ágerðist eða eiturvekanir urðu óásættanlegar. SARCLISA 10 mg/kg var gefið með innrennsli í bláæð vikulega fyrstu lotuna og síðan á 2 vikna fresti. Pomalidomid 4 mg var gefið til inntöku einu sinni á dag frá degi 1 til 21 í hverri 28 daga lotu. Dexametason (til inntöku/í bláæð) 40 mg (20 mg hjá sjúklingum ≥ 75 ára) var gefið dag 1, 8, 15 og 22 í hverri 28 daga lotu.

Í heildina voru lýðfræðilegir þættir og sjúkdómseinkenni svipað hjá meðferðarhópnum tveimur með einhverjum minniháttar frávikum. Miðgildi aldurs var 67 ár (á bilinu 36-86), 19,9% sjúklinga voru ≥ 75 ára. ECOG færniastaða var 0 hjá 35,7% sjúklinga í isatuximab hópnum og 45,1% í viðmiðunarhópnum, 1 hjá 53,9% í isatuximab hópnum og 44,4% í viðmiðunarhópnum, og 2 hjá 10,4% í isatuximab hópnum og 10,5% í viðmiðunarhópnum. Við inngöngu í rannsóknina voru 10,4% sjúklinga í isatuximab hópnum og 10,5% í viðmiðunarhópnum með sögu um langvinna lungnateppu eða astma og 38,6% sjúklinga var með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 60 ml/mín./ $1,73$ m²) í isatuximab hópnum og 33,3% í viðmiðunarhópnum. Við inngöngu í rannsóknina voru 37,5% með sjúkdóm á stigi I samkvæmt ISS (International Staging System), (41,6% í isatuximab hópnum og 33,3% í viðmiðunarhópnum) 35,5% á stigi II (34,4% í isatuximab hópnum og 36,6% í viðmiðunarhópnum) og 25,1% á stigi III (22,1% í isatuximab hópnum og 28,1% í viðmiðunarhópnum). Alls var 19,5% sjúklinga (15,6% í isatuximab hópnum og 23,5% í viðmiðunarhópnum) með hááhættu litningafrávik við inngöngu í rannsóknina; 12,1% voru með (17p) úrfellingu (9,1% í isatuximab hópnum og 15,0% í viðmiðunarhópnum), 8,5% voru með t(4;14) yfirfærslu (7,8% í isatuximab hópnum og 9,2% í viðmiðunarhópnum) og 1,6% voru með t(14;16) yfirfærslu (0,6% í isatuximab hópnum og 2,6% í viðmiðunarhópnum).

Fjöldi fyrri meðferða (miðgildi) var 3 (á bilinu 2-11). Áður höfðu allir sjúklingar fengið próteasómhemil, allir sjúklingar höfðu fengið lenalidomid og 56,4% sjúklinga höfðu fengið stofnfrumuígræðslu. Meirihluti sjúklinganna (92,5%) svaraði ekki meðferð með lenalidomidi, 75,9% svöruðu ekki meðferð með próteasómhemli og 72,6% svöruðu hvorki ónæmistemprandi meðferð né meðferð með próteasómhemli og 59% svöruðu ekki meðferð með lenalidomidi sem síðustu meðferð.

Miðgildi meðferðarlengdar var 41,0 vika í Isa-Pd hópnum og 24,0 vikur í Pd hópnum.

Lifun án versnunar var aðalendapunktur verkunar í ICARIA-MM. Framfarir með tilliti til lifunar án versnunar sáust sem 40,4% áhættuminnkun sjúkdómsversnunar eða dauðsfalls hjá sjúklingum sem fengu Isa-Pd.

Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 7 og Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án versnunar og heildarlifun eru á mynd 1 og 2:

Tafla 7: Verkun SARCLISA ásamt pomalidomídi og dexametasoni samanborið við pomalidomíð og dexametason við meðferð á mergæxli (greining samkvæmt meðferðaráætlun)

Endapunktur	SARCLISA + pomalidomíð + dexametason N =154	Pomalidomíð + dexametason N = 153
Lifun án versnunar^{a b}		
Miðgildi (mánuðir) [95% CI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Áhættuhlutfall ^c [95% CI]	0,596 [0,436-0,814]	
p-gildi (lagskipt log-rank próf) ^c	0,0010	
Heildarsvörunartíðni^d Þeir sem svara (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95% CI] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Líkindahlutfall miðað við samanburð [95% nákvæmt CI]	2,795 [1,715-4,562]	
p-gildi (lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	<0,0001	
Ströng algjör svörun (sCR) + Algjör svörun (CR) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR) n(%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Hlutasvörun (PR) n(%)	44 (28,6)	41 (26,8)
Mjög góð hlutasvörun eða meira n(%) [95% CI] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Líkindahlutfall miðað við samanburð [95% nákvæmt CI]	5,026 [2,514-10,586]	
p-gildi (lagskipt Cochran-Mantel Haenszel) ^c	<0,0001	
Lengd svörunar^{f *} Miðgildi í mánuðum [95% CI] ^g	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]

^a Niðurstöður fyrir lifun án versnunar voru metnar af IRC (Independent Response Committee) byggt á miðlægum rannsóknaniðurstöðum fyrir M-prótein og miðlægri myndgreiningu með notkun IMWG (International Myeloma Working Group) viðmiða.

^b Sjúklingar án versnunar sjúkdóms eða sem létust fyrir lokadagsetningu greiningar (cut-off) eða dagsetninguna þegar frekari meðferð við mergæxli var hafin, voru hafðir inni fram að síðasta gilda sjúkdómsmati sem sýndi ekki fram á versnun, sem var gert áður en frekari meðferð við mergæxli var hafin (ef einhver) eða lokadagsetningu greiningar, hvort af þessu sem varð fyrst.

^c Lagskipt eftir aldri (<75 ár og ≥75 ár) og fjölda fyrri meðferða (2 eða 3; og >3) samkvæmt IRT.

^d sCR, CR, VGPR og PR var metið af IRC með notkun IMWG svörunarviðmiða.

^e Metið samkvæmt Clopper-Pearson aðferð.

^f Lengd svörunar var ákvörðuð hjá sjúklingum sem náðu svörun sem var ≥PR (93 sjúklingar í isatuximab hópnun og 54 sjúklingar í viðmiðunarhópnun). Kaplan-Meier mat á lengd svörunar.

[§] CI fyrir Kaplan-Meier mat er reiknað með log-log umbreytingu fyrir lifunarfali og aðferðum Brookmeyer og Crowley.

