

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

SARCLISA 20mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Millilitru wiehed ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 20 mg ta' isatuximab.

Kull kunjett fih 100 mg ta' isatuximab f'5 mL ta' konċentrat (100 mg/5mL).

Kull kunjett fih 500 mg ta' isatuximab f'25 mL ta' konċentrat (500 mg/25mL).

Isatuximab huwa antikorp monoklonali (mAb, *monoclonal antibody*) immunoglobulina G1 (IgG1) magħmul minn linja ta' ċelluli mammiferi (Ovarju tal-Hamster Ċiniż, CHO, *Chinese Hamster Ovary*).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni minn bla kulur sa kemxejn safra, essenzjalment hielsa minn frak li jidher.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

SARCLISA huwa indikat:

- flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone, għat-ttrattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li rkadiet jew li ma rrispondietx għat-ttrattament li rċiew mill-inqas żewġ terapiji preċedenti inkluż lenalidomide u inibitor ta' proteasome u wrew progressjoni tal-marda meta kienu fuq l-aħħar terapija.
- flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone, għat-ttrattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li preċedentement rċew mill-inqas terapija waħda (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

SARCLISA għandu jingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa, f'ambjent fejn ikun hemm disponibbli faċilitajiet ta' risuxxittazzjoni.

Premedikazzjoni

Qabel l-infużjoni ta' SARCLISA għandha tintuża premedikazzjoni bil-prodotti mediċinali li ġejjin biex jitnaqqas ir-riskju u s-severità ta' reazzjonijiet tal-infużjoni:

- Dexamethasone 40 mg mill-ħalq jew mill-vini (jew 20 mg mill-ħalq jew mill-vini għal pazjenti b'età ≥ 75 sena): meta mogħti flimkien ma' isatuximab u pomalidomide, Dexamethasone 20 mg (minn ġol-vini fil-ġranet tal-infużjonijiet b'isatuximab u/jew carfilzomib, u b'mod orali fil-ġranet l-oħra): meta mogħti flimkien ma' isatuximab u carfilzomib.

- Acetaminophen 650 mg sa 1000 mg mill-ħalq (jew ekwivalenti).
- Diphenhydramine 25 mg sa 50 mg mill-vini jew mill-ħalq (jew ekwivalenti [eż., cetirizine, promethazine, dexchlorpheniramine]). Ir-rotta mill-vini hija ppreferuta għal mill-inqas l-ewwel 4 infużjonijiet.

Id-doża ta' dexamethasone (mill-ħalq jew mill-vini) rrakkomandata taqbel mad-doża totali li għandha tingħata darba biss qabel l-infużjoni, bħala parti mill-premedikazzjoni u dik li fuqha huwa mibni t-trattament, qabel jingħataw isatuximab u pomalidomide u qabel jingħataw isatuximab u carfilzomib.

Is-sustanzi ta' premedikazzjoni rrakkomandati għandhom jingħataw 15-60 minuta qabel il-bidu tal-infużjoni b'SARCLISA. Pazjenti li ma jkollhomx reazzjoni għall-infużjoni fl-ewwel 4 darbiet ta' għoti ta' SARCLISA jistgħu jkollhom il-ħtieġa ta' premedikazzjoni tagħhom ikkunsidrata mill-ġdid.

Immaniġġjar ta' newtopenija

Għandu jitqies l-użu ta' fatturi li jstimulaw il-kolonja (eż. G-CSF) biex jitnaqqas ir-risku ta' newtopenija. F'każ ta' newtopenija ta' grad 4, l-għoti ta' SARCLISA għandu jiġi pospost sakemm l-għadd tan-newtrofilijiet jittjieb għal mill-inqas $1.0 \times 10^9/L$ (ara sezzjoni 4.4).

Prevenzjoni ta' infezzjoni

Waqt it-trattament jista' jiġi kkunsidrat il-profilassi antibatterjali u antivirali (bħal profilassi għall-herpes zoster) (ara sezzjoni 4.4).

Požoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' SARCLISA hija 10 mg/kg piż tal-ġisem mogħtija bħala infużjoni fil-vini flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (Isa-Pd) jew flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone (Isa-Kd), skont l-iskeda fit-Tabella 1:

Tabella 1 – L-iskeda tal-għoti tad-doża ta' SARCLISA flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone jew flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone

| Ċikli | L-Iskeda tad-doża |
|----------------|----------------------------------|
| Ċiklu 1 | Jiem 1, 8, 15 u 22 (kull ġimgħa) |
| Ċiklu 2 u wara | Jiem 1, 15 (kull ġimagħtejn) |

Kull ċiklu ta' trattament jikkonsisti f'perjodu ta' 28 jum. It-trattament jiġi ripetut sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Għal prodotti mediċinali oħra li jingħataw ma' SARCLISA, ara sezzjoni 5.1 u s-sommarju tal-karatteristiċi attwali tal-prodott rispettiv.

L-iskeda tal-għoti għandha tiġi segwita b'attenzjoni. Jekk tinqabeż doża ppjanata ta' SARCLISA, agħti d-doża kemm jista' jkun malajr u aġġusta l-iskeda ta' trattament skont dan, filwaqt li żżomm l-intervall tat-trattament.

Aġġustamenti fid-doża

Ma huwa rrakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża ta' SARCLISA.

Aġġustamenti fl-għoti għandhom isiru jekk il-pazjenti jkollhom reazzjonijiet għall-infużjoni (ara "Metodu ta' kif għandu jingħata" taħt).

Għal prodotti mediċinali oħra li jingħataw ma' SARCLISA, għandu jitqies is-sommarju tal-karatteristiċi attwali tal-prodott rispettiv.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Abbaži ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustment fid-doża ta' pazjenti anzjani.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Abbaži ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni u *data* klinika, ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment minn hafif sa sever tal-kliewi inkluż mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Abbaži ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied. *Data* f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied hija limitata (ara sezzjoni 5.2), iżda ma hemm l-ebda evidenza li tissuggerixxi li huwa mehtieg aġġustament fid-doża f'dawn il-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' SARCLISA fi tfal ta' taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

SARCLISA qiegħed għal użu minn ġol-vini. Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Rati tal-infuzjoni

Wara d-dilwizzjoni, l-infuzjoni ta' SARCLISA għandha tingħata minn ġol-vini bir-rata tal-infuzjoni pprezentata fit-Tabella 2 taħt (ara sezzjoni 5.1). Żieda inkrementali tar-rata tal-infuzjoni għandha titqies biss fin-nuqqas ta' reazzjonijiet tal-infuzjoni (ara sezzjoni 4.8).

Tabella 2 – Rati tal-infuzjoni għall-ghoti ta' SARCLISA

| | Volum ta' dilwizzjoni | Rata tal-bidu | M'hemmx reazzjoni għall-infuzjoni | Rata ta' inkrement | Rata massima |
|---------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------------------|--|----------------|
| L-ewwel infuzjoni | 250 mL | 25 mL/ siegħa | Għal 60 minuta | 25 mL/siegħa kull 30 minuta | 150 mL/ siegħa |
| It-tieni infuzjoni | 250 mL | 50 mL/ siegħa | Għal 30 minuta | 50 mL/ siegħa għal 30 minuta imbagħad žid b'100 mL/ siegħa | 200 mL/ siegħa |
| Infuzjonijiet sussegwenti | 250 mL | 200 mL/ siegħa | — | — | 200 mL/ siegħa |

Aġġustamenti fl-ghoti għandhom isiru jekk il-pazjenti jkollhom reazzjonijiet għall-infuzjoni (ara sezzjoni 4.4)

- F'pazjenti li jkollhom bżonn ta' intervent (Grad 2, reazzjonijiet moderati għall-infuzjoni), għandha titqies interruzzjoni temporanja tal-infuzjoni u jistgħu jingħataw prodotti mediċinali addizzjonali għas-sintomi. Wara titjib fis-sintomi sa grad ≤ 1 (hafif), l-infuzjoni ta' SARCLISA tista' titkompla b'nofs ir-rata tal-infuzjoni tal-bidu b'monitoraġġ mill-qrib u trattament ta' sostenn, skont kif ikun mehtieg. Jekk is-sintomi ma jergawx isehħu wara 30 minuta, ir-rata tal-infuzjoni tista' tiżdied sar-rata tal-bidu, imbagħad tiżdied b'mod inkrementali, kif muri f'Tabella 2.
- Jekk is-sintomi ma jgħaddux malajr jew ma jgħaddux għal Grad ≤ 1 wara l-interruzzjoni tal-infuzjoni ta' SARCLISA, jippersistu jew imorru għall-aġġar minkejja prodotti mediċinali xierqa, jew ikunu jehtiegu rikoverar l-isptar jew ikunu ta' periklu għall-ħajja, it-trattament b'SARCLISA għandu jitwaqqaf b'mod permanenti u għandha tingħata terapija addizzjonali ta' sostenn, skont kif ikun xieraq.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Reazzjonijiet għall-infużjoni, l-aktar ħfief jew moderati, kienu osservati fi 38.2% tal-pazjenti ttrattati b'SARCLISA f'ICARIA-MM, u f'45.8% tal-pazjenti ttrattati b'Isa-Kd f'IKEMA (ara sezzjoni 4.8). F'ICARIA-MM, ir-reazzjonijiet kollha għall-infużjoni bdew waqt l-ewwel infużjoni b'SARCLISA, u għaddew fl-istess jum f'98% tal-infużjonijiet. L-aktar sintomi komuni ta' reazzjoni għall-infużjoni kienu jinkludu qtugħ ta' nifs, sogħla, tkexkix ta' bard, u dardir. L-aktar sinjali u sintomi komuni severi kienu jinkludu ipertensjoni, qtugħ ta' nifs u bronkospazmu. F'IKEMA, ir-reazzjonijiet għall-infużjoni seħħew fil-ġurnata tal-infużjoni f'99.2% tal-episodji f'pazjenti ttrattati b'Isa-Kd, 94.4% ta' dawk li kellom IR (*infusion reaction*) kellhom din waqt l-ewwel ċiklu ta' trattament. Ir-reazzjonijiet għall-infużjoni kollha għaddew. L-aktar sintomi komuni ta' reazzjoni għall-infużjoni kienu jinkludu sogħla, qtugħ ta' nifs, kongestjoni tal-immieher, rimettar u nawseja. L-aktar sinjali u sintomi komuni severi kienu jinkludu l-ipertensjoni u qtugħ ta' nifs (ara sezzjoni 4.8). Madankollu, reazzjonijiet għall-infużjoni serji inkluzi reazzjonijiet anafilattiċi severi ġew ukoll osservati wara l-ġhoti ta' SARCLISA.

Biex tnaqqas ir-riskju u l-qawwa tar-reazzjonijiet għall-infużjoni, il-pazjenti għandhom jiġu premedikati qabel l-infużjoni b'SARCLISA b'acetaminophen, diphenhydramine jew ekwivalenti; dexamethasone għandu jintuża kemm bħala premedikazzjoni kif ukoll bħala trattament kontra l-majeloma (ara sezzjoni 4.2). Is-sinjali vitali għandhom jiġu mmonitorjati b'mod frekwenti matul l-infużjoni kollha ta' SARCLISA. Meta jkun meħtieġ, interrompi l-infużjoni ta' SARCLISA u pprovidi miżuri xierqa mediċi u ta' sostenn (ara sezzjoni 4.2). F'każ li s-sintomi ma jmorrux għall-aħjar sa grad ≤ 1 wara l-interruzzjoni tal-infużjoni ta' SARCLISA, jippersistu jew imorru għall-aġħar minkejja prodotti mediċinali xierqa, jkunu jeħtieġu rikoverar l-isptar jew ikunu ta' periklu għall-ħajja, waqqaf it-trattament b'SARCLISA b'mod permanenti u ibda immanigġjar xieraq.

Newtropsenja

F'pazjenti ttrattati b'Isa-Pd, newtropsenja seħħet bħala riżultat mhux normali minn test ta' laboratorju f'96.1% tal-pazjenti u bħala reazzjoni avversa⁽¹⁾ f'46.7% tal-pazjenti, b'newtropsenja ta' Grad 3-4 irrapportata bħala riżultat mhux normali minn test ta' laboratorju f'84.9% tal-pazjenti u bħala reazzjoni avversa f'45.4% tal-pazjenti. Ġew osservati komplikazzjonijiet newtropseniċi f'30.3% tal-pazjenti, li kienu jinkludu 11.8% ta' newtropsenja bid-deni u 25.0% ta' infezzjonijiet newtropseniċi. F'pazjenti ttrattati b'Isa-Kd, newtropsenja seħħet bħala riżultat mhux normali minn test ta' laboratorju f'54.8% tal-pazjenti u bħala reazzjoni avversa⁽¹⁾ f'4.5% tal-pazjenti, b'newtropsenja ta' Grad 3-4 irrapportata bħala riżultat mhux normali minn test ta' laboratorju f'19.2% tal-pazjenti (b'17.5% ta' grad 3 u b'1.7% ta' grad 4) u bħala reazzjoni avversa f'4.0% tal-pazjenti. Ġew osservati komplikazzjonijiet newtropseniċi f'2.8% tal-pazjenti, li kienu jinkludu 1.1% ta' newtropsenja bid-deni u 1.7% ta' infezzjonijiet newtropseniċi (ara sezzjoni 4.8).

L-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demem għandu jiġi mmonitorjat minn żmien għal żmien matul it-trattament. Pazjenti b'newtropsenja għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' infezzjoni. Ma huwa rrakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża ta' SARCLISA. Jista' jkun meħtieġ dewmien bejn id-doži ta' SARCLISA, u għandu jitqies l-użu ta' fatturi li jstimulaw kolonja (eż. G-CSF) biex jitnaqqas ir-riskju ta' newtropsenja (ara sezzjoni 4.2).

(1) Valuri ematoloġiċi mill-laboratorju ġew imniżżla biss bħala reazzjonijiet avversi jekk wasslu għat-twaqqif tat-trattament, u/jew modifikazzjoni fid-doża u/jew issodisfaw xi kriterju serju.

Infezzjoni

Inċidenza oġhla ta' infezzjonijiet inklużi infezzjonijiet ta' grad ≥ 3 , il-biċċa l-kbira pulmonite, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs u bronkite, seħħew b'SARCLISA (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jirċievu SARCLISA għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' infezzjoni u għandha tinbeda terapija standard xierqa.

Waqt it-trattament jista' jiġi kkunsidrat il-profilassi antibatterjali u antivirali (bħal profilassi għall-herpes zoster) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

It-Tieni Tumuri Malinni Primarji

Fl-istudju ICARIA-MM, it-tieni tumuri malinni primarji (SPMs, *second primary malignancies*) ġew irrappurtati fi żmien medjan ta' segwitu ta' 52.44 xhur f'10 pazjenti (6.6 %) ttrattati b'Isa-Pd u f'3 pazjenti (2 %) ttrattati b'Pd. L-SPM kienu kanċer tal-ġilda f'6 pazjenti ttrattati b'Isa-Pd u f'3 pazjenti ttrattati b'Pd, tumuri solidi apparti kanċer tal-ġilda fi 3 pazjenti ttrattati b'Isa-Pd (pazjent wiehed kellu wkoll kanċer tal-ġilda) u tumur malinn ematoloġiku (sindromu majelodisplastiku) f'pazjent 1 ittrattat b'Isa-Pd (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti komplew it-trattament wara t-tneħħija b'operazzjoni tat-tumur malinn ġdid, ħlief għal żewġ pazjenti ttrattati b'Isa-Pd. Pazjent wiehed żviluppa melanoma metastatika u l-ieħor żviluppa sindromu majelodisplastiku. Il-benefiċċju ingenerali ta' Isa-Pd jibqa' favorevoli (ara sezzjoni 5.1). Fl-istudju li għadu għaddej ta' IKEMA, fi żmien medjan ta' segwitu ta' 20.73 xhur, SPMs ġew irrappurtati f'13-il pazjent (7.3%) ittrattati b'Isa-Kd u f'6 pazjenti (4.9%) ttrattati b'Kd. L-SPMs kienu kanċers tal-ġilda f'9 pazjenti (5.1%) ttrattati b'Isa-Kd u f'3 pazjenti (2.5%) ttrattati b'Kd, u kienu tumuri solidi apparti kanċer tal-ġilda f'5 pazjenti (2.8%) ttrattati b'Isa-Kd u f'4 pazjenti (3.3%) ttrattati b'Kd. Pazjent wiehed (0.6%) fil-grupp ta' Isa-Kd u pazjent wiehed (0.8%) fil-grupp ta' Kd kellhom kemm kanċer tal-ġilda u kemm tumuri solidi apparti kanċer tal-ġilda (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'kanċer tal-ġilda komplew it-trattament wara t-tneħħija b'operazzjoni tal-kanċer tal-ġilda. Tumuri solidi apparti kanċer tal-ġilda ġew iddijanjustikati 3 xhur wara li nbeda t-trattament f'3 pazjenti (1.7%) ttrattati b'Isa-Kd u f'żewġ pazjenti (1.6%) ttrattati b'Kd. L-inċidenza totali ta' SPMs fil-pazjenti kollha esposti għal SARCLISA hija 4.1 %. It-tobba għandhom jimmonitorjaw b'attenzjoni l-pazjenti qabel u matul it-trattament skont il-linji gwida IMWG għall-okkorrenza ta' SPM u għandhom jibdeu it-trattament kif indikat.

Sindromu ta' tkissir tat-tumur

Każijiet ta' sindromu ta' tkissir tat-tumur (TLS *tumour lysis syndrome*) ġew irrappurtati f'pazjenti li rċewew isatuximab. Il-pazjenti għandhom jiġu mħarsa mill-vicin u meħuda prekawzjonijiet xierqa.

Interferenza ma' ittestjar seroloġiku (test indirett tal-antiglobulina)

Isatuximab jintrabat ma' CD38 fuq iċ-ċelluli ħomor tad-demem (RBCs, *red blood cells*) u jista' jwassal għal riżultat pożittiv falz għat-test indirett tal-antiglobulina (test indirett ta' Coombs). Din l-interferenza mat-test indirett ta' Coombs tista' tippersisti għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar infużjoni ta' SARCLISA. Biex jiġu evitati problemi possibbli bi trasfużjoni tal-RBC, il-pazjenti li jkunu qed jiġu ttrattati b'SARCLISA għandu jsir ilhom it-test tat-tip ta' demm u l-iscreening tad-demem qabel l-ewwel infużjoni. Jista' jitqies it-tbassir tal-fenotip qabel il-bidu tat-trattament b'SARCLISA skont il-prattika lokali. Jekk it-trattament b'SARCLISA jkun beda diġà, il-bank tad-demem għandu jiġi infurmat. Il-pazjenti għandhom jiġu immonitorjati għar-riskju teoretiku ta' emoliżi. Jekk tkun meħtieġa trasfużjoni f'emergenza, jistgħu jingħataw RBCs kompatibbli ma' ABO/Rh li ma jkunux ġew imqabbla b'mod inkroċjat skont il-prattika lokali tal-bank tad-demem (ara sezzjoni 4.5).

Interferenza mad-determinazzjoni ta' rispons sħiħ

Isatuximab huwa antikorp monoklonali IgG kappa li jista' jiġi mkejjele kemm bl-assaġġ elettroforesi tal-proteina tas-serum (SPE, serum protein electrophoresis) kif ukoll permezz ta' immunofixation (IFE) użati għall-monitoraġġ kliniku tal-proteina M endoġena (ara sezzjoni 4.5). Din l-interferenza tista' timpatta l-preċiżjoni tad-determinazzjoni tar-rispons sħiħ f'xi pazjenti bil-proteina tal-majeloma IgG kappa. Tnejn u għoxrin pazjent fil-grupp ta' Isa-Pd li ssodisfaw il-kriteri ta' Rispons Parzjali Tajjeb Hafna (VGPR, Very Good Partial Response) b'pożittività residwali biss ta' immunofixation ġew ittestjati għal interferenza. Kampjuni tas-serum minn dawn il-pazjenti kienu ttestjati permezz ta' spettrometrija tal-massa biex jiġi separat is-sinjal ta' isatuximab mis-sinjal tal-proteina M tal-

majeloma. Fil-grupp ta' Isa-Kd, mis-27 pazjent identifikati bil-possibbiltà ta' interferenza u ttestjati permezz ta' spettrometrija tal-massa fil-livell ta' sensitività tat-test ta' immunofixation (25 mg/dL), 15-il pazjent li ma kellhomx Rispons Komplet (non-CR *-non-Complete Response*) skont il-Kumitat Indipendenti dwar ir-Rispons (IRC-*Independent Reponse Committee*) ma wrew ebda residwi identifikabbli ta' proteina M tal-majeloma. Fost dawn il-15-il pazjent, 11-il pazjent kellhom ċelluli plasma <5% fil-mudullun tal-ghadam. Dan jindika li 11-il pazjent ieħor mill-179 pazjent Isa-Kd (6.1%) jista' jkollhom CR bħala l-aħjar rispons li jwassal għal possibbiltà ta' rata ta' CR ta' 45.8% (ara sezzjoni 4.5).

Anzjani

Data fil-popolazzjoni anzjana b'età ≥ 85 sena hija limitata (ara sezzjoni 4.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Isatuximab m'għandu l-ebda impatt fuq il-farmakokinetika ta' pomalidomide jew carfilzomib u vice versa.

Interferenza ma' ittestjar seroloġiku

Minhabba li l-proteina CD38 hija espressa fuq is-superfiċje taċ-ċelluli tad-demem ħomor, isatuximab, antikorp kontra CD38, jista' jinterferixxi ma' testijiet seroloġiċi tal-bank tad-demem bil-possibbiltà ta' reazzjonijiet pożittivi foloz għat-testijiet indiretti ta' antiglobulina (testijiet indiretti ta' Coombs), fit-testijiet ta' kejl (screening) ta' antikorp, fil-pannelli ta' identifikazzjoni tal-antikorp, u fit-tqabbil inkroċjat ta' globulina antiumana (AHG, antihuman globulin) f'pazjenti ttrattati b'isatuximab (ara sezzjoni 4.4). Il-metodi li jnaqqsu l-interferenza jinkludu t-ttrattament b'dithiothreitol (DTT) tal-RBCs li jirreagixxu biex tinterrampi l-irbit ta' isatuximab jew metodi oħra validati b'mod lokali. Mainhabba li s-sistema tal-grupp tad-demem Kell hija wkoll sensitiva għat-ttrattament b'DTT, unitajiet negattivi għal Kell għandhom jiġu fornuti wara li wiehed jeskludi jew jidentifika alloantikorpi bl-użu ta' RBCs trattati b'DTT.

Interferenza ma' Testijiet ta' Elettroforesi tal-Proteini tas-Serum u Immunofixation

Isatuximab jista' jitkejjel fuq tal-assaġġi ta' elettroforesi tal-proteini tas-serum (SPE, electrophoresis serum protein) u immunofixation (IFE) użati għall-monitoraġġ ta' immunoglobulini ta' mard monoklonali (proteina M), u jistgħu jinterferixxu mal-klassifikazzjoni ta' rispons preċiż abbażi tal-kriterji tal-Grupp Internazzjonali ta' Hidma dwar il-Majeloma (IMWG, International Myeloma Working Group) (ara sezzjoni 4.4). F'pazjenti b'rispons parzjali tajjeb ħafna u persistenti, fejn hu ssuspettat interferenza b'isatuximab, wiehed għandu jikkunsidra juża assaġġ ivvalidat IFE speċifiku għal isatuximab biex jiddistingwi isatuximab minn kwalunkwe M-proteina endoġena li jkun fadal fis-serum tal-pazjent u b'hekk tiġi ffaċilitata d-determinazzjoni ta' rispons sħiħ.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal ittrattati b'isatuximab għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-ttrattament u għal 5 xhur wara l-waqfien tat-ttrattament.

Tqala

M'hemm l-ebda data disponibbli dwar l-użu ta' isatuximab f'nisa tqal. Ma sarux studji dwar tossiċità fl-annimali b'isatuximab. Antikorpi monoklonali immunoglobulini G1 huma magħrufa li jgħaddu mill-plaċenta wara l-ewwel trimestru tat-tqala. L-użu ta' isatuximab f'nisa tqal mhuwiex irrakkomandat.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk isatuximab jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. IgGs tal-bniedem huma magħrufa li jiġu eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem matul l-ewwel ftit jiem wara t-twelid, li jonqsu għal koncentrazzjonijiet baxxi malajr wara; madankollu, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija li qed titredda' matul dan il-perjodu qasir eżatt wara t-twelid. Għal dan il-perjodu speċifiku, għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-ttrattament b'isatuximab, wara li

jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara. Wara, isatuximab jista' jintuża matul it-treddigh jekk ikun meħtieġ b'mod kliniku.

Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda *data* fil-bnedmin jew fl-annimali biex jigu determinati l-effetti possibbli ta' isatuximab fuq il-fertilità fl-irgħiel u n-nisa (ara sezzjoni 5.3).

Għal prodotti mediċinali oħra li jingħataw ma' isatuximab, irreferi għas-sommarju tal-karatterisitiċi attwali tal-prodott rispettiv.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

SARCLISA m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

F'ICARIA-MM, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ($\geq 20\%$) huma newtropsenja (46.7%), reazzjonijiet tal-infużjoni (38.2%), pulmonite (30.9%), infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs (28.3%), dijarea (25.7%) u bronkite (23.7%). Reazzjonijiet avversi serji seħħew f'61.8% tal-pazjenti li rċevew Isa-Pd. L-aktar reazzjonijiet avversi serji frekwenti huma pulmonite (25.7%) u newtropsenja bid-deni (6.6%). Twaqqif permanenti tat-trattament minhabba reazzjonijiet avversi kien irrapportat f'7.2% tal-pazjenti ttrattati b'Isa-Pd. Reazzjonijiet avversi b'eżitu fatali waqt it-trattament kienu rrapportati f'7.9% tal-pazjenti ttrattati b'Isa-Pd (dawk li seħħew f'iktar minn 1% of tal-pazjenti kienu pulmonite li seħħet f'1.3% tal-pazjenti u infezzjonijiet oħra li seħħew f'2.0% tal-pazjenti).

F'IKEMA, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ($\geq 20\%$) huma reazzjonijiet għall-infużjoni (45.8%), ipertensjoni (36.7%), dijarea (36.2%), infezzjoni fin-naha ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (36.2%), pulmonite (28.8%), gheja (28.2%), qtugħ ta' nifs (27.7%), insomnija (23.7%), bronkite (22.6%), u ugiġh tad-dahar (22.0%). Reazzjonijiet avversi serji seħħew f'59.3% tal-pazjenti li rċevew Isa-Kd. L-aktar reazzjoni avversa serja frekwenti hija pulmonite (21.5%). Twaqqif permanenti tat-trattament minhabba reazzjonijiet avversi kien irrapportat f'8.5% tal-pazjenti ttrattati b'Isa-Kd. Reazzjonijiet avversi b'eżitu fatali waqt it-trattament kienu rrapportati f'3.4% tal-pazjenti ttrattati b'Isa-Kd (dawk li seħħew f'iktar minn 1% of tal-pazjenti kienu pulmonite u insuffiċjenza kardijaka li t-tnejn seħħew f'1.1% tal-pazjenti).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti bl-użu tal-Kriterji NCI ta' Tossicità Komuni, it-termini COSTART u MedDRA. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); "frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli)". F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzla l-ewwel.

Ir-reazzjonijiet avversi kienu rrapportati mill-152 pazjent li rċevew Isa-Pd b'tul medjan t'espożizzjoni ta' 41 ġimgha fl-istudju ICARIA-MM (ara sezzjoni 5.1).

Tabella 3^a – Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti b'majeloma multipla ttrattati b'isatuximab flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (studju ICARIA-MM)^b

| Klassi tas-Sistemi u tal-Organi Terminu Ippreferut | Reazzjoni avversa | Frekwenza | Inċidenza(%) (N=152) | |
|--|-------------------|-----------|-------------------------|---------------|
| | | | Kwalunwe Grad | Grad ≥ 3 |
| | | | | |

| | | | | |
|--|---|--------------|-----------|-----------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Pulmonite ^{c d} | Komuni hafna | 47 (30.9) | 40 (26.3) |
| | Infezzjoni n-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs* | Komuni hafna | 43 (28.3) | 5 (3.3) |
| | Bronkite* | Komuni hafna | 36 (23.7) | 5 (3.3) |
| | Herpes zoster | Komuni | 7 (4.6) | 1 (0.7) |
| Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)^e | Kanċer tal-ġilda | Komuni | 6 (3.9) | 4 (2.6) |
| | Tumur solidu (mhux kanċer tal-ġilda) | Komuni | 3 (2.0) | 2 (1.3) |
| | Tumur malinnematoloġiku | Mhux komuni | 1 (0.7) | 1 (0.7) |
| Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika | Newtropsenja ^f | Komuni hafna | 71 (46.7) | 70 (46.1) |
| | Newtropsenja bid-deni | Komuni hafna | 18 (11.8) | 18 (11.8) |
| Disturbi fis-sistema immuni | Reazzjoni anafilattika ^g | Mhux komuni | 5 (0.3%) | 5 (0.3%) |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Tnaqqis fl-aptit* | Komuni | 15(9.9) | 2 (1.3) |
| Disturbi fil-qalb | Fibrillazzjoni tal-atriju | Komuni | 7 (4.6) | 3 (2.0) |
| Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali | Qtuġh ta' nifs* | Komuni hafna | 23 (15.1) | 6 (3.9) |
| Disturbi gastrointestinali | Dijarea* | Komuni hafna | 39 (25.7) | 3 (2.0) |
| | Nawsja* | Komuni hafna | 23 (15.1) | 0 |
| | Rimettar* | Komuni hafna | 18 (11.8) | 2 (1.3) |
| Investigazzjonijiet | Tnaqqis fil-piż* | Komuni | 10 (6.6) | 0 |
| Korriment, avvalenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura | Reazzjoni tal-infużjoni ^d | Komuni hafna | 58 (38.2) | 4 (2.6) |

^a TEAEs biss huma rrapportati f'Tabella 3. Il-valuri laboratorji ta' ematoloġija huma rrapportati f'Tabella 5

^b Data ta' 11-Ott-2018 ta' meta twaqqfet tingabar id-*data*. Żmien medjan ta' segwitu=11.60 xhur.

^c It-terminu pulmonite huwa grupp tat-termini li ġejjin: pulmonite mhux tipika, aspergillozi bronkopulmonari, pulmonite, pulmonite minħabba haemophilus, pulmonite tal-influwenza, pulmonite pneumokokkali, pulmonite streptokokkali, pulmonite virali, pulmonite batterika, infezzjoni b'haemophilus, infezzjoni fil-pulmun, pulmonite fungali u pulmonite minħabba pneumocystis jirovecii.

^d Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula"

^e Data ta' 14-Mar-2022 ta' meta twaqqfet tingabar id-*data*. Żmien medjan ta' segwitu=52.44 xhur. Abbażi tat-tieni tumuri malinni primarji rrapportati waqt il-perjodu ta' trattament tal-istudju u waqt il-perjodu ta' wara t-trattament.

^f Il-valuri laboratorji ta' ematoloġija ġew imniżżla biss bhala TEAEs jekk kienu l-kawża ta' twaqqif tat-trattament u/jew ta' aġġustament fid-doża u/jew issodisfaw xi kriterju serju.

^g Abbażi ta' provi kliniċi dwar majeloma multipla.

* L-ebda ta' grad 4

Ir-reazzjonijiet avversi kienu rrapportati mill-177 pazjent li rċevew Isa-Kd b'tul medjan t'espozizzjoni ta' 80.0 ġimgha fl-istudju IKEMA (ara sezzjoni 5.1).

Tabella 4^a – Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti b'majeloma multipla ttrattati b'isatuximab flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone (studju IKEMA)

| Klassi tas-Sistema tal-Organi Terminu Ppreferut | Reazzjoni avversa | Frekwenza | Inċidenza (%) (N=177) | |
|---|---|--------------|--------------------------|----------|
| | | | Kwalunkwe grad | Grad ≥3 |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Pulmonite ^{b c} | Komuni ħafna | 28.8% | 20.9 % |
| | Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju* | Komuni ħafna | 36.2% | 3.4% |
| | Bronkite* | Komuni ħafna | 22.6% | 2.3% |
| | Herpes zoster | Komuni | 2.3% | 0.6% |
| Disturbi vaskulari | Ipertensjoni* | Komuni ħafna | 36.7% | 20.3% |
| Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi) | Kanċers tal-ġilda* | Komuni | 5.1% | 0.6% |
| | Tumuri solidi apparti l-kanċers tal-ġilda | Komuni | 3.4 % | 1.7% |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika | Newtropenija ^d | Komuni | 4.5% | 4.0% |
| Disturbi fis-sistema immuni | Reazzjoni anafilattika ^e | Mhux komuni | 5 (0.3%) | 5 (0.3%) |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Qtuġh ta' nifs* | Komuni ħafna | 27.7% | 5.1% |
| | Sogħla* | Komuni ħafna | 19.8% | 0% |
| Disturbi gastrointestinali | Dijarea* | Komuni ħafna | 36.2% | 2.8% |
| | Rimettar* | Komuni ħafna | 15.3% | 1.1% |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Għeja* | Komuni ħafna | 28.2% | 3.4% |
| Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura | Reazzjoni għall-infużjoni ^{c*} | Komuni ħafna | 45.8% | 0.6% |

^a TEAEs biss huma rrapportati f'Tabella 4. Il-valuri laboratorji ta' ematoloġija huma rrapportati f'Tabella 6

^b It-terminu pulmonite huwa grupp tat-termini li ġejjin: pulmonite mhux tipika, pulmonite pneumocystis jirovecii, pulmonite, pulmonite tal-influenza, pulmonite legionella, pulmonite streptokokkali, pulmonite virali u pulmonite b'sepsis.

^c Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula"

^d Il-valuri laboratorji ta' ematoloġija ġew imniżżla biss bħala TEAEs jekk kienu l-kawża ta' twaqqif tat-ttrattament u/jew ta' aġġustament fid-doża u/jew issodisfaw xi kriterju serju.

^e Abbażi ta' provi kliniċi dwar majeloma multipla.

* L-ebda ta' grad 4 jew 5

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżulaReazzjonijiet tal-infużjoni

F'ICARIA-MM, reazzjonijiet għall-infużjoni kienu rrapportati fi 58 pazjent (38.2%) trattati b'SARCLISA. Il-pazjenti kollha li kellhom reazzjonijiet għall-infużjoni, kellhom ir-reazzjonijiet matul l-1^{el} infużjoni ta' SARCLISA, bi 3 pazjenti (2.0%) li kellhom reazzjonijiet għall-infużjoni anke fit-2ⁿⁱ infużjoni, u 2 pazjenti (1.3%) fir-4^a infużjoni tagħhom. Reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Grad 1 kienu rrapportati fi 3.9%, Grad 2 f'31.6%, Grad 3 f'1.3%, u Grad 4 f'1.3% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet kollha għall-infużjoni kienu riversibbli u għaddew fl-istess jum fi 98% tal-infużjonijiet. Sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Grad 3 jew 4 kienu jinkludu qtugħ ta' nifs, pressjoni għolja u bronkospażmu.

L-inċidenza ta' interruzzjonijiet fl-infużjoni minhabba reazzjonijiet għall-infużjoni kienet 28.9%. Il-medjan ta' żmien għall-interruzzjoni tal-infużjoni kien 55 minuta.

It-twaqqif tat-trattament minhabba reazzjoni għall-infużjoni ġie irrappurtat fi 2.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Pd.

F'IKEMA, reazzjonijiet għall-infużjoni kienu rrapportati f'81 pazjent (45.8%) ittrattati b'Isa-Kd. Reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Grad 1 kienu rrapportati fi 13.6%, Grad 2 f'31.6%, Grad 3 f'0.6%, tal-pazjenti ttrattati b'Isa-Kd. Ir-reazzjonijiet kollha għall-infużjoni kienu riversibbli u għaddew fl-istess jum fi 73.8% tal-episodji f'pazjenti Isa-Kd u f'aktar minn jumejn f'2.5% tal-episodji f'pazjenti Isa-Kd. Sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet għall-infużjoni ta' Grad 3 kienu jinkludu qtugħ ta' nifs u ipertensjoni. L-inċidenza ta' pazjenti b'interruzzjonijiet fl-infużjoni ta' isatuximab minhabba reazzjonijiet għall-infużjoni kienet 29.9%. Iż-żmien medjan għall-interruzzjoni tal-infużjoni ta' isatuximab kien ta' 63 minuta. Isatuximab twaqqaf f'0.6% tal-pazjenti minhabba reazzjonijiet għall-infużjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Infezzjonijiet

F'ICARIA-MM, l-inċidenza ta' infezzjonijiet ta' Grad 3 jew aktar kienet 42.8%. Pulmonite kienet l-aktar infezzjoni severa rrapportata bi Grad 3 irrappurtat f'21.7% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Pd meta mqabbel ma' 16.1% fil-grupp ta' Pd, u Grad 4 fi 3.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Pd meta mqabbel ma' 2.7% fil-grupp ta' Pd. Waqfien mit-trattament minhabba infezzjoni ġie rrapportat fi 2.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Pd meta mqabbel ma' 5.4% fil-grupp ta' Pd. Infezzjonijiet fatali ġew irrappurtati fi 3.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Pd u 4.0% fil-grupp ta' Pd. F'IKEMA, l-inċidenza ta' infezzjonijiet ta' Grad 3 jew aktar kienet 38.4%. Pulmonite kienet l-aktar infezzjoni severa rrapportata bi Grad 3 irrappurtat f'15.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd meta mqabbel ma' 10.7% fil-grupp ta' Kd, u Grad 4 fi 3.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd meta mqabbel ma' 2.5% fil-grupp ta' Kd. Waqfien mit-trattament minhabba infezzjoni ġie rrapportat fi 2.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd meta mqabbel ma' 4.9% fil-grupp ta' Kd. Infezzjonijiet fatali ġew irrappurtati fi 2.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd u 0.8% fil-grupp ta' Kd. (ara sezzjoni 4.4).

F'provi kliniċi ta' majeloma multipla refrattarja u li tirkadi, herpes zoster ġiet irrapportata f'2.0% tal-pazjenti. F'ICARIA-MM, l-inċidenza ta' herpes zoster kienet ta' 4.6% fil-grupp Isa-Pd ipparagunata ma' 0.7% fil-grupp Pd, u f'IKEMA, l-inċidenza kienet ta' 2.3% fil-grupp Isa-Kd ipparagunata ma' 1.6% fil-grupp Kd.

Insuffiċjenza kardijaka

F'IKEMA, insuffiċjenza kardijaka (li tinkludi insuffiċjenza kardijaka, insuffiċjenza kardijaka kongestiva, insuffiċjenza kardijaka akuta, insuffiċjenza kardijaka kronika, insuffiċjenza tal-ventriklju tax-xellug u edima pulmonarja) ġiet irrapportata f'7.3% tal-pazjenti fil-grupp Isa-Kd (4.0% ta' Grad ≥ 3) u f'6.6% tal-pazjenti fil-grupp Kd (4.1% ta' Grad ≥ 3). Insuffiċjenza kardijaka serja ġiet osservata f'4.0% tal-pazjenti fil-grupp Isa-Kd u f'3.3% tal-pazjenti fil-grupp Kd. Insuffiċjenza kardijaka b'ezitu fatali matul it-trattament ġiet irrapportata f'1.1% tal-pazjenti fil-grupp Isa-Kd u ma ġietx irrapportata fil-grupp ta' Kd (ara l-informazzjoni kurrenti għal min se jagħmel riċetta għal carfilzomib).

Valuri ematoloġiċi tal-laboratorju

Tabella 5 – Anormalitajiet ematoloġiċi tal-laboratorju f'pazjenti li jkunu qed jirċievu isatuximab flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone–versus pomalidomide u dexamethasone (ICARIA-MM)

| Parametru tal-laboratorju | SARCLISA + Pomalidomide + Dexamethasone n(%) (N=152) | | | Pomalidomide + Dexamethasone n(%) (N=147) | | |
|---------------------------|--|-----------|-----------|---|-----------|-----------|
| | Il-grad i kollha | Grad 3 | Grad 4 | Il-grad i kollha | Grad 3 | Grad 4 |
| Anemija | 151 (99.3) | 48 (31.6) | 0 | 145 (98.6) | 41 (27.9) | 0 |
| Newtopenija | 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) |
| Tromboċitopenija | 127 (83.6) | 22 (14.5) | 25 (16.4) | 118 (80.3) | 14 (9.5) | 22 (15.0) |

Id-denominatur użat għall-kalkolu tal-perċentwal huwa n-numru ta' pazjenti b'mill-anqas evalwazzjoni waħda tat-test tal-laboratorju matul il-perjodu kkunsidrat ta' osservazzjoni.

Tabella 6 – Anormalitajiet ematoloġiċi tal-laboratorju f'pazjenti li jkunu qed jirċievu isatuximab flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone–versus carfilzomib u dexamethasone (IKEMA)

| Parametru tal-laboratorju | SARCLISA + Carfilzomib + Dexamethasone (N=177) | | | Carfilzomib + Dexamethasone (N=122) | | |
|---------------------------|---|--------|--------|--|--------|--------|
| | Il-grad i kollha | Grad 3 | Grad 4 | Il-grad i kollha | Grad 3 | Grad 4 |
| Anemija | 99.4% | 22.0% | 0% | 99.2% | 19.7% | 0% |
| Newtopenija | 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% |
| Tromboċitopenija | 94.4% | 18.6% | 11.3% | 87.7% | 15.6% | 8.2% |

Id-denominatur użat għall-kalkolu tal-perċentwal huwa n-numru ta' pazjenti b'mill-anqas evalwazzjoni waħda tat-test tal-laboratorju matul il-perjodu kkunsidrat ta' osservazzjoni.

Immunogeniċità

Fid-9 studji kliniċi f'majeloma multipla (MM) b'terapiji ta' isatuximab bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' sustanzi oħra inkluż f'ICARIA-MM u IKEMA (N=1018), l-inċidenza ta' ADAs li feġġew minhabba t-trattament kienet 1.9%. Ma gie osservat l-ebda effett tal-ADAs fuq il-farmakokinetika, is-sigurtà jew l-effikaċja ta' isatuximab.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Ma kien hemm l-ebda esperjenza ta' doża eċċessiva ta' isatuximab fl-istudji kliniċi. Fil-provi kliniċi ingħataw doži ta' isatuximab sa 20 mg/kg minn ġol-vini.

Immaniġġjar

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku magħruf għal doża eċċessiva b'isatuximab. F'każ ta' doża eċċessiva, immonitorja l-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi u hu l-miżuri xierqa kollha immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, kodiċi ATC: L01FC02

Mekkanizmu ta' azzjoni

Isatuximab huwa antikorp monoklonali derivat minn IgG1 li jintrabat ma' epitop ekstraċċellulari speċifiku tar-riċettur CD38. CD38 huwa glikoproteina minn naħa għall-oħra tal-membrana li hija espressa ħafna fuq iċ-ċelluli ta' majeloma multipla.

In vitro, isatuximab jaħdem permezz ta' mekkanizmi dipendenti fuq Fc tal-IgG inkluż: tossiċità taċ-ċellula medjata miċ-ċellula dipendenti mill-antikorp (ADCC, antibody dependent cell mediated cytotoxicity), fagoċitozi taċ-ċellula dipendenti mill-antikorp (ADCP, antibody dependent cellular phagocytosis), u tossiċità fiċ-ċellula dipendenti mill-komplement (CDC, complement dependent cytotoxicity). Barra minn hekk, isatuximab jista' wkoll jikkawża mewt taċ-ċellula tat-tumur bl-induzzjoni ta' apoptozi permezz ta' mekkanizmu indipendenti minn Fc.

In vitro, isatuximab jimblokka l-attività enzimatika ta' CD38 li tikkatalizza s-sintesi u l-idrolisi ta' ADP-ribose ċikliku (cADPR, cyclic ADP-ribose), sustanza li timmobilizza l-kalċju. Isatuximab jinibixxi l-produzzjoni ta' cADPR minn nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) ekstraċċellulari f'ħafna ċelluli tal-majeloma multipla.

In vitro, isatuximab jista' jattiva ċ-ċelluli NK fin-nuqqas ta' ċelluli tat-tumur fil-mira pożittivi għal CD38.

In vivo, ġie osservat nuqqas fl-għadd assolut tan-newtrofili tat-total ta' ċelluli NK CD16⁺ u CD56⁺, ċelluli B CD19⁺, ċelluli T CD4⁺ u T_{REG} (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁻) fid-demm periferali ta' pazjenti ttrattati b'monoterapija ta' isatuximab. F'pazjenti b'majeloma multipla, monoterapija b'SARCLISA ikkaġunat espansjoni klonali tar-repertwarju tar-riċettur taċ-ċellula T li jindika rispons immuni addattiv.

Il-kombinazzjoni ta' isatuximab u pomalidomide *in vitro* ittejjeb il-lisi taċ-ċelluli ta' majeloma multipla li jesprimu CD38 permezz ta' ċelluli effector (ADCC), u permezz ta' qtil dirett taċ-ċellula tat-tumur meta mqabbla ma' dik ta' isatuximab waħdu. Esperimenti *in vivo* fl-annimali bl-użu ta' mudell ta' majeloma multipla f'tessut tal-bniedem trapjanatat fuq il-ġrieden wera li l-kombinazzjoni ta' isatuximab u pomalidomide twassal għal attività mtejjba kontra t-tumur meta mqabbla mal-attività ta' isatuximab jew pomalidomide waħedhom.

Effikaċja klinika u sigurtà

ICARIA-MM (EFC14335)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' SARCLISA flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone ġew evalwati f'ICARIA-MM (EFC14335), studju ta' fażi III, b'ħafna ċentri, multinazzjonali, b'żewġ gruppi, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi li ntaġħzlu b'mod arbitrarju kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet u/jew li kienet refrattarja. Il-pazjenti kienu rċiew mill-inqas żewġ terapiji preċedenti inkluż lenalidomide u inibitur ta' proteasome bi progressjoni tal-marda fis-60 jum jew qabel minn wara t-tmien tat-terapija preċedenti. Pazjenti b'marda refrattarja primarja ġew esklużi.

Total ta' 307 pazjenti ġew magħżula b'mod arbitrarju fi proporzjon ta' 1:1 biex jiew jirċievu SARCLISA flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (Isa-Pd, 154 pazjent) jew pomalidomide u dexamethasone (Pd, 153 pazjent). It-trattament inġhata fiż-żewġ gruppi f'ċikli ta' 28 jum sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. SARCLISA 10 mg/kg inġhata bħala infużjoni I.V. darba fil-ġimgħa fl-ewwel ċiklu imbagħad kull ġimgħa wara dan. Pomalidomide 4 mg ittiehed mill-ħalq darba kuljum minn jum 1 sa jum 21 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Dexamethasone (mill-ħalq/mill-vini) ta' 40 mg (20 mg għall pazjenti b'età ≥ 75 sena) inġhata fil-jiem 1, 8, 15 u 22 ta' kull ċiklu ta' 28 jum.

B'mod ġenerali, il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu jixxiebhu bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament, b'xi żbilanċi żgħar. Il-medjan tal-età tal-pazjent kien 67 sena (firxa minn 36-86), 19.9% tal-pazjenti kellhom ≥ 75 sena. Il-PS ta' ECOG kien 0 f'35.7% tal-pazjenti fil-grupp ta' isatuximab u 45.1% fil-grupp tal-kumparatur, 1 f'53.9% fil-grupp ta' isatuximab u 44.4% fil-grupp tal-kumparatur, u 2 f'10.4% fil-grupp ta' isatuximab u 10.5% fil-grupp tal-kumparatur, 10.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' isatuximab versus 10.5% fil-grupp tal-kumparatur daħlu fl-istudju bi storja ta' COPD jew aźma, u 38.6% versus 33.3% tal-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina < 60 mL/min/1.73 m²) ġew inklużi fil-grupp ta' isatuximab versus il-grupp tal-kumparatur, rispettivament. L-istadju skont is-Sistema Internazzjonali tal-Allokazzjoni tal-Istadji (ISS, International Staging System) meta ddaħħlu fl-istudju kien I f'37.5% (41.6% fil-grupp ta' isatuximab u 33.3% fil-grupp tal-kumparatur), II f'35.5% (34.4% fil-grupp ta' isatuximab u 36.6% fil-grupp tal-kumparatur) u III f'25.1% (22.1% fil-grupp ta' isatuximab u 28.1% fil-grupp tal-kumparatur) tal-pazjenti. B'mod ġenerali, 19.5% tal-pazjenti (15.6% fil-grupp ta' isatuximab u 23.5% fil-grupp tal-kumparatur) kellhom anormalitajiet ta' riskju kbir fil-kromosomi meta ddaħħlu fl-istudju; del(17p), t(4;14) u t(14;16) kienu preżenti fi 12.1% (9.1% fil-grupp ta' isatuximab u 15.0% fil-grupp tal-kumparatur), 8.5% (7.8% fil-grupp ta' isatuximab u 9.2% fil-grupp tal-kumparatur) u 1.6% (0.6% fil-grupp ta' isatuximab u 2.6% fil-grupp tal-kumparatur) tal-pazjenti, rispettivament.

Il-medjan tan-numru ta' linji ta' terapiji preċedenti kien 3 (firxa minn 2-11). Il-pazjenit kollha kienu rċiew inibitur ta' proteasome qabel, il-pazjenti kollha kienu rċiew lenalidomide qabel, u 56.4% tal-pazjenti kienu rċiew trapjant taċ-ċelluli stem qabel. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (92.5%) kienu refrattarji għal lenalidomide, 75.9% għal inibitur tal-proteasome, u 72.6% kemm għal inibitur immunomodulatorju kif ukoll għal inibitur tal-proteasome, u 59% tal-pazjenti kienu refrattarji għal lenalidomide fl-aħħar linja ta' terapija.

Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' trattament kien 41.0 ġimgħa għall-grupp Isa-Pd meta mqabbel ma' 24.0 ġimgħa għall-grupp Pd.

Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, Progression free survival) kienet il-punt finali ta' effikaċja primarja ta' ICARIA-MM. It-titjib f'PFS irrappreżenta tnaqqis ta' 40.4% fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt ta' pazjenti ttrattati b'Isa-Pd.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati f'tabella 7 u l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS u OS huma pprovduki fil-Figuri 1 u 2:

Tabella 7 - L-effikaċja ta' SARCLISA flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone versus pomalidomide u dexamethasone fit-trattament ta' majeloma multipla (analizi tal-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)

| Skop finali | SARCLISA + pomalidomide + dexamethasone N =154 | Pomalidomide + dexamethasone N = 153 |
|--|---|---|
| Sopravivenza Mingħajr Progressjoni^{a b} | | |
| Medjan (xhur) [CI ta' 95%] | 11.53 [8.936-13.897] | 6.47 [4.468-8.279] |
| Proporzjon ta' periklu ^c [CI ta' 95%] | 0.596 [0.436-0.814] | |
| Valur p (test log-rank stratifikat) ^c | 0.0010 | |
| Rata Ġenerali ta' Rispons^d Dawk li rrispondew (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [CI ta' 95%] ^e | 93 (60.4) [0.5220-0.6817] | 54 (35.3) [0.2775-0.4342] |
| Proporzjon ta' probabilità vs kumparatur [CI eżatt ta' 95%] | 2.795 [1.715-4.562] | |
| Valur p (Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) ^c | <0.0001 | |
| Rispons Shih Preċiż (sCR, Stringent Complete Response) + Rispons Shih (CR, Complete Response) n(%) | 7 (4.5) | 3 (2.0) |
| Rispons Parzjali Tajjeb Ħafna (VGPR, Very Good Partial Response) n(%) | 42 (27.3) | 10 (6.5) |
| Rispons Parzjali (PR, Partial Response) n(%) | 44 (28.6) | 41 (26.8) |
| VGPR jew aħjar n(%) [95% CI] ^e | 49 (31.8) [0.2455-0.3980] | 13 (8.5) [0.0460-0.1409] |
| Proporzjon ta' probabilità vs kumparatur [95% exact CI] | 5.026 [2.514-10.586] | |
| Valur p (Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) ^c | <0.0001 | |
| Tul ta' Żmien tar-Rispons^{f *} Medjan f'xhur [95% CI] ^g | 13.27 [10.612-NR] | 11.07 [8.542-NR] |

^a Ir-rizultati ta' PFS ġew stmati minn Kumitat Indipendenti ta' Rispons abbażi ta' *data* ċentrali tal-laboratorju għall-proteina M u revizzjoni ta' immaġini radjoloġika ċentrali bl-użu tal-kriterji tal-Grupp Internazzjonali ta' Fiddma dwar il-Majeloma (IMWG, International Myeloma Working Group).

^b Pazjenti mingħajr mard progressiv jew mewt qabel waqfet l-analizi jew id-data ta' meta nbeda aktar trattament kontra l-majeloma ġew iċċensurati fid-data tal-aħħar stima valida tal-marda li ma kinitx qed turi progressjoni tal-marda li tkun saret qabel il-bidu ta' aktar trattament kontra l-majeloma (jekk ingħata) jew id-data ta' meta waqfet l-analizi, skont liema waħda minnhom giet l-ewwel.

^c Stratifikat bl-età (<75 sena versus ≥75 sena) u n-numru ta' linji ta' terapija preċedenti (2 jew 3 versus >3) skont l-IRT

^d sCR, CR, VGPR u PR ġew evalwati mill-IRC bl-użu tal-kriterji ta' rispons IMWG.

^e Stmati bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson.

^f It-tul ta' żmien tar-rispons ġie determinat għall-pazjenti li kisbu rispons ta' ≥PR (93 pazjent fil-grupp ta' isatuximab u 54 pazjent fil-grupp tal-kumparatur). Stimi Kaplan-Meier tat-tul ta' żmien tar-rispons.

^g CI għall-istimi Kaplan-Meier huma kkalkulati bit-trasformazzjoni log-log tal-funzjoni ta' sopravivenza u metodi ta' Brookmeyer u Crowley.

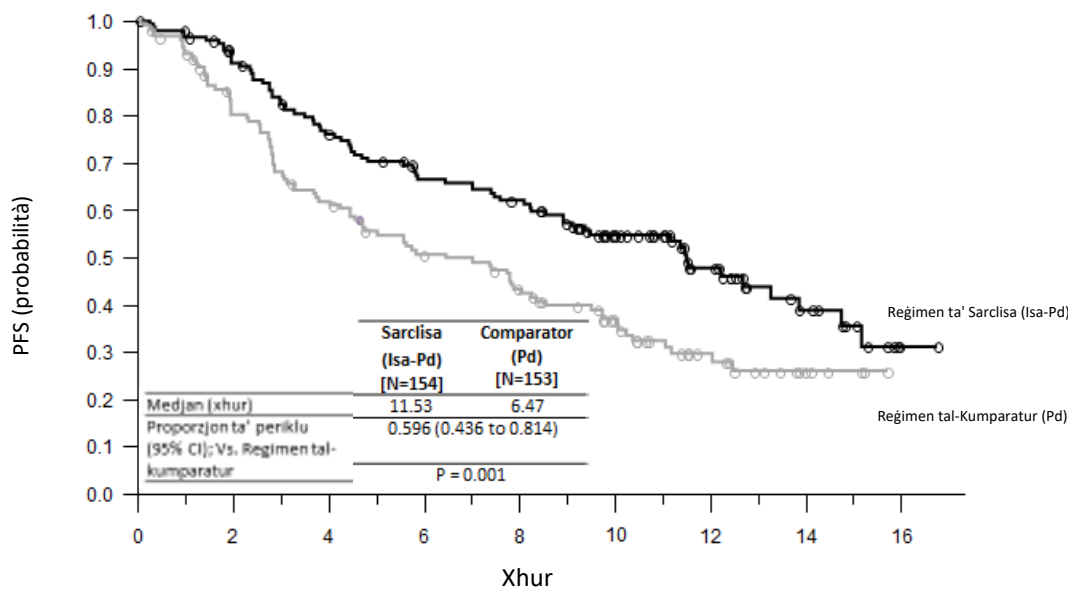
*Data meta waqfet tingabar id-data 11-Ott-2018. Żmien medjan ta' segwitu =11.60 xhur. HR<1 jiffavorixxi l-grupp ta' Isa-Pd.

NR (*not reached*): ma ntlahaqx

F'pazjenti b'ċitogenetika ta' riskju għoli (stima ċentrali tal-laboratorju), il-medjan ta' PFS kien 7.49 (95% CI: 2.628 sa NC) fil-grupp ta' Isa-Pd u 3.745 (95% CI: 2.793 sa 7.885) fil-grupp ta' Pd (HR=0.655; 95% CI: 0.334 sa 1.283). Titjib fil-PFS fil-grupp ta' Isa-Pd ġie osservat ukoll f'pazjenti ≥75 sena (HR=0.479; 95% CI: 0.242 sa 0.946), b'ISS ta' stadju III meta ddaħħlu fl-istudju (HR=0.635; 95% CI: 0.363 sa 1.110), bi tneħħija tal-kreatinina fil-linja bażi < 60 ml/min/1.73 m² (HR=0.502; 95% CI: 0.297 sa 0.847), b'> 3 linji preċedenti ta' terapija (HR=0.590; 95% CI: 0.356 sa 0.977), f'pazjenti refrattarji għal terapija preċedenti b'lenalidomide (HR=0.593; 95% CI: 0.431 sa 0.816) jew inibitur ta' proteasome (HR=0.578; 95% CI: 0.405 sa 0.824) u f'dawk refrattarji għal lenalidomide fl-aħħar linja ta' terapija qabel iddaħħlu fl-istudju (HR= 0.601; 95%CI: 0.436 sa 0.828). M'hemmx data biżżejjed biex tikkonkludi dwar l-effikaċja ta' Isa-Pd f'pazjenti li qabel kienu ttrattati b'daratumumab (pazjent 1 fil-grupp ta' isatuximab u l-ebda pazjent fil-grupp tal-kumparatur).

Il-medjan ta' żmien għall-ewwel ripsons f'persuni li rrispondew kien 35 jum fil-grupp ta' Isa-Pd versus 58 jum fil-grupp tal-Pd. Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 52.44 xhur, is-sopravivenza medjana finali ingenerali kienet 24.57 xhur fil-grupp ta' Isa-Pd u 17.71 xhur fil-grupp tal-Pd (HR=0.776; 95% CI: 0.594 sa 1.015).

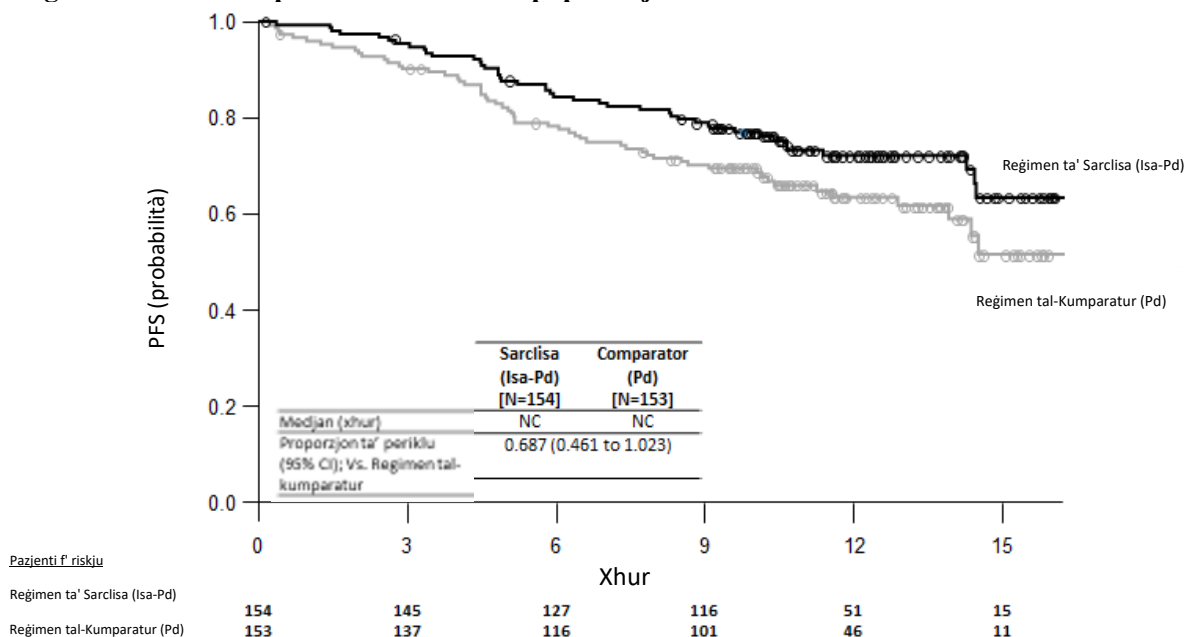
Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier ta' PFS –popolazzjoni ITT – ICARIA-MM (stima mill-IRC)



Pazjenti f' riskju

| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 |
|-------------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Regimen ta' Sarclisa (Isa-Pd) | 154 | 129 | 106 | 89 | 81 | 52 | 30 | 14 | 1 |
| Regimen tal-Kumparatur (Pd) | 153 | 105 | 80 | 63 | 51 | 33 | 17 | 5 | 0 |

Figura 2 – Kurvi Kaplan-Meier ta’ OS – popolazzjoni ITT – ICARIA-MM



Fl-istudju ICARIA-MM (EFC14335), intuża volum abbaži tal-piż għall-infużjoni ta’ isatuximab. Il-metodu ta’ volum fiss ta’ infużjoni kif deskritt fis-sezzjoni 4.2 ġie evalwat fil-Parti B tal-istudju TCD14079 u s-simulazzjonijiet farmakokinetiċi ikkonfermaw differenzi minimi bejn il-farmakokinetika wara injezzjoni b’applikazzjoni ta’ volum abbaži tal-piż tal-pazjent u volum fiss ta’ 250 mL (ara sezzjoni 5.2). Fl-istudju TCD14079 Parti B, ma kien hemm l-ebda sinjali ġodda ta’ sigurtà jew differenzi fl-effikaċja u s-sigurtà meta mqabbel mal-istudju ICARIA-MM.

IKEMA (EFC15246)

L-effikaċja u s-sigurtà ta’ SARCLISA flimkien ma’ carfilzomib u dexamethasone ġew evalwati f’IKEMA (EFC15246), studju ta’ fażi III, b’hafna ċentri, multinazzjonali, b’żewġ gruppi, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi li ntagħzlu b’mod arbitrarju kienu jafu liema sustanza qed tintuża f’pazjenti b’majeloma multipla li rkadiet u/jew li kienet refrattarja. Preċedentement, il-pazjenti kienu rċevew minn waħda sa tliet terapiji. Pazjenti b’mard primarju refrattorju, li preċedentement kienu ttrattati b’carfilzomib, jew li kienu refrattarji għal trattament preċedenti b’antikorp monoklonali anti-CD38 kienu esklużi.

Total ta’ 302 pazjenti, intgħażlu b’mod arbitrarju f’proporzjon ta’ 3:2 biex jirċievu jew SARCLISA flimkien ma’ carfilzomib u dexamethasone (Isa-Kd, 179 pazjent) jew carfilzomib u dexamethasone (Kd, 123 pazjent). Fiż-żewġ gruppi t-trattament ġie mogħti f’ċikli ta’ 28 ġurnata sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità li ma kinitx aċċettabbli. SARCLISA 10 mg/kg ġie mogħti bhala infużjoni I.V. darba fil-ġimgħa fl-ewwel ċiklu u kull ġimagħtejn minn hemm ’il quddiem. Carfilzomib ġie mogħti bhala infużjoni I.V. b’doża ta’ 20 mg/m² f’jiem 1 u 2; 56 mg/m² f’jiem 8, 9, 15 u 16 tal-ewwel ċiklu; and b’doża ta’ 56 mg/m² f’jiem 1, 2, 8, 9, 15 u 16 għaċ-ċikli sussegwenti f’kull ċiklu ta’ 28 ġurnata. Dexamethasone (IV fil-ġranet tal-infużjonijiet ta’ isatuximab u/ jew carfilzomib, u PO fil-ġranet l-oħra) 20 mg ġie mogħti fil-jiem 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 u 23 għal kull ċiklu ta’ 28 ġurnata.

B’mod ġenerali, il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu jixxiebhu bejn iż-żewġ gruppi ta’ trattament. L-età medjana tal-pazjent kienet ta’ 64 sena (firxa minn 33-90), 8.9% tal-pazjenti kellhom ≥75 sena. Il-PS ta’ ECOG kien 0 f’53.1% tal-pazjenti fil-grupp ta’ Isa-Pd u 59.3% fil-grupp ta’ Kd, 1 f’40.8% fil-grupp ta’ Isa-Pd u 36.6% fil-grupp ta’ Kd, u 2 f’5.6% fil-grupp ta’ Isa-Kd u 4.1% fil-grupp ta’ Kd, u 3 f’0.6% fil-grupp ta’ Isa-Kd u 0% fil-grupp ta’ Kd. Il-proporzjon ta’ pazjenti b’indeboliment tal-kliwi (eGFR<60 mL/min/1.73 m²) kien ta’ 24.0% fil-grupp ta’ Isa-kd kontra 14.6% fil-grupp ta’ Kd. L-istadju skont is-Sistema Internazzjonali tal-Allokazzjoni tal-Istadji (ISS, International Staging System) meta ddaħħlu fl-istudju kien I f’53.0% , II f’31.1% u III f’15.2%

tal-pazjenti. L-istadju skont l-ISS Rivedut (R-ISS) meta ddaħhlu fl-istudju kien I f'25.8%, II f'59.6%, u III f'7.9% tal-pazjenti. B' mod ġenerali, 24.2% tal-pazjenti kellhom riskju għoli ta' anormalitajiet kromosomali meta ddaħhlu fl-istudju; del(17p), t(4;14), t(14;16) kienu preżenti f' 11.3%, 13.9% u 2.0% tal-pazjenti ,rispettivament. Barra minn hekk, gain(1q21) kien preżenti f' 42.1% tal-pazjenti.

In-numru medjan ta' linji preċedenti ta' terapiji kien 2 (ivarjaw minn 1-4) b' 44.4% tal-pazjenti li rċewew linja waħda preċedenti ta' terapija. B' mod ġenerali, 89.7% tal-pazjenti rċewew preċedentement inibituri ta' proteasome, 78.1% irċewew preċedentement immunomodulatori (li jinkludu 43.4% li preċedentement rċewew lenalidomide), u 61.3 % li preċedentement irċewew trapjant ta' ċelluli staminali. B' mod ġenerali, 33.1% tal-pazjenti kienu refrattorji għall-inibituri preċedenti ta' proteasome, 45.0% kienu refrattorji għall-immunomodulatori preċedenti (inkluż 32.8% refrattorji għal lenalidomide), u 20.5% kienu refrattorji kemm għal inibitur ta' proteasome u kemm għal immunomodulator.

Iż-żmien medjan ta' kemm dam it-trattament kien ta' 80.0 ġimghat għall-grupp ta' Isa-Kd meta mqabbel ma' 61.4 ġimghat għall-grupp ta' Kd.

Il-punt finali tal-effikaċja primarja ta' IKEMA kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS). Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 20.73 xahar, l-analiżi primarja ta' PFS uriet titjib statistikament sinifikanti fil-PFS irrappreżenta b' tnaqqis ta' 46.9% fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt f' pazjenti ttrattati b' Isa-Kd meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b' Kd.

Ir-riżultati t'effikaċja huma pprezentati f' Tabella 8 u l-kurvi Kaplan-Meier għal PFS huma pprovduti f' Figura 3:

Tabella 8 - L-effikaċja ta' SARCLISA flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone versus carfilzomib u dexamethasone fit-trattament ta' majeloma multipla (analiżi tal-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)

| Punt finali | SARCLISA + carfilzomib + dexamethasone N =179 | Carfilzomib + dexamethasone N = 123 |
|--|--|--|
| Sopravivenza Mingħajr Progressjoni^a Medjan (xhur) [95% CI] Proporzjon ta' periklu ^b [99% CI] Valur-p (<i>Stratified Log-Rank test</i>) ^b | NR [NR -NR] | 19.15 [15.77-NR] |
| | 0.531 [0.318-0.889] | |
| | 0.0013 | |
| Ir-Rata ta' Rispons in Ġenerali^c Dawk li rrispondew (sCR+CR+VGPR+PR) [95% CI] ^d Valur-p (Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) ^b | 86.6% [0.8071-0.9122] | 82.9% [0.7509-0.8911] |
| | 0.3859 | |
| Rispons Komplet (CR) | 39.7% | 27.6% |
| Rispons Parzjali Tajjeb Ħafna (VGPR) | 33.0% | 28.5% |
| Rispons Parzjali (PR) | 14.0% | 26.8% |
| VGPR jew ahjar (sCR+CR+VGPR) [95% CI] ^d | 72.6% [0.6547-0.7901] | 56.1% [0.4687 -0.6503] |

| Punt finali | SARCLISA + carfilzomib + dexamethasone N =179 | Carfilzomib + dexamethasone N = 123 |
|--|--|--|
| Valur-p (Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) ^{b e} | 0.0021 | |
| CR^f [95% CI] ^d | 39.7% [0.3244-0.4723] | 27.6% [0.1996 to 0.3643] |
| Mard Minimu Residwu rata negattiva^g [95% CI] ^d | 29.6% [0.2303-0.3688] | 13.0% [0.0762-0.2026] |
| Valur-p (Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) ^{b e} | 0.0008 | |
| Kemm idum ir-Rispons^h *(PR jew aħjar) | | |
| Medjan f'xhur [95% CI] ⁱ | NR [NR-NR] | NR [14.752-NR] |
| Proporzjon ta' periklu ^b [95% CI] | 0.425 [0.269-0.672] | |

^a Ir-rizultati ta' PFS ġew stmati minn Kumitat Indipendenti ta' Rispons abbaži ta' *data* ċentrali tal-laboratorju għall-proteina M u revizjoni ta' immaġini radjologika ċentrali bl-użu tal-kriterji tal-Grupp Internazzjonali ta' Ħidma dwar il-Majeloma (IMWG, *International Myeloma Working Group*).

^b Stratifikat skont in-numru ta' linji preċedenti ta' terapiji (1 versus >1) u R-ISS (I jew II versus III versus mhux ikklassifikat) skont I-IRT.

^c sCR, CR, VGPR u PR ġew evalwati mill-IRC bl-użu tal-kriterji ta' rispons IMWG.

^d Stmami bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson.

^e p-valur nominali.

^f CR għandu jiġi ttestjat mal-analizi finali.

^g Skont livell ta' sensitività ta' 10⁻⁵ mill-NGS fil-popolazzjoni ITT.

^h Abbaži ta' dawk li rrispondew fil-popolazzjoni ITT. Stimu Kaplan-Meier ta' kemm idum ir-rispons.

ⁱ CI għall-istimi Kaplan-Meier huma kkalkulati bit-trasformazzjoni log-log tal-funzjoni ta' sopravivenza u metodi ta' Brookmeyer u Crowley.

*Data meta waqfet tingabar id-*data* 7 Frar 2020. Żmien medjan ta' segwitu =20.73 xhur. HR<1 jiffavorixxi l-grupp ta' Isa-Pd.

NR (*not reached*): ma ntlahaqx

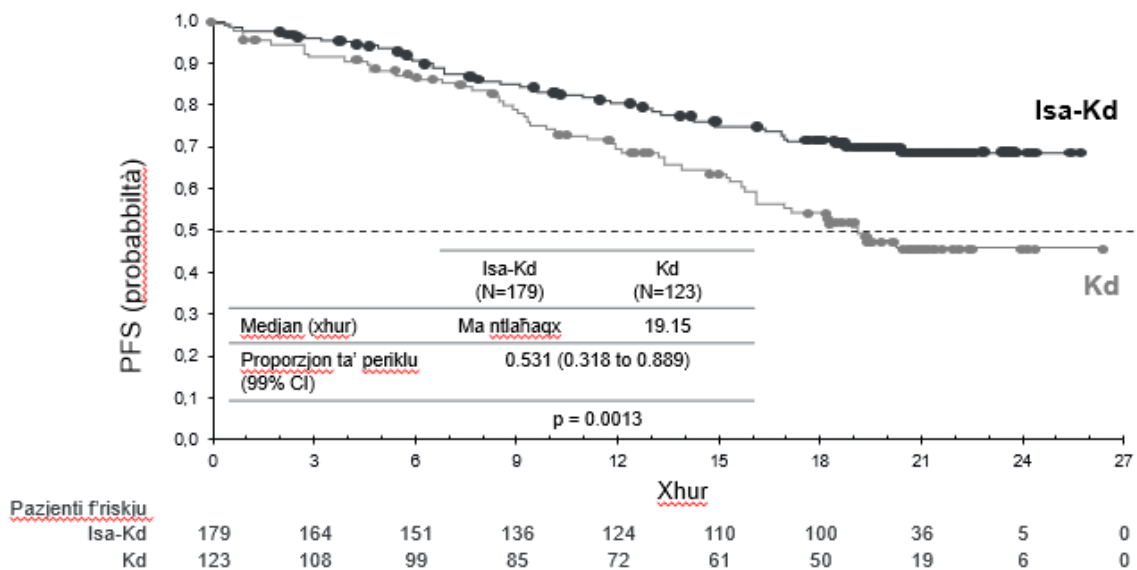
Titjib fil-PFS fil-grupp ta' Isa-Kd ġie osservat f'pazjenti b'ċitogenetika ta' riskju għoli (evalwazzjoni mil-laboratorju ċentrali, HR = 0.724; 95% CI: 0.361 sa 1.451), b'anormalità kromosomali gain (1q21) (HR=0.569; 95% CI: 0.330 sa 0.981), ≥65 sena (HR =0.429; 95% CI: 0.248 sa 0.742), b'eGFR fil-linja baži (MDRD) < 60 mL/min/1.73 m² (HR =0.273; 95% CI: 0.113 sa 0.660), b'>1 ta' linja preċedenti ta' terapija (HR =0.479; 95% CI: 0.294 sa 0.778), b'ISS ta' stadju III mad-dhul fl-istudju (HR=0.650; 95% CI: 0.295 sa 1.434), u f'pazjenti refrattorji għal terapija preċedenti b'lenalidomide (HR=0.598; 95% CI: 0.339 sa 1.055).

Fl-analizi ta' sensitività mingħajr l-iċċensurar ta' aktar terapija kontra l-majeloma, il-medjan ta' PFS ma ntlahaqx (NR) fil-grupp ta' Isa-Kd kontra 19.0 xhur (95% CI: 15.38 to NR) fil-grupp ta' Kd (HR=0.572; 99% CI: 0.354 sa 0.925, p=0.0025).

M'hemmx tagħrif suffiċjenti sabiex wiehed jikkonkludi dwar l-effikaċja ta' Isa-Kd f'pazjenti ttrattati preċedement b'daratumumab (pazjent 1 fil-grupp ta' isatuximab u ebda pazjent fil-grupp ta; komparatur).

Iż-żmien medjan sal-ewwel rispons kien ta' 1.08 xhur fil-grupp ta' Isa-Kd u ta' 1.12 xhur fil-grupp ta' Kd. Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 20.73 xhur, 17.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd u 20.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' Kd kienu mietu.

Figura 3 – Kurvi Kaplan-Meier ta' PFS – popolazzjoni ITT – IKEMA (evalwazzjoni skont l-IRC)



Id-data ta' meta twaqqfet tingabar id-data = 07 Frar 2020.

Fost il-pazjenti b'eGFR (MDRD) <50 mL/min/1.73 m² fil-linja baži, rispons renali komplet (≥60 mL/min/1.73 m² b'evalwazzjoni wara l-linja baži ta' ≥1) gie osservat għal 52.0% (13/25) tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd u 30.8% (4/13) fil-grupp ta' Kd. Rispons renali komplet sostnut (≥60 ġurnata) seħħ f'32.0% (8/25) tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd u f'7.7% (1/13) fil-grupp ta' Kd. Fl-4 pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd u t-3 pazjenti fil-grupp ta' Kd b'indeboliment renali sever fil-linja baži (eGFR (MDRD) >15 sa <30 mL/min/1.73 m²), gie osservat rispons renali minimum (≥30 sa <60 mL/min/1.73 m² b'evalwazzjoni wara l-linja baži ta' ≥1) għal 100% tal-pazjenti fil-grupp ta' Isa-Kd u 33.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' Kd.

Bi żmien medjan ta' segwitu ta' 43.96 xahar, analiżi finali PFS uriet PFS medjan ta' 35.65 xahar għall-grupp ta' Isa-Kd meta mqabbel ma' 19.15-il xahar għall-grupp ta' Kd, bi proporzjon ta' periklu ta' 0.576 (95.4% CI: 0.418 to 0.792). Rispons sħiħ finali, iddeterminat bl-użu ta' assaġġ ivvalidat IFE speċifiku għal isatuximab (Sebia Hydrashift) (ara sezzjoni 4.5), kien ta' 44.1% fil-grupp Isa-Kd meta mqabbel ma' 28.5% fil-grupp Kd, bi proporzjon ta' probabilità 2.094 (95% CI: 1.259 sa 3.482, deskrittiv p=0.0021). F'26.3% tal-pazjenti fil-grupp Isa-Kd, kemm in-negatività MRD u s-CR intlahqu meta mqabbel ma' 12.2% fil-grupp Kd group, bi proporzjon ta' probabilità 2.571 (95% CI: 1.354 sa 4.882, deskrittiv p=0.0015).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'SARCLISA f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' neoplażmi malinni ematopojetiċi u tat-tessuti tal-limfa (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku)

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' isatuximab ġiet stmata f'476 pazjent b'majeloma multipla ttrattati b'infużjoni ta' isatuximab mill-vini bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone, b'doži li varjaw minn 1 sa 20 mg/kg, mogħti jew darba fil-ġimgħa; kull ġimgħtejn; jew kull

ġimagħtejn għal 8 ġimgħat segwit b'għoti kull 4 ġimgħat; jew kull ġimgħa għal 4 ġimgħat segwit b'għoti kull ġimgħatejn.

Isatuximab juri farmakokinetika mhux lineari b'dispożizzjoni tal-medicina medjata mill-mira minhabba l-irbit tiegħu mar-ricettur CD38.

L-esponiment għal isatuximab (erja taht il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plasma mal-hin fuq l-intervall tal-għoti tad-doża AUC) jizded b'manjiera akbar milli fi proporzjon mad-doża minn 1 sa 20 mg/kg bi skeda ta' għoti kull ġimagħtejn, filwaqt li ma tiġi osservata l-ebda devjazzjoni mill-proporzjonalità mad-doża bejn 5 u 20 mg/kg bi skeda ta' għoti kull ġimgħa għal 4 ġimgħat segwita b'għoti kull ġimagħtejn. Dan minhabba l-kontribuzzjoni kbira ta' tneħħija mhux lineari medjata mill-mira għat-tneħħija totali b'doži inqas minn 5 mg/kg, li ssir negliġibbli b'doži akbar. Wara għoti ta' isatuximab 10 mg/kg kull ġimgħa għal 4 ġimgħat segwit b'għoti kull ġimgħatejn, il-medjan ta' żmien biex jintlahaq l-istat fiss kien ta' 18 -il ġimgħa b'akkumulazzjoni ta' 3.1 drabi. F'ICARIA-MM, il-prova klinika li saret f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadjet u/jew li kienet refrattarja ttrattati b'isatuximab flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone, il-medja (CV%) mbassra tal-koncentrazzjoni massima fil-plasma C_{max} u l-AUC fl-istat fiss kienu 351 $\mu\text{g/mL}$ (36.0%) u 72,600 $\mu\text{g}\cdot\text{siegħa/mL}$ (51.7%), rispettivament. Ghalkemm il-bidla mill-metodu ta' għoti ta' volum abbaži tal-piż għall-infuzjoni ta' isatuximab għall-metodu ta' infuzjoni ta' volum fiss wasslet għal bidliet fit- t_{max} , il-bidla kellha impatt limitat fuq l-esponiment farmakokinetiku b'simulazzjoni kumparabbli tas- C_{max} fl-istat fiss (283 $\mu\text{g/mL}$ vs 284 $\mu\text{g/mL}$) u s- C_{trough} wara 4 ġimgħat (119 $\mu\text{g/mL}$ vs 119 $\mu\text{g/mL}$) għal pazjent b'piż medjan (76 kg). Anke għal gruppi ta' pazjenti b'pizijiet oħra, is- C_{max} u s- C_{trough} kienu kumparabbli. F'IKEMA, il-prova klinika li saret f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadjet u/jew li kienet refrattarja ttrattati b'isatuximab flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone, il-medja (CV%) mbassra tal-koncentrazzjoni massima fil-plasma C_{max} u l-AUC fl-istat fiss kienu 637 $\mu\text{g/mL}$ (30.9%) u 152,000 $\mu\text{g}\cdot\text{siegħa/mL}$ (37.8%), rispettivament.

Il-farmakokinetika ta' isatuximab u pomalidomide jew ta' isatuximab u carfilzomib ma kinitx influwenzata mill-għoti tagħhom flimkien.

Distribuzzjoni

L-istima tat-total tal-volum ta' distribuzzjoni ta' isatuximab huwa 8.75 L.

Metabolizmu

Bħala proteina kbira, isatuximab huwa mistenni li jiġi metabolizzat minn proċessi ta' katabolizmu proteolitiku mhux saturabbli.

Eliminazzjoni

Isatuximab jiġi eliminat minn żewġ rotot paralleli, rotta mhux lineari medjata mill-mira li tippredomina f'koncentrazzjonijiet baxxi, u rotta lineari mhux speċifika li tippredomina f'koncentrazzjonijiet ogħla. Fil-firxa ta' koncentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plasma, ir-rotta lineari hija predominanti u tonqos b'50% mal-hin għal valur fl-istat fiss ta' 9.55 mL/siegħa (0.229 L/jum). Dan huwa sassoċjat ma' half-life terminali ta' 28 jum.

Popolazzjonijiet speċifiċi

Età

L-analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' 476 pazjent b'età minn 36 sa 85 sena urew esponiment kumparabbli għal isatuximab f'pazjenti b'età <75 sena (n=406) versus b'età ≥ 75 sena (n=70).

Sess tal-persuna

L-analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni b'207 pazjenti nisa (43.5%) u 269 pazjent raġel (56.5%) ma uriet l-ebda effett ta' sinifikat kliniku tas-sess tal-persuna fuq il-farmakokinetika ta' isatuximab.

Razza

L-analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni bi 377 pazjent Kawkasu (79%), 25 Asjatiku (5%), 18-il Iswed (4%), u 33 ta' razza oħra (7%) ma wriet l-ebda effett ta' sinifikat kliniku tar-razza fuq il-farmakokinetika ta' isatuximab.

Piż

Abbażi t'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni bl-użu ta' *data* minn 476 pazjent, it-tneħħija ta' isatuximab żdiedet b'piż tal-gisem li jiżdied, li ssostni dożagg abbażi ta' piż tal-gisem.

Indeboliment tal-Fwied

Ma saru l-ebda studji formali b'isatuximab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Mill-476 pazjent tal-analiżi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni, 65 pazjent kellhom indeboliment hafif tal-fwied [bilirubina totali 1 sa 1.5 drabi aktar mill-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) jew aspartate amino transferase (AST) > ULN] u pazjent 1 kellu indeboliment moderat tal-fwied (bilirubina totali > 1.5 sa 3 darbiet aktar mill-ULN u kwalunkwe AST). Indeboliment hafif tal-fwied ma kellu l-ebda effett ta' sinifikat b'mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' isatuximab. L-effett ta' indeboliment moderat (bilirubina totali > 1.5 sa 3 darbiet aktar mill-ULN u kwalunkwe AST) u sever tal-fwied (bilirubina totali >3 darbiet aktar mill-ULN u kwalunkwe AST) fuq il-farmakokinetika ta' isatuximab mhuwiex magħruf. Madankollu, minhabba li isatuximab huwa antikorp monoklonali, mhuwiex mistenni li jitneħħa permezz ta' metabolizmu medjat minn enzimi tal-fwied u b'hekk, varjazzjoni fil-funzjoni tal-fwied mhijiex mistennija li taffettwa l-eliminazzjoni ta' isatuximab (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-Kliewi

Ma saru l-ebda studji formali b'isatuximab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. L-analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni fuq 476 pazjent kient tinkludi 192 pazjent b'indeboliment hafif tal-kliewi ($60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{stima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (e-GFR, estimated glomerular filtration rate)} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), 163 pazjent b'indeboliment moderat tal-kliewi ($30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{e-GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) u 12-il pazjent b'indeboliment sever tal-kliewi patients with severe renal impairment ($\text{e-GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). L-analiżi ma ssuggerixxew l-ebda effett ta' sinifikat kliniku ta' indeboliment minn hafif sa sever tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' isatuximab meta mqabbel ma' funzjoni normali tal-kliewi. Analizi farmakokinetika fuq 22 pazjent b'Mard Tal-Kliewi Fl-Aħħar stadju (ESRD-*End-Stage Renal Disease*) inkluz pazjenti fuq id-dijalisi ($\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) ma wriet ebda effett klinikament sinifikanti ta' ESRD fuq il-farmakokinetika ta' isatuximab meta mqabbla ma' dawk b'funzjoni tal-kliewi normali, hafifa jew moderata.

Popolazzjoni pedjatrika

Isatuximab ma kienx evalwat f'pazjenti b'età taħt it-18-il sena.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin, minkejja li l-ispeċi magħzula m'għandhiex rispons farmakoloġiku u b'hekk ir-rilevanza għall-bnedmin mhijiex magħrufa. Ma sarux studji dwar effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose
Histidine hydrochloride monohydrate
Histidine
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett Mhux Miftuħ

3 snin

Wara d-dilwizzjoni

Stabilità kimika u fiżika tas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' SARCLISA waqt l-użu intweriet għal 48 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C, segwita minn 8 sigħat (inkluż il-ħin tal-infużjoni) f'temperatura tal-kamra (15°C - 25°C).

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel u waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah, u s-soltu ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, ħlief jekk id-dilwizzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u valutati. Ma hija meħtieġa l-ebda protezzjoni mid-dawl għall-ħażna fil-borża tal-infużjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara s-sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

5 ml ta' konċentrat li fih 100 mg ta' isatuximab f'kunjett ta' 6 mL tal-ħġieġ trasparenti ċar tat-tip I magħluq b'tapp tal-bromobutyl miksi b'ETFE (kopolimer ta' ethylene u tetrafluoroethylene). Il-kunjetti huma ssiġillati bl-aluminju b'buttun griż li jinqala malajr. Il-volum tal-mili ġie stabbilit biex tiġi aċċertata t-tneħħija ta' 5 mL (i.e. 5.4 mL). Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed jew tliet kunjetti.

25 ml ta' konċentrat li fih 500 mg ta' isatuximab f'kunjett ta' 30 mL tal-ħġieġ trasparenti ċar tat-tip I magħluq b'tapp tal-bromobutyl miksi b'ETFE (kopolimer ta' ethylene u tetrafluoroethylene). Il-kunjetti huma ssiġillati bl-aluminju b'buttun blu li jinqala malajr. Il-volum tal-mili ġie stabbilit biex tiġi aċċertata t-tneħħija ta' 25 mL (i.e. 26 mL). Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Preparazzjoni għall-għoti mill-vini

Il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni għandha ssir f'kundizzjonijiet asettiċi.

- Id-doża (mg) tal-konċentrat ta' SARCLISA għandha tiġi kkalkulata abbażi tal-piż tal-pazjent (jitkejjel qabel kull ċiklu biex id-doża mogħtija tiġi aġġustata skont il-piż, ara sezzjoni 4.2). Jista' jkun meħtieġ aktar minn kunjett wiehed biex tinkiseb id-doża meħtieġa għall-pazjent.
- Kunjetti ta' konċentrat ta' SARCLISA għandhom jiġu miflija qabel id-dilwizzjoni biex jiġi aċċertat li ma fihomx frak jew telf ta' kulur.
- Thawwadx il-kunjetti.

- Il-volum ta' diluent ekwivalenti għall-volum meħtieġ tal-konċentrat ta' SARCLISA għandu jitneħħa minn borża ta' dilwent ta' 250 mL ta' soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' 5% glucose.
- Il-volum xieraq tal-konċentrat ta' SARCLISA għandu jingbed mill-kunjett ta' SARCLISA u jiġi dilwit fil-borża tal-infużjoni ta' 250 mL b' soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' 5% glucose.
- Il-borża tal-infużjoni għandha tkun magħmula minn polyolefins (PO), polyethylene (PE), polypropylene (PP), polyvinyl chloride (PVC) b'di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) jew ethyl vinyl acetate (EVA).
- Omoġenizza s-soluzzjoni ddilwita bil-mod billi taqleb il-borża. Thawwadhiex.

Għoti

- Is-soluzzjoni tal-infużjoni għandha tingħata permezz ta' infużjoni fil-vini bl-użu ta' sett b'pajp irqiq għall-infużjoni fil-vini (tal-PE, PVC b'DEHP jew mingħajru, polybutadiene (PBD) jew polyurethane (PU)) b' filtru fil-pajp ta' 0.22 mikron (polyethersulfone (PES), polysulfone jew nylon).
- Is-soluzzjoni tal-infużjoni għandha tingħata għal perjodu ta' zmien li jkun jiddependi mir-rata tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.2).
- Ma hija meħtieġa l-ebda protezzjoni mid-dawl għall-borża tal-infużjoni ppreparata li tkun f'ambjent b'dawl artifiċjali standard.
- Tagħtix soluzzjoni ta' SARCLISA flimkien ma' sustanzi oħra mill-istess pajp irqiq minn golvini.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 30 ta' Mejju 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive Portsmouth, NH 03801
L-Istati Uniti tal-Amerka

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel l-użu ta' SARCLISA[®] f'kull Stat Membru d-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-organizzazzjoni tal-programm edukattiv, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-metodi ta' distribuzzjoni u kwalunkwe aspekt ieħor tal-programm mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv għandu l-għan li:

- jżid l-għarfien dwar ir-riskju ta' interferenza fid-determinazzjoni tat-tip ta' demm (antigen minuri) (test indirett ta' Coombs pożittiv) u l-possibbiltà ta' konsegwenzi kliniċi avversi għall-pazjent;
- jipprovdi għajnuna dwar kif din għandha tiġi mmaniġjata u;
- jsaħħah il-komunikazzjoni bejn il-professjonisti fil-kura tas-saħħa (HCPs-*healthcare professionals*) u l-pazjenti u jaqsmu informazzjoni affidabbli u fil-pront.

L-MAH għandu jassigura li f'kull Stat Membru fejn SARCLISA[®] se jkun fis-suq, l-HCPs kollha li huma mistennija li jippreskrivu/jagħtu SARCLISA[®] u ċ-ċentri ta' trasfużjoni/banek tad-demm ikunu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej u li jiġi mqassam mill-korpi professjonali:

- Materjal edukattiv għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa u l-banek tad-demm
- Kard għall-Pazjent (għal HCPs li se jippreskrivu/jagħtu SARCLISA)

1. MATERJAL EDUKATTIV HCPS U BANEK TAD-DEMME

Il-materjal edukattiv għall-HCPs u l-banek tad-demm jinkludi l-elementi li ġejjin:

- Is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC)
- Il-fuljett tal-HCPs u tal-banek tad-demm
- Il-Kard għall-Pazjent

1.1 Il-fuljett tal-Professjonisti fil-kura tas-saħħa u tal-Banek tad-Demm

Il-fuljett għall-HCPs u l-Banek tad-Demm se jkun fih l-informazzjoni importanti li ġejja:

Informazzjoni rilevanti dwar il-kwistjoni ta' sigurtà "Interferenza fid-determinazzjoni tat-tip ta' demm (antigen minuri) (test indirett ta' Coombs pożittiv)":

- Isatuximab marbut maċ-ċelluli tad-demm ħomor (RBCs, red blood cells) jista' jahbi l-iskoperta tal-preżenza ta' antikorpi għal antigeni minuri fis-serum tal-pazjent
- Id-determinazzjoni tat-tip ta' demm ABO u Rh tal-pazjent ma jiġux affettwati

Detalji dwar kif tnaqqas il-kwistjoni dwar is-sigurtà indirizzati mill-miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji permezz ta' miżuri xierqa:

- Il-pazjenti kollha għandu jsirilhom it-test tat-tip tad-demem u screening qabel il-bidu tat-trattament b'isatuximab. Jista' jitqies it-tbassir tal-fenotip qabel tibda t-trattament b'isatuximab skont il-prattika lokali.
- Attwalment ma hemm l-ebda informazzjoni diponibbli dwar kemm tista' tippersisti l-interferenza mat-test indirett ta' Coombs wara l-aħħar infużjoni ta' isatuximab. Abbażi tal-half-life ta' isatuximab, riżultat pożittiv għat-test indirett ta' Coombs medjat minn isatuximab jista' jippersisti għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar infużjoni ta' isatuximab għalhekk l-HCP għandu javża lill-pazjent biex iġorr il-kard tal-pazjent għal mill-inqas 6 xhur wara li jkun spicċa t-trattament.
- Il-metodi ta' mitigazzjoni għall-interferenza jinkludu li titratta l-RBCs li jirreaġixxu b'dithiothreitol (DTT) biex jinterrompi l-irbit ta' isatuximab jew metodi oħra validati b'mod lokali. Minhabba li s-sistema tal-grupp tad-Demm Kell hija wkoll sensitiva għat-trattament b'DTT, unitajiet negattivi għal Kell għandhom jiġu fornuti wara li wiehed ikun esklużi jew identifika alloantikorpi permezz ta' RBCs trattati b'DTT.
- F'każijiet ta' bżonn ta' trasfużjoni urġenti, unitajiet ta' RBCs kompatibbli ma' ABO/Rh li ma jkunux ġew imqabbla b'mod inkroċjat jistgħu jingħataw skont il-prattika tal-banek lokali.
- F'każ ta' trasfużjoni ppjanata, l-HCPs għandhom javżaw liċ-ċentri tat-trasfużjoni tad-demem dwar ir-riskju ta' interferenza mat-testijiet indiretti tal-antiglobulina.
- Enfasizza l-bżonn li jiġi kkonsultat l-SmPC.
- Informa l-HCP dwar il-ħtieġa li jagħtu l-kard tal-pazjent lill-pazjenti u biex ituhom parir jikkonsultaw il-Fuljett ta' Tagħrif (PL- *Package Leaflet*).

1.2 Kard tal-Pazjent

Il-kard tal-pazjent se jkun fiha l-informazzjoni qasira u konciza li ġejja dwar ir-riskju ta' "Interferenza fid-determinazzjoni tat-tip ta' demem (antiġen minuri) (test indirett ta' Coombs pożittiv)" kemm għall-pazjenti kif ukoll għall-HCPs ikkonsultati mill-pazjent:

- Messaġġ ta' twissija għall-HCPs li jkunu qed jittrattaw lill-pazjent fi kwalunkwe żmien, inklużi f'kondizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent qed juża SARCLISA (isatuximab), u li dan it-trattament huwa assoċjat mar-riskju importanti identifikat ta' interferenza fid-determinazzjoni tat-tip ta' demem (antiġen minuri) (test indirett ta' Coombs pożittiv), li jista' jippersisti għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar infużjoni ta' isatuximab
- Riferenza ċara li l-pazjent għandu jkompli jgħorr din il-kard sa mill-inqas 6 xhur wara li jkun spicċa t-trattament.
- Id-dettalji biex jiġu kkuntattjati l-persuna li kitbet ir-riċetta u l-pazjent.

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

SARCLISA 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
isatuximab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 100 mg ta' isatuximab f'5 mL ta' konċentrat.
Kull kunjett fih 500 mg ta' isatuximab f'25 mL ta' konċentrat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, histidine hydrochloride monohydrate, histidine, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1, 100 mg/ 5mL
3 kunjetti, 100 mg/5 mL
Kunjett 1, 500 mg/25 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini
Biex jintuża darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawdux.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

SARCLISA 20 mg/ mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
isatuximab
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

100 mg/5 mL
500 mg/25 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall- pazjent

Sarclisa 20mg/ mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni isatuximab

▼ Din il-medicina hija sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem, lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Sarclisa u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel tingħata Sarclisa
3. Kif jingħata Sarclisa
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Sarclisa
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Sarclisa u għalxiex jintuża

X'inhu Sarclisa

Sarclisa huwa medicina għall-kanċer li fih is-sustanza attiva isatuximab. Huwa jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejja "antikorpi monoklonali".

Antikorpi monoklonali, bhal ma huwa Sarclisa, huma proteini li ġew iddisinjati biex jagħrfu u jeħlu ma sustanza fil-mira. Fil-każ ta' Sarclisa, is-sustanza fil-mira hija sustanza msejja CD38 li tinstab fuq iċ-ċelluli tal-majeloma multipla, kanċer tal-mudullun tal-għadam. Billi tehel maċ-ċelluli tal-majeloma multipla, il-medicina tgħin lid-difiża naturali tal-gisem tiegħek (is-sistema immuni) tidentifikhom u teqridhom.

Għalxiex jintuża Sarclisa

Sarclisa jintuża biex jittratta majeloma multipla f'pazjenti li precedentement rċevew trattamenti għal majeloma multipla.

Huwa jintuża flimkien ma' żewġ taħlitiet oħra ta' medicini:

- pomalidomide u dexamethasone jew
- carfilzomib u dexamethasone.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Sarclisa jew dwar it-trattament tiegħek b'Sarclisa, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel tingħata Sarclisa

M'għandekx tingħata Sarclisa jekk:

- inti allergiku/a għal isatuximab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Sarclisa u segwi l-istruzzjonijiet kollha b'attenzjoni.

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk inti għandek sinjali ta' reazzjonijiet għall-infużjoni matul jew wara l-infużjoni ta' Sarclisa – ara f' sezzjoni 4 għal-lista ta' sinjali ta' 'Reazzjonijiet għall-infużjoni'.

- Qabel tibda' infużjoni ta' Sarclisa, jistgħu jingħatawlek mediċini biex inaqqsulek ir-reazzjonijiet għall-infużjoni (ara sezzjoni 3).
- Reazzjonijiet għall-infużjoni jistgħu jseħħu matul l-infużjoni ta' Sarclisa jew wara l-infużjoni u jistgħu jkunu serji. Dawn ir-reazzjonijiet huma reversibbli. L-istaff tal-isptar se jimmonitorjak mill-qrib waqt it-trattament tiegħek.

Jekk ikollok reazzjoni għall-infużjoni, it-tabib jew l-infermier tiegħek jista' jagħtik mediċini addizzjonali biex jittrattaw is-sintomi tiegħek u jiġu evitati kumplikazzjonijiet. Jistgħu wkoll iwaqqfu b'mod temporanju, itawlu, jew iwaqqfu kompletament l-infużjoni ta' Sarclisa.

Deni u numru baxx ta' ċelluli tad-demmm bojod

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk inti tiżviluppa deni, minhabba li dan jista' jkun sinjal ta' infezzjoni. Sarclisa jista' jbaxxi n-numru ta' ċelluli tad-demmm bojod – li huma importanti biex jiġġieldu infezzjonijiet.

Waqt it-trattament b'Sarclisa, it-tabib jew lill-infermier tiegħek se jiċċekkja l-għadd ta' ċelluli fid-demmm tiegħek. Waqt it-trattament b'Sarclisa, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek riċetta għal mediċina ta' antibijotiku jew antivirali (per eżempju, għal herpes zoster [ħruq ta' Sant'Antnin]) biex tgħin tippreveni infezzjoni, jew mediċina biex tgħin iżżidlek l-għadd ta' ċelluli bojod fid-demmm.

Problemi tal-qalb

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tuża Sarclisa flimkien ma' carfilzomib u dexamethasone jekk għandek problemi tal-qalb, jew jekk qatt hadt xi mediċina għal qalb. Ikkuntattja minnufih lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi diffikultà biex tiehu n-nifs, sogħla jew nefha f'saqajk.

Riskju ta' kanċers ġodda

Seħħew kanċers ġodda f'pazjenti waqt trattament b'Sarclisa meta mogħti ma' pomalidomide u dexamethasone jew ma' carfilzomib u dexamethasone. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkjak għal kanċers ġodda waqt it-trattament.

Sindromu ta' tkissir tat-tumur

Jista' jseħħ tkissir ta' malajr ta' ċelluli tal-kanċer (sindromu ta' tkissir tat-tumur). Is-sintomi jistgħu jinkludu tħabbit irregolari tal-qalb, konvulżjonijiet (aċċessjonijiet), konfużjoni, bughawwiġijiet fil-muskoli jew tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi.

Trasfużjoni tad-demmm

Jekk tkun teħtieġ trasfużjoni tad-demmm, l-ewwel inti se jsirlek test tad-demmm biex jitqabbel it-tip ta' demm ma' tiegħek.

Għid lill-persuna li tkun qed tgħammillek it-test tad-demmm li inti qed/a tiġi ttrattat/a b'Sarclisa. Dan minhabba li jista' jaffettwa r-riżultati ta' dan it-test tad-demmm għal mill-inqas 6 xhur wara d-doża finali tiegħek ta' Sarclisa.

Tfal u adolexxenti

Sarclisa mhux rakkomandat biex jintuża fi tfal u adolexxenti li għandhom anqas minn 18-il sena. Dan minhabba li din il-mediċina ma ġietx ittestjata f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Sarclisa

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li inti tista' tikseb mingħajr riċetta, u mediċini magħmula mill-ħxejjex.

Qabel ma tieħu Sarclisa għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qatt hadt mediċina għal qalb.

Sarclisa jintuża flimkien ma' żewġ taħlitiet oħra ta' mediċini meta tiġi ttrattata majeloma multipla.

- pomalidomide u dexamethasone jew
- carfilzomib u dexamethasone.

Għal tagħrif dwar il-mediċini l-oħra użati ma' Sarclisa, ara l-fuljetti ta' tagħrif tagħhom.

Tqala

Staqsij lit-tabib lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek għal parir qabel tuża Sarclisa.

L-użu ta' Sarclisa mhuwiex irrakkomandat matul it-tqala. Jekk inti tqila jew qed tippjana li toħroġ tqila, kellek lit-tabib tiegħek dwar l-użu ta' Sarclisa.

Għal informazzjoni dwar it-tqala u mediċini oħra li jittieħdu ma' Sarclisa, jekk jogħġbok ara l-fuljett ta' tagħrif ta' dawn il-mediċini l-oħra.

Treddiġh

Staqsij lit-tabib jew lill-infermier tiegħek għal parir qabel tuża Sarclisa.

- Dan minħabba li Sarclisa jista' jgħaddi fil-ħalib tas-sider. Mhuwiex magħruf kif jista' jaffettwa lit-tarbija.
- Inti u t-tabib tiegħek se tiddeċiedu jekk il-benefiċċju tat-treddiġh jisboqx ir-riskju għat-tarbija tiegħek.

Kontraċezzjoni

Nisa li jkunu qed jużaw Sarclisa u jkunu jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni. Kellek lit-tabib tiegħek dwar il-metodu ta' kontraċezzjoni li inti għandek tuża matul dan iż-żmien. Uża kontraċezzjoni matul it-trattament – u għal 5 xhur wara l-aħħar doża ta' Sarclisa.

Sewqan u thaddim ta' magni

Sarclisa m'għandux ikollu effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Madankollu, Sarclisa jintuża ma' mediċini oħra li jistgħu jaffettwaw il-ħila biex issuq jew thaddem magni. Jekk jogħġbok ħares lejn il-fuljett ta' tagħrif tal-mediċini l-oħra li inti tieħu ma Sarclisa.

3. Kif jingħata Sarclisa

Kemm jingħata Sarclisa

L-ammont ta' Sarclisa li inti se tingħata huwa bbażat fuq kemm inti tizen. Id-doża rrakkomandata hija 10 mg ta' Sarclisa għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem tiegħek.

Kif jingħata Sarclisa

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jagħtik Sarclisa bħala dripp ġo vina (infużjoni ġo vina).

Kemm jingħata ta' spiss Sarclisa

Sarclisa jintuża f'ċikli ta' trattament ta' 28 jum (4 ġimgħat). Huwa jintuża flimkien ma' żewġ mediċini oħra, jew pomalidomide u dexamethasone jew carfilzomib u dexamethasone.

- F'ċiklu 1: Sarclisa jingħata darba fil-ġimgħa fil-jiem 1, 8, 15 u 22
- F'ċiklu 2 u wara: Sarclisa jingħata kull ġimagħtejn- f'jiem 1 u 15

It-tabib tiegħek se jkompli jitrattak b'Sarclisa sakemm iddum tibbenefika minnha u l-effetti sekondarji jkunu aċċettabbli.

Mediċini li jingħataw qabel Sarclisa

Inti se tinghata l-medicini li ġejjin qabel l-infużjoni ta' Sarclisa. Dan biex jgħinek tnaqqas iċ-ċans li jkollok reazzjonijiet għall-infużjoni:

- medicini biex inaqqsu r-reazzjonijiet allergiċi (antiistamini)
- medicini biex inaqqsu l-infjammazzjoni (kortikosteroidi)
- medicini biex inaqqsu l-uġiġħ u d-deni

Jekk taqbez doża ta' Sarclisa

Huwa importanti ħafna li inti tmur għall-appuntamenti kollha biex taċċerta ruġek li tirċievi t-trattament tiegħek fil-ħin li suppost biex huwa jaħdem kif suppost. Jekk taqbez xi appuntamenti, ċempel lit-tabib jew lill-infermier tiegħek kemm jista' jkun malajr biex tagħmel appuntamenti ieħor.

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiddeċiedu kif għandu jitkompla t-trattament tiegħek.

Jekk inti tinghata Sarclisa aktar milli suppost

Sarclisa se jinghatalek mit-tabib jew mill-infermier tiegħek. Jekk aċċidentalment tinghata wisq (doża eċċessiva), it-tabib tiegħek se jitratta u jimmonitorja l-effetti sekondarji tiegħek.

Jekk tiegħaf tuża Sarclisa

Twaqqafx it-trattament tiegħek b'Sarclisa ħlief jekk inti tkun iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji ta' Sarclisa miegħek u se jispjegalek ir-riskji possibbli u l-benefiċċji tat-trattament tiegħek b'Sarclisa.

L-istaff tal-isptar se jimmonitorja mill-qrib il-kundizzjoni tiegħek matul it-trattament. Ghidilhom immedjatement jekk tinnotta kwalunkwe wiehed mill-effetti t'hawn taħt.

Reazzjonijiet għall-infużjoni – Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

Immedjatement għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk thossok ma tiflahx waqt jew wara l-infużjoni ta' Sarclisa.

Sinjali severi ta' reazzjoni għall-infużjoni jinkludu:

- pressjoni għolja tad-demem (ipertensjoni)
- thoss qtugħ ta' nifs
- reazzjoni allergika serja (reazzjoni anafilattika li taffettwa sa persuna 1 minn 100) b'diffikultà biex tiehu n-nifs u nefha tal-wiċċ, ħalq, gerżuma, xufftejn jew ilsien.

L-aktar sinjali komuni ta' reazzjoni għall-infużjoni jinkludu:

- thoss qtugħ ta' nifs
- sogħla
- tkexkix ta' bard
- nawsja

Inti jista' jkollok ukoll effetti sekondarji oħra waqt l-infużjoni. It-tabib jew l-infermier tiegħek jistgħu jiddeċiedu li jwaqqfu għal ftit żmien, idewmu, jew iwaqqfu kompletament l-infużjoni ta' Sarclisa. Huma jistgħu jtuk ukoll medicini addizzjonali biex jitrattaw is-sintomi tiegħek u jevitaw il-kumplikazzjonijiet.

Minnufih għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk thossok ma tiflaħx waqt jew wara l-infużjoni ta' Sarclisa.

Effetti sekondarji ohra

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk inti għandek kwalunkwe wiehed mill-effetti sekondarji elenkati taħt:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- numru aktar baxx ta' ċelluli tad-demmm homor (anemija)
- numru aktar baxx ta' xi ċelluli tad-demmm bojod (newtrofili jew limfoċiti) li huma important biex jiġġieldu infezzjoni
- numru aktar baxx tal-plejtlets tad-demmm (tromboċitopenija) -għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti jkollok xi tbenġil jew ħruġ ta' demmm mhux tas-soltu.
- infezzjoni fil-pulmuni (pulmonite)
- infezzjoni fil-passaġġ tan-nifs (bħall-immieher, is-sinosis, jew il-gerżuma)
- dijarea
- bronkite
- thoss qtugħ ta' nifs
- nawsjja
- deni bi tnaqqis sever f'xi ċelluli tad-demmm bojod (newtropenija bid-deni) (ara sezzjoni 2 għal aktar dettalji)
- rimettar
- pressjoni għolja tad-demmm (ipertensjoni)
- sogħla
- għeja (bla saħħa)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- problemi tal-qalb, li jistgħu jipprezentaw bħala diffikultà biex tieħu n-nifs, sogħla jew nefħa fis-saqajn meta Sarclisa jingħata ma' carfilzomib u dexamethasone
- nuqqas t'aptit
- telf ta' piż
- taħbit irregolari tal-qalb (fibrillazzjoni atrijali)
- herpes zoster (ħruq ta' Sant'Antnin)

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, jew jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi provvuduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Sarclisa

Sarclisa se jinħażen l-isptar jew fi klinika.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li hemm fuq il-kartuna u l-fuljett wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi frigg (2 °C-8 °C). Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Sarclisa

- Is-sustanza attiva ta' Sarclisa hija isatuximab.
- mL wiehed ta' konċentrat fih 20 mg ta' isatuximab.
- Kull kunjett ta' konċentrat fih jew 100 mg ta' isatuximab f'5 mL ta' konċentrat jew 500 mg ta' isatuximab fi 25 mL ta' konċentrat.
- Is-sustanzi l-oħra (eċċipjenti) huma sucrose, histidine hydrochloride monohydrate, histidine, polysorbate 80, u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Sarclisa u l-kontenut tal-pakkett

Sarclisa huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Huwa likwidu bla kulur sa kemxejn isfar, essenzjalment bla frak li jidher. Sarclisa jiġi fornut bhala pakkett tal-kartun li fih kunjett 1 jew 3 kunjetti.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Nederland

Sanofi B.V.

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f' .

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u trattamenti.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Il-kunjetti ta' SARCLISA qegħdin biex jintużaw darba biss. Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi ppreparata f'kundizzjonijiet aseptiċi, u mogħtija minn professjonist tal-kura tas-saħħa f'ambjent fejn huma disponibbli l-faċilitajiet ta' risuxxittazzjoni.

Preparazzjoni u għoti ta' SARCLISA

- Ikkalkula d-doża (mg) meħtieġa tal-konċentrat ta' SARCLISA, u ddetermina n-numru ta' kunjetti meħtieġa għal doża ta' 10 mg/kg, abbażi tal-piż tal-pazjent. Jista' jkun meħtieġ aktar minn kunjett wieħed.
- Ifli l-konċentrat ta' SARCLISA qabel id-dilwizzjoni biex taċċerta ruħek li ma fihx fraq u li ma tilifx il-kulur.
- Nehħi l-volum ta' diluent ekwivalenti għall-volum meħtieġ tal-konċentrat ta' SARCLISA minn borża ta' dilwent ta' 250 mL ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' 5% glucose.
- Iġbed il-volum xieraq tal-konċentrat ta' SARCLISA mill-kunjett ta' SARCLISA u ddilwih fil-borża tal-infużjoni ta' 250 mL b'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' sodium chloride għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' 5% glucose.
- Il-borża tal-infużjoni għandha tkun magħmula minn polyolefins (PO), polyethylene (PE), polypropylene (PP), polyvinyl chloride (PVC) b'di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) jew ethyl vinyl acetate (EVA).
- Aqleb il-borża tal-infużjoni ta' taħt fuq biex tomogēnizza s-soluzzjoni ddilwita. Thawwadhiex.
- Għati s-soluzzjoni tal-infużjoni ġol-vini bl-użu ta' sett tal-infużjoni b'pajp irqiq (tal-PE, PVC b'DEHP jew mingħajru, polybutadiene (PBD) jew polyurethane (PU)) f'filtru fil-pajp irqiq ta' 0.22 mikron (polyethersulfone (PES), polysulfone jew nylon).
- Agħti s-soluzzjoni għall-infużjoni għal perjodu ta' żmien li se jiddependi mir-rata tal-infużjoni (ara s-sezzjoni 4.2 tal-SmPC tal-EU).
- Uża s-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata ta' SARCLISA immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel u waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah, u s-soltu ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, ħlief jekk id-dilwizzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u valutati.
- Ma hija meħtieġa l-ebda protezzjoni mid-dawl għall-borża tal-infużjoni li giet ippreparata jekk tkun f'ambjent b'dawl artifiċjali standard.
- Tagħtix infużjoni ta' soluzzjoni ta' SARCLISA fl-istess waqt ma' sustanzi oħra mill-istess pajp irqiq ġol-vini.

Armi l-porzjonijiet kollha tas-soluzzjoni li ma jkunux intużaw. Il-materjali kollha li ġew utilizzati għad-dilwizzjoni u l-għoti għandhom jintremew skont il-proċeduri standard.