

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SARCLISA 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 20 mg isatuksimabo (*isatuximabum*).

Kiekviename flakone 5 ml koncentrato yra 100 mg isatuksimabo (100 mg/5 ml).

Kiekviename flakone 25 ml koncentrato yra 500 mg isatuksimabo (500 mg/25 ml).

Isatuksimabas yra monokloninis imunoglobulino G1 (IgG1) antikūnas (mAk), gaminamas žinduolių ląstelių linijoje (kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelėse, angl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Bespalvis ar gelsvas be matomų dalelių tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

SARCLISA skirtas:

- kartu su pomalidomidu ir deksametazonu gydyti suaugusius pacientus, sergančius recidyvuojančia ir refrakterine daugine mieloma, kurie prieš tai buvo gydyti mažiausiai dviem gydymo būdais, įskaitant gydymą lenalidomidu ir proteasomos inhibitoriumi, ir kuriems po paskutinio gydymo nustatytas ligos progresavimas;

- kartu su karfilzomibu ir deksametazonu gydyti suaugusius pacientus, sergančius daugine mieloma, kurie prieš tai buvo gydyti mažiausiai vienu gydymo būdu (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

SARCLISA suleisti turi sveikatos priežiūros specialistas, ir tik tokioje aplinkoje, kur yra gaivinimo įranga.

Premedikacija

Siekiant sumažinti su infuzija susijusių reakcijų riziką ir sunkumą, prieš SARCLISA infuziją reikia skirti premedikaciją šiais vaistiniais preparatais:

- 40 mg deksametazono, vartojamo per burną arba į veną (arba 20 mg vartojamo per burną arba į veną 75 metų amžiaus ir vyresniems pacientams): kai vartojama kartu su isatuksimabu ir pomalidomidu;

20 mg deksametazono (į veną isatuksimabo ir (arba) karfilzomibo infuzijų dienomis, per burną kitomis dienomis): kai vartojama kartu su isatuksimabu ir karfilzomibu.

- vartojamu per burną acetaminofenu nuo 650 mg iki 1000 mg (arba ekvivalentiu vaistiniu preparatu);
- 25–50 mg difenhidramino į veną arba per burną (arba ekvivalento [pvz., cetirizino, prometazino, dekschlorfeniramino]). Bent prieš pirmąsias 4 infuzijas geriau suleisti į veną.

Anksčiau minėta rekomenduojama deksametazono dozė (vartojama per burną arba į veną) atitinka visą dozę, kuri turi būti skiriama tik vieną kartą prieš atliekant infuziją, kaip premedikacijos ir bazinio gydymo dalis, prieš isatuksimabo ir pomalidomido ir prieš isatuksimabo ir karfilzomibo vartojimą.

Premedikacijai rekomenduojamus vaistinius preparatus reikia suvartoti likus 15-60 minučių iki SARCLISA infuzijos pradžios. Pacientams, kurie nepatiria su infuzija susijusių reakcijų po pirmųjų 4 SARCLISA infuzijų, gali reikėti iš naujo apsvarstyti tolesnį premedikacijos poreikį.

Neutropenijos valdymas

Siekiant sumažinti neutropenijos riziką, reikia apsvarstyti kolonijas stimuliuojančių faktorių (pvz., G-KSF) vartojimą. 4-ojo laipsnio neutropenijos atveju SARCLISA vartojimą reikia atidėti, kol neutrofilų skaičius pasieks mažiausiai $1,0 \times 10^9/l$ (žr. 4.4 skyrių).

Infekcijos profilaktika

Gydymo metu galima apsvarstyti antibakterinės ir antivirusinės profilaktikos (pvz., juostinės pūslelinės profilaktikos) poreikį (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama SARCLISA dozė yra 10 mg/kg kūno svorio, vartojama infuzijos į veną būdu, derinyje su pomalidomidu ir deksametazonu (Isa-Pd) arba derinyje su karfilzomibu ir deksametazonu (Isa-Kd) pagal 1 lentelėje pateikiamą planą.

1 lentelė. SARCLISA dozavimo derinyje su pomalidomidu ir deksametazonu arba derinyje su karfilzomibu ir deksametazonu planas

Ciklai	Dozavimo planas
1 ciklas	1, 8, 15 ir 22 dienos (kartą per savaitę)
2 ir tolesni ciklai	1, 15 dienos (kas 2 savaites)

Kiekvieną gydymo ciklą sudaro 28 dienų trukmės laikotarpis. Gydymas kartojamas iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksinio poveikio.

Informacija apie kitus vaistinius preparatus, kurie skiriami kartu su SARCLISA, pateikiama atitinkamos preparato charakteristikų santraukos 5.1 skyriuje.

Būtina stropiai laikytis dozavimo plano. Praleidus suplanuotą SARCLISA dozę, suleiskite ją kuo greičiau ir atitinkamai koreguokite dozavimo planą, išlaikydami gydymo intervalą.

Dozės koregavimas

SARCLISA dozės mažinti nerekomenduojama.

Jeigu pacientams pasireiškia su infuzija susijusios reakcijos, reikia koreguoti vaistinio preparato vartojimą (žr. toliau skyrelį „Vartojimo metodas“).

Kitų vaistinių preparatų, vartojamų kartu su SARCLISA, atveju reikia atsižvelgti į atitinkamą preparato charakteristikų santrauką.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize ir klinikiniais duomenimis, pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant sergančius galutinės stadijos inkstų liga, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama. Duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, yra mažai (žr. 5.2 skyrių), tačiau nėra įrodymų, rodančių, kad šiems pacientams reikia koreguoti dozę.

Vaikų populiacija

SARCLISA saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų amžiaus neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

SARCLISA skirtas leisti į veną. Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Infuzijos greitis

Po praskiedimo SARCLISA infuziją reikia lašinti į veną tokiu greičiu, kaip nurodyta toliau pateiktoje 2 lentelėje (žr. 5.1 skyrių). Infuzijos greičio laipsnišką didinimą reikia svarstyti tik nesant su infuzija susijusių reakcijų (žr. 4.8 skyrių).

2 lentelė. SARCLISA infuzijos greitis

	Skiedimo tūris	Pradinis greitis	Su infuzija susijusios reakcijos nebuvimas	Greičio didinimas	Didžiausias greitis
Pirmoji infuzija	250 ml	25 ml/val.	Po 60 minučių	25 ml/val. kas 30 minučių	150 ml/val.
Antroji infuzija	250 ml	50 ml/val.	Po 30 minučių	50 ml/val. 30 minučių, tada didinti po 100 ml/val.	200 ml/val.
Vėlesnės infuzijos	250 ml	200 ml/val.	—	—	200 ml/val.

Jeigu pacientams pasireiškia su infuzija susijusios reakcijos, reikia koreguoti vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

- Pacientams, kuriems reikalinga intervencija (2-ojo laipsnio vidutinio sunkumo su infuzija susijusios reakcijos), reikia apsvarstyti, ar nereikėtų laikinai nutraukti infuziją ir skirti papildomų simptominių vaistinių preparatų. Simptomams sumažėjus iki ≤ 1-ojo laipsnio (nesunkios), SARCLISA infuziją galima atnaujinti per pusę mažesniu greičiu nei pradinis infuzijos greitis, atidžiai stebint ir taikant palaikomasias priemones, jei reikia. Jei simptomai nepasikartoja po 30 minučių, infuzijos greitį galima padidinti iki pradinio greičio, o vėliau greitį didinti palaipsniui, kaip nurodyta 2 lentelėje.

- Jei laikinai nutraukus SARCLISA infuziją simptomai greitai neišnyksta ar reakcija nesumažėja iki ≤ 1 -ojo laipsnio, išlieka arba blogėja nepaisant tinkamų vaistinių preparatų vartojimo, arba dėl jų reikia pacientą hospitalizuoti ar jie kelia pavojų gyvybei, gydymą SARCLISA reikia nutraukti visam laikui ir prireikus skirti papildomą palaikomąjį gydymą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusios reakcijos, dažniausiai nesunkios ar vidutinio sunkumo, buvo stebimos 38,2 % SARCLISA gydytų pacientų tyrime ICARIA-MM ir 45,8 % pacientų, gydytų Isa-Kd, tyrime IKEMA (žr. 4.8 skyrių). Tyrime ICARIA-MM visos su infuzija susijusios reakcijos prasidėjo pirmosios SARCLISA infuzijos metu ir 98 % atvejų išnyko tą pačią infuzijos dieną. Dažniausi su infuzija susijusių reakcijų simptomai buvo dusulys, kosulys, šaltkrėtis ir pykinimas. Dažniausi sunkūs požymiai ir simptomai buvo hipertenzija, dusulys ir bronchų spazmas. Tyrime IKEMA metu 99,2 % su infuzija susijusių reakcijų epizodų pasireiškė infuzijos dieną. 94,4 % tų pacientų, kurie buvo gydomi Isa-Kd ir kuriems pasireiškė su infuzija susijusi reakcija (ISR), ji pasireiškė pirmojo gydymo ciklo metu. Visos su infuzija susijusios reakcijos praėjo. Dažniausi su infuzija susijusios reakcijos simptomai apėmė kosulį, dusulį, nosies užgulimą, vėmimą ir pykinimą. Sunkiausi požymiai ir simptomai buvo hipertenzija ir dusulys (žr. 4.8 skyrių).

Vis dėlto, taip pat po SARCLISA vartojimo buvo nustatyta sunkių su infuzija susijusių reakcijų, įskaitant sunkias anafilaksines reakcijas.

Siekiant sumažinti su infuzija susijusių reakcijų riziką ir sunkumą, prieš atliekant SARCLISA infuziją pacientams turi būti taikoma premedikacija, skiriant acetaminofeno, difenhidramino ar ekvivalentiškų preparatų; deksametazoną reikia vartoti tiek premedikacijai, tiek ir mielomos gydymui (žr. 4.2 skyrių). Visos SARCLISA infuzijos metu reikia dažnai stebėti gyvybinių funkcijų rodiklius. Prireikus laikinai nutraukite SARCLISA infuziją ir taikykite tinkamas medicines ir palaikomasias priemones (žr. 4.2 skyrių). Jeigu laikinai nutraukus SARCLISA infuziją simptomai nepalengvėja iki ≤ 1 –ojo laipsnio, išlieka arba sunkėja nepaisant atitinkamų vaistinių preparatų vartojimo, pacientui reikalinga hospitalizacija ar simptomai kelia pavojų gyvybei, visam laikui nutraukite SARCLISA vartojimą ir pradėkite tinkamą simptomų gydymą.

Neutropenija

96,1 % pacientų, gydomų Isa-Pd, neutropenija pasireiškė kaip laboratorinių tyrimų pokytis ir 46,7 % pacientų kaip nepageidaujama reakcija⁽¹⁾, 84,9 % pacientų buvo pranešta apie 3-iojo ir 4-ojo laipsnio neutropeniją kaip apie laboratorinių tyrimų pokytį ir 45,4 % pacientų kaip apie nepageidaujamą reakciją. 30,3 % pacientų buvo stebėtos su neutropenija susijusios komplikacijos, įskaitant 11,8 % pasireiškusių febrilinę neutropeniją bei 25,0 % – su neutropenija susijusias infekcijas. 54,8 % Isa-Kd gydomų pacientų neutropenija pasireiškė kaip laboratorinių tyrimų pokytis ir 4,5 % pacientų kaip nepageidaujama reakcija⁽¹⁾, apie 3-iojo ir 4-ojo laipsnio neutropeniją kaip apie laboratorinių tyrimų pokytį buvo pranešta 19,2 % pacientų (17,5 % 3-iojo laipsnio ir 1,7 % 4-ojo laipsnio) ir 4,0 % pacientų kaip apie nepageidaujamą reakciją. Su neutropenija susijusios komplikacijos buvo pastebėtos 2,8 % pacientų, apimant 1,1 % febrilinės neutropenijos ir 1,7 % su neutropenija susijusios infekcijos atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo metu reikia periodiškai atlikti bendrąjį kraujo tyrimą. Pacientus, kuriems pasireiškia neutropenija, reikia stebėti, ar neatsiranda infekcijos požymių. SARCLISA dozės mažinti nerekomenduojama. Gali tekti atidėti SARCLISA dozės vartojimą ir, siekiant sumažinti neutropenijos riziką, apsvarstyti kolonijas stimuliuojančių faktorių (pvz., G-KSF) skyrimą (žr. 4.2 skyrių).

(1) Hematologinių tyrimų laboratorinės reikšmės buvo fiksuojamos kaip nepageidaujamos reakcijos tik tada, jei dėl jų reikėjo nutraukti gydymą ir (arba) keisti dozę ir (arba) jos atitiko sunkumo kriterijų.

Infekcija

Gydant SARCLISA infekcijų, įskaitant ≥ 3 laipsnio infekcijas, daugiausiai pneumoniją, viršutinių kvėpavimo takų infekciją ir bronchitą, dažnis buvo didesnis (žr. 4.8 skyrių). SARCLISA gydymus pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia infekcijos požymiai, o jiems pasireiškus pradėti standartinį gydymą.

Gydymo metu galima apsvarstyti antibakterinės ir antivirusinės profilaktikos (pvz., juostinės pūslelinės profilaktikos) poreikį (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Antrieji pirminiai piktybiniai navikai (angl. *Second Primary Malignancies*)

Tyrimo ICARIA-MM metu, kai stebėjimo laikotarpio mediana buvo 55,24 mėnesio, buvo gauta pranešimų apie 10 Isa-Pd gydytų pacientų (6,6 %) ir apie 3 Pd gydytiems pacientams (2 %) atsiradusius antruosius pirminius navikus (APN). Nustatyti APN buvo odos vėžys 6 Isa-Pd gydytiems pacientams ir 3 Pd gydytiems pacientams, solidinis navikas (ne odos vėžys) 3 Isa-Pd gydytiems pacientams (vienam iš jų nustatytas ir odos vėžys) ir kraujo vėžys (mielodisplazinis sindromas) 1 Isa-Pd gydytam pacientui (žr. 4.8 skyrių). Pašalinus naują piktybinį naviką pacientai toliau tęsė gydymą, išskyrus du Isa-Pd gydytus pacientus. Vienam pacientui atsirado metastazavusi melanoma, kitam – mielodisplazinis sindromas. Bendrasis naudingas Isa-Pd poveikis išliko palankus (žr. 5.1 skyrių). Tebevykstančiame tyrime IKEMA, kai stebėjimo laikotarpio mediana buvo 20,73 mėnesio, apie APN pasireiškimą buvo pranešta 13 pacientų (7,3 %), gydytų Isa-Kd, ir 6 pacientams (4,9 %) gydytiems Kd. 9 pacientams (5,1 %), gydytiems Isa-Kd, ir 3 pacientams (2,5 %), gydytiems Kd, APN pasireiškė kaip odos vėžys, 5 pacientams (2,8 %), gydytiems Isa-Kd, bei 4 pacientams (3,3 %), gydytiems Kd, buvo solidinių navikų, kitokių nei odos vėžys. Vienam pacientui (0,6 %) Isa-Kd grupėje ir vienam pacientui (0,8 %) Kd grupėje išsivystė ir odos vėžys, ir solidiniai navikai, kitokie nei odos vėžys (žr. 4.8 skyrių). Po odos vėžio rezekcijos odos vėžiu susirgę pacientai toliau tęsė gydymą. 3 pacientams (1,7 %), gydytiems Isa-Kd, ir 2 pacientams (1,6 %), gydytiems Kd, kitokie nei odos vėžys solidiniai navikai buvo diagnozuoti per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios. Bendrasis APN dažnis tarp visų SARCLISA vartojusių pacientų yra 4,1 %. Gydytojai prieš pradėdami gydymą ir gydymo metu turi atidžiai įvertinti, ar pacientams neatsiranda antrųjų pirminių navikų ir pradėti juos gydyti, kaip nurodoma tarptautinės mielomos darbo grupės (angl., *the International Myeloma Working Group, IMWG*) gairėse.

Naviko lizės sindromas

Buvo pranešta apie naviko lizės sindromo (NLS) atvejus pacientams, vartojusiems isatuksimabo. Pacientus reikia atidžiai stebėti ir imtis atitinkamų atsargumo priemonių.

Sąveika su serologinio tyrimo (netiesioginio antiglobulino testo) rodmenimis

Isatuksimabas prisijungia prie CD38, esančio ant raudonųjų kraujo ląstelių (eritrocitų), todėl gali būti nustatomi klaidingai teigiami netiesioginio antiglobulino testo (netiesioginio Kumbso [*Coombs*] testo) duomenys. Toks poveikis netiesioginio Kumbso [*Coombs*] testo rezultatams gali išlikti ne trumpiau kaip 6 mėnesius po paskutiniosios SARCLISA infuzijos. Siekiant išvengti galimų problemų, susijusių su eritrocitų masės perpylimu, pacientams, kurie bus gydomi SARCLISA, turi būti nustatyta kraujo grupė ir atlikta patikra prieš pirmąją infuziją. Prieš pradėdami gydymą SARCLISA, galima apsvarstyti fenotipavimo atlikimą atsižvelgiant į vietinę praktiką. Jei gydymas SARCLISA jau pradėtas, reikia informuoti kraujo banką. Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia teoriškai įmanoma hemolizės rizika. Jeigu reikia skubiai perpilti kraują, atsižvelgiant į vietinio kraujo banko patirtį, galima perpilti kryžmiškai netapačią pagal ABO ir pagal Rh tapačią eritrocitų masę (žr. 4.5 skyrių).

Sąveika su visiško atsako nustatymu

Isatuksimabas yra IgG *kappa* monokloninis antikūnas, kuris gali būti aptiktas atliekant tiek kraujo serumo baltymų elektroforezės (SBE), tiek ir imuninės fiksacijos (IF) tyrimus, kurie naudojami endogeninio M baltymo klinikiniam stebėjimui (žr. 4.5 skyrių). Dėl šios sąveikos kai kuriems pacientams, turintiems IgG *kappa* mielomos baltymą, gali pakisti visiško atsako nustatymo duomenys. Dėl sąveikos buvo tiriami dvidešimt du pacientai, kurie buvo gydomi Isa-Pd pagal planą, atitinkantys labai gero dalinio atsako (LGDA) kriterijus, kuriems buvo teigiamas likutinės imuninės fiksacijos tyrimo rezultatas. Šių pacientų kraujo serumo mėginiai buvo tiriami masės spektrometrijos būdu, siekiant atskirti isatuksimabo signalą nuo mielomos M baltymo signalo. Iš 27-ių Isa-Kd grupėje nustatytų pacientų, kuriems galima sąveika, ir kurių mėginiai buvo tiriami masės spektrometrijos būdu esant jautriam imuninės fiksacijos tyrimui (25 mg/dl), 15-os pacientų, nepriklausomo atsako komiteto (NAK) vertinimu pasiekusių nevisišką atsaką (NA), tyrimuose nebuvo aptikta likutinio mielomos M baltymo. Tarp šių 15 pacientų, 11 pacientų kaulų čiulpuose buvo nustatyta <5 % plazminių ląstelių. Tai rodo, jog 11 iš 179 (6,1 %) Isa-Kd gydytų pacientų kaip geriausias atsakas gali pasireikšti VA ir tokiu būdu galimas VA dažnis gali būti 45,8 % (žr. 4.5 skyrių).

Senyviems pacientams

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą 85 metų amžiaus ir vyresnių pacientų populiacijoje yra nedaug (žr. 4.2 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Isatuksimabas neturi įtakos pomalidomido ar karfilzomibo farmakokinetikai ir atvirkščiai.

Sąveika su serologinių tyrimų rodmenimis

Kadangi CD38 baltymas aptinkamas raudonųjų kraujo ląstelių paviršiuje, isatuksimabas (anti-CD38 antikūnas) gali sąveikauti su kraujo banko serologiniais mėginiais, ir tokiu būdu pacientams, gydytiems isatuksimabu, sukelti klaidingai teigiamas reakcijas netiesioginiuose antiglobulino tyrimuose (netiesioginiuose Kumbso mėginiuose), antikūnų nustatymo (atrankinės patikros) tyrimuose, antikūnų identifikavimo tyrimuose ir žmogaus antiglobulino kryžminio suderinamumo (AKS) tyrimuose (žr. 4.4 skyrių). Sąveikos mažinimo metodai apima eritrocitų paruošimą ditiotreitolio (DTT) reagentu, kuriuo isatuksimabas išstumiamas iš jungties, arba kitais šalyje patvirtintais metodais. Kadangi Kell kraujo grupių sistema taip pat yra jautri DTT poveikiui, naudojant DTT paveiktus eritrocitus, Kell neigiami vienetai turėtų būti pateikti tik atmetus ar patikrinus dėl alogeninių antikūnų.

Sąveika su serumo baltymų elektroforezės ir imuninės fiksacijos mėginiais

Isatuksimabą galima aptikti serumo baltymų elektroforezės (SBE) ir imuninės fiksacijos (IF) mėginiais, kurie atliekami stebint ligos monokloninių imunoglobulinų (M baltymo) kiekį, ir gali daryti įtaką tikslaus atsako įvertinimui pagal tarptautinės mielomos darbo grupės (angl., *the International Myeloma Working Group [IMWG]*) kriterijus (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems išlieka labai geras dalinis atsakas ir yra įtariama isatuksimabo sąveika, reikia apsvarstyti galimybę atlikti validuotą isatuksimabui specifinį IF mėginį, kad isatuksimabas būtų atskirtas nuo bet kokio likutinio endogeninio M baltymo paciento kraujo serume tam, kad būtų lengviau nustatyti visišką atsaką.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo isatuksimabu metu ir dar 5 mėnesius po gydymo nutraukimo.

Nėštumas

Duomenų apie isatuksimabo vartojimą nėštumo metu nėra. Toksinio isatuksimabo poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta. Žinoma, kad IgG1 monokloniniai antikūnai prasiskverbia per placentą po pirmojo nėštumo trimestro. Isatuksimabo nėštumo metu vartoti nerekomenduojama.

Žindymas

Nežinoma, ar isatuksimabo išsiskiria į motinos pieną. Žinoma, kad žmogaus IgG išsiskiria į motinos pieną pirmąsias kelias dienas po gimimo, jų koncentracija greitai sumažėja; tačiau per šį trumpą laikotarpį iškart po gimimo rizikos žindomam kūdikiui negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar šiuo specifiniu laikotarpiu nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo isatuksimabu. Vėliau, jei kliniškai reikia, isatuksimabas gali būti vartojamas žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Tyrimų su žmonėmis ir gyvūnais duomenų, leidžiančių nustatyti galimą isatuksimabo poveikį moterų ar vyrų vaisingumui, nėra (žr. 5.3 skyrių).

Informacija apie kitus vaistinius preparatus, kurie skiriami kartu su isatuksimabu, pateikiama atitinkamose preparato charakteristikų santraukose.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

SARCLISA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Tyrimo ICARIA-MM metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos (≥ 20 % dažnio) yra neutropenija (46,7 %), su infuzija susijusios reakcijos (38,2 %), pneumonija (30,9 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (28,3 %), viduriavimas (25,7 %) ir bronchitas (23,7 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 61,8 % pacientų, vartojusių Isa-Pd. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo pneumonija (25,7 %) ir febrilinė neutropenija (6,6 %). Dėl nepageidaujamų reakcijų 7,2 % pacientų, gydytų Isa-Pd, teko visam laikui nutraukti gydymą. Pacientams, gydytiems Isa-Pd buvo pranešta apie 7,9 % nepageidaujamų reakcijų, pasibaigusį mirtimi gydymo metu (jos pasireiškė daugiau kaip 1 % pacientų, susirgusių pneumonija, kuri pasireiškė 1,3 % pacientų ir 2,0 % pasireiškė kitos infekcijos).

Tyrimo IKEMA metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos (≥ 20 %) buvo su infuzija susijusios reakcijos (45,8 %), hipertenzija (36,7 %), viduriavimas (36,2 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (36,2 %), pneumonija (28,8 %), nuovargis (28,2 %), dusulys (27,7 %), nemiga (23,7 %), bronchitas (22,6 %) ir nugaros skausmas (22,0 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 59,3 % pacientų, vartojusių Isa-Kd. Dažniausia sunki nepageidaujama reakcija buvo pneumonija (21,5 %). Dėl nepageidaujamų reakcijų 8,5 % pacientų, gydytų Isa-Kd, teko visam laikui nutraukti gydymą. Pacientams, gydytiems Isa-Kd buvo pranešta apie 3,4 % nepageidaujamų reakcijų, pasibaigusį mirtimi gydymo metu (jos pasireiškė daugiau kaip 1 % pacientų, susirgusių pneumonija ir širdies funkcijos sutrikimu, kurie abu pasireiškė 1,1 % pacientų).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos aprašytos naudojant NVI bendruosius toksiškumo kriterijus, COSTART ir MedDRA terminus. Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

Tyrimo ICARIA-MM metu pranešimai apie nepageidaujamas reakcijas buvo gauti iš 152 pacientų, gydytų Isa-Pd, kai gydymo trukmės mediana buvo 41 savaitė (žr. 5.1 skyrių).

3^a lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios daugine mieloma sergantiems pacientams, gydytiems isatuksimabu kartu su pomalidomidu ir deksametazonu (ICARIA-MM)^b

Organų sistemų klasė Pageidautinas terminas	Nepageidaujama reakcija	Dažnis	Dažnumas (%) (N = 152)	
			Bet kokio laipsnio	≥ 3-iojo laipsnio
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija ^{c,d}	Labai dažnas	47 (30,9)	40 (26,3)
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija*	Labai dažnas	43 (28,3)	5 (3,3)
	Bronchitas*	Labai dažnas	36 (23,7)	5 (3,3)
	Juostinė pūslelinė	Dažnas	7 (4,6)	1 (0,7)
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)^e	Odos vėžys	Dažnas	6 (3,9)	4 (2,6)
	Solidinis navikas (ne odos vėžys)	Dažnas	3 (2,0)	2 (1,3)
	Kraujo vėžys	Nedažnas	1 (0,7)	1 (0,7)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija ^f	Labai dažnas	71 (46,7)	70 (46,1)
	Febrilinė neutropenija	Labai dažnas	18 (11,8)	18 (11,8)
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksinė reakcija ^g	Nedažnas	5 (0,3 %)	5 (0,3 %)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito sumažėjimas*	Dažnas	15 (9,9)	2 (1,3)
Širdies sutrikimai	Prieširdžių virpėjimas	Dažnas	7 (4,6)	3 (2,0)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys*	Labai dažnas	23 (15,1)	6 (3,9)
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas*	Labai dažnas	39 (25,7)	3 (2,0)
	Pykinimas*	Labai dažnas	23 (15,1)	0
	Vėmimas*	Labai dažnas	18 (11,8)	2 (1,3)
Tyrimai	Svorio sumažėjimas*	Dažnas	10 (6,6)	0
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų kompliakcijos	Su infuzija susijusios reakcijos ^d	Labai dažnas	58 (38,2)	4 (2,6)

^a 3 lentelėje pateikiami tik su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai (SGSNP). Hematologinių tyrimų reikšmės pateikiamos 5 lentelėje.

^b Duomenų rinkimo pabaigos data: 2018 m. spalio 11 d. Stebėjimo trukmės mediana – 11,60 mėn.

^c Terminas pneumonija apima šią terminų grupę: netipinė pneumonija, bronchopulmoninė aspergiliozė, pneumonija, *Haemophilus* sukelta pneumonija, gripo sukelta pneumonija, pneumokokų sukelta pneumonija, streptokokų sukelta pneumonija, virusinė pneumonija, bakterinė pneumonija, *Haemophilus* sukelta infekcija, plaučių infekcija, grybelių sukelta pneumonija ir *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija.

^d Žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

^e Duomenų rinkimo pabaigos data: 2022 m. kovo 14 d. Stebėjimo trukmės mediana – 52,44 mėn. Remiantis antrųjų pirminių piktybinių navikų atvejais, praneštais tyrimo gydymo laikotarpiu ir laikotarpiu po gydymo.

^f Hematologinių tyrimų reikšmės buvo fiksuojamos kaip SGSNP tik tada, jei dėl jų buvo nutraukiamas gydymas ir (arba) keičiama dozė, arba jos atitiko sunkaus poveikio kriterijų.

^g Remiantis dauginės mielomos klinikiniais tyrimais.

* 4 laipsnio nebuvo.

Tyrimo IKEMA metu pranešimai apie nepageidaujamas reakcijas buvo gauti iš 177 pacientų, gydytų Isa-Kd, kai gydymo trukmės mediana buvo 80,0 savaičių (žr. 5.1 skyrių).

4^a lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios daugine mieloma sergantiems pacientams, gydytiems isatuksimabu kartu su karfilzomibu ir deksametazonu (IKEMA)

Organų sistemų klasė Pageidautinas terminas	Nepageidaujama reakcija	Dažnis	Dažnumas (%) (N=177)	
			Bet koks laipsnis	≥3 laipsnis
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija ^{b c}	Labai dažnas	28,8 %	20,9 %
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija*	Labai dažnas	36,2 %	3,4 %
	Bronchitass*	Labai dažnas	22,6 %	2,3 %
	Juostinė pūslelinė	Dažnas	2,3 %	0,6 %
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija*	Labai dažnas	36,7 %	20,3 %
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Odos navikai*	Dažnas	5,1 %	0,6 %
	Solidiniai navikai, kitokie nei odos navikai	Dažnas	3,4 %	1,7 %
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija ^d	Dažnas	4,5 %	4,0 %
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksinė reakcija ^e	Nedažnas	5 (0,3 %)	5 (0,3 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys*	Labai dažnas	27,7 %	5,1 %
	Kosulys*	Labai dažnas	19,8 %	0 %
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas*	Labai dažnas	36,2 %	2,8 %
	Vėmimas*	Labai dažnas	15,3 %	1,1 %
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis*	Labai dažnas	28,2 %	3,4 %

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusios reakcijos ^{c*}	Labai dažnas	45,8 %	0,6 %
---	--	--------------	--------	-------

^a 4 lentelėje pateikiami tik su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai (SGSNP). Hematologinių laboratorinių tyrimų reikšmės pateikiamos 6 lentelėje.

^b Terminas pneumonija apima šią terminų grupę: netipinė pneumonija, *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija, pneumonija, gripo sukelta pneumonija, legionelių sukelta pneumonija, streptokokų sukelta pneumonija, virusinė pneumonija ir plaučių sepsis.

^c Žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

^d Hematologinių laboratorinių tyrimų reikšmės buvo fiksuojamos kaip SGSNP tik tada, jei dėl jų buvo nutraukiamas gydymas ir (arba) keičiama dozė, arba jos atitiko sunkaus poveikio kriterijų.

^e Remiantis dauginės mielomos klinikiniais tyrimais.

*4 ar 5 laipsnio nebuvo.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Su infuzija susijusios reakcijos

Tyrimo ICARIA-MM metu su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 58 pacientams (38,2 %), gydytiems SARCLISA. Visi pacientai, kuriems pasireiškė su infuzija susijusios reakcijos, jas patyrė 1-sios SARCLISA infuzijos metu, 3 pacientams (2,0 %) su infuzija susijusios reakcijos taip pat pasireiškė 2-osios infuzijos metu, o 2 pacientams (1,3 %) – 4-osios infuzijos metu. 1-ojo laipsnio su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 3,9 %, 2-ojo laipsnio – 31,6 %, 3-ojo laipsnio – 1,3 % ir 4-ojo laipsnio – 1,3 % pacientų. Visos su infuzija susijusios reakcijos buvo grįžtamos ir 98 % infuzijų atveju išnyko tą pačią dieną. 3-iojo ar 4-ojo laipsnio su infuzija susijusių reakcijų požymiai ir simptomai buvo dusulys, hipertenzija ir bronchų spazmas. Infuzijos laikino nutraukimo dėl su infuzija susijusių reakcijų dažnis buvo 28,9 %. Laiko iki infuzijos nutraukimo mediana buvo 55 minutės.

Dėl su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo gydymą reikėjo nutraukti 2,6 % pacientų Isa-Pd vartojusiųjų grupėje.

Tyrimo IKEMA metu buvo gauta pranešimų apie 81 pacientui (45,8 %), gydytam Isa-Kd pasireiškusias su infuzija susijusias reakcijas. 1-ojo laipsnio su infuzijas susijusios reakcijos pasireiškė 13,6 %, 2-ojo laipsnio – 31,6 % ir 3-iojo laipsnio – 0,6 % pacientų, gydytų Isa-Kd. Visos su infuzija susijusios reakcijos pacientams, gydytiems Isa-Kd, buvo grįžtamos ir 73,8 % epizodų praėjo tą pačią dieną, Isa-Kd gydytiems pacientams 2,5 % epizodų praėjo per 2 paras. 3-iojo laipsnio su infuzija susijusių reakcijų požymiai ir simptomai apėmė dusulį ir hipertenziją. Isatuksimabo infuzijų laikino nutraukimo dėl su infuzija susijusių reakcijų dažnis buvo 29,9 %. Laiko iki isatuksimabo infuzijos laikino nutraukimo mediana buvo 63 minutės. Dėl su infuzija susijusių reakcijų gydymas isatuksimabu buvo nutrauktas 0,6 % pacientų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Infekcijos

Tyrimo ICARIA-MM metu 3-iojo sunkumo laipsnio ar sunkesnių infekcijų dažnis buvo 42,8 %. Pneumonija buvo dažniausia sunki 3-iojo laipsnio infekcinė liga, pasireiškusi 21,7 % pacientų gydymo Isa-Pd grupėje, lyginant su 16,1 % Pd grupe, o 4-ojo sunkumo laipsnio – 3,3 % pacientų gydymo Isa-Pd grupėje, lyginant su 2,7 % gydymo Pd grupėje. Buvo pranešta, kad gydymą dėl infekcijos reikėjo nutraukti 2,6 % pacientų gydymo Isa-Pd grupėje, lyginant su 5,4 % gydymo Pd grupėje. Buvo pranešta apie mirtinus infekcijų atvejus 3,3 % pacientų gydymo Isa-Pd grupėje ir 4,0 % gydymo Pd grupėje. Tyrimo IKEMA metu 3-iojo sunkumo laipsnio ar sunkesnių infekcijų dažnis buvo 38,4 %. Pneumonija buvo dažniausia sunki 3-iojo laipsnio infekcinė liga, pasireiškusi 15,8 % pacientų gydymo Isa-Kd grupėje, lyginant su 10,7 % Kd grupe, o 4-ojo sunkumo laipsnio – 3,4 % pacientų gydymo Isa-Kd grupėje, lyginant su 2,5 % gydymo Kd grupėje. Buvo pranešta, kad gydymą dėl infekcijos reikėjo

nutraukti 2,8 % pacientų gydymo Isa-Kd grupėje, lyginant su 4,9 % gydymo Kd grupėje. Buvo pranešta apie mirtinus infekcijų atvejus 2,3 % pacientų gydymo Isa-Kd grupėje ir 0,8 % gydymo Kd grupėje (žr. 4.4 skyrių).

Recidyvuojančios ir refrakterinės dauginės mielomos klinikinių tyrimų metu apie juostinę pūslelinę pranešta 2,0 % pacientų. ICARIA-MM tyrimo metu juostinės pūslelinės dažnis buvo 4,6 % gydymo Isa-Pd grupėje, lyginant su 0,7 % gydymo Pd grupėje, o IKEMA tyrimo metu dažnis buvo 2,3 % gydymo Isa-Kd grupėje, lyginant su 1,6% gydymo Kd grupėje.

Širdies nepakankamumas

Tyrimo IKEMA metu buvo gauta pranešimų apie širdies nepakankamumą (įskaitant širdies nepakankamumą, stazinį širdies nepakankamumą, ūminį širdies nepakankamumą, lėtinį širdies nepakankamumą, kairiojo skilvelio nepakankamumą ir plaučių edemą), pasireiškusių 7,3 % Isa-Kd grupėje gydytų pacientų (4,0 % \geq 3-iojo laipsnio) ir 6,6 % Kd grupėje gydytų pacientų (4,1 % \geq 3-iojo laipsnio). Sunkus širdies nepakankamumas buvo stebimas 4,0 % Isa-Kd grupės pacientų ir 3,3 % Kd grupės pacientų. Apie širdies nepakankamumą, pasibaigusį mirtimi gydymo metu, buvo pranešta 1,1 % Isa-Kd grupės pacientų ir Kd grupėje mirties atvejų nebuvo (žr. Dabartinę karfilzomibo skyrimo informaciją).

Hematologinių laboratorinių tyrimų rodikliai

5 lentelė. Hematologinių laboratorinių tyrimų rodiklių pakitimai pacientams, vartojantiems isatuksimabą kartu su pomalidomidu ir deksametazonu, palyginti su pomalidomidu ir deksametazonu (ICARIA-MM tyrimas)

Laboratoriniai rodikliai	SARCLISA + pomalidomidas + deksametazonas n (%) (N = 152)			Pomalidomidas + deksametazonas n (%) (N = 147)		
	Visų laipsnių	3-iojo laipsnio	4-ojo laipsnio	Visų laipsnių	3-iojo laipsnio	4-ojo laipsnio
Anemija	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenija.	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Limfopenija	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombocitopenija	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Vardiklis, naudojamas apskaičiuojant procentinį santykį, yra pacientų skaičius, kuriems per nustatytą stebėjimo laikotarpį atliekamas bent 1 laboratorinio tyrimo įvertinimas.

6 lentelė. Hematologinių laboratorinių tyrimų rodiklių pakitimai pacientams, vartojantiems isatuksimabą kartu su karfilzomibu ir deksametazonu, palyginti su karfilzomibu ir deksametazonu (IKEMA)

Laboratoriniai rodikliai	SARCLISA + karfilzomibas + deksametazonas (N=177)			Karfilzomibas + deksametazonas (N=122)		
	Visų laipsnių	3-iojo laipsnio	4-ojo laipsnio	Visų laipsnių	3-iojo laipsnio	4-ojo laipsnio
Anemija	99,4 %	22,0 %	0 %	99,2 %	19,7 %	0 %
Neutropenija	54,8 %	17,5 %	1,7 %	43,4 %	6,6 %	0,8 %
Limfopenija	94,4 %	52,0 %	16,9 %	95,1 %	43,4 %	13,9 %
Trombocitopenija	94,4 %	18,6 %	11,3 %	87,7 %	15,6 %	8,2 %

Vardiklis, naudojamas apskaičiuojant procentinį santykį, yra pacientų skaičius, kuriems per nustatytą stebėjimo laikotarpį atliekamas bent 1 laboratorinio tyrimo įvertinimas.

Imunogeniškumas

9 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugine mieloma (DM) sergantys pacientai ir kurių metu pacientams buvo skiriamas gydymas vien tik isatuksimabu arba kombinuotas gydymas, įskaitant ICARIA-MM ir IKEMA (N = 1018), duomenimis, su gydymu susijusių antikūnų prieš vaistinį preparatą (APV) susidarymo dažnis buvo 1,9 %. APV poveikio isatuksimabo farmakokinetikai, saugumui ar veiksmingumui nepastebėta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Klinikinių tyrimų duomenų apie isatuksimabo perdozavimą nėra. Klinikinių tyrimų metu į veną buvo vartojamos iki 20 mg/kg isatuksimabo dozės.

Gydymas

Perdozavus SARCLISA, specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavimo atveju pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir nedelsiant imtis visų reikiamų priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01FC02.

Veikimo mechanizmas

Isatuksimabas yra IgG1 monokloninis antikūnas, kuris jungiasi prie specifinio CD38 receptoriaus ekstraląstelinio epitopo. CD38 yra transmembraninis glikoproteinas, kurio labai dideli kiekiai aptinkami dauginės mielomos naviko ląstelių paviršiuje.

In vitro isatuksimabas veikia per nuo IgG Fc priklausomus mechanizmus, įskaitant: nuo antikūnų priklausomą ląstelinį citotoksinį poveikį (APLC), nuo antikūnų priklausomą ląstelių fagocitozę (APLF) ir nuo komplemento priklausomą citotoksinį poveikį (KPC). Be to, isatuksimabas taip pat gali sužadinti navikinių ląstelių mirtį indukuodamas apoptozę per Fc nepriklausomus mechanizmus.

In vitro isatuksimabas blokuoja CD38 fermentinį aktyvumą, kuris katalizuoja ciklinės ADP-ribozės (cADPR), kalcį mobilizuojančio faktoriaus, sintezę ir hidrolizę. Isatuksimabas dauginės mielomos navikinėse ląstelėse slopina cADPR gamybą iš ekstraląstelinio nikotinamidadenindinukleotido (NAD).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, isatuksimabas gali aktyvuoti NK ląsteles, nesant CD38 teigiamų tikslinių naviko ląstelių.

Tyrimų *in vivo* duomenimis, pacientų, kurie buvo gydomi isatuksimabo monoterapija, periferiniame kraujyje buvo stebimas CD16⁺ ir CD56⁺ NK ląstelių, CD19⁺ B-ląstelių, CD4⁺ T-ląstelių ir T_{Reg} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) absoliutaus skaičiaus sumažėjimas.

Pacientams, sergantiems daugine mieloma, SARCLISA monoterapija sukėlė T-ląstelių receptorių klonų ekspansiją, o tai rodo adaptyvų imuninį atsaką.

Isatuksimabo ir pomalidomido derinys *in vitro* sukelia stipresnę dauginės mielomos navikinių ląstelių, kurios ekspresuoja CD38, irimą dalyvaujant efektorinėms ląstelėms (APLC), ir tiesiogiai žudant navikines ląsteles, palyginti su isatuksimabo monoterapija. *In vivo* eksperimentiniai tyrimai su gyvūnais, naudojant žmogaus dauginės mielomos ksenotransplantato modelį pelėse, parodė, kad isatuksimabo ir pomalidomido deriniui būdingas stipresnis priešvėžinis aktyvumas, palyginti su isatuksimabo ar pomalidomido monoterapijos aktyvumu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimas ICARIA-MM (EFC14335)

SARCLISA, vartojamo kartu su pomalidomidu ir deksametazonu, veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami ICARIA-MM (EFC14335), daugiacentrio tarptautinio atsitiktinių imčių, atvirojo 2 grupių III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys recidyvuojančia ir (arba) refrakterine daugine mieloma, metu. Pacientams prieš tai bent 2 kartus buvo skirtas gydymas, įskaitant gydymą lenalidomidu ir proteasomos inhibitoriumi (PI), bei liga progresavo skiriant šį gydymą arba praėjus iki 60 dienų po paskutinio gydymo. Pacientai, sergantys pirmine refrakterine liga, į tyrimą nebuvo įtraukti.

Iš viso 307 pacientai buvo atsitiktinai 1:1 santykiu suskirstyti vartoti SARCLISA kartu su pomalidomidu ir deksametazonu (154 pacientai gydymo Isa-Pd grupėje) arba pomalidomidą ir deksametazoną (153 pacientai Pd grupėje). Gydymas abiejose grupėse buvo skiriamas 28 dienų trukmės ciklais iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio. 10 mg/kg SARCLISA dozė buvo skiriama infuzijos į veną būdu kartą per savaitę pirmojo ciklo metu ir vėliau kas dvi savaites. Pomalidomidas buvo vartojamas po 4 mg dozę per burną vieną kartą per parą nuo 1-osios iki 21-osios dienos kiekvieno 28 dienų trukmės ciklo metu. Deksametazono (per burną ir į veną) po 40 mg (arba po 20 mg 75 metų amžiaus ir vyresniems pacientams) buvo skiriamos 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją ir 22-ąją dienomis kiekvieno 28 dienų trukmės ciklo metu.

Apibendrinant, abiejų gydymo grupių pacientų demografiniai rodmenys ir pradinės ligos charakteristikos buvo panašūs, su kai kuriais nedideliais skirtumais. Pacientų amžiaus mediana buvo 67 metai (ribos – nuo 36 iki 86), 19,9 % pacientų buvo 75 metų amžiaus ir vyresni. 35,7 % pacientų, gydytų isatuksimabo grupėje, ir 45,1 % pacientų palyginamojo gydymo grupėje funkcinė būklė pagal Rytų kooperacinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę įvertinta 0 balų, 53,9 % pacientų isatuksimabo grupėje ir 44,4 % pacientų palyginamojo gydymo grupėje funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 1 balu, o 10,4 % pacientų isatuksimabo grupėje ir 10,5 % pacientų palyginamojo gydymo grupėje funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 2 balais. Į tyrimą buvo įtraukta pacientų, sirgusių LOPL arba astma (tokių buvo 10,4 % isatuksimabo grupėje, lyginant su 10,5 % palyginamojo gydymo grupėje). Pacientų, kuriems buvo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 60 ml/min./1,73 m²), dalis buvo atitinkamai 38,6 % isatuksimabo grupėje ir 33,3 % palyginamojo gydymo grupėje. I ligos stadija pagal Tarptautinę stadijų sistemą (angl. *the International Staging System*, ISS) nustatyta 37,5 % pacientų (41,6 % isatuksimabo grupėje ir 33,3 % palyginamojo gydymo grupėje), II stadija – 35,5 % pacientų (34,4 % isatuksimabo grupėje ir 36,6 % palyginamojo gydymo grupėje) ir III stadija – 25,1 % pacientų (22,1 % isatuksimabo grupėje ir 28,1 % palyginamojo gydymo grupėje). Apibendrinant, įtraukimo į tyrimą metu 19,5 % pacientų (15,6 % isatuksimabo grupėje ir 23,5 % palyginamojo gydymo grupėje) turėjo didelę riziką lemiančių chromosomų mutacijų; del (17p), t (4;14) ir t (14;16) atitinkamai buvo rasta 12,1 % (9,1 % isatuksimabo grupėje ir 15,0 % palyginamojo gydymo grupėje), 8,5 % (7,8 % isatuksimabo grupėje ir 9,2 % palyginamojo gydymo grupėje) ir 1,6 % (0,6 % isatuksimabo grupėje ir 2,6 % palyginamojo gydymo grupėje) pacientų.

Anksčiau taikytų gydymo eilių skaičiaus mediana buvo 3 (ribos – nuo 2 iki 11). Visiems pacientams anksčiau buvo skirtas gydymas proteasomos inhibitoriumi, visi pacientai anksčiau vartojo lenalidomido, o 56,4 % pacientų

anksčiau buvo atlikta kamieninių ląstelių transplantacija. Daugumai pacientų (92,5 %) liga buvo refrakterinė lenalidomidui, 75,9 % – refrakterinė proteasomos inhibitoriui, o 72,6 % – tiek imunomoduliatoriui, tiek ir proteasomų inhibitoriui, tuo tarpu 59 % pacientų – refrakterinė lenalidomidui paskutinio gydymo metu.

Gydymo trukmės mediana buvo 41,0 savaitės Isa-Pd grupėje, palyginti su 24,0 savaitės Pd grupėje.

Pagrindinė vertinamoji baigtis tyrimo ICARIA-MM metu buvo išgyvenamumas ligai neprogresuojant (ILP). ILP rodmens pagerėjimas parodė 40,4 % ligos progresavimo ar mirties rizikos sumažėjimą pacientams Isa-Pd grupėje.

Veiksmingumo rezultatai pateikiami 7 lentelėje, o ILP ir BI rodmenų *Kaplan-Meier* kreivės pateikiamos 1 ir 2 paveikslėliuose.

7 lentelė. SARCLISA, vartojamo kartu su pomalidomidu ir deksametazonu, palyginti su pomalidomidu ir deksametazonu, veiksmingumas gydant dauginę mielomą (numatytų gydyti pacientų [angl. *intent-to treat*] analizė)

Vertinamoji baigtis	Sarclisa + pomalidomidas + deksametazonas N = 154	Pomalidomidas + deksametazonas N = 153
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant^{a,b}		
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Rizikos santykis ^c [95 % PI]	0,596 [0,436-0,814]	
p reikšmė (stratifikuota logaritminio rango testo) ^c	0,0010	
Bendras atsako dažnis^d Atsakas (įVA + VA + LGDA + DA) n (%) [95 % PI] ^e	93 (60,4 %) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Šansų santykis, lyginant su palyginamuoju preparatu [95 % tiksli PI]	2,795 [1,715-4,562]	
p reikšmė (stratifikuota <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>) ^c	<0,0001	
Įtikinamas visiškas atsakas (įVA) + visiškas atsakas (VA) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Labai geras dalinis atsakas (LGDA) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Dalinis atsakas (DA) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
LGDA arba geresnis, n (%) [95 % PI] ^e	49 (31,8 %) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Šansų santykis, lyginant su palyginamuoju preparatu [95 % tiksli PI]	5,026 [2,514-10,586]	
p reikšmė (stratifikuotas <i>Cochran-Mantel Haenszel</i>) ^c	<0,0001	

Vertinamoji baigtis	Sarclisa + pomalidomidas + deksametazonas N = 154	Pomalidomidas + deksametazonas N = 153
Atsako trukmė^f * Mediana, mėnesiais [95 % PI] ^g	13,27 [10,612-NP]	11,07 [8,542-NP]

^a ILP rodmenų rezultatai buvo vertinami nepriklausomo atsako vertinimo komiteto (NAK), remiantis centrinės laboratorijos M-proteinų tyrimo bei centralizuoto radiologinių vaizdų vertinimo duomenimis, pagal tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group, IMWG*) kriterijus.

^b Pacientų, kuriems liga neprogresavo ar kurie nemirė prieš analizės duomenų rinkimo pabaigą arba iki tolesnio mielomos gydymo paskyrimo pradžios, duomenys buvo koreguojami paskutiniojo galiojančio ligos įvertinimo, nerodančio ligos progresavimo prieš pradendant tolimesnį mielomos gydymą (jei toks taikytas), metu arba ar analizės duomenų rinkimo pabaigos dieną, priklausomai nuo to, kuri data buvo ankstesnė.

^c Stratifikuota pagal amžių (iki 75 metų, palyginti su 75 metų amžiaus ir vyresniais pacientais) ir anksčiau taikytų gydymų skaičių (2 arba 3, palyginti su > 3) pagal NAK.

^d ĮVA, VA, LGDA ir DA buvo vertinami NAK pagal IMWG atsako kriterijus.

^e Apskaičiuota pagal *Clopper-Pearson* metodą.

^f Atsako trukmė buvo nustatoma pacientams, kuriems pasireiškė DA arba geresnis atsakas (93 pacientams isatuksimabo grupėje ir 54 pacientams palyginamojo gydymo grupėje). Atsako trukmė apskaičiuota pagal *Kaplan-Meier*.

^g *Kaplan-Meier* PI įverčiai apskaičiuojami pagal išgyvenimo funkcijos *log-log* transformaciją bei *Brookmeyer* ir *Crowley* metodus.

* Duomenų rinkimo pabaigos data: 2018 m. spalio 11 d. Stebėjimo trukmės mediana – 11,60 mėn. RS < 1 rodo pranašumą Isa-Pd grupėje.

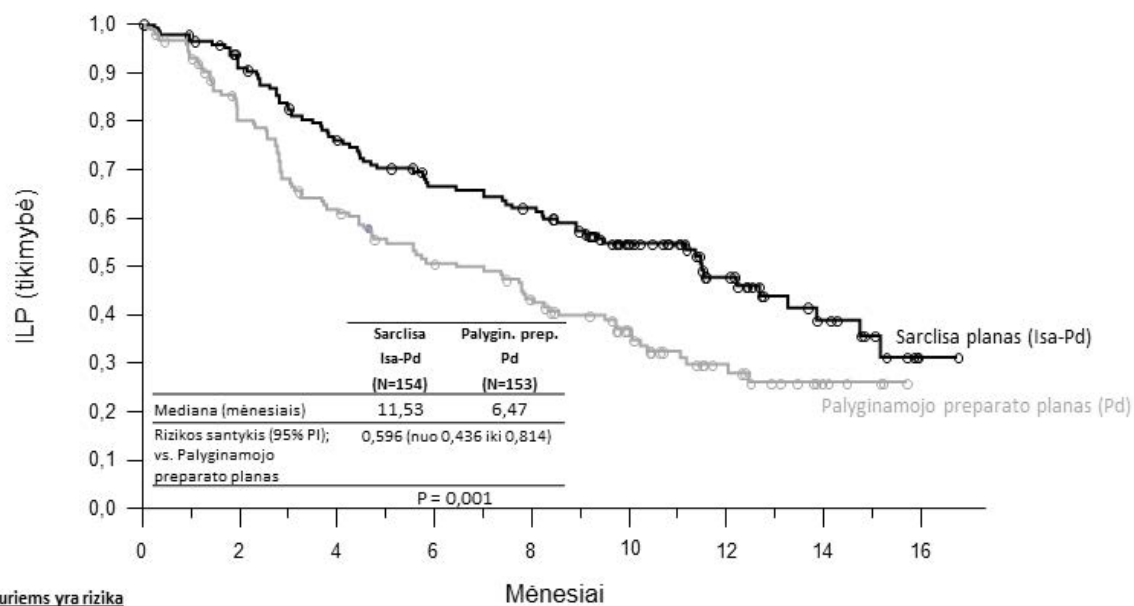
NP – nepasiekta.

Pacientams, kuriems yra didelė citogenetinė rizika (pagal centrinės laboratorijos įvertinimą), ILP trukmės mediana buvo 7,49 mėn. (95 % PI: 2,628 – NP) Isa-Pd grupėje ir 3,745 mėn. (95 % PI: 2,793 – 7,885) Pd grupėje (RS = 0,655; 95 % PI: 0,334 – 1,283). ILP rodmenų pagerėjimas Isa-Pd gydymo grupėje taip pat buvo stebimas ≥ 75 metų amžiaus pacientams (RS = 0,479; 95 % PI: 0,242 – 0,946), tiems, kurių liga įtraukimo į tyrimą metu buvo III stadijos pagal ISS (RS = 0,635; 95 % PI: 0,363 – 1,110), kurių pradinis kreatinino klirensas buvo < 60 ml/min./1,73 m² (RS = 0,502; 95 % PI: 0,297 – 0,847), kuriems anksčiau taikytų gydymų skaičius buvo didesnis nei 3 (RS = 0,590; 95 % PI: 0,356 – 0,977), taip pat pacientams, kurie buvo atsparūs anksčiau taikytam gydymui lenalidomidu (RS = 0,593; 95 % PI: 0,431 – 0,816) arba proteasomos inhibitoriumi (RS = 0,578; 95 % PI: 0,405 – 0,824), ir tiems, kurie buvo atsparūs gydymui lenalidomidu paskutiniojo gydymo metu prieš juos įtraukiant į tyrimą (RS = 0,601; 95 % PI: 0,436 – 0,828).

Daryti išvadas dėl Isa-Pd veiksmingumo pacientams, anksčiau gydytiems daratumumabu (1 pacientas isatuksimabo grupėje ir nė vieno palyginamojo preparato grupėje), nepakanka duomenų.

Laikotarpio iki pirmojo atsako į gydymą mediana Isa-Pd grupėje buvo 35 dienos, lyginant su 58 dienomis Pd grupėje. Kai stebėjimo trukmės mediana buvo 52,44 mėnesio, galutinė bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 24,57 mėnesio Isa-Pd grupėje ir 17,71 mėnesio Pd grupėje (RS=0,776; 95 % PI: 0,594-1,015).

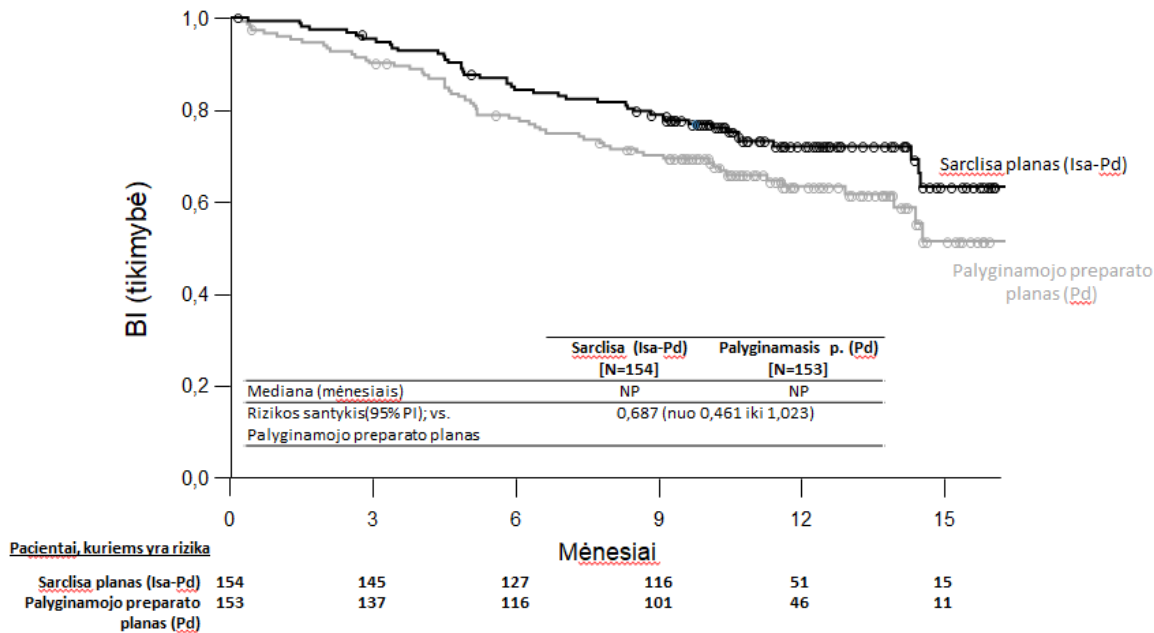
1 paveikslėlis. ILP rodmenys *Kaplan-Meier* kreivės ITT populiacijoje ICARIA-MM tyrimo metu (NAK vertinimas)



Pacientai, kuriems yra rizika

	0	2	4	6	8	10	12	14	16
Sarclisa planas (Isa-Pd)	154	129	106	89	81	52	30	14	1
Palyginamojo preparato planas (Pd)	153	105	80	63	51	33	17	5	0

2 paveikslėlis. BI rodmens Kaplan-Meier kreivės ITT populiacijoje ICARIA-MM tyrimo metu



Duomenų rinkimo pabaigos data: 2018 m. spalio 11 d.

Tyrimo ICARIA-MM (EFC14335) metu infuzijai naudojamas isatuksimabo tirpalo tūris buvo skaičiuojamas remiantis kūno svoriu. Fiksuoto tūrio infuzijos metodas, kaip aprašyta 4.2 skyriuje, buvo įvertintas tyrimo TCD14079 B dalyje ir farmakokinetinių simuliacijų metu buvo patvirtinti minimalūs farmakokinetikos rodmens skirtumai suleidus injekcijos tūrį, apskaičiuotą pagal paciento svorį, ir fiksuotą 250 ml tūrį (žr. 5.2 skyrių). Tyrimo TCD14079 B dalyje naujų saugumo signalų ar veiksmingumo ir saugumo skirtumų, lyginant su ICARIA-MM, gauta nebuvo.

IKEMA (EFC15246)

SARCLISA, vartojamo kartu su karfilzomibu ir deksametazonu, veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami IKEMA (EFC15246), daugiacentrio tarptautinio atsitiktinių imčių, atvirojo 2 grupių III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys recidyvuojančia ir (arba) refrakterine daugine mieloma, metu. Pacientams prieš tai bent 3 kartus buvo skirtas gydymas. Pacientai, sergantys pirmine refrakterine liga, kurie anksčiau buvo gydyti karfilzomibu, arba kurie buvo atsparūs ankstesniam gydymui anti-CD38 monokloniniais antikūnais, į tyrimą įtraukti nebuvo.

Atsitiktine tvarka santykiu 3:2 302 pacientai buvo paskirti gauti SARCLISA kartu su karfilzomibu ir deksametazonu (Isa-Kd, 179 pacientai) arba karfilzomibo kartu su deksametazonu (Kd, 123 pacientai). Gydymas abiejose grupėse buvo taikomas 28 dienų ciklais iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksiškumo. Pirmojo ciklo metu kas savaitę buvo skiriama 10 mg/kg SARCLISA intravenine infuzija, o vėliau kas dvi savaites. Karfilzomibas buvo vartojamas kaip intraveninė infuzija, skiriant 20 mg/m² 1-ąją ir 2-ąją dieną; 1-ojo ciklo 8-ąją, 9-ąją, 15-ąją ir 16-ąją dienomis skiriant 56 mg/m² dozę, o 1-ąją, 2-ąją, 8-ąją, 9-ąją, 15-ąją ir 16-ąją kiekvieno tolesnio 28 dienų ciklo dieną skiriant 56 mg/m² dozę. Deksametazono buvo skiriama (tomis dienomis, kai buvo vartojama isatuksimabo ir (arba) karfilzomibo infuzija į veną, kitomis dienomis per burną) po 20 mg, jis buvo vartojamas 1-ąją, 2-ąją, 8-ąją, 9-ąją, 15-ąją, 16-ąją, 22-ąją ir 23-ąją kiekvieno 28 dienų ciklo dieną.

Apibendrinant, abiejų gydymo grupių pacientų demografiniai rodmenys ir pradinės ligos charakteristikos buvo panašūs. Pacientų amžiaus mediana buvo 64 metai (ribos – nuo 33 iki 90), 8,9 % pacientų buvo 75 metų amžiaus ir vyresni. 53,1 % pacientų, gydytų Isa-Kd grupėje, ir 59,3 % pacientų gydytų Kd grupėje funkcinė būklė pagal Rytų kooperacinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę įvertinta 0 balų, 40,8 % pacientų Isa-Kd grupėje ir 36,6 % pacientų Kd grupėje funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 1 balu, 5,6 % pacientų Isa-Kd grupėje ir 4,1 % pacientų Kd grupėje funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 2 balais, o 0,6 % pacientų Isa-Kd grupėje ir 0 % pacientų Kd grupėje funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 3 balais. Pacientų, kuriems buvo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 60 ml/min./1,73 m²), dalis buvo 24,0 % Isa-Kd grupėje, lyginant su 14,6 % Kd grupėje. I ligos stadija pagal Tarptautinę stadijų sistemą (angl. *the International Staging System*, ISS) nustatyta 53,0 % pacientų, II stadija – 31,1 % pacientų ir III stadija – 15,2 % pacientų. Peržiūrėtos ligos stadijos pagal Tarptautinę stadijų sistemą (angl. *Revised-ISS*) įtraukimo į tyrimą metu sudarė: I stadijos – 25,8 % pacientų, II stadijos – 59,6 % pacientų ir III stadijos 7,9 % pacientų. Apibendrinant, įtraukimo į tyrimą metu 24,2 % pacientų turėjo didelę riziką lemiančių chromosomų mutacijų; del(17p), t(4;14) ir t(14;16) atitinkamai buvo rasta 11,3 %, 13,9 % ir 2,0 % pacientų. Be to, 42,1 % pacientų buvo rasta (1q21).

Anksčiau taikytų gydymo eilių skaičiaus mediana buvo 2 (ribos – nuo 1 iki 4), 44,4 % pacientų buvo gavę 1 eilę ankstesnį gydymą. Iš viso 89,7 % pacientų anksčiau buvo skirtas gydymas proteasomos inhibitoriais, 78,1 % pacientų anksčiau buvo vartoję imunomoduliuojančius (įskaitant 43,4 % anksčiau vartojusių lenalidomido), o 61,3 % pacientų anksčiau buvo atlikta kamieninių ląstelių transplantacija. 33,1 % pacientų liga buvo refrakterinė prieš tai taikytam gydymui proteasomų inhibitoriais, 45,0 % pacientų liga buvo refrakterinė prieš tai taikytam gydymui imunomoduliuojančiais (įskaitant 32,8 % refrakterinę lenalidomidui ligą) ir 20,5 % liga buvo refrakterinė tiek proteasomų inhibitoriui, tiek imunomoduliuojančiui.

Gydymo trukmės mediana Isa-Kd grupėje buvo 80,0 savaičių, lyginant su 61,4 savaitės Kd grupėje.

Pagrindinė vertinamoji baigtis tyrimo IKEMA metu buvo išgyvenamumas ligai neprogresuojant (ILP). Esant stebėjimo laiko medianai 20,73 mėnesio, pagrindinė ILP analizė parodė statistiškai reikšmingą ILP rodmenų pagerėjimą kaip ligos progresavimo ar mirties rizikos sumažėjimą 46,9 % pacientams Isa-Kd grupėje, lyginant su Kd gydytais pacientais.

Veiksmingumo rezultatai pateikiami 8 lentelėje, o ILP rodmenų *Kaplan-Meier* kreivės pateikiamos 3 paveikslėlyje.

8 lentelė. SARCLISA, vartojamo kartu su karfilzomibu ir deksametazonu, palyginti su karfilzomibu ir deksametazonu, veiksmingumas gydant dauginę mielomą (numatytų gydyti pacientų [angl. *intent-to treat*] analizė)

Vertinamoji baigtis	SARCLISA + karfilzomibas + deksametazonas N =179	Karfilzomibas + deksametazonas N = 123
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant^a		
Mediana (mėnesiais)	NP	19,15
[95 % PI]	[NP-NP]	[15,77-NP]
Rizikos santykis ^b [99 % PI]		0,531 [0,318–0,889]
p reikšmė (stratifikuota logaritminio rango testo) ^b		0,0013

Vertinamoji baigtis	SARCLISA + karfilzomibas + deksametazonas N =179	Karfilzomibas + deksametazonas N = 123
Bendras atsako dažnis^c Pasireiškęs atsakas (įVA, VA, LGDA ir DA) [95 % PI] ^d p reikšmė (stratifikuota <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>) ^b	86,6 % [0,8071–0,9122]	82,9 % [0,7509–0,8911]
Visiškas atsakas (VA)	39,7 %	27,6 %
Labai geras dalinis atsakas (LGDA)	33,0 %	28,5 %
Dalinis atsakas (DA)	14,0 %	26,8 %
LGDA ar geresnis (įVA, VA, LGDA) [95 % PI] ^d p reikšmė (stratifikuota <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>) ^{b e}	72,6 % [0,6547–0,7901]	56,1 % [0,4687–0,6503]
VA^f [95 % PI] ^d	39,7 % [0,3244–0,4723]	27,6 % [0,1996–0,3643]
Minimalios likutinės ligos neigiamas rodiklis^g [95 % PI] ^d p reikšmė (stratifikuota <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>) ^{b e}	29,6 % [0,2303–0,3688]	13,0 % [0,0762–0,2026]
Atsako trukmė^h *(DA ar geriau) Mediana mėnesiais [95 % PI] ⁱ Rizikos santykis ^b [95 % PI]	NP [NP-NP] 0,425 [0,269–0,672]	NP [14,752-NP]

^a ILP rodmenų rezultatai buvo vertinami nepriklausomo atsako vertinimo komiteto (NAK), remiantis centrinės laboratorijos M-proteinų tyrimo bei centralizuoto radiologinių vaizdų vertinimo duomenimis, pagal tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group, IMWG*) kriterijus.

^b Stratifikuota pagal prieš tai taikytų gydymo eilių skaičių (1 lyginant su >1) ir Peržiūrėtas ligos stadijas pagal Tarptautinę stadijų sistemą (angl. *R-ISS*) (I ar II lyginant su III lyginant su neklasifikuota) pagal nepriklausomo atsako vertinimo komitetą (NAK).

^c įVA, VA, LGDA ir DA buvo vertinami NAK pagal IMWG atsako kriterijus.

^d Apskaičiuota pagal *Clopper-Pearson* metodą.

^e Nominali p reikšmė.

^f VA bus testuojamas galutinės analizės metu.

^g Remiantis NKS 10^{-5} jautrumo lygiu ITT populiacijoje.

^h Remiantis tais, kuriems pasireiškė atsakas ITT populiacijoje. *Kaplan-Meier* kreivės rodo atsako trukmę.

ⁱ *Kaplan-Meier* PI įverčiai apskaičiuojami pagal išgyvenimo funkcijos *log-log* transformaciją bei *Brookmeyer* ir *Crowley* metodus.

* Duomenų rinkimo pabaigos data: 2020 m. vasario 7 d. Stebėjimo trukmės mediana – 20,73 mėn. RS < 1 rodo pranašumą Isa-Kd grupėje.

NP: nepasiekta.

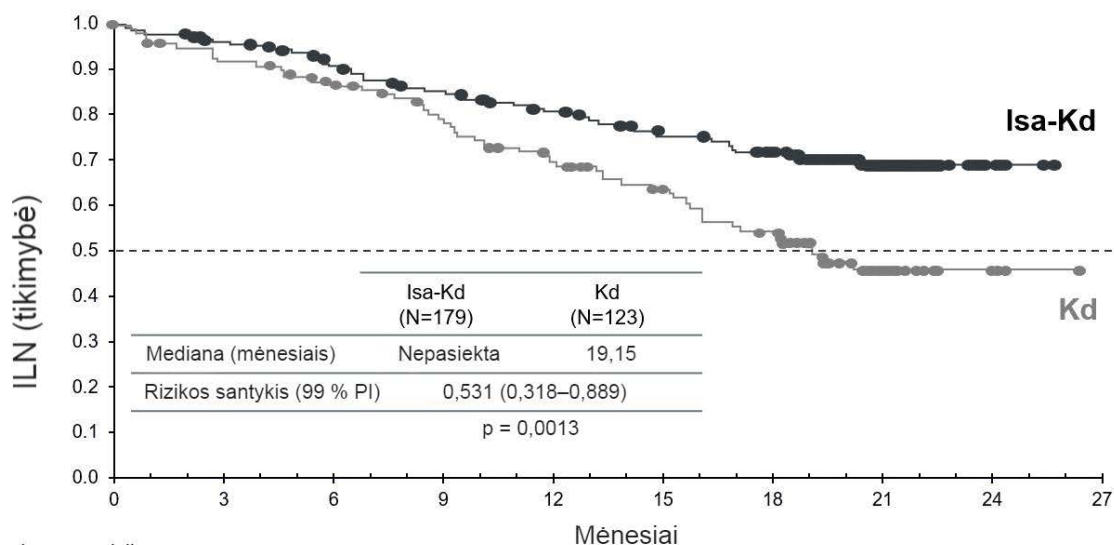
Isa-Kd grupėje buvo stebimas ILP pagerėjimas pacientams, kuriems yra didelė citogenetinė rizika (pagal centrinės laboratorijos įvertinimą RS = 0,724; 95 % PI: 0,361–1,451), kuriems yra įgyta (1q21) chromosomų anomalija (RS=0,569; 95 % PI: 0,330–0,981), kurie buvo ≥ 65 metų amžiaus (RS =0,429; 95 % PI: 0,248–0,742), kurių pradinis aGFG (MDRD) < 60 ml/min./1,73 m² (RS =0,273; 95 % PI: 0,113–0,660), kuriems anksčiau taikytų gydymų skaičius buvo didesnis nei 1 (RS = 0.479; 95 % PI: 0,294–0,778), kurių liga įtraukimo į tyrimą metu buvo III stadijos pagal ISS (RS=0,650; 95 % PI: 0,295–1,434), taip pat pacientams, kurie buvo atsparūs anksčiau taikytam gydymui lenalidomidu (RS=0,598; 95 % PI: 0,339–1,055).

Atliekant jautrumo analizę be cenzūravimo dėl tolesnio mielomos gydymo, ILP mediana Isa-Kd grupėje pasiekta nebuvo (NP) lyginant su 19,0 mėnesio (95 % PI: 15,38–NP) Kd grupėje (RS=0,572; 99 % PI: 0,354–0,925, p=0,0025).

Daryti išvadas dėl Isa-Kd veiksmingumo pacientams, anksčiau gydytiems daratumumabu (1 pacientas isatuksimabo grupėje ir nė vieno palyginamojo vaistinio preparato grupėje), nepakanka duomenų.

Laikotarpio iki pirmojo atsako į gydymą mediana Isa-Kd grupėje buvo 1,08 mėnesio, lyginant su 1,12 mėnesio Kd grupėje. Stebėjimo trukmės mediana buvo 20,73 mėnesio, Isa-Kd grupėje mirė 17,3 % pacientų ir 20,3 % pacientų mirė Kd grupėje.

3 paveikslėlis – ILP rodmenys *Kaplan-Meier* kreivės ITT populiacijoje IKEMA tyrimo metu (NAK vertinimas)



Pacientai, kuriems yra rizika		3	6	9	12	15	18	21	24	27
Isa-Kd	179	164	151	136	124	110	100	36	5	0
Kd	123	108	99	85	72	61	50	19	6	0

Duomenų rinkimo pabaigos data: 2020 m. vasario 7 d.

Tarp pacientų, kurių pradinis aGFG (MDRD) buvo < 50 ml/min./1,73 m², visiškas inkstų atsakas (≥ 60 ml/min./1,73 m² ≥ 1 -ojo vertinimo po pradinio vertinimo metu) buvo stebimas 52,0 % (13 iš 25) pacientų Isa-Kd grupėje ir 30,8 % (4 iš 13) Kd grupėje. Nuolatinis visiškas inkstų atsakas (≥ 60 dienų) pasireiškė 32,0 % (8 iš 25) pacientų Isa-Kd grupėje ir 7,7 % (1 iš 13) Kd grupėje. 4 pacientams Isa-Kd grupėje ir 3 pacientams Kd grupėje tyrimo pradžioje buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG [MDRD] nuo >15 iki < 30 ml/min./1,73 m²), minimalus inkstų atsakas (nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min./1,73 m² ≥ 1 -ojo vertinimo po pradinio vertinimo metu) buvo stebimas 100 % pacientų Isa-Kd grupėje ir 33,3 % pacientų Kd grupėje.

Kai stebėjimo laiko mediana buvo 43,96 mėnesio, galutinė ILP analizė parodė, kad ILP mediana buvo 35,65 mėnesio Isa-Kd grupėje, lyginant su 19,15 mėnesio Kd grupėje, rizikos santykis 0,576 (95,4 % PI: nuo 0,418 iki 0,792). Galutinis visiškasis atsakas, apibūdintas naudojant validuotą isatuksimabui specifinį IF mėginį (*Sebia Hydrashift*) (žr. 4.5 skyrių), buvo 44,1 % Isa-Kd grupėje, lyginant su 28,5% Kd grupėje, šansų santykis 2,094 (95 % PI: nuo 1,259 iki 3,482, aprašomasis $p=0,0021$). 26,3 % pacientų Isa-Kd grupėje buvo pasiektas ir minimalios liekamosios ligos nebuvimas, ir VA, lyginant su 12,2 % Kd grupėje, šansų santykis 2,571 (95 % PI: nuo 1,354 iki 4,882, aprašomasis $p=0,0015$).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti SARCLISA tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis kraujodaros ir limfoidinio audinio piktybinių navikų gydymo indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Isatuksimabo farmakokinetika buvo vertinta 476 pacientams, sergantiems daugine mieloma, kurie buvo gydomi isatuksimabo monoterapijos intravenine infuzija arba kartu su pomalidomidu ir deksametazonu, skiriant 1–20 mg/kg dozes kartą per savaitę; kas 2 savaites; arba kas 2 savaites 8 savaites, o po to kas 4 savaites; arba kas savaitę 4 savaites, o po to kas 2 savaites.

Isatuksimabui būdinga netiesinė farmakokinetika su nuo taikinio priklausoma vaistinio preparato dispozicija dėl jo gebėjimo jungtis prie CD38 receptorių.

Isatuksimabo ekspozicija (plotas po koncentracijos plazmoje kitimo laiko atžvilgiu kreive [AUC] per dozavimo intervalą) padidėjo daugiau nei būtų proporcinga 1–20 mg/kg dozei vartojant kas 2 savaites, o priklausomybės nuo dozės nuokrypio vartojant nuo 5 mg/kg iki 20 mg/kg dozes kas savaitę 4 savaites ir vėliau kas 2 savaites nebuvo stebima. Tai nulemia didelė nelinijinio su prisijungimu prie taikinių susijusio klirenso įtaka bendrajam klirensui, kai dozės yra mažesnės nei 5 mg/kg, o tai tampa nereikšminga vartojant didesnes dozes. Pavartojus isatuksimabo 10 mg/kg dozę kas savaitę 4 savaites, po to kas 2 savaites, vidutinis laikas, per kurį pasiekama pusiausvyrinė apykaita, buvo 18 savaičių su 3,1 karto akumuliacija. Klinikinis tyrimas ICARIA-MM buvo atliekamas su recidyvuojančia ir (arba) refrakterine daugine mieloma sergančiais pacientais, kurie buvo gydomi isatuksimabu kartu su pomalidomidu ir deksametazonu, vidutinė (CV %) numatoma didžiausia koncentracija plazmoje C_{max} ir AUC nusistovėjęs pusiausvyrai atitinkamai buvo 351 $\mu\text{g/ml}$ (36,0 %) ir 72 600 $\mu\text{g/val./ml}$ (51,7 %). Nors keičiant isatuksimabo infuzijos tūrio skaičiavimo metodą pagal svorį į fiksuoto tūrio infuzijos metodą, pasikeitė t_{max} , tačiau šis pokytis turėjo tik ribotą poveikį farmakokinetikai, palyginus modeliuojamą C_{max} , nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai (283 $\mu\text{g/ml}$, lyginant su 284 $\mu\text{g/ml}$), ir C_{trough} 4-ąją savaitę (119 $\mu\text{g/ml}$, lyginant su 119 $\mu\text{g/ml}$) vidutinio svorio (76 kg) pacientui. Kitose pacientų svorio grupėse C_{max} ir C_{trough} smarkiai nesiskyrė.

Klinikinis tyrimas IKEMA buvo atliekamas su recidyvuojančia ir (arba) refrakterine daugine mieloma sergančiais pacientais, kurie buvo gydomi isatuksimabu kartu su karfilzomibu ir deksametazonu, vidutinė (CV %) numatoma didžiausia koncentracija plazmoje C_{max} ir AUC nusistovėjęs pusiausvyrai atitinkamai buvo 637 $\mu\text{g/ml}$ (30,9 %) ir 152 000 $\mu\text{g/val./ml}$ (37,8 %).

Isatuksimabo ir pomalidomido ar isatuksimabo ir karfilzomibo farmakokinetikai jų vartojimas kartu įtakos nedarė.

Pasiskirstymas

Apskaičiuotasis bendrasis isatuksimabo pasiskirstymo tūris yra 8,75 l.

Metabolizmas

Tikėtina, kad isatuksimabas, kaip didelis baltymas, turėtų būti metabolizuojamas vykstant neįsotintos proteolizės katabolizmo procesui.

Eliminacija

Isatuksimabas šalinamas dviem lygiagrečiais būdais; esant mažoms koncentracijomis vyrauja netiesinis su prisijungimu prie taikinių susijęs pobūdis, o esant didesnėms koncentracijoms vyrauja nespecifinis tiesinis pobūdis. Terapinių koncentracijų plazmoje ribose dominuoja tiesinis pobūdis ir jis laikui bėgant mažėja iki 50 %, kol nusistovi pusiausvyrinės koncentracijos vertė 9,55 ml/val. (0,229 l per parą). Tai siejama su galutiniu pusinės eliminacijos periodu, kuris sudaro 28 paras.

Ypatingos populiacijos

Amžius

476 pacientų, kurių amžius buvo nuo 36 iki 85 metų, populiacijos farmakokinetikos analizės duomenys parodė panašią isatuksimabo ekspoziciją jaunesniems nei 75 metų amžiaus pacientams (n = 406), palyginti su 75 metų amžiaus ir vyresniais pacientais (n = 70).

Lytis

Populiacijos farmakokinetikos analizės su 207 moterimis (43,5 %) ir 269 vyrais (56,5 %) duomenys klinikai reikšmingos lyties įtakos isatuksimabo farmakokinetikai neparodė.

Rasė

Populiacijos farmakokinetikos analizės su 377 baltųjų rasės (79 %), 25 azijiečių (5 %), 18 juodaodžių (4 %) ir 33 kitų rasių (7 %) pacientais duomenys klinikai reikšmingos rasės įtakos isatuksimabo farmakokinetikai neparodė.

Svoris

Dozavimas pagal kūno svorį paremtas populiacijos farmakokinetikos analize, naudojant 476 pacientų duomenis, rodo, kad isatuksimabo klirensas didėjo didėjant kūno svoriui.

Sutrikusi kepenų funkcija

Isatuksimabo tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta. Iš 476 pacientų, kurie buvo įtraukti į populiacijos farmakokinetikos analizę, 65 pacientams buvo nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis nuo > 1 iki 1,5 kartų buvo didesnis už viršutinę normos ribą [VNR] arba aspartatamino transferazės [AST] aktyvumas > VNR) ir 1 pacientui buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis nuo 1,5 iki 3 kartų viršijo VNR ir buvo bet koks AST aktyvumo rodmuo). Nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas klinikai reikšmingo poveikio isatuksimabo farmakokinetikai neturėjo. Vidutinio sunkumo (bendrojo bilirubino kiekis nuo 1,5 iki 3 kartų viršijo VNR ir buvo bet koks AST aktyvumo rodmuo) ir sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (bendrojo bilirubino kiekis > 3 kartus viršijo VNR ir buvo bet koks AST aktyvumo rodmuo) poveikis isatuksimabo farmakokinetikai nežinomas. Tačiau, kadangi isatuksimabas yra monokloninis antikūnas, jis neturėtų būti pašalinamas kepenų fermentų sąlygojamo metabolizmo būdu, todėl nemanoma, kad kepenų funkcijos pokyčiai gali turėti įtakos isatuksimabo eliminacijai (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Isatuksimabo tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta. Iš 476 pacientų, kurie buvo įtraukti į populiacijos farmakokinetikos analizę, 192 pacientams buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ($60 \text{ ml/min./1,73 m}^2 \leq \text{apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG]} < 90 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), 163 pacientams buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($30 \text{ ml/min./1,73 m}^2 \leq \text{aGFG} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) ir 12 pacientų buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{aGFG} < 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$). Analizės duomenys neparodė kliniškai reikšmingo nesunkaus, vidutinio sunkumo ar sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo poveikio isatuksimabo farmakokinetikai, palyginti su normalia inkstų funkcija.

Farmakokinetikos analizė, atlikta remiantis 22 pacientų, kuriems buvo nustatyta galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), įskaitant dializėmis gydomus pacientus ($aGFG < 15 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), duomenimis, neparodė jokio kliniškai reikšmingo GSIL poveikio isatuksimabo farmakokinetikai, lyginant su rodmenimis esant normaliai inkstų funkcijai arba lengvam ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui.

Vaikų populiacija

Isatuksimabo poveikis nebuvo įvertintas jaunesniems kaip 18 metų pacientams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo, nors ir pasirinktoms rūšims farmakologinis atsakas negalėjo būti sukeltas, todėl duomenų reikšmė žmonėms nežinoma. Genotoksiškumo, kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Histidino hidrochloridas monohidratas
Histidinas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas
3 metai

Praskiedus

Nustatyta, kad cheminiu ir fiziniu požiūriu ištirpinto SARCLISA infuzinis tirpalas išlieka stabilus 48 valandas, esant 2–8 °C temperatūrai ir po to dar 8 valandas (įskaitant infuzijos laiką) kambario temperatūroje (15–25 °C). Mikrobiologiniu požiūriu preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu iš karto nevertojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas tenka vartotojui, ir laikyti galima ne ilgiau kaip 24 valandas šaldytuve, 2–8 °C temperatūroje, nebent praskiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis. Laikant infuzijos maišelyje saugoti nuo šviesos nereikia.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šio vaistinio preparato laikymo sąlygas po praskiedimo žr. 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

5 ml koncentrato yra 100 mg isatuksimabo 6 ml I tipo bespalviame skaidraus stiklo flakone, uždarytame ETFE (etileno ir tetrafluoretileno kopolimero) padengtu bromobutilo kamščiu. Flakonai užsandarinti aliuminio gaubteliu su nulupamu pilku dangteliu. Pripildymo tūris pritaikytas ištraukti 5 ml tirpalo (t.y. 5,4 ml). Pakuotėje yra vienas arba trys flakonai.

25 ml koncentrato yra 500 mg isatuksimabo 30 ml I tipo bespalviame skaidriame stikliniame flakone, uždarytame ETFE (etileno ir tetrafluoretileno kopolimero) padengtu bromobutilo kamščiu. Flakonai užsandarinti aliuminio gaubteliu su nulupamu pilku dangteliu. Pripildymo tūris pritaikytas ištraukti 25 ml tirpalo (t. y. 26 ml). Pakuotėje yra vienas flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Pasiruošimas vartojimui į veną

Infuzinį tirpalą reikia ruošti aseptinėmis sąlygomis.

- SARCLISA koncentrato dozę reikia skaičiuoti pagal paciento svorį (nustatytą prieš kiekvieną ciklą, kad būtų atitinkamai pakoreguota vartojama dozė, žr. 4.2 skyrių). Pacientui reikalingai dozei gali būti reikalingas daugiau nei vienas flakonas.
- SARCLISA koncentratą prieš praskiedimą reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir ar nepasikeitusi spalva.
- Flakonų nepurtyti.
- Iš 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ar 5 % gliukozės tirpalo skiediklio maišelio reikia ištraukti tiek skiediklio, kiek reikia pridėti SARCLISA koncentrato.
- Iš SARCLISA flakono reikia ištraukti reikiamą SARCLISA koncentrato kiekį ir jį praskiesti 250 ml infuziniame maišelyje su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės tirpalu.
- Infuzinis maišelis turi būti pagamintas iš poliolefinų (PO), polietileno (PE), polipropileno (PP), polivinilchlorido (PVC) su di (2-etilheksil) ftalatu (DEHP) arba etileno vinilacetato (EVA).
- Švelniai vartydami maišelį, sumaišykite praskiestą tirpalą. Negalima kratyti.

Vartojimas

- Infuzinis tirpalas turi būti vartojamas intraveninės infuzijos būdu, naudojant intraveninės infuzijos rinkinį (PE, PVC su arba be DEHP, polibutadieno [PBD] arba poliuretano [PU]) su sistemoje esančiu 0,22 mikronų filtru (polietersulfono [PES], polisulfono arba nailono).
- Infuzinio tirpalo leidimo trukmė priklauso nuo infuzijos greičio (žr. 4.2 skyrių).
- Laikant įprastoje dirbtinės šviesos aplinkoje, paruošto vartoti infuzinio maišelio nuo šviesos saugoti nereikia.
- Negalima leisti SARCLISA tirpalo kartu su kitais vaistiniais preparatais, naudojant tą patį intraveninės infuzijos rinkinį.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. gegužės 30 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-iu) veikliosios (-iuju) medžiagos (-u) gamintojo (-u) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive Portsmouth, NH 03801
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojo (-u), atsakingo (-u) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš SARCLISA pateikiant į kiekvienos šalies narės rinką registruotojas privalo su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikacines priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Mokomoji programa skirta:

- išplėsti žinias apie sąveikos dėl kraujo tipo (antikūnų prieš mažus antigeno kiekius) (teigiamo netiesioginio Kumbo [Coombs] testo) riziką ir galimas nepageidaujamas kliniškes pasekmes pacientui;
- pateikti gaires, kaip valdyti šiuos reiškinius ir;
- sustiprinti sveikatos priežiūros specialistų (SPS) ir pacientų bendravimą bei laiku pasidalinti patikima informacija.

Registruotojas užtikrins, kad kiekvienoje šalyje narėje, kur SARCLISA platinamas, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie gali skirti ir (arba) išduoti SARCLISA, ir kraujo bankai ir (arba) transfuzijos centrai per specialistų organizacijas gautų toliau nurodytą mokomosios medžiagos rinkinį:

- Sveikatos priežiūros specialistams ir kraujo bankams skirta mokomoji medžiaga
- Paciento kortelė (SPS, skiriantiems ir [arba] išduodantiems SARCLISA)

1. SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS IR KRAUJO BANKAMS SKIRTA MOKOMOJI MEDŽIAGA

Sveikatos priežiūros specialistams (SPS) ir kraujo bankams skirta mokomoji medžiaga sudaryta iš toliau pateiktų elementų:

- Preparato charakteristikų santraukos
- Brošiūros SPS ir kraujo bankams
- Paciento kortelė

1.1 SPS ir kraujo bankams skirta brošiūra

SPS ir kraujo bankams skirtoje brošiūroje bus toliau pateikta svarbiausia informacija:

Svarbi saugumo informacija apie „Sąveiką dėl kraujo tipo (antikūnų prieš mažus antigeno kiekius) (teigiamas netiesioginio Kumbo [Coombs] testas)“:

- Isatuksimabas prisijungia prie raudonųjų kraujo ląstelių ir gali kliudyti aptikti antikūnus prieš mažus antigeno kiekius paciento kraujo serume.
- Paciento kraujo grupės pagal ABO sistemą ir rezus faktoriaus Rh(D) nustatymui įtakos neturi.

Detali informacija apie tai, kaip, atsižvelgiant į papildomas rizikos mažinimo priemones, imtis atitinkamų priemonių, siekiant sumažinti saugumo problemas:

- Prieš pradėdant gydymą isatuksimabu visiems pacientams turi būti nustatyta kraujo grupė ir atlikti tyrimai. Atsižvelgiant į vietinę praktiką, prieš isatuksimabo vartojimą gali būti apsvaistytas fenotipavimas.

- Kol kas informacijos apie tai, kiek laiko po paskutiniosios isatukimabo infuzijos trunka sąveika su netiesioginio Kumbso (*Coombs*) testo rodmenimis, nėra. Remiantis isatukimabo pusinės eliminacijos periodu, isatukimabas gali sukelti teigiamą netiesioginio Kumbso (*Coombs*) testo rezultatą ne trumpiau kaip 6 mėnesius po paskutiniosios isatukimabo infuzijos, todėl SPS pacientui turi patarti ne trumpiau kaip 6 mėnesius po gydymo pabaigos turėti su savimi paciento kortelę.
- Sąveikos mažinimo metodai apima eritrocitų paruošimą ditiotreitolio (DTT) reagentu, kuriuo isatukimabas išstumiamas iš jungties, arba kitais šalyje patvirtintais metodais. Kadangi Kell kraujo grupių sistema taip pat yra jautri DTT poveikiui, naudojant DTT paveiktus eritrocitus, Kell neigiami vienetai turėtų būti pateikti tik atmetus ar patikrinus dėl alogeninių antikūnų.
- Prireikus skubiai perpilti kraują, atsižvelgiant į vietinio kraujo banko patirtį, galima perpilti kryžmiškai netapačią pagal ABO ir pagal Rh tapačią eritrocitų masę.
- Planuojamo kraujo perpylimo atveju SPS turi perspėti kraujo perpylimo centrus apie sąveiką su netiesioginiais antiglobulino mėginiais.
- Nuoroda, kad būtina perskaityti PCS.
- Nuoroda, kad pacientui būtina duoti paciento kortelę ir patarti perskaityti pakuotės lapelį (PL).

1.2 Paciento kortelė

Paciento kortelėje tiek pacientams, tiek juos konsultuojantiems SPS, bus trumpai ir glaustai pateikta informacija apie sąveiką dėl kraujo tipo (antikūnų prieš mažus antigeno kiekius) (teigiamo netiesioginio Kumbso [*Coombs*] testo):

- Įspėjimas pacientą bet koku metu, įskaitant skubius atvejus, gydantiems SPS, kad pacientas vartoja SARCLISA (isatukimabą) ir kad yra nustatyta svarbi sąveikos rizika dėl kraujo tipo (antikūnų prieš mažus antigeno kiekius) (teigiamo netiesioginio Kumbso [*Coombs*] testo), kuri gali tęstis ne trumpiau kaip 6 mėnesius po paskutiniosios isatukimabo infuzijos.
- Aiškus nurodymas, kad pacientas šią kortelę turi turėti su savimi dar ne trumpiau kaip 6 mėnesius pabaigus gydymą.
- Vaistinių preparatų skiriančio gydytojo ir paciento kontaktiniai duomenys.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SARCLISA 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
isatuximabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone 5 ml koncentrato yra 100 mg isatuksimabo.
Kiekviename flakone 25 ml koncentrato yra 500 mg isatuksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, histidino hidrochloridas monohidratas, histidinas, polisorbatai 80, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas, 100 mg/5 ml
3 flakonai, 100 mg/5 ml
1 flakonas, 500 mg/25 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną
Tik vienkartiniam vartojimui
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negalima kratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1435/001

EU/1/20/1435/002

EU/1/20/1435/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

SARCLISA 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
isatuximabum
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg/5 ml
500 mg/25 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Sarclisa 20 mg/ ml koncentratas infuziniam tirpalui isatuksimabas (*isatuximabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Sarclisa ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sarclisa
3. Kaip Sarclisa vartojamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sarclisa
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Sarclisa ir kam jis vartojamas

Kas yra Sarclisa

Sarclisa yra vėžiui gydyti skirtas vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos isatuksimabo. Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai monokloniniais antikūnais.

Monokloniniai antikūnai, tokie kaip Sarclisa, yra baltymai, sukurti atpažinti ir prisijungti prie tam tikros medžiagos. Sarclisa atveju ši medžiaga vadinama CD38, ji aptinkama dauginės mielomos (kaulų čiulpų vėžio) ląstelėse. Prisijungdamas prie dauginės mielomos ląstelių šis vaistas padeda Jūsų organizmo natūraliai apsaugai (imuninei sistemai) jas aptikti ir sunaikinti.

Kam Sarclisa vartojamas

Sarclisa yra vartojamas dauginei mielomai gydyti pacientams, kurie anksčiau jau buvo gydyti nuo dauginės mielomos.

Jis vartojamas kartu su dviem kitais vaistų deriniais:

- pomalidomidu ir deksametazonu arba
- karfilzomibu ir deksametazonu.

Jeigu turite daugiau klausimų apie Sarclisa veikimo būdą arba gydymą Sarclisa, klauskite savo gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Sarclisa

Sarclisa vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija isatuksimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Sarclisa, ir atidžiai laikykitės visų nurodymų.

Su infuzija susijusios reakcijos

Nedelsiant pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Sarclisa infuzijos metu arba po infuzijos Jums pasireiškė su infuzija susijusių reakcijų požymių – su infuzijomis susijusių reakcijų požymių sąrašą žr. 4 skyriuje.

- Prieš pradėdant Sarclisa infuziją, Jums gali būti skirtas vaistas su infuzija susijusioms reakcijoms mažinti (žr. 3 skyrių).
- Su infuzija susijusios reakcijos gali pasireikšti Sarclisa infuzijos metu arba po jos ir gali būti sunkios. Šios reakcijos yra grįžtamos. Gydomo metu ligoninės personalas Jus atidžiai stebės.

Jeigu Jums pasireiškė su infuzijomis susijusių reakcijų, gydytojas arba slaugytojas gali Jums papildomai skirti vaistų simptomams gydyti ir komplikacijoms išvengti. Jie taip pat gali laikinai sustabdyti, sulėtinti arba visiškai nutraukti Sarclisa infuziją.

Karščiavimas ir mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius

Nedelsiant pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškė karščiavimas, nes tai gali būti infekcijos požymis. Sarclisa gali sumažinti baltųjų kraujo ląstelių, svarbių kovojant su infekcijomis, skaičių.

Gydytojas arba slaugytojas gydymo Sarclisa metu tikrins baltųjų kraujo ląstelių skaičių. Gydytojas gydymo Sarclisa metu gali skirti antibiotiką arba antivirusinį vaistą (pvz., nuo juostinės pūslelinės), kad padėtų išvengti infekcijos, arba vaistą, padedantį didinti baltųjų kraujo ląstelių skaičių.

Širdies sutrikimai

Jei Jums yra širdies sutrikimų arba kada nors vartojote vaistų dėl širdies sutrikimo, prieš pradėdant gydymą Sarclisa kartu su karfilzomibu ir deksametazonu pasakykite tai gydytojui arba slaugytojui. Jei pasireiškia sunkumas kvėpuoti, kosulys ar kojų tinimas, nedelsiant susisieki su gydytoju ar slaugytoju.

Naujo vėžio išsivystymo rizika

Gydymo Sarclisa kartu su pomalidomidu ir deksametazonu ar su karfilzomibu ir deksametazonu metu pacientams išsivystė naujas vėžys. Gydymo metu gydytojas ar slaugytojas stebės, ar Jums nesivysto naujas vėžys.

Naviko lizės sindromas

Gali pasireikšti greitas vėžio ląstelių irimas (naviko lizės sindromas). Galimi simptomai yra neritmiškas širdies plakimas, traukuliai (priepuoliai), minčių susipainiojimas, raumenų mėšlungis arba sumažėjęs išskiriamas šlapimo kiekis. Jeigu pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kraujo perpylimas

Jeigu Jums reikia perpilti kraują, pirmiausia reikės atlikti kraujo tyrimą kraujo grupei nustatyti.

Kraujo tyrimą atliekančiam asmeniui pasakykite, kad esate gydomas Sarclisa. To reikia todėl, kad šis vaistas gali paveikti kraujo tyrimų rezultatus dar mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės Sarclisa dozės pavartojimo.

Vaikams ir paaugliams

Sarclisa nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes šis vaistas nėra ištirtas su šios amžiaus grupės pacientais.

Kiti vaistai ir Sarclisa

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant nereceptinius vaistus arba augalinius preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Prieš vartojant Sarclisa pasakykite gydytojui ar slaugytojui, jei kada nors vartojote vaistų širdies sutrikimams gydyti.

Dauginei mielomai gydyti Sarclisa vartojamas kartu su dviem kitais vaistais:

- pomalidomidu ir deksametazonu arba
- karfilzomibu ir deksametazonu.

Informacija apie šiuos kitus vaistus, vartojamus su Sarclisa, pateikiama jų pakuotės lapeliuose.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Prieš pradėdama vartoti Sarclisa, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Sarclisa nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, dėl Sarclisa vartojimo pasitarkite su gydytoju.

Informacijos apie nėštumą ir kitus kartu su Sarclisa vartojamus vaistus žiūrėkite šių vaistų pakuotės lapeliuose.

Žindymas

Prieš pradėdama vartoti Sarclisa, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

- Tai svarbu, kadangi Sarclisa gali patekti į motinos pieną. Nežinoma, kokį poveikį šis vaistas gali turėti Jūsų kūdikiui.
- Jūs ir Jūsų gydytojas nuspręsite, ar žindymo nauda yra didesnė už riziką Jūsų kūdikiui.

Kontracepcija

Sarclisa vartojančios ir galinčios pastoti moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Pasikalbėkite su gydytoju apie kontracepcijos metodus, kuriuos turite naudoti gydymo metu. Kontraceptines priemones reikia vartoti gydymo metu ir 5 mėnesius po paskutiniosios Sarclisa dozės.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Sarclisa neturėtų veikti Jūsų gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus. Tačiau Sarclisa vartojamas su kitais vaistais, kurie gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Prašome perskaityti kitų kartu su Sarclisa vartojamų vaistų pakuotės lapelius.

3. Kaip Sarclisa vartojamas

Kiek Sarclisa bus skiriama

Sarclisa bus skiriamas atsižvelgiant į Jūsų svorį. Rekomenduojama dozė yra 10 mg Sarclisa kilogramui kūno svorio.

Kaip Sarclisa vartojamas

Jūsų gydytojas arba slaugytojas sulašins Sarclisa į veną (intraveninės infuzijos būdu).

Kaip dažnai Sarclisa skiriamas

Sarclisa gydymo ciklas trunka 28 dienas (4 savaites). Jis skiriamas kartu su kitais dviem vaistais, arba pomalidomidu ir deksametazonu, arba karfilzomibu ir deksametazonu.

- 1-asis ciklas: Sarclisa skiriamas kartą per savaitę 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją ir 22-ąją dienomis.
- 2-asis ciklas ir vėlesni: Sarclisa skiriamas kas 2 savaites – 1-ąją ir 15-ąją dieną.

Gydytojas tęs gydymą Sarclisa tiek ilgai, kiek Jums šis gydymas bus naudingas ir kiek Jums bus priimtinas šalutinis poveikis.

Vaistai, skiriami prieš Sarclisa vartojimą

Prieš Sarclisa infuziją Jums bus skiriami toliau išvardyti vaistai, kurie padės sumažinti su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo galimybę:

- vaistai, skirti sumažinti alergines reakcijas (antihistamininiai);
- vaistai, skirti sumažinti uždegimą (kortikosteroidai);
- vaistai, skirti sumažinti skausmą ir karščiavimą.

Praleidus Sarclisa dozę

Labai svarbu, kad atvyktumėte kaskart paskirtu metu, taip užtikrinant, jog tinkamu laiku gausite gydymą ir jis tinkamai veiks. Jeigu praleidote vizitą, nedelsiant skambinkite gydytojui arba slaugytojui, kad paskirtų kitą vizito datą.

Jūsų gydytojas ar slaugytojas nuspręs, kiek laiko reikia tęsti gydymą.

Ką daryti, jei Jums skyrė per daug Sarclisa

Sarclisa Jums leis gydytojas arba slaugytojas. Jeigu Jums netyčia suleido per daug vaisto (perdozavote), gydytojas Jus gydys ir stebės, ar nepasireiškia šalutiniai poveikiai.

Nustojus vartoti Sarclisa

Nenutraukite gydymo Sarclisa, nebent aptarėte tai su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydytojas su Jumis aptars Sarclisa šalutinius poveikius ir paaiškins galimą Sarclisa gydymo riziką ir naudą.

Gydymo metu Jūsų būklę atidžiai stebės ligoninės personalas, kuriam turite nedelsiant pranešti, jeigu pastebėsite bet kokį toliau išvardytą poveikį.

Su infuzija susijusios reakcijos – labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau nei 1 iš 10 asmenų):

Nedelsiant pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu jaučiatės negerai Sarclisa infuzijos metu ar po infuzijos.

Sunkūs su infuzija susijusių reakcijų požymiai:

- padidėjęs kraujo spaudimas (hipertenzija),
- dusulys,

- sunki alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija, pasireiškianti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų), kai sunku kvėpuoti, patinsta veidas, burna, gerklė, lūpos ar liežuvis.

Dažniausi su infuzija susijusių reakcijų požymiai:

- dusulys,
- kosulys,
- šaltkrėtis,
- pykinimas.

Infuzijos metu Jums gali pasireikšti ir kitų šalutinių poveikių. Jūsų gydytojas ar slaugytojas gali nuspręsti laikinai sustabdyti, sulėtinti ar visiškai sustabdyti Sarclisa infuziją. Jie taip pat gali Jums skirti papildomų vaistų simptomams gydyti ir komplikacijoms išvengti.

Nedelsiant pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jei Sarclisa infuzijos metu ar po infuzijos jaučiatės negerai.

Kitas šalutinis poveikis

Nedelsiant pasakykite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui, jeigu Jums pasireiškė bet koks toliau išvardytas šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- mažesnis raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija),
- mažesnis kai kurių baltųjų kraujo ląstelių, svarbių kovojant su infekcijomis, skaičius (neutrofilų arba limfocitų),
- mažesnis trombocitų skaičius (trombocitopenija) – jeigu Jums pasireiškė neįprastos kraujosruvos ar kraujavimas, pasakykite gydytojui arba slaugytojui,
- plaučių infekcija (pneumonija),
- kvėpavimo takų (pvz., nosies, sinusų ar gerklės) infekcija,
- viduriavimas,
- bronchitas,
- dusulys,
- pykinimas,
- karščiavimas su stipriai sumažėjusiu kai kurių baltųjų kraujo ląstelių skaičiumi (febrilinė neutropenija) (išsamesnę informaciją žr. 2 skyriuje),
- vėmimas,
- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija),
- kosulys,
- nuovargis.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- širdies sutrikimai, kurie gali pasireikšti kaip sunkumas kvėpuoti, kosulys ar kojų tinimas, kai Sarclisa vartojamas su karfilzomibu ir deksametazonu,
- sumažėjęs apetitas,
- svorio sumažėjimas,
- nereguliarus širdies plakimas (prieširdžių virpėjimas),
- juostinė pūslelinė.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuri iš aukščiau išvardytų būklių arba nesate tikri, nedelsiant pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoju.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Sarclisa

Sarclisa laikomas ligoninėje arba klinikoje.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Sarclisa sudėtis

- Sarclisa veiklioji medžiaga yra isatuksimabas.
- Viename ml koncentrato yra 20 mg isatuksimabo.
- Kiekviename flakone yra arba 100 mg isatuksimabo 5 ml koncentrato, arba 500 mg isatuksimabo 25 ml koncentrato.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, histidino hidrochloridas monohidratas, histidinas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

Sarclisa išvaizda ir kiekis pakuotėje

Sarclisa yra koncentratas infuziniam tirpalui. Jis yra bespalvis arba gelsvas skystis, iš esmės be matomų dalelių. Sarclisa tiekiamas kartono dėžutėmis, kuriose yra 1 arba 3 stikliniai flakonai.

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

SARCLISA flakonai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui. Infuzinis tirpalas turi būti ruošiamas, laikantis aseptinių sąlygų ir jį suleisti turi sveikatos priežiūros specialistas, ir tik tokioje aplinkoje, kur yra gavavimo įranga.

SARCLISA paruošimas ir vartojimas

- Apskaičiuokite reikiamą SARCLISA koncentrato dozę (mg) ir nustatykite flakonų, kurių reikia 10 mg/kg dozei, apskaičiuotai remiantis paciento svoriu, skaičių. Gali reikėti daugiau nei vieno flakono.
- Prieš skiesdami apžiūrėkite SARCLISA koncentratą, kad įsitikintumėte, jog jame nėra jokių dalelių ir jo spalva nepakitusi.
- Iš 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ar 5 % gliukozės tirpalo skiediklio maišelio ištraukite tiek skiediklio, kiek reikia pridėti SARCLISA koncentrato.
- Iš SARCLISA flakono ištraukti reikiamą SARCLISA koncentrato kiekį ir jį praskieskite 250 ml infuziniame maišelyje su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės tirpalu. Infuzinis maišelis gali būti pagamintas iš poliolefinų (PO), polietileno (PE), polipropileno (PP), polivinilchlorido (PVC) su di (2-etilheksil) ftalatu (DEHP) arba etileno vinilacetato (EVA).
- Švelniai vartydami maišelį, sumaišykite praskiestą tirpalą. Negalima kratyti.
- Infuzinis tirpalas turi būti vartojamas intraveninės infuzijos būdu, naudojant intraveninės infuzijos rinkinį (PE, PVC su arba be DEHP, polibutadieno [PBD] arba poliuretano [PU]) su sistemoje esančiu 0,22 mikronų filtru (polietersulfono [PES], polisulfono arba nailono).
- Infuzinio tirpalo leidimo trukmė priklauso nuo infuzijos greičio (žr. ES PCS 4.2 skyrių).
- Paruoštas SARCLISA infuzinis tirpalas turi būti suvartojamas nedelsiant. Jei nesuvartojamas nedelsiant, už tinkamumo laiko ir sąlygų laikymąsi prieš vartojimą atsakingas vartotojas. Infuzinis tirpalas paprastai turi būti suvartojamas ne ilgiau kaip per 24 val., kai laikomas 2 ° – 8 °C temperatūroje, nebent skiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

- Laikant įprastoje dirbtinės šviesos aplinkoje, paruošto vartoti infuzinio maišelio nuo šviesos saugoti nereikia.
- Negalima leisti SARCLISA tirpalo kartu su kitais vaistais, naudojant tą patį infuzijos į veną rinkinį.
- Visą nesuvartotą tirpalą išmesti. Visos medžiagos naudotos skiedimui ir vartojimui turi būti išmetamos laikantis standartinių procedūrų.