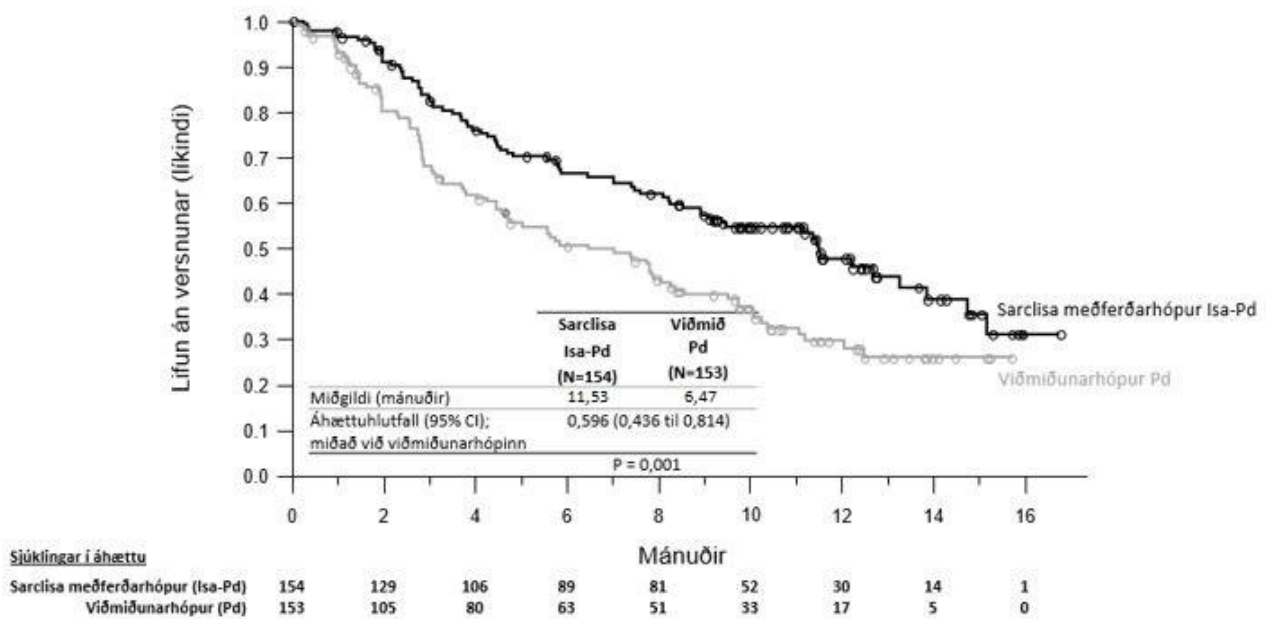
*Lokadagsetning 11. okt. 2018. Miðgildi eftirfylgni=11,60 mánuðir. Áhættuhlutfall<1 hagstætt Isa-Pd hópnun. NR: ekki náð

Hjá sjúklingum með hááhættu frumuelfðapætti (mat miðlægrar rannsóknastofu) var miðgildi lifunar án versnunar 7,49 (95% CI: 2,628 til NC) í Isa-Pd hópnun og 3,745 (95% CI: 2,793 til 7,885) í Pd hópnun (HR=0,655; 95% CI: 0,334 til 1,283). Framfarir með tilliti til lifunar án versnunar í Isa-Pd hópnun voru einnig hjá sjúklingum ≥ 75 ára (HR=0,479; 95% CI: 0,242 til 0,946), með ISS stig III við inngöngu í rannsóknina (HR=0,635; 95% CI: 0,363 til 1,110), þar sem upphafsgildi kreatínínúthreinsunar var < 60 ml/mín./1,73 m² (HR=0,502; 95% CI: 0,297 til 0,847), með > 3 fyrri meðferðir (HR=0,590; 95% CI: 0,356 til 0,977), hjá sjúklingum sem svöruðu ekki fyrri meðferð með lenalidomidi (HR=0,593; 95% CI: 0,431 til 0,816) eða próteasómhemli (HR=0,578; 95% CI: 0,405 til 0,824) og þeim sem svöruðu ekki lenalidomidi í síðustu meðferð fyrir inngöngu í rannsóknina (HR=0,601; 95% CI: 0,436 til 0,828).

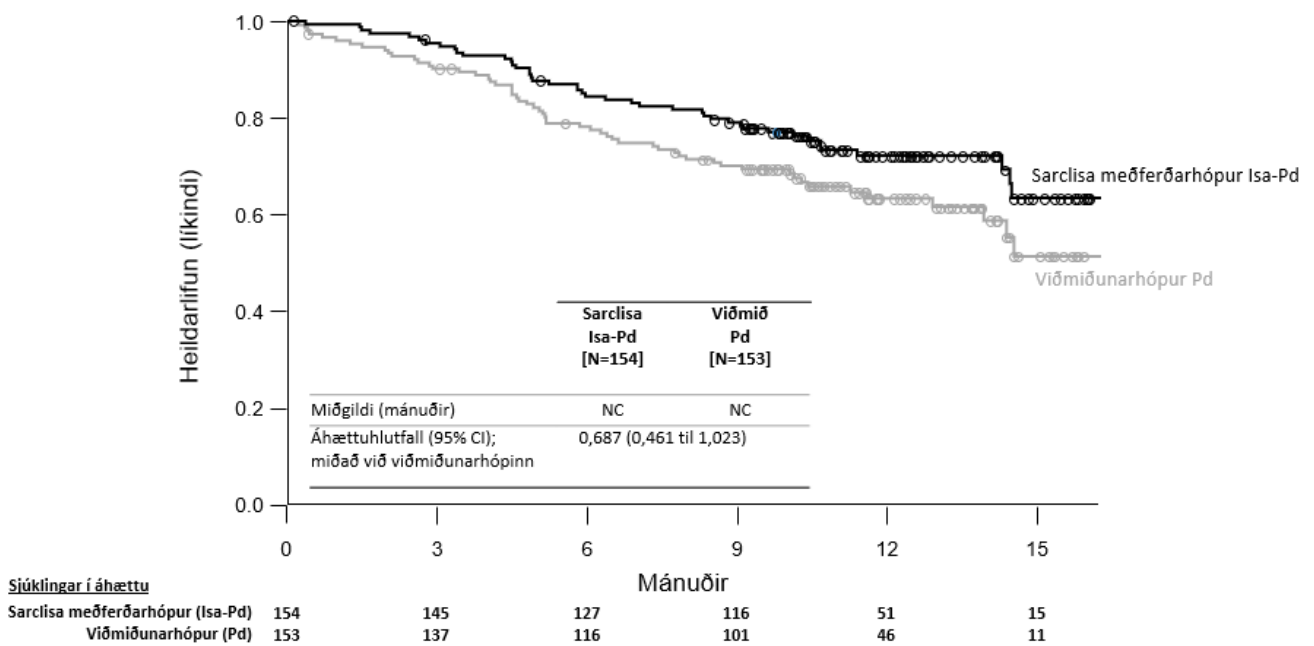
Nægilegar upplýsingar liggja ekki fyrir til þess að hægt sé að draga ályktun um áhrif Isa-Pd meðferðar hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með daratumumabi (1 sjúklingur í isatuximab hópnun og enginn í viðmiðunarhópnun).

Miðgildi tíma fram að fyrstu svörun hjá þeim sem svöruðu var 35 dagar í Isa-Pd hópnun og 58 dagar í Pd hópnun. Við miðgildi eftirfylgni sem nam 52,44 mánuðum, var lokaniðurstaða fyrir miðgildi heildarlifunar 24,57 mánuðir í Isa-Pd hópnun og 17,71 mánuðir í Pd hópnun (HR=0,776; 95% CI: 0,594 til 1,015).

Mynd 1: Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án versnunar – ITT þýði – ICARIA-MM (samkvæmt mati IRC)



Mynd 2: Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun – ITT þýði – ICARIA-MM



Lokadagsetning = 11. október 2018

Í ICARIA-MM (EFC14335) rannsókninni byggðist magn isatuximab innrennslis á líkamsþyngd. Aðferð þar sem notað er fast magn til innrennslis eins og lýst er í kafla 4.2 var metin í rannsókn TCD14079 hluta B og staðfest var með lyfjahvarfalíkani að lágmarks munur væri á lyfjahvörfum eftir inndælingu þar sem magn var miðað við þyngd sjúklings og þegar notað var fast magn sem er 250 ml (sjá kafla 5.2). Í rannsókn TCD14079 hluta B kom ekkert nýtt fram sem varðar öryggi og enginn munur var á verkun og öryggi í samanburði við ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

Verkun og öryggi SARCLISA ásamt carfilzomibi og dexametasoni var metið í IKEMA (EFC15246), fjölsetra, fjölþjóða, slembaðri, opinni, 2-arma 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með endurkomið mergæxli og/eða sem svarar ekki meðferð. Sjúklingarnir höfðu fengið eina til þrjár meðferðir áður. Sjúklingar með frumkominn illviðráðanlegan sjúkdóm sem höfðu áður fengið carfilzomib eða höfðu ekki svarað fyrri meðferð með and-CD38 einstofna mótéfni voru útilokaðir.

Alls var 302 sjúklingum slembiraðað 3:2 og fengu annaðhvort SARCLISA ásamt carfilzomibi og dexametasoni (Isa-Kd, 179 sjúklingar) eða carfilzomib og dexametason (Kd, 123 sjúklingar). Báðir hóparnir fengu meðferð í 28 daga lotum þar til sjúkdómur ágerðist eða eiturvekanir urðu óásættanlegar. SARCLISA 10 mg/kg var gefið með innrennsli í bláæð vikulega fyrstu lotuna og síðan á 2 vikna fresti. Carfilzomib var gefið með innrennsli í bláæð í skammtinum 20 mg/m² dag 1 og 2; 56 mg/m² dag 8, 9, 15 og 16 í lotu 1; og í skammtinum 56 mg/m² dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 í næstu 28 daga lotum. Dexametason (í bláæð þá daga sem isatuximab og/eða carfilzomib innrennsli var gefið og til inntöku hina dagana) 20 mg voru gefin dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 í hverri 28 daga lotu.

Í heildina voru lýðfræðilegir þættir og sjúkdómseinkenni svipað hjá meðferðarhópnum tveimur. Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu 33-90), 8,9% sjúklinga voru ≥ 75 ára, ECOG færnistaða var 0 hjá 53,1% sjúklinga í Isa-Kd hópnum og 59,3% í Kd hópnum, 1 hjá 40,8% í Isa-Kd hópnum og 36,6% í Kd hópnum, og 2 hjá 5,6% í Isa-Kd hópnum og 4,1% í Kd hópnum, og 3 hjá 0,6% í Isa-Kd hópnum og 0% í Kd hópnum. Hlutfall sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (eGFR<60 ml/mín./1,73 m²) var 24,0% í Isa-Kd hópnum og 14,6% í Kd hópnum. 53,0% sjúklinga var með sjúkdóm á stigi I samkvæmt ISS (International Staging System), 31,1% á stigi II og 15,2% á stigi III. Við inngöngu í rannsóknina voru 25,8%, með R-ISS (revised-ISS) stig I, 59,6% voru með stig II og 7,9% með stig III. Alls var 24,2% sjúklinga með hááhættu litningafrávik; (17p) úrfelling var til staðar hjá 11,3%, t(4;14) hjá 13,9% og t(14;16) hjá 2,0% sjúklinga. Að auki var (1q21) viðbót hjá 42,1% sjúklinga.

Fjöldi fyrri meðferða (miðgildi) var 2 (á bilinu 1-4) þar sem 44,4% sjúklinga hafði fengið eina meðferð áður. Alls fengu 89,7% sjúklinga fyrri meðferð með próteasómhæmlum, 78,1% fengu ónæmistemprandi meðferð (þ.m.t. 43,4% sem fengu lenalidomid) og 61,3% fengu stofnfrumuígræðslu. Alls 33,1% sjúklinga svaraði ekki meðferð með próteasómhæmlum, 45,0% svaraði ekki meðferð með ónæmistemprandi lyfjum (þ.m.t. 32,8% sem svaraði ekki meðferð með lenalidomidi) og 20,5% svaraði hvorki meðferð með próteasómhæmli né ónæmistemprandi lyfi.

Miðgildi meðferðarlengdar var 80,0 vikur í Isa-Kd hópnum og 61,4 vikur í Kd hópnum.

Lifun án versnunar var aðalendapunktur í IKEMA. Miðgildi eftirfylgni var 20,73 mánuðir og aðalgreining á lifun án versnunar sýndi tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án versnunar sem 46,9% áhættuminnkun sjúkdómsversnunar eða dauðsfalls hjá sjúklingum sem fengu Isa-Kd miðað við sjúklinga sem fengu Kd.

Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 8 og Kaplan-Meier gröf fyrir lifun án versnunar eru á mynd 3:

Tafla 8: Verkun SARCLISA ásamt carfilzomibi og dexametasoni samanborið við carfilzomib og dexametason við meðferð á mergæxli (greining samkvæmt meðferðaráætlun)

Endapunktur	SARCLISA + carfilzomib + dexametason N =179	Carfilzomib + dexametason N = 123
Lifun án versnunar^a		
Miðgildi (mánuðir)	NR	19,15
[95% CI]	[NR -NR]	[15,77-NR]
Áhættuhlutfall ^b [99% CI]		0,531 [0,318-0,889]
p-gildi (lagskipt log-rank próf) ^b		0,0013

Endapunktur	SARCLISA + carfilzomib + dexametason N =179	Carfilzomib + dexametason N = 123
Heildarsvörunartíðni^c Þeir sem svara (sCR+CR+VGPR+PR) [95% CI] ^d p-gildi (lagskipt Cochran-Mantel- Haenszel) ^b	86,6% [0,8071-0,9122]	82,9% [0,7509-0,8911]
	0,3859	
Algjör svörun (CR)	39,7%	27,6%
Mjög góð hlutasvörun (VGPR)	33,0%	28,5%
Hlutasvörun (PR)	14,0%	26,8%
Mjög góð hlutasvörun eða meira (sCR+CR+VGPR) [95% CI] ^d p-gildi (lagskipt Cochran-Mantel- Haenszel) ^{b e}	72,6% [0,6547-0,7901]	56,1% [0,4687 -0,6503]
	0,0021	
CR^f [95% CI] ^d	39,7% [0,3244-0,4723]	27,6% [0,1996 til 0,3643]
Neikvætt hlutfall lágmarkssjúkdómsleifa^g [95% CI] ^d p-gildi (lagskipt Cochran-Mantel- Haenszel) ^{b e}	29,6% [0,2303-0,3688]	13,0% [0,0762-0,2026]
	0,0008	
Lengd svörunar^h *(PR eða betri) Miðgildi í mánuðum [95% CI] ⁱ Áhættuhlutfall ^b [95% CI]	NR [NR-NR]	NR [14,752-NR]
	0,425 [0,269-0,672]	

^a Niðurstöður fyrir lifun án versnunar voru metnar af IRC (Independent Response Committee) byggt á miðlægum rannsóknaniðurstöðum fyrir M-prótein og miðlægri myndgreiningu með notkun IMWG (International Myeloma Working Group) viðmiða.

^b Lagskipt eftir fjölda fyrri meðferða (1 miðað við >1) og R-ISS (I eða II miðað við III miðað við ekki flokkað) samkvæmt IRT.

^c sCR, CR, VGPR og PR var metið af IRC með notkun IMWG svörunarviðmiða.

^d Metið samkvæmt Clopper-Pearson aðferð.

^e Lágmarks p-gildi.

^f CR verður prófað við lokagreiningu.

^g Samkvæmt næmismörkum 10⁻⁵ samkvæmt NGS hjá meðferðarþýði.

^h Samkvæmt þeim sem svöruðu hjá meðferðarþýði. Kaplan-Meier mat fyrir lengd svörunar.

ⁱ CI fyrir Kaplan-Meier mat er reiknað með log-log umbreytingu fyrir lifunarfall og aðferðum Brookmeyer og Crowley.

* Lokadagsetning 7. febrúar 2020. Miðgildi eftirfylgni =20,73 mánuðir. áhættuhlutfall<1 hagstætt Isa-Kd hóp. NR: ekki náð.

Framfarir með tilliti til lifunar án versnunar í Isa-Kd hópnum komu fram hjá sjúklingum með hááhættu frumuerfðarþætti (mat miðlægrar rannsóknastofu, áhættuhlutfall = 0,724; 95% CI: 0,361 til 1,451), með litningafrávik (1q21) viðbót (áhættuhlutfall=0,569; 95% CI: 0,330 til 0,981), ≥ 65 ára (áhættuhlutfall =0,429; 95% CI: 0,248 til 0,742) með upphafsgildi eGFR (MDRD) < 60 ml/mín./1,73 m²(áhættuhlutfall =0,273; 95% CI: 0,113 til 0,660) með >1 fyrri meðferð

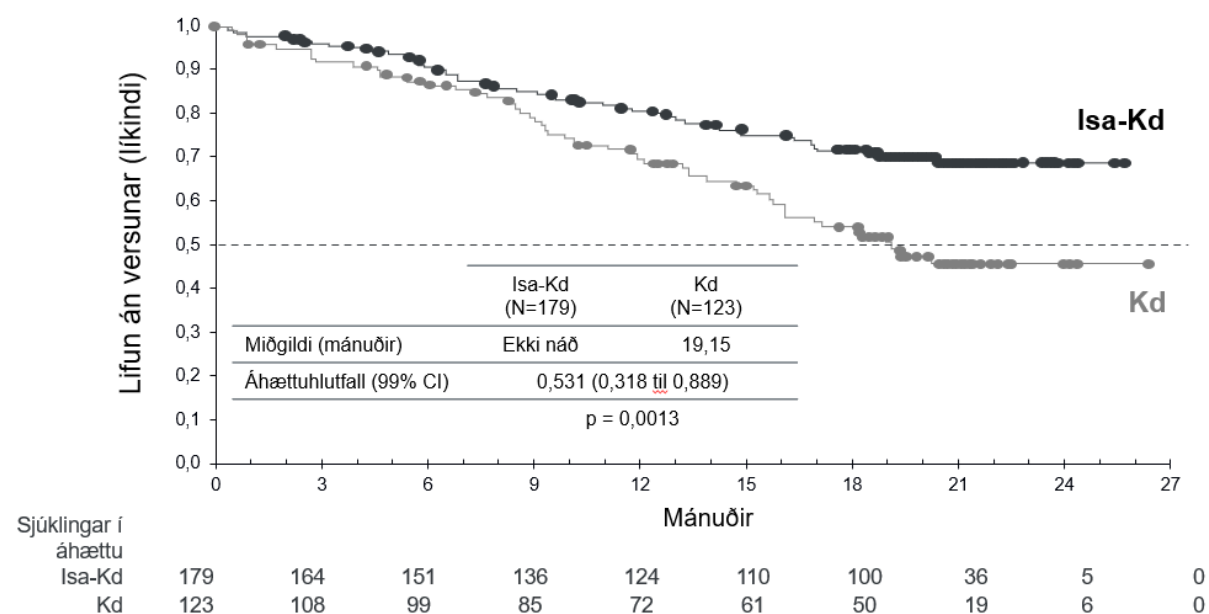
(áhættuhlutfall = 0,479; 95% CI: 0,294 til 0,778), með ISS stig III við inngöngu í rannsóknina (áhættuhlutfall = 0,650; 95% CI: 0,295 til 1,434), og hjá sjúklingum sem svöruðu ekki fyrri meðferð með lenalidomídi (áhættuhlutfall = 0,598; 95% CI: 0,339 til 1,055).

Í næmisgreiningunni án takmörkunar vegna frekari meðferðar við mergæxli var miðgildi lifunar án versnunar ekki náð (NR) í Isa-Kd hópnum og var 19,0 mánuðir (95% CI: 15,38 til NR) í Kd hópnum (áhættuhlutfall = 0,572; 99% CI: 0,354 til 0,925, $p=0,0025$),

Nægar upplýsingar liggja ekki fyrir til þess að hægt sé að draga ályktun um verkun Isa-Kd hjá sjúklingum sem fengu meðferð með daratumumabi áður (1 sjúklingur í isatuximab hópnum og enginn í viðmiðunarhópnum).

Miðgildi fram að fyrstu svörun var 1,08 mánuður í Isa-Kd hópnum og 1,12 mánuður í Kd hópnum. Þar sem miðgildi eftirfylgni var 20,73 mánuðir, 17,3% sjúklingar í Isa-Kd hópnum og 20,3% sjúklingar í Kd hópnum höfðu látist.

Mynd 3 – Kaplan-Meier gröf sem sýna lifun án versnunar – ITT-þýði – IKEMA (mat samkvæmt IRC)



Lokadagsetning = 7. febrúar 2020.

Hjá sjúklingum með upphafsgildi eGFR (MDRD) < 50 ml/mín./1,73 m² varð algjör nýrnasvörun (≥ 60 ml/mín./1,73 m² við ≥ 1 mat eftir upphafsgildi) hjá 52,0% (13/25) sjúklinga í Isa-Kd hópnum og 30,8% (4/13) í Kd hópnum. Viðvarandi algjör nýrnasvörun (≥ 60 dagar) varð hjá 32,0% (8/25) sjúklinga í Isa-Kd hópnum og 7,7% (1/13) í Kd hópnum. Hjá sjúklingunum fjórum í Isa-Kd hópnum og sjúklingunum þremur í Kd hópnum sem voru með verulega skerta nýrnastarfsemi við upphaf (eGFR (MDRD) > 15 til < 30 ml/mín./1,73 m²) kom lágmarks nýrnasvörun (≥ 30 til < 60 ml/mín./1,73 m² við ≥ 1 mat eftir upphafsgildi) fram hjá 100% sjúklinga í Isa-Kd hópnum og 33,3% sjúklinga í Kd hópnum.

Við miðgildi eftirfylgni sem nam 43,96 mánuðum sýndi lokagreining á lifun án versnunar miðgildi lifunar án versnunar sem nam 35,65 mánuðum hjá Isa-Kd hópnum samanborið við 19,15 mánuði hjá Kd hópnum og áhættuhlutfallið var 0,576 (95,4% CI: 0,418 til 0,792). Endanleg algjör svörun var metin með sértækri gildaðri mótefnalitun fyrir isatuximab (Sebia Hydrashift) (sjá kafla 4.5) og reyndist 44,1% í Isa-Kd hópnum samanborið við 28,5% í Kd hópnum, og líkindahlutfallið var 2,094 (95% CI: 1,259 til 3,482, lýsandi $p=0,0021$). Hjá 26,3% sjúklinga í Isa-Kd hópnum var bæði viðmiðum um neikvæðar lágmarkseftirstöðvar sjúkdómsvirkni og algjöra svörun náð, samanborið við 12,2% í Kd hópnum, og líkindahlutfallið var 2,571 (95% CI: 1,354 til 4,882, lýsandi $p=0,0015$).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á SARCLISA hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á illkynja æxlismyndun í blóðmyndandi vef og eitilvef. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf isatuximabs voru metin hjá 476 sjúklingum með mergæxli sem fengu isatuximab innrennsli í bláæð eitt og sér eða ásamt pomalidomidi og dexametasoni í skömmtum á bilinu 1 til 20 mg/kg, gefið annaðhvort einu sinni í viku, á 2 vikna fresti eða á 2 vikna fresti í 8 vikur og síðan á 4 vikna fresti, eða í hverri viku í 4 vikur og síðan á 2 vikna fresti.

Lyfjahvörf isatuximabs eru ólínuleg en það dreifist með markfrumunum vegna bindingar við CD38 viðtaka.

Útsetning fyrir isatuximabi (flatarmál undir plasmabéttni-tímaferli á skammtabilinu, AUC) eykst meira en í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 1 til 20 mg/kg sem gefnir voru á 2 vikna fresti en engin frávik voru frá skammtahlutfalli á bilinu 5 og 20 mg/kg þegar lyfið var gefið í hverri viku í 4 vikur og síðan á 2 vikna fresti. Þetta er vegna þess hve hátt hlutfall ólínuleg úthreinsun með markfrumum er af heildarúthreinsun við skammta sem eru minni en 5 mg/kg en verður hverfandi við stærri skammta. Eftir gjöf isatuximab 10 mg/kg í hverri viku í 4 vikur og síðan á 2 vikna fresti var miðgildi tímans sem tekur að ná jafnvægi 18 vikur með 3,1 faldri uppsöfnun. Í ICARIA-MM sem er klínísk rannsókn gerð hjá sjúklingum með endurkomið mergæxli og/eða sem svarar ekki meðferð sem fengu isatuximab ásamt pomalidomidi og dexametasoni var meðalgildi (frávikshlutfall %) áætlaðrar hámarksplasmabéttni C_{max} 351 míkróg/ml (36,0%) og AUC við jafnvægi var 72.600 míkróg.klst./ml (51,7%). Jafnvel þótt breyting á aðferð við innrennsli (úr því að magn isatuximabs byggðist á líkamsþyngd yfir í fast innrennslismagn) leiddi til breytingar á t_{max} , hafði breytingin takmörkuð áhrif á lyfjahvarfaútsetningu þar sem gildi C_{max} við jafnvægi (283 míkróg/ml miðað við 284 míkróg/ml) og C_{trough} eftir 4 vikur (119 míkróg/ml miðað við 119 míkróg/ml) í lyfjahvarfalíkani voru sambærileg hjá sjúklingum sem voru 76 kg (miðgildi). C_{max} og C_{trough} var einnig sambærilegt hjá sjúklingum í öðrum þyngdarflokkum. Í IKEMA klínískri rannsókn sem var gerð hjá sjúklingum með endurkomið mergæxli og/eða sem svarar ekki meðferð sem fengu isatuximab ásamt carfilzomibi og dexametasoni var meðalgildi (CV%) áætlaðrar hámarksplasmabéttni C_{max} 637 míkróg/ml (30,9%) og AUC við jafnvægi 152.000 míkróg.klst./ml (37,8%).

Samhliða gjöf isatuximabs og pomalidomids eða isatuximabs og carfilzomibs hafði ekki áhrif á lyfjahvörf þeirra.

Dreifing

Áætlað heildardreifingarrúmmál isatuximabs er 8,75 lítrar.

Umbrot

Þar sem isatuximab er stórt prótein er gert ráð fyrir að það umbroti með ómettanlegu próteinsundrunarferli.

Brotthvarf

Brotthvarf isatuximabs er með tveimur samhliða ferlum, ólínulegu ferli sem tengist markfrumum sem er ríkjandi við lága þéttni og ósértæku línulegu ferli sem er ríkjandi við hærri þéttni. Við plasmabéttni á læknanlegu bili er línulegt ferli ríkjandi og minnkar með tímanum um 50% þar til stöðugri þéttni er náð sem er 9,55 ml/klst. (0,229 l/dag). Þetta tengist lokahelmingunartíma sem er 28 dagar.

Sérstakir hópar

Aldur

Greining á lyfjahvörfum 476 sjúklinga á aldrinum 36 til 85 ára sýndi sambærilega útsetningu fyrir isatuximabi hjá sjúklingum < 75 ára (n=406) og ≥ 75 ára (n=70).

Kyn

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hjá 207 kvenkyns sjúklingum (43,5%) og 269 karlkyns sjúklingum (56,5%) hafði kyn engin klínískt þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf isatuximabs.

Kynþáttur

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hjá 377 hvítum (79%), 25 asískum (5%), 18 svörtum (4%) og 33 sjúklingum af öðrum kynþætti (7%) hafði kynþáttur engin klínískt þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf isatuximabs.

Þyngd

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hjá 476 sjúklingum jókst úthreinsun isatuximabs með aukinni líkamsþyngd sem styður skömmtun sem byggist á líkamsþyngd.

Skert lifrarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir á isatuximabi hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Í greiningu á lyfjahvörfum hjá 476 sjúklingum voru 65 sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi [heildarbilirúbín 1 til 1,5 föld eðlileg efri mörk (ULN) eða aspartat amínótransferasi (ASAT) > ULN] og 1 sjúklingur var með meðalskerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín >1,5 til 3 föld ULN og hvaða ASAT sem er). Vægt skert lifrarstarfsemi hafði engin klínískt þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf isatuximabs. Áhrif meðalskertrar lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín > 1,5 til 3 föld ULN og hvaða ASAT sem er) og verulega skertrar lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín > 3 föld ULN og hvaða ASAT sem er) á lyfjahvörf isatuximabs eru ekki þekkt. Þar sem isatuximab er einstofna mótefni er þó ekki gert ráð fyrir úthreinsun fyrir tilstilli lifrarendisíma og því er ekki gert ráð fyrir að breytingar á lifrarstarfsemi hafi áhrif á brotthvarf isatuximabs (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir á isatuximabi hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í greiningu á lyfjahvörfum hjá 476 sjúklingum voru 192 sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi ($60 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{áætlaður gaukulsíunarhraði (e GFR)} < 90 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$), 163 sjúklingar með meðalskerta nýrnastarfsemi ($30 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{e GFR} < 60 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$) og 12 sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi ($\text{e GFR} < 30 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$). Greiningin bendir ekki til klínískt þýðingarmikilla áhrifa á lyfjahvörf isatuximabs við vægt eða verulega skerta nýrnastarfsemi samanborið við eðlilega nýrnastarfsemi.

Greining á lyfjahvörfum hjá 22 sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, þ.m.t. sjúklingum í skilun, ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$) sýndi engin klínísk marktæk áhrif nýrnasjúkdóms á lokastigi lyfjahvörf isatuximabs samanborið við hjá þeim sem eru með eðlilega, vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi.

Börn

Isatuximab var ekki metið hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, þótt tegundirnar sem voru valdar sýni ekki lyfjafraðilega svörun og þýðing þessa fyrir menn þar af leiðandi ekki þekkt. Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska hafa ekki verið gerðar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi
Histidín hýdroklóríð einhýdrat
Histidín

Polysorbat 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á stöðugleika SARCLISA innrennslislausnar meðan á notkun stendur með tilliti til efna- og eðlisfræðilegra eiginleika í 48 klst. við 2°C - 8°C og síðan í 8 klst. (þ.m.t. innrennslistími) við stofuhita (15°C - 25°C).

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á þó að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda og á geymslutími ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C - 8°C nema þynning hafi verið gerð við öruggar og vottaðar smitgátaraðstæður.

Ekki þarf að verja innrennslispokann gegn ljósi við geymslu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

5 ml af þykkni innihalda 100 mg isatuximab í 6 ml litlausu gegnsæu glerhettuglasi af tegund I sem lokað er með ETFE-húðuðum (blandfjöllíða úr etylen og tetrafluoroetylen) bromobutyl tappa. Hettuglösin eru með innsigli úr áli með gráu smelluloki. Magnið er nóg til þess að tryggja 5 ml (þ.e. 5,4 ml). Pakkning með einu einu eða þremur hettuglösum.

25 ml af þykkni innihalda 500 mg isatuximab í 30 ml litlausu gegnsæu glerhettuglasi af tegund I sem lokað er með ETFE-húðuðum (blandfjöllíða úr ethylen og tetrafluoroethylen) bromobutyl tappa. Hettuglösin eru með innsigli úr áli með bláu smelluloki. Magnið er nóg til þess að tryggja 25 ml (þ.e. 26 ml). Pakkning með einu hettuglasi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur fyrir gjöf í bláæð

Blöndun innrennslislausnarrinnar verður að fara fram með smitgát.

- Skammt (mg) SARCLISA þykkni á að reikna út frá þyngd sjúklings (mælt fyrir hverja meðferðarloftu til þess að gefinn skammtur sé aðlagður í samræmi við þyngd, sjá kafla 4.2). Hugsanlega þarf að nota meira en eitt hettuglas til þess fá þann skammt sem sjúklingurinn þarf.
- Hettuglös með SARCLISA þykkni á að skoða fyrir þynningu til þess að ganga úr skugga um að þau innihaldi ekki agnir og að þykknið sé ekki mislitt.
- Ekki má hrista hettuglösin.

- Taka á jafnmikið af þynningarlausninni úr 250 ml pokanum með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn og það magn sem þarf af SARCLISA þykkni.
- Viðeigandi magn SARCLISA þykkni á að draga upp úr SARCLISA hettuglasi og þynna í 250 ml innrennslispokanum með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn.
- Innrennslispokinn verður að vera úr PO (polyolefin), PE (polyetylen), PP (polypropylen), PVP (polyvínýlklóríð) með DEHP (di (2-etylhexyl) phthalat) eða EVA (etyl vinyl acetat).
- Pokanum skal hvolfst gætilega til þess að fá fram einsleita þynnta lausn. Ekki má hrista pokann.

Lyfjagjöf

- Innrennslislausnina verður að gefa með innrennsli í bláæð með innrennslissetti (úr PE, PVC með eða án DEHP, PBD (polybutadien) eða PU (polyurethan)) með 0,22míkron síu (in-line) (PES (polyetersulfon), polysulfon eða nælon).
- Innrennslislausnina á að gefa í ákveðinn tíma háð innrennslisraða (sjá kafla 4.2).
- Ekki þarf að verja tilbúinn innrennslispoka gegn ljósi í venjulegu raflýstu umhverfi.
- SARCLISA innrennslislausn á ekki að gefa samtímis og um sama æðalegg og önnur lyf.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. maí 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.lyfjastofnun.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en byrjað er að nota SARCLISA verður markaðsleyfishafi og Lyfjastofnun að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarfyrrkomulag og aðra þætti áætlunarinnar.

Fræðsluáætluninni er ætlað að:

- auka skilning á hættu á víxlverkun við blóðflokkagreiningu (vægir mótefnavakar) (jákvætt óbeint Coombs-próf) og hugsanlegar skaðlegar afleiðingar þess fyrir sjúklinginn
- veita leiðbeiningar um hvernig eigi að bregðast við þessari hættu og
- efla samskipti milli heilbrigðisstarfsmanna og sjúklinga og deila upplýsingum fljótt og örugglega.

Markaðsleyfishafi á að tryggja að í þeim löndum þar sem SARCLISA er markaðssett verði öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem gert er ráð fyrir að að ávísi/dreifi SARCLISA séð fyrir eftirfarandi fræðslupökkum, sem og blóðbönkum til dreifingar handa fagaðilum:

- Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn og blóðbanka
- Sjúklingakort (fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem ávísa/dreifa SARCLISA)

1. FRÆDSLUEFNI FYRIR HEILBRIGÐISSTARFSMENN OG BLÓÐBANKA

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn og blóðbanka inniheldur eftirfarandi þætti:

- Samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC)
- Bæklingur fyrir heilbrigðisstarfsmenn og blóðbanka
- Sjúklingakort

1.1 Bæklingur fyrir heilbrigðisstarfsmenn og blóðbanka

Bæklingur ætlaður heilbrigðisstarfsmönnum og blóðbönkum inniheldur eftirfarandi lykilupplýsingar:

Upplýsingar um öryggisvandamál sem varða víxlverkun við blóðflokkagreiningu (vægir mótefnavakar) (jákvætt óbeint Coombs-próf):

- Isatuximab sem binst rauðum blóðkornum getur valdið því að mótefni gegn vægum mótefnavökum greinast ekki í sermi sjúklings
- Þetta hefur hvorki áhrif á ABO né Rh blóðflokkagreiningu hjá sjúklingnum

Frekari upplýsingar um hvernig lágmarka megi þetta öryggisvandamál með viðeigandi ráðstöfunum í samræmi við viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu:

- Blóðflokkagreina á alla sjúklinga og skima áður en meðferð með isatuximabi hefst. Íhuga má svipgerðargreiningu áður en meðferð með isatuximabi hefst samkvæmt staðbundnum verklagsreglum.
- Engar upplýsingar eru fyrirhugaðar um það hversu lengi víxlverkun í óbeinu Coombs-prófi getur staðið yfir eftir síðasta isatuximab-innrennsli. Samkvæmt helmingunartíma isatuximabs er gert ráð fyrir að jákvætt óbeint Coombs-próf vegna isatuximabs geti verið viðvarandi í a.m.k. 6 mánuði eftir síðasta innrennsli og því eiga heilbrigðisstarfsmenn að ráðleggja sjúklingum að hafa sjúklingakortið meðferðis í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð er lokið.

- Aðferðir til þess að draga úr þessari víxlverkun eru m.a. að meðhöndla rauðkornaprófefni (reagent RBCs) með dithiothreitol (DTT) til þess að rjúfa bindingu isatuximabs eða aðrar staðbundnar fullgiltar aðferðir. Þar sem Kell blóðflokkun er einnig næm fyrir meðferð með DTT á að gefa Kell-neikvæðar einingar þegar búið að útiloka eða bera kennsl á ósamgena mótefni með því að nota rauð blóðkorn sem hafa verið meðhöndluð með DTT.
- Ef grípa þarf til blóðgjafar í neyð má gefa ABO/Rh-samrýmanleg rauð blóðkorn sem ekki eru krossprófuð, samkvæmt verklagsreglum blóðbankans.
- Ef blóðgjöf er fyrirhuguð eiga heilbrigðisstarfsmenn að láta blóðbanka vita að hætta er á víxlverkun í óbeinu andglóbúlínprófi.
- Leggja á áherslu á nauðsyn þess að lesa SmPC.
- Upplýsa á heilbrigðisstarfsmenn um nauðsyn þess að afhenda sjúklingum sjúklingakort og að ráðleggja þeim að lesa fylgiseðilinn.

1.2 Sjúklingakort

Sjúklingakortið kemur til með að innihalda eftirfarandi gagnorðar upplýsingar um hættu á víxlverkun við blóðflokkagreiningu (vægur mótefnavaki) (jákvætt óbeint Coombs-próf) ætlað sjúklingum og heilbrigðisstarfsmönnum sem koma að meðferð sjúklings á hverjum tíma:

- Varnaðarorð fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðferð sjúklings á hverjum tíma, þ.m.t. í bráðatilvikum, þess efnis að sjúklingur noti SARCLISA (isatuximab) og að meðferðin tengist þýðingarmikilli áhættu sem felur í sér víxlverkun við blóðflokkagreiningu (vægur mótefnavaki) (jákvætt óbeint Coombs- próf) sem getur varað í a.m.k. 6 mánuði eftir síðasta isatuximab-innrennsli
- Taka á skýrt fram að sjúklingar eigi að hafa kortið meðferðis í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð er lokið.
- Samskiptaupplýsingar læknis og sjúklings.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

SARCLISA 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
isatuximab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg isatuximab í 5 ml af þykkni.
Hvert hettuglas inniheldur 500 mg isatuximab í 25 ml af þykkni.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: súkrósi, histidín hýdroklóríð einhýdrat, histidín, polysorbat 80, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas, 100 mg/ 5ml
3 hettuglös, 100 mg/5 ml
1 hettuglas, 500 mg/25 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð
Eingöngu einnota
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Má ekki hrista.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

SARCLISA 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
isatuximab
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Sarclisa 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn isatuximab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Sarclisa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Sarclisa
3. Hvernig Sarclisa er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sarclisa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Sarclisa og við hverju það er notað

Upplýsingar um Sarclisa

Sarclisa er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið isatuximab. Það er í flokki lyfja sem kölluð eru einstofna mótefni.

Einstofna mótefni eins og Sarclisa eru prótein sem hafa verið hönnuð til að þekkja markefnið og festa sig við það. Markefnið í tilviki Sarclisa kallast CD38 og er á frumum mergæxlis sem er krabbamein í beinmerg. Með því að festa sig við frumur mergæxlis hjálpar lyfið eðlilegum vörnum líkamans (ónæmiskerfið) að þekkja þær og eyðileggja.

Við hverju er Sarclisa notað

Sarclisa er notað til meðferðar á mergæxli hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferðir við mergæxli áður.

Það er notað ásamt tveimur öðrum lyfjum:

- pomalidomidi og dexametasoni eða
- carfilzomibi og dexametasoni.

Ef spurningar vakna um verkun Sarclisa eða meðferð með Sarclisa, skaltu leita til læknisins.

2. Áður en byrjað er að nota Sarclisa

Ekki má nota Sarclisa:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Sarclisa er notað og farið nákvæmlega eftir öllum leiðbeiningum.

Innrennslisviðbrögð

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita eitthvað bendir til innrennslisviðbragða meðan á innrennsli með Sarclisa stendur eða þegar því er lokið – sjá í kafla 4 upptalningu á einkennum innrennslisviðbragða.

- Áður en Sarclisa innrennsli hefst getur verið að þú fái lyf sem draga úr innrennslisviðbrögðum (sjá kafla 3).
- Innrennslisviðbrögð geta komið fram meðan á Sarclisa innrennsli stendur eða eftir innrennslið og geta verið alvarleg. Þessi viðbrögð ganga til baka. Það verður fylgst náið með þér á sjúkrahúsinu meðan á meðferðinni stendur.

Ef þú færð innrennslisviðbrögð getur læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefið þér viðbótarlyf við einkennunum og til að koma í veg fyrir fylgikvilla. Læknirinn getur einnig stöðvað Sarclisa innrennsli tímabundið, hægt á því eða því verður hætt fyrir fullt og allt.

Híti og fækkun hvítra blóðkorna

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef þú færð hita þar sem það getur bent til sýkingar. Fækkun hvítra blóðkorna getur orðið vegna Sarclisa – þau eru mikilvæg og ráðast gegn sýkingum.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur athugar blóðkornafjölda meðan á meðferð með Sarclisa stendur. Til að verjast sýkingu getur verið að læknirinn ávísi sýkla- eða veirulyfi (t.d. við ristli (herpes zoster)) eða lyfi sem eykur fjölda hvítra blóðkorna meðan á meðferð með Sarclisa stendur.

Hjartavandamál

Talaðu við lækninn eða hjúkrunarfræðing áður en þú notar Sarclisa ásamt carfilzomibi og dexametasoni ef þú ert með hjartavandamál eða ef þú hefur einhvern tímann fengið lyf vegna hjartans. Hafðu tafarlaust samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing ef þú átt erfitt með öndun, ert með hósta eða þota á fótleggjum.

Hætta á nýju krabbameini

Nýtt krabbamein hefur komið fram hjá sjúklingum meðan á meðferð með Sarclisa stendur þegar það er gefið ásamt pomalidomidi og dexametasoni eða ásamt carfilzomibi og dexametasoni. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn fylgjast með þér með tilliti til nýrra krabbameina meðan á meðferðinni stendur.

Æxlisrofsheilkenni

Hratt niðurbrot krabbameinsfrumna (æxlisrofsheilkenni) getur átt sér stað. Einkenni geta m.a. verið óreglulegur hjartsláttur, flog (köst), rugl, vöðvakrampar eða minnkun á þvagútskilnaði. Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna.

Blóðgjöf

Ef þú þarft á blóðgjöf að halda ferðu fyrst í blóðprufu til að greina blóðflokkinn.

Láttu vita þegar blóðprufan er tekin að þú sért á meðferð með Sarclisa þar sem það getur haft áhrif á blóðflokkagreininguna í a.m.k. 6 mánuði eftir síðasta skammt af Sarclisa.

Börn og unglingar

Notkun Sarclisa er ekki ráðlögð hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára. Það er vegna þess að lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Sarclisa

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta gildir einnig um lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf.

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita áður en þú færð Sarclisa ef þú hefur einhvern tímann fengið lyf vegna hjartans.

Sarclisa er notað ásamt tveimur öðrum lyfjum við meðferð á mergæxli:

- pomalidomidi og dexametasoni eða

- carfilzomibi og dexametasoni.

Til þess að fá upplýsingar um hin lyfin sem eru notuð ásamt Sarclisa, sjá fylgiseðil þeirra.

Meðganga

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Sarclisa er notað. Notkun Sarclisa er ekki ráðlögð á meðgöngu. Ef þú ert þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð skaltu ræða við lækinn um notkun Sarclisa.

Til þess að fá upplýsingar um meðgöngu og önnur lyf sem eru tekin samhliða Sarclisa sjá fylgiseðil fyrir þau lyf.

Brjóstgjöf

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Sarclisa er notað.

- Það er vegna þess að Sarclisa getur borist í brjóstmjólk. Ekki er þekkt hvaða áhrif það gæti haft á barnið.
- Þú og lækinn ákveðið hvort kostir brjóstgjafar séu meiri en áhætta fyrir barnið

Getnaðarvarnir

Konur sem nota Sarclisa og geta orðið barnshafandi verða að nota örugga getnaðarvörn. Leitaðu ráða hjá læknum um getnaðarvarnir sem þú verður að nota þennan tíma. Nota á getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í 5 mánuði eftir síðasta skammt Sarclisa.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Sarclisa hafi áhrif á akstur og notkun véla. Þar sem isatuximab er notað með öðrum lyfjum getur það samt sem áður haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjá fylgiseðil fyrir lyfin sem eru notuð ásamt isatuximabi.

3. Hvernig nota á Sarclisa

Hversu mikið Sarclisa er gefið

Það magn sem þú færð af Sarclisa byggist á líkamsþyngd. Ráðlagður skammtur er 10 mg af Sarclisa á hvert kg líkamsþyngdar.

Hvernig er Sarclisa gefið

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefa Sarclisa með dreypi í bláæð (innrennsli).

Hversu oft er Sarclisa gefið

Sarclisa er notað í 28 daga meðferðarlostum (4 vikur). Það er notað ásamt tveimur öðrum lyfjum, annaðhvort pomalidomidi og dexametasoni eða carfilzomibi og dexametasoni.

- Lota 1: Sarclisa er gefið einu sinni í viku, dag 1, 8, 15 og 22
- Lota 2 og áfram: Sarclisa er gefið á 2 vikna fresti, dag 1 og 15

Þú færð meðferð með Sarclisa hjá læknum eins lengi og það gagnast þér og aukaverkanir eru ásættanlegar.

Lyf sem þú færð áður en Sarclisa er gefið

Þú verður að fá eftirfarandi lyf áður en innrennsli með Sarclisa er gefið. Það minnkar líkur á hugsanlegum innrennslisviðbrögðum:

- lyf sem draga úr ofnæmisviðbrögðum (andhistamín)
- lyf sem draga úr bólgu (barksterar)
- lyf sem draga úr verk og hita

Ef gleymist að nota Sarclisa

Mjög mikilvægt er að mæta í alla bókaða tíma til þess að tryggja að þú fái meðferð á réttum tíma þannig að hún skili árangri. Ef þú missir af tíma skaltu hringja í lækinn eða hjúkrunarfræðing eins fljótt og hægt er og fá nýjan tíma.

Læknirinn ákveður hvernig eigi að halda meðferðinni áfram.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefa þér Sarclisa. Ef þú færð of mikið í ógáti (ofskömmtun) færðu meðferð við aukaverkunum hjá læknum og hann fylgist með þeim.

Ef hætt er að nota Sarclisa

Ekki hætta meðferð með Sarclisa nema það hafi verið rætt við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Læknirinn ræðir við þig um aukaverkanir Sarclisa og útskýrir hugsanlega áhættu og ávinning af meðferð með Sarclisa.

Meðan á meðferðinni stendur verður fylgst með þér á sjúkrahúsinu. Láttu tafarlaust vita ef eitthvað af neðangreindu á við hjá þér.

Innrennslisviðbrögð – Mjög algeng (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef þér líður illa meðan á innrennslis með Sarclisa stendur eða þegar því er lokið.

Veruleg einkenni innrennslisviðbragða eru m.a.:

- hár blóðþrýstingur
- mæði
- alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) með öndunarerfiðleikum og þrota í andliti, munni, hálsi, vörum eða tungu.

Algengustu einkenni innrennslisviðbragða eru m.a.:

- mæði
- hósti
- kuldahrollur
- ógleði

Þú getur einnig fengið aðrar aukaverkanir meðan á innrennslinu stendur. Læknirinn getur ákveðið að hætta Sarclisa innrennslis tímabundið, hægja á því eða hætta því fyrir fullt og allt. Læknirinn getur einnig gefið þér viðbótarlyf við einkennunum til þess að koma í veg fyrir fylgikvilla.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef þér líður illa meðan á innrennslis Sarclisa stendur eða að því loknu.

Aðrar aukaverkanir

Hafðu tafarlaust samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fram:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- fækkun ákveðinna hvítra blóðkorna (daufkyrningar eða eitilfrumur) sem eru mikilvægar til þess að ráðast gegn sýkingum
- fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð) – láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú er með óvenjulegt mar eða blæðingu.
- lungnabólga
- sýking í öndunarfærum (t.d. í nefi, ennis- eða kinnholum eða hálsi)
- niðurgangur
- berkjubólga
- mæði
- ógleði
- hiti og veruleg fækkun ákveðinna hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð með hita) (sjá nánar í kafla 2)
- uppköst
- hár blóðþrýstingur
- hósti
- þreyta

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hjartavandamál sem getur lýst sér með öndunarerfiðleikum, hósta eð þrota á fótleggjum, þegar Sarclisa er gefið ásamt carfilzomibi og dexametasoni
- minnkuð matarlyst
- þyngdartap
- óreglulegur hjartsláttur (gáttatif)
- ristill (herpes zoster)

Ef eitthvað af ofangreindu á við hjá þér eða ef þú ert ekki viss skaltu tafarlaust ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Sarclisa

Sarclisa verður geymt á sjúkrahúsinu eða lækna stofnunni.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Sarclisa inniheldur

- Virka innihaldsefnið í Sarclisa er isatuximab.
- Einn ml af þykkni inniheldur 20 mg isatuximab.
- Hvert hettuglas með þykkni inniheldur 100 mg isatuximab í 5 ml af þykkni eða 500 mg isatuximab í 25 ml af þykkni.
- Önnur innihaldsefni (hjálprefni) eru súkrósi, histidín hýdroklóríð einhýdrat, histidín, polysorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Sarclisa og pakkningastærðir

Sarclisa er innrennislíþykkni, lausn. Það er litlaus eða fölgulur vökvi, án agna. Sarclisa er í öskju með 1 eða 3 glerhettuglösom.

Markaðsleyfishafi

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

Frakkland

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.lyfjstofnun.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

SARCLISA hettuglös eru einnota. Blöndun innrennslislausnarinnar á að fara fram með smitgát og lyfjagjöf á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns á stað þar sem útbúnaður til endurlífgunar er tiltækur.

Blöndun og gjöf SARCLISA

- Reiknið þann skammt (mg) sem þarf af SARCLISA þykkni og ákvarðið fjölda hettuglasa sem þarf fyrir 10 mg/kg skammt samkvæmt þyngd sjúklings. Hugsanlega þarf fleiri en eitt hettuglas.
- Skoðið SARCLISA þykknið fyrir þynningu til þess að ganga úr skugga um að það innihaldi hvorki agnir né sé mislitað.
- Takið jafnmikið af þynningarlausninni úr 250 ml pokanum með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn og það magn sem þarf af SARCLISA þykkni.
- Dragið upp viðeigandi magn af SARCLISA þykkni úr SARCLISA hettuglasinu og þynnið í 250 ml innrennslispokanum með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð lausn eða 5% glúkósalausn.
- Innrennslispokinn verður að vera úr PO (polyolefin), PE (polyetylen), PP (polypropylen), PVC (polyvínýlklóríð) með DEHP (di (2-etylhexyl) phthalat) eða EVA (etyl vinyl acetat).
- Hvolfið pokanum gætilega til þess að fá fram einsleita þynnta lausn. Ekki hrista pokann.
- Gefið innrennslislausnina í bláæð með innrennslissetti (úr PE, PVC með eða án DEHP, PBD (polybudadien) eða PU (polyurethan)) með 0,22 míkron síu (in-line) (PES (polyethersulfon), polysulfon eða nælon).
- Gefið innrennslislausnina yfir ákveðinn tíma. Tíminn fer eftir innrennslishraða (sjá samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) kafla 4.2).
- Notið tilbúna SARCLISA innrennslislausn tafarlaust. Ef hún er ekki notuð tafarlaust er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda og má geymslutími ekki vera lengri en 24 klst. við 2°C - 8°C nema þynning hafi verið gerð við öruggar og vottaðar smitgátaraðstæður.
- Ekki þarf að verja tilbúinn innrennslispoka gegn ljósi í venjulegu raflýstu umhverfi.
- Ekki á að gefa SARCLISA innrennslislausn samtímis og um sama æðalegg og önnur lyf.
- Fargið ónotaðri lausn. Öllu efni og öðru sem hefur verið notað við þynningu og lyfjagjöf á að farga í samræmi við hefðbundnar verklagsreglur